

Finska Läkaresällskapets Handlingar

Årg 175 Nr 1, 2015

Tema: Inre medicin

Specialredaktörer: Yrjö T. Kontinen och Dan Nordström

Christer Holmberg: Ledare	2
Daniel Gordin, Markku Saraheimo och Valma Harjutsalo: Behandling och uppföljning av typ 1-diabetes	3
Johan Fagerudd, Milla Rosengård-Bärlund och Johan Eriksson: Behandling och uppföljning av typ 2-diabetes	10
Carol Forsblom och Mathias Stenman: Behandling och uppföljning av metabola syndromet	20
Kaj Metsärinne och Ilkka Tikkanen: Behandling och uppföljning av primär hypertension	26
Minna Kylmälä och Mika Laine: Diagnostik och behandling av stabil angina pectoris, instabil angina och hjärtinfarkt	34
Johan Lassus: Behandling och uppföljning av hjärtsvikt	42
Riitta Lassila: Antitrombotisk behandling och uppföljning av vanliga invärtesmedicinska tillstånd	53
Clas-Göran af Björkesten: Irritabel tarm – patofysiologi, diagnostik och behandling	59
Camilla Schalin-Jäntti: Diagnos och behandling av primär hyperparatyreoidism	68
Leo Niskanen, Heikki Vallela och Tom Pettersson: Osteoporos – frakturer i sköra ben kan förebyggas	73
Juhani Koski, Oliver Michelsson och Dan Nordström: Kortikosteroidinjektioner – när och hur (utan tillgång till ultraljud)?	82
Kim Pettersson-Fernholm och Agneta Ekstrand: Urinvägsinfektioner hos vuxna – ett kroniskt gissel inom öppenvården och långvården	93
Mardy Lindqvist: Intervju med Frej Fyhrquist	99
Ny professor	102
Disputationer	103
Presentation av Runbergspristagaren 2015	107
Styrelsens pris för bästa examensarbete	108
In memoriam	109
Finska Läkaresällskapets årsberättelse för 2014	111
Skattmästarens berättelse för 2014	112
Bibliotekskommitténs berättelse för år 2014	114
Finska Läkaresällskapets stipendieutdelning 2015	115



Redaktion

Huvudredaktör

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

Redaktörer

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

Språkgranskare

Margareta Gustafsson
Tfn 040 584 8634

Finska Läkaresällskapet

Kanslist

Gerd Haglund
PB 82, 00251 Helsingfors
Tfn 09 4776 8090, fax 09 436 2055
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

Ykä är borta

När redaktionen fattade beslutet att det första temanumret 2015 skulle behandla aktuella frågor inom inre medicin, föll det sig naturligt att kontakta den svenskspråkiga professorn i inre medicin, Yrjö Konttinen, alltid "Ykä" för mig. Han tog sig entusiastiskt an uppgiften och han hade många fina idéer om skribenter, ämnen och hur han ville att texterna skulle vinklas. Som den lärare han var ville han att artiklarna skulle illustreras av patient-exempel för att göra texterna mera levande och praktiska. När bidragen kom in vid årsskiftet var de som väntat intressanta och jag hade daglig kontakt med Ykä för att diskutera hur numret skulle utformas. Det var därför en chock för mig när sorgebudet kom den 10 december 2014. Två dagar tidigare var Ykä full av liv Men så lite vet man.

Jag kände Ykä sedan hans doktorandtid och minns hur jag tack vare honom fick Sjögrens syndrom inpräntat i mig. Under åren har jag följt hans forskarkarriär. I många år publicerade han artiklar tillsammans med min studiekamrat Seppo Santavirta, som även han gick bort alltför tidigt. Ykäs produktivitet var stor ända från början och man frågade sig ibland om kvaliteten blev lidande på bekostnad av kvantiteten. Men Ykä hade en enorm kapacitet och ett väldigt brett register samt många nationella och internationella kontakter. Han har skolat otaliga fina forskare och gjort sin grupp verkligt internationell, vilket bl.a. illustreras av bilden här invid. Man ser hans glada inspirerande uppsyn, och de unga utländska forskarna verkar stortrivas.

På sidan 109 berättar kollegerna Dan Nordström, Tom Pettersson, Peter Maury och Claes Friman om Ykäs karriär och forskning.

Själv har jag beundrat Ykäs glada och alltid lika entusiastiska karaktär vad än det gällt; hans forskning, hans undervisning, hans utländska



Yrjö Konttinen med utländska doktorander.

kontakter via videokonferenser – allt hann han med och med samma lugna, glada stil. En beundransvärd forskare med enorm kapacitet, en positiv och pålitlig människa. Jag har talat med två av hans doktorander, den ena från Portugal och den andra från Finland. De hade upplevt Ykä som en kunnig, varm och pålitlig person som alltid hade tid för dem. Han var krävande, men på ett konstruktivt sätt som gjorde att doktoranderna kände sig trygga i sina projekt. De var stolta över att höra till hans grupp. När jag bad dem karaktärisera honom sade den ena "intelligent och klok", den andra "optimistisk, uppskattad och vidsynt".

En fin forskare har gått bort allt för tidigt. Tillsammans med Dan Nordström har redaktionen slutfört temanumret om inre medicin. Vi vill tacka alla skribenter för deras bidrag och hoppas att ni läsare lär er något nytt om de senaste landvinningarna inom området. Numret är tillägnat den bortgångne ledamoten Yrjö Konttinen.

Christer Holmberg

Behandling och uppföljning av typ 1-diabetes

DANIEL GORDIN, MARKKU SARAHEIMO OCH VALMA HARJUTSALO

Incidensen för typ 1-diabetes är hög i Finland men ökningen ser nu ut att avta. Framsteg inom sjukdomens patofysiologi har gett hopp om att vi i framtiden ska kunna hindra sjukdomen att bryta ut hos en del riskindivider. Stommen för behandling av typ 1-diabetiker ligger i multipla dagliga insulininjektioner eller insulinpumpbehandling. Förutom insulinbehandling bör övriga riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdomar såsom kost, hypertoni, dyslipidemi och rökning beaktas noggrant och behandlas intensivt. Nya behandlingsformer, såsom insulinanaloger, orala antidiabetika och artificiell bukspottkörtel hägrar, även om mycket arbete kvarstår.

Typ 1-diabetes är en autoimmun sjukdom som bryter ut som ett resultat av en kaskad av biologiska händelser. Dessa leder slutligen till att de insulinproducerande betacellerna (β -cellerna) i bukspottkörteln förstörs (1–3). Tidigare talade man om barn- och ungdomsdiabetes eller juvenil diabetes, men senare har studier visat att sjukdomsdebuten inte är begränsad till barndomen (4). Den insjuknade är i omedelbart behov av exogent insulin, ett behov som fortsätter livet ut. I denna översiktsartikel beskriver vi epidemiologi, patofysiologi, behandlingsformer (inkluderande patientfall) och uppföljning samt framtidsutsikter inom området typ 1-diabetes.

SKRIBENTERNA

Daniel Gordin är docent i experimentell inre medicin och läkare under specialistutbildning vid HUCS, Nefrologiska kliniken. Hans forskning har främst fokuserat på hjärt- och kärlsjukdomar hos typ 1-diabetiker.

Markku Saraheimo, MD, är specialist i inre medicin.

Valma Harjutsalo är docent i epidemiologi. Hennes forskning har fokuserat på epidemiologi vid typ 1-diabetes, bl.a. incidens, mortalitet och familjerisk.

Epidemiologi

I Finland har cirka 50 000 personer typ 1-diabetes, vilket är omkring 15 procent av alla diabetiker i landet. Man kan insjukna i typ 1-diabetes i vilken ålder som helst, också om sjukdomen oftast bryter ut innan man fyllt 15 år. I Finland är risken att insjukna störst hos barn i åldrarna 5–14 år, men i många andra länder är den störst hos tonåringar. Flickor och pojkar har en lika stor risk att insjukna i typ 1-diabetes ända fram till tonåren. Därefter är risken större hos pojkar (5, 6).

Incidensen av typ 1-diabetes är högst i världen i Finland (år 2011; 64/100 000 barn) (Figur 1) (7). Ökningen i incidensen av typ 1-diabetes är ett världsomfattande fenomen (8). I Finland har den ökat femfaldigt sedan 1950-talet. Globalt sett har ökningen varit störst i de länder där den från början varit lägst och vice versa. I och med att förändringar i genpoolen inte kan förklara ökningen under en så kort tidsperiod har misstankarna riktats mot miljöfaktorer och livsvanor, och åtminstone en del av riskfaktorerna anses vara globala fenomen. Intressant nog har incidensen avtagit av orsaker man inte känner till i länder eller regioner med tidigare stigande siffror, såsom Finland, Sverige, Norge och Sardinien (7, 9–11).

Patofysiologi

Den klassiska uppfattningen om patogenesen vid typ 1-diabetes bygger på en lång rad händelser av autoimmun natur som slutli-

gen resulterar i att de insulinproducerande β -cellerna i bukspottkörteln förstörs (12). Aktiv forskning kring området har gett skäl att starkt misstänka en infektiös komponent (enterovirus) som sparkar igång en kaskad hos personer med genetisk predisposition (13). Härefter krävs åtminstone en annan exogen faktor (trigger), som eventuellt kan vara dietär, för att starta en autoimmun reaktion som slutligen förstör β -cellerna i bukspottkörteln och sjukdomen bryter ut. Det är möjligt att den autoimmuna reaktionen vidare företräds av en proinflammatorisk metabol serumprofil som är associerad med tarmens mikroflora. Hypotesen medför en lång asymtomatisk preklinisk period, då man med hjälp av en intervention i teorin kunde förhindra att sjukdomen bryter ut. Framtiden får utvisa om en sådan intervention är möjlig. Men positiva om än preliminära resultat angående vaccin mot enterovirus finns redan nu (14).

Behandling av typ 1-diabetes

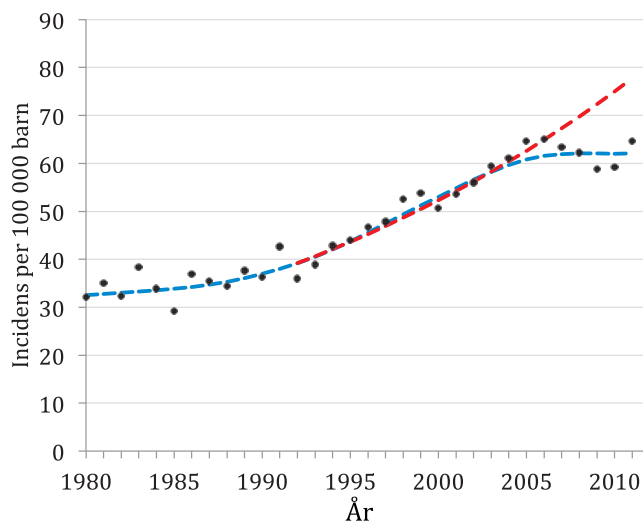
Upptäckten av insulin gav patienter med typ 1-diabetes möjlighet att överleva. Problemen kring sjukdomen visade sig emellertid snabbt vara allt annat än lösta. Den komplicerade metabola balansen, som hos dessa patienter är rubbad, var trots insulinet mycket svår att återställa med kroniska diabeteskomplikationer som följd. I dagens läge fokuseras målen för diabetesvården redan vid sjukdomsdebuten starkt mot att förebygga kroniska komplikationer, såsom diabetisk nefropati, neuropati, och retinopati samt hjärt- och kärlsjukdomar. De tre förstnämnda (nefropati, neuropati, retinopati) kallas med ett gemensamt begrepp för mikrovaskulära och

de sistnämnda (hjärt- och kärlsjukdomar) för makrovaskulära komplikationer.

Banbrytande studier från de nordiska länderna i slutet av 1980-talet visade att en strikt glukoskontroll minskar risken för att utveckla mikrovaskulära komplikationer, nämligen diabetisk retinopati och nefropati (15, 16). Kort därefter publicerades resultat från en studie med över 1 400 typ 1-diabetiker. Den visade att intensiv insulinbehandling med multipla dagliga insulininjektioner (flerdosbehandling) alternativt behandling med insulinpump ledde till god glukoskontroll jämfört med den dåvarande insulinbehandlingen med två dagliga injektioner (17). Den förbättrade glukoskontrollen medförde över 50 procent lägre risk att utveckla nefropati och lade grunden till den insulinbehandling som är etablerad behandling än idag. Förekomsten av diabetisk njursjukdom ökar risken för en tidig död mångfaldigt hos patienter med typ 1-diabetes och kan därmed anses starkt påverka prognosen hos dessa patienter (18). Förutom insulinbehandling rekommenderas det att övriga riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdomar såsom kost, hypertoni, dyslipidemi och rökning beaktas noggrant och behandlas intensivt hos typ 1-diabetiker (19).

Insulinbehandling

Efter sjukdomsdebuten har en del av patienterna fortgående marginell endogen insulinutsöndring. Denna utsöndring är viktig i och med att patienterna är mindre utsatta för den fruktade komplikationen av insulinbehandling, nämligen hypoglykemi (lågt blodsocker) (20). Insulinutsöndringen kan uppskattas genom att man mäter C-peptid, ett förstadium till insulin som utsöndras av β -cellerna.



Figur 1. Utveckling av incidensen för typ 1-diabetes hos barn under 15 i Finland 1980–2011.

• Observerad incidens
 --- Estimerad incidens
 --- Estimerad incidens

på grundval av ökning sedan 1992

Tabell I. Lång-, kort- och direktverkande insulinanaloger (ersätts till 100 procent av FPA).

Typ av insulin	Molekyl	Handelsnamn®	Tid till insättande effekt (minuter)	Tid till avslutad effekt (timmar)
Långverkande				
	Glargininsulin	Lantus	60–120	22–24
	Detemirinsulin	Levemir	60–120	12–20 (–24)
	Humaninsulin	Protaphane	60–120	8–16
Kortverkande*				
	Humaninsulin	Actrapid	30–60	4–6 (–8)
Direktverkande				
	Aspartinsulin	Novorapid	15	2–3 (–4)
	Lisproinsulin	Humalog	15	2–3 (–4)
	Glulisininsulin	Apidra	15	2–3 (–4)

Verkningstiderna är alltid individuella och därmed estimerade i tabellen.

* Kortverkande insulin används allt mindre på grund av dess långa verkningsstid som måltidsinsulin.

För tillfället pågår flera studier som söker svar på frågan om immunterapier kan förhindra förstörelsen av de kvarvarande β -cellerna i ett tidigt skede av sjukdomen (21).

Själv insulinbehandlingen verkställs antingen genom multipla dagliga insulininjektioner eller genom behandling med insulinpump. Med båda metoderna försöker man efterlikna den endogena insulininsöndringen hos icke-diabetiker. Multipla dagliga insulininjektioner består i praktiken av en långverkande insulinanalog med uppgift att täcka kroppens basala insulinbehov samt en direktverkande insulinanalog vid måltider med dosen beräknad enligt måltidens kolhydratinnehåll (Tabell I). Det senaste decenniet har antalet patienter med insulinpumpbehandling ökat markant. Studier har visat att glukoskontrollen hos patienter med insulinpumpbehandling är bättre än hos patienter med multipla dagliga insulininjektioner (22). Det är trots allt fortfarande oklart om pumpbehandling är till fördel för typ 1-diabetiker genom att förhindra kroniska diabeteskomplikationer (23). För att minska svårbemästrad hyperglykemi på morgonen, stora svängningar i den dagliga glukoskontrollen och hypoglykemier har det hävdats att 15–20 procent av (de vuxna) typ 1-diabetikerna skulle behöva insulinpumpbehandling (23). I Sverige och Norge har detta mål uppnåtts men Finland ligger tyvärr långt efter.

Förutom framstegen med insulinpreparat och administrationssätt har det tagits fram kontinuerlig subkutan glukosmätning

(CSGM), som har visat sig minska den tid som patienter drabbas för hypoglykemier (24). Kontinuerlig glukosmätning rekommenderas till patienter med dålig glukoskontroll och återkommande hypoglykemier och till patienter som är väl motiverade att ta hand om sin sjukdom.

Under årtionden har forskning pågått i syfte att sluta cirkeln (closed-loop), med andra ord att frekventa glukosmätningar sker med sensorer som automatiskt och med precision styr infusionshastigheten från en bärbar insulinpump (25). I dagens läge handlar det om två olika apparater men studier pågår för att integrera dessa i samma apparat. Denna apparat har använts av ett litet antal patienter i ett par år, men den är ett lovande alternativ för betydligt fler typ 1-diabetiker i framtiden.

Tabell II. Mål för behandling av typ 1-diabetiker.

1. Optimera sockerbalansen, $HbA_{1c} < 53 \text{ mmol/mol}$ ($< 7 \%$).
2. Rekommendera energianpassad, hälsosam, allsidig kost med låg salthalt.
3. Målsättningen för blodtrycket är under $140/80 \text{ mmHg}$ ($< 130/80 \text{ mmHg}$ hos patienter med diabetesnefropati).
4. Inkludera renin-angiotensinsystemet (ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockare) i behandlingen om det är möjligt.
5. Avråd patienten från att röka.
6. Behandla eventuell dyslipidemi med statiner. Målsättningen för LDL-kolesterol är $< 2,5 \text{ mmol/l}$ ($< 1,8 \text{ mmol/l}$ om patienten även insjuknat i makrovaskulära komplikationer).

Övrig behandling

Det finns en uppenbar brist på koststudier bland personer med typ 1-diabetes. I det stora hela motsvarar kostrekommendationerna för typ 1-diabetiker rekommendationerna för befolkningen i stort. Den är energianpassad till den enskilda individens behov och måltiderna är fördelade över hela dagen (Tabell II) (19). Kosten är rik på "långsamma" kolhydrater men fattig på "snabba" kolhydrater. Bland fettrika livsmedel rekommenderas omättade fetter framför mättade. Än så länge har intaget av fetter och proteiner, som höjer blodsockret först flera timmar efter måltiden, inte uppmärksamats i tillräckligt hög grad. Vidare bör saltintaget vara lågt, det vill säga under 5g/dygn. Alkoholbruket rekommenderas att vara på sin höjd måttligt och en typ 1-diabetiker ska absolut inte röka. Intensifierad kostbehandling sänker HbA1c med en procentenhet hos typ 1-diabetiker (26).

Typ 1-diabetiker rekommenderas att motionera på samma sätt som befolkningen i allmänhet (27). Insulindoserna måste anpassas efter intensitet och längd vid motion för att förebygga hypoglykemier. Det bör dock noteras att insulinbehovet kan stiga innan det markant minskar under och genast efter intensiv fysisk ansträngning. Det är viktigt att förstå att behandlingen vid typ 1-diabetes handlar om att kombinera kost, motion och insulin, och det har visat sig att vara ytterst utmanande.

Hos typ 1-diabetiker är det speciellt viktigt att identifiera existerande hypertoni och behandla den väl (Tabell II) (19). Om medicinering inleds bör den inkludera en ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare. De minskar risken för hjärt- och blodkärslsjukdomar effektivare än till exempel betablockerare (28). Om patienten uppvisar tecken på diabetesnefropati är även ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare primära preparat genom att de minskar albuminutsöndringen i urinen (29).

Patienter med en välkontrollerad typ 1-diabetes har sällan grav dyslipidemi. Om en typ 1-diabetiker insjuknar i diabetesnefropati förändras ofta lipidprofilen och blir aterogen och bör därför behandlas noggrant (Tabell II) (19). Det är dock viktigt att notera att dessa rekommendationer inte baserar sig på studier på typ 1-diabetiker utan på typ 2-diabetiker och i första hand på allmänna befolkningsbaserade studier.

Efter de något nedslående resultaten från transplantation av langerhanska öar hos typ 1-diabetiker (30) har transplantation av buk-

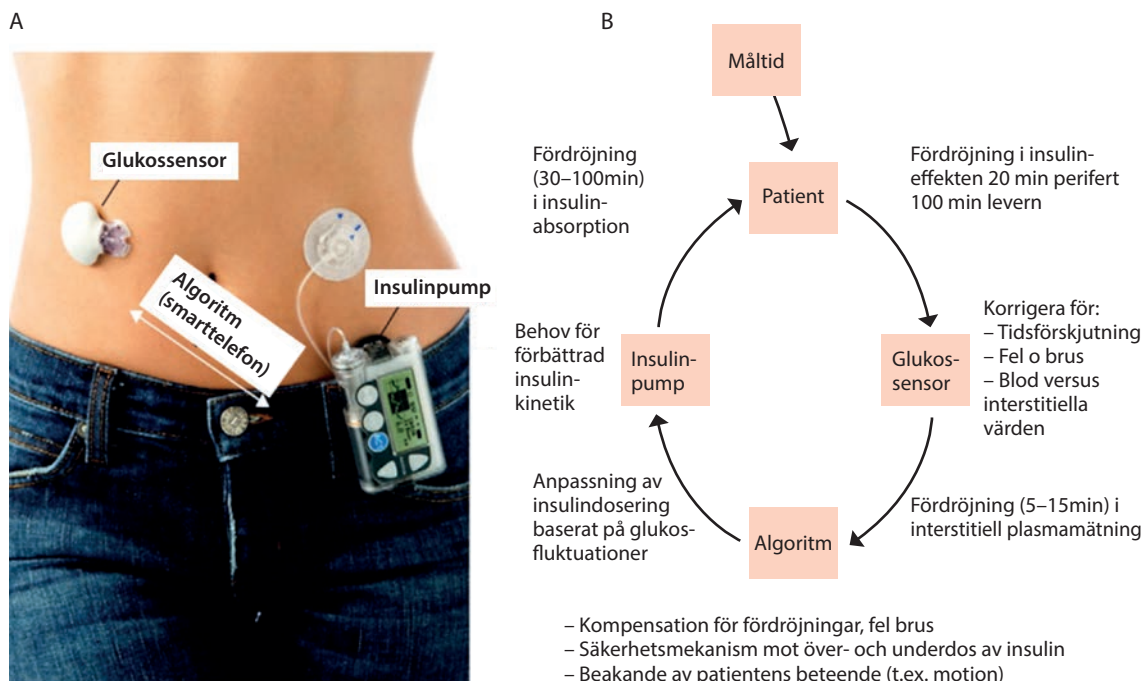
spottkörteln etablerats som behandlingsform, för en utvald grupp patienter. Den första bukspottkörteltransplantation genomfördes i USA så tidigt som 1966 (31). Utvecklingen av operationsmetoder och nya immunhämmande läkemedel samt selektionen av patienter har förbättrat prognosen betydligt (32, 33). De gynnsamma effekter som påvisats med välfungerande transplantat är förbättring av diabetesneuropati, diabetesretinopati och rentav en tillbakagång av histopatologiska förändringar i njuren vid nefropati (34). Det är dock viktigt att komma ihåg att det är fråga om en omfattande operation med betydande risker för komplikationer vid livslång immunhämmande behandling. Detta framhäver betydelsen av patientselektion. Detaljerade kriterier för denna behandlingsform beskrivs i nummer 2/2014 av Handlingarna (35). I Finland har man hittills utfört 41 pankreastransplantationer i samband med njurtransplantationer och resultaten har varit goda.

Uppföljning

En typ 1-diabetiker bör följas upp av en endokrinolog, diabetolog eller en läkare som är väl insatt i typ 1-diabetes. Det är väldigt utmanande för en icke-invigd läkare att behärska detta komplicerade område. Enligt rekommendationerna för god medicinsk praxis bör en typ 1-diabetiker följas upp med tre till sex månaders mellanrum beroende på den kliniska situationen (19). Detta är inte alltid verklighet i Finland. Vid varje besök ska patienten undersökas kliniskt (speciellt fötterna vid fotproblematik i anamnesen) samt patienternas bokföring på blodsockermätningar och insulindoser läsas igenom. Dessutom bör blodtrycket mätas (sittande och stående för att upptäcka ortostatism) samt eventuella symtomatiska och asymtomatiska hypoglykemiepisoder diskuteras. Härutöver bör patientens ögonbotten fotograferas årligen för att möjliggöra behandling och därmed förhindra långt gången diabetesretinopati. Likaså rekommenderas det att man undersöker albuminutsöndring i urinen (natturinprov eller albumin/kreatininkvot i ett normalt urinprov) och kolesterolvärden årligen. Frekvens och omfattning av undersökningarna intensifieras enligt patientens kliniska situation.

Framtidsutsikter inom behandling av typ 1-diabetes

Trots framsteg med ett flertal insulinpreparat är behovet av nya insulinanaloger med mång-



Figur 2. Det slutna systemet (artificiell bukspottkörtel) som behandlingsform vid typ 1-diabetes. (A) Prototyp av det slutna systemet (B). Bilden visar komponenterna i det slutna systemet. Tre potentiella faser för fördröjningar i systemet: i) glukosmätning i interstitiell vätska, ii) insulinabsorption, iii) insulineffekt i perifer vävnad och lever (3).

sidigare egenskaper uppenbar. Som exempel kan vi nämna det ultralångverkande insulinet degludec som i preliminära studier visat sig förbättra sockerbalansen och minska risken för nattlig hypoglykemi (36). Vidare finns det ett behov av ultradirektverkande insulin. Det skulle vara av vikt både vid behandling med multipla dagliga insulininjektioner och vid behandling med insulinpump (37).

Även om det inte är någon ny idé finns det hopp om perorala antidiabetika för typ 1-diabetiker. De för typ 2-diabetiker utvecklade inkretinläkemedel har visat preliminära positiva resultat vid sidan om insulinbehandling för postprandiell (efter måltid) hyperglykemi hos typ 1-diabetiker (38). Likaså visade en nyligen publicerad pilotstudie att typ 1-diabetiker som behandlades med icke-insulinberoende SGLT2-hämmare (sodium-glucose cotransporter 2) förutom med insulin uppvisade en gynnsammare glukoskontroll jämfört med de som endast behandlades med insulin (39). Randomiserade kontrollerade studier kring dessa preparat är under planering.

Forskningen kring kombinerade glukossensorer och insulinpumpar (den slutna cirkeln) är extra aktiv. Målsättningen har varit att kombinera de två apparaterna med hjälp av en

matematisk algoritm, dvs. ett integrerat slutet system eller en så kallad artificiell bukspottkörtel (Figur 2). Algoritmen kan drivas av en smarttelefon och dess uppgift är att med hjälp av kontinuerliga glukosmätningar uppskatta kommande förändringar i sockerhalten hos patienten och således optimera insulininfusionshastigheten (40). Forskare har fört vidare tanken att med hjälp av en algoritm infundera både insulin och glukagon (bionisk artificiell pancreas) för att förbättra glukoskontrollen utan att öka risken för hypoglykemier (41). Resultaten har varit lovande och apparaterna har visat sig vara bättre och säkrare än de tidigare insulinpumparna.

Avslutningsvis kan det konstateras att det återstår mycket arbete kring nya behandlingsformer för patienter med typ 1-diabetes, men framtiden ser ljus ut.

Patientfall

En 25 år gammal patient med insulinpump kommer på ett vanligt mottagningsbesök på diabetespolikliniken. Patienten insjuknade i diabetes för arton år sedan och har utvecklat retinopati, men inga andra komplikationer. Personen har behandlats med insulinpump i

tre år och hela den tiden har HbA_{1c} varit kring 7 procent. Två svåra hypoglykemier nattetid har förekommit de tre senaste månaderna. Båda hypoglykemierna kom utan någon förklaring och ledde till nattlig hemipares i höger kroppshalva. Hypoglykemianfallen sköttes hemma och hemiparesen reagerade snabbt på en glukagoninjektion och mat efter uppvaknandet.

Anamnesen gav ingen information om orsaken till de hypoglykemiska anfallen (fysisk aktivitet, alkohol eller modediet) och neurologen kunde inte heller ge någon förklaring till varför hemipares båda gångerna drabbade den högra kroppshalvan. EEG kollades och den var helt normal. Men när egenkontrollerna av blodsockret kollades i glukosmätarens minne visade det sig direkt att patienten varje vecka hade haft 3–5 värden under 3 mmol/l. Det hade lett till bortfall av typiska insulinkänningar. Samtidigt var risken för att drabbas av svårt insulinkoma markant förhöjd, 5–6 gånger så stor som för patienter som inte har förlorat känningarna.

Patienten använde stora doser basalinsulin nattetid klockan 3–6 på morgonen till följd av gryningsfenomenet. Därför reducerades basalinsulinet först med 15 % och sedan ytterligare med 15 %, och de nattliga hypoglykemierna försvann.

Långt senare berättade patienten för sin diabetessköterska att han hade gjort en liten ändring i kosten som enligt honom själv inte borde ha påverkat blodsockret särskilt mycket. Han hade inte minskat brödontaget på dagen eller kvällen och inte heller fettintaget. Däremot hade han tänkt att han inte behöver lika mycket protein längre som i tonåren när han hade sportat mycket. Han hade minskat proteinintaget vid frukost och lunch och på kvällen måttligt, men inte varje dag eller varje kväll. De dagar när proteinhalten i kosten var lägre hade han ställt om kvällsmålet från 2–3 brödbitar med ost och skinka plus yoghurt till 2–3 brödbitar och lite grönsaker på brödet.

Det här var sannolikt åtminstone en delorsak till de ökade hypoglykemierna och de extra svåra hypoglykemierna nattetid klockan 3–7 på morgon. Enligt amerikanska studier kommer 15 % av den dagliga glukosmängden från protein, dvs. från glukoneogenes i levern. Proteinet och dess specifika aminosyror är basen för den sockerproduktion som får sockret att stiga 3–5 timmar efter maten. Den här ökningen spelar en roll om man minskar eller ökar proteinintaget kraftigt, och kanske en ännu större roll om effekten återspeglas i ett nattligt behov av basalinsulin.

I Finland räknar vi bara ut kolhydraterna, men i Sverige och Tyskland kan kalkylatorerna ta hänsyn till fett och protein i kosten.

Daniel Gordin

daniel.gordin@helsinki.fi

Markku Saraheimo

markku.saraheimo@helsinki.fi

Valma Harjutsalo

valma.harjutsalo@helsinki.fi

Bindningar:

Daniel Gordin: Inga bindningar

Valma Harjutsalo: Inga bindningar

Referenser

1. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature* 2010;464:1293–300.
2. Todd JA. Etiology of type 1 diabetes. *Immunity* 2010;32:457–467.
3. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014;383:69–82.
4. Leslie RD. Predicting adult-onset autoimmune diabetes: clarity from complexity. *Diabetes* 2010;59:330–331.
5. Harjutsalo V, Sjöberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet* 2008;371:1777–82.
6. Lammi N, Taskinen O, Moltchanova E, Notkola IL, Eriksson JG, Tuomilehto J, Karvonen M. A high incidence of type 1 diabetes and an alarming increase in the incidence of type 2 diabetes among young adults in Finland between 1992 and 1996. *Diabetologia* 2007;50:1393–400.
7. Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop P-H. Incidence of Type 1 Diabetes in Finland. *JAMA* 2013;310:427–428.
8. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care* 2000;23:1516–26.
9. Skrivarhaug T, Stene LC, Drivvoll AK, Strøm H, Joner G; Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Incidence of type 1 diabetes in Norway among children aged 0–14 years between 1989 and 2012: has the incidence stopped rising? Results from the Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia* 2014;57:57–62.
10. Bruno G, Maule M, Biggeri A, Ledda A, Mannu C, Merletti F, Songini M; Sardinian Group for Diabetes Epidemiology. More than twenty years of registration of type 1 diabetes in Sardinian children: temporal variations of incidence with age, period of diagnosis and year of birth. *Diabetes* 2013;62:3542–6.
11. Berhan Y, Waernbaum I, Lind T, Möllsten A, Dahlquist G; Swedish Childhood Diabetes Study Group. Thirty years of prospective nationwide incidence of childhood type 1 diabetes: the accelerating increase by time tends to level off in Sweden. *Diabetes*. 2011;60:577–581.
12. In't Veld P. Insulinitis in human type 1 diabetes: The quest for an elusive lesion. *Islets* 2011;3:131–138.
13. Knip M, Simell O. Environmental triggers of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a007690.
14. Hyöty H, Knip M. Developing a vaccine for Type 1 diabetes through targeting enteroviral infections. *Expert Rev Vaccines* 2014;13:989–999.
15. Reichard P, Britz A, Cars I, Nilsson BY, Sobocinsky-Olsson B, Rosenqvist U. The Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS): 18 months' results. *Acta Med Scand* 1988;224:115–122.
16. Hanssen KF, Bangstad HJ, Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jørgensen K. Blood glucose control and diabetic microvascular complications: long-term effects of near-normoglycaemia. *Diabet Med* 1992;9:697–705.

17. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977–986.
18. Groop P-H, Thomas MC, Moran JL, Wadén J, Thorn L, Mäkinen V-P, Rosengård-Bärlund M, Saraheimo M, Hietala K, Heikkilä O, Forsblom C, FinnDiane Study Group. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes* 2009;58:1651–58.
19. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Sisätautitiläkkäreiden yhdistyksen ja Diabetesliiton Lääkärineuvoston asettama työryhmä. *Diabetes. Käypä hoito* 12.9.2013.
20. Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2003;26:832–836.
21. Hartemann A, Bensimon G, Payan CA, Jacqueminet S, Bourron O, Nicolas N, Fonfrede M, Rosenzwaig M, Bernard C, Klatzmann D. Low-dose interleukin 2 in patients with type 1 diabetes: a phase 1/2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:295–305.
22. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, Wilson LM, Haberl EB, Brick J, Bass EB, Golden SH. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:336–347.
23. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *Br Med J* 2011;343:3805.
24. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, Clemons R, Fiallo-Scharer R, Fox LA, Gilliam LK, Hirsch IB, Huang ES, Kollman C, Kowalski AJ, Laffel L, Lawrence JM, Lee J, Maura S, O'Grady M, Ruedy KJ, Tansey M, Tsalikian E, Weinzierl S, Wilson DM, Wolpert H, Wysocki T, Xing D. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 59:1464–76.
25. Pickup JC. Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2012;366:1616–24.
26. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, Franz M, Kulkarni K. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care* 2002;25:608–613.
27. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Käypä hoito -johtoryhmän asettama työryhmä. *Liikunta. Käypä hoito* 27.6.2012.
28. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Opail S, Wedel H, Aurup P, Edelman J, Snapinn S; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004–10.
29. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:2285–93.
30. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Alfadhli E, Kneteman NM, Lakey JR, Shapiro AM. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 2005;54:2060–9.
31. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Alotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 1967;61:827–837.
32. White SA, Shaw JA, Sutherland DE. Pancreas transplantation. *Lancet* 2009;373:1808–17.
33. Gruessner RW, Gruessner AC. The current state of pancreas transplantation. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:555–562.
34. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998;339:69–75.
35. Lempinen M, Ekstrand A. Kombinerad pankreas- och njurtransplantation – ett attraktivt alternativ vid typ 1-diabetes och njursvikt. *Finska Läkaresällskapets Handlingar* 2014;174:10–15.
36. Bode BW, Buse JB, Fisher M, Garg SK, Marre M, Merker L, Renard E, Russell-Jones DL, Hansen CT, Rana A, Heller SR; BEGIN® Basal-Bolus Type 1 trial investigators. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN® Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabet Med* 2013;30:1293–7.
37. Pandeyarajan V, Weiss MA. Design of non-standard insulin analogs for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2012;12:697–704.
38. Kielgast U, Holst JJ, Madsbad S. Antidiabetic actions of endogenous and exogenous GLP-1 in type 1 diabetic patients with and without residual beta-cell function. *Diabetes* 2011;60:1599–607.
39. Perkins BA, Cherney DZ, Partridge H, Soleymanlou N, Tschirhart H, Zinman B, Fagan NM, Kaspers S, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and glycemic control in type 1 diabetes: results of an 8-week open-label proof-of-concept trial. *Diabetes Care* 2014;37:1480–3.
40. Kovatchev BP, Renard E, Cobelli C, Zisser HC, Keith-Hynes P, Anderson SM, Brown SA, Chernavsky DR, Breton MD, Mize LB, Farret A, Place J, Bruttomesso D, Del Favero S, Boscarì F, Galasso S, Avogaro A, Magni L, Di Palma F, Toffanin C, Messori M, Dassau E, Doyle FJ 3rd. Safety of outpatient closed-loop control: first randomized crossover trials of a wearable artificial pancreas. *Diabetes Care* 2014;37:1789–96.
41. Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, Magyar KL, McKeon K, Goergen LG, Balliro C, Hillard MA, Nathan DM, Damiano ER. Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:313–25.

Summary

Treatment and follow-up of type 1 diabetes

The incidence of type 1 diabetes in Finland is high, although the increase in cases has now ceased. Recent knowledge of the pathogenesis of type 1 diabetes may in the future provide tools to prevent the disease. Multiple-daily insulin injections and continuous subcutaneous insulin-infusion pumps are the gold standard of its treatment today. In addition to insulin treatment and diet, additional cardiovascular risk factors such as hypertension, dyslipidemia, and smoking should be considered and receive aggressive attention. New therapies such as insulin analogues, oral anti-diabetic medicines, and the artificial pancreas may come into use in the near future.

Behandling och uppföljning av typ 2-diabetes

JOHAN FAGERUDD, MILLA ROSENGÅRD-BÄRLUND, PERTTI EBELING OCH JOHAN ERIKSSON

Syftet med behandlingen av typ 2-diabetes är att eliminera den ökade mortaliteten förknippad med sjukdomen, förhindra diabetesrelaterade komplikationer samt ge patienten ett symptomfritt liv med god livskvalitet (1). Behandlingen är inriktad på att minska den kardiovaskulära risken genom intensiv behandling av hyperglykemi, dyslipidemi och hypertension tillsammans med kontinuerlig fokusering på livsstilsfaktorer. Den moderna behandlingen av hyperglykemi avser att normalisera glukosmetabolismen utan hypoglykemier och utan att förvärra patientens övervikt. Under de senaste åren har läkemedelsarsenalen för typ 2-diabetes utökats, vilket allt oftare möjliggör skraddarsydd behandling av patienten. De nya preparaten är välkomna tillskott, då typ 2-diabetes till sin natur är en progressiv sjukdom.

Allmänna målsättningar vid behandling av typ 2-diabetes

Diabetes är förknippad med en förhöjd risk för bl.a. kardiovaskulära sjukdomar. Effektiv och målinriktad behandling av hela spektret av kardiovaskulära riskfaktorer (hypergly-

kemi, hypertension, dyslipidemi, övervikt/obesitas samt livsstilsfaktorer som ohälsosam kost, fysisk inaktivitet och rökning) hos patienter med typ 2-diabetes minskar risken för hjärt- och kärlsjukdomar samt ökar den förväntade livslängden (2).

Om man separat analyserar interventioner som fokuserar på enskilda riskfaktorer är bilden inte lika klar. Intensiv behandling av hyperglykemi minskar risken för diabetesrelaterade mikrovaskulära komplikationer som diabetesnefropati, retinopati och neuropati (3, 4). Däremot verkar förhållandet mellan glukossänkande behandling och risken för hjärt- och kärlsjukdomar samt förtidig död vara mer komplicerat. Intensiv behandling av hyperglykemi hos patienter med relativt nydiagnostiserad diabetes verkar vara förknippad med gynnsam prognos (5, 6). Äldre patienter med långt gången diabetes verkar däremot inte dra samma nytta av glukossänkande behandling, utan de kan till och med löpa risk för ökad dödlighet som en följd av aggressiv antidiabetisk medicinering (7). Detta kan bero på en ökad risk för hypoglykemier, som i sin tur ökar risken för t.ex. plötslig död bland patienter med existerande hjärtsjukdom. Målen för behandlingen av hyperglykemi är därför mer konservativa än tidigare, med en nivå av glykosylerat hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) under 53 mmol/mol (7 procent) som allmänt behandlingsmål (1). Av största vikt är dock ett individuellt behandlingsmål för varje diabetespatient.

SKRIBENTERNA

Johan Fagerudd är docent i experimentell inre medicin och läkare under specialisering i inre medicin vid HNS/Mejlans sjukhus. Han är ansvarig läkare för Doctagon LiveWell.

Milla Rosengård-Bärlund, MD, är forskare vid Folkhälsans forskningscentrum. Hon är specialist i inre medicin och läkare under specialisering i endokrinologi vid HUCS Gastrocentrum.

Pertti Ebeling är docent och specialist i inre medicin och har specialkompetens i diabetesvård. Han är klinisk lärare vid Helsingfors universitet.

Johan Eriksson är professor i allmänmedicin vid Helsingfors universitet och överläkare vid HNS. Han är specialist i inre medicin och allmänmedicin. Han är programchef vid Folkhälsans forskningscentrum för forskningsprogrammet Folkhälsoforskning och ordförande för läkarrådet inom Diabetesförbundet i Finland.

Behandlingen av dyslipidemi hos patienter med diabetes är inriktad på reduktion av LDL-kolesterolet (Tabell I). I de flesta fall är medicinering nödvändig och statiner är förstahandspreparat. Bevisen för en gynnsam effekt av en sänkning av LDL-kolesterolet är väldokumenterade (8). Däremot verkar medicinska interventioner som höjer HDL-kolesterolet (9), det vill säga fibrater (10), inte spela någon större roll. Behandlingsmålet för blodtryck hos diabetiker är < 140/80 mmHg (Tabell I) eftersom alltför aggressiv blodtrycksbehandling inte visat sig medföra någon nytta, men däremot ökad risk för biverkningar (11).

Medicinsk behandling av hyperglykemi

Behandlingen av hyperglykemi vid typ 2-diabetes har utvecklats snabbt de senaste åren. Den moderna behandlingen syftar till att sänka glukoshalten utan att orsaka patienten viktökning eller hypoglykemier.

De nuvarande antidiabetiska preparaten är schematiskt presenterade i Tabell II (preparat i tablettform) och Tabell III (injektionspreparat). Samtliga preparat har ungefär lika stor effekt på HbA_{1c}, förutom insulinpreparaten vars glukossänkande potential är störst.

Biguanider

Till biguanidgruppen hör *metformin* (500–3000 mg/dygn delat på 1–3 doser), det odiskutabla förstahandspreparatet vid behandling av typ 2-diabetes (Figur 1). Metformin har använts i Finland i över 50 år och är den enda diabetesmedicinen som förknippats med minskad kardiovaskulär mortalitet (6). Dessutom verkar metformin ha en skyddande effekt mot cancer (12).

Metforminets glukossänkande effekt kommer i första hand via förbättrad insulinkänslighet i lever och muskler. Metformin orsakar vanligen inte hypoglykemier och vikteffekten är neutral. Gastrointestinala biverkningar i form av illamående, gasbesvär och diarré är vanliga och hos 10–15 procent av patienterna så pass svåra att behandlingen inte kan fortsättas. De gastrointestinala bieffekterna kan resultera i B₁₂-vitaminbrist, vilket bör observeras speciellt vid behandling av den geriatrika patienten.

Metformin bör inte användas vid svår njursvikt, eftersom preparatet i sin helhet utsöndras i urinen. En sällsynt, men potentiellt livsfarlig biverkning är laktatacidos (13). Risken för laktatacidos är ökad hos patienter med njursvikt som dessutom utsätts för vävnadshypoxi t.ex. i samband med allvarlig stör-

Tabell I: Allmänna behandlingsmål vid typ 2-diabetes (Rekommendation för god medicinsk praxis 2013).

Delområde	Parameter	Behandlingsmål	Att notera
Hyperglykemi	HbA _{1c}	< 53 mmol/mol (7.0%)	Individuella behandlingsmål kan variera (hypoglykemitendens, vikt, ålder, yrke)
	Fastebloodglukos	< 7 mmol/l	
	Glukosnivå efter måltid	< 10 mmol/l	
Lipider	LDL-kolesterol	< 2,5 mmol/l	Primärprevention
		< 1,8 mmol/l	Sekundärprevention, högriskpatient ¹
Blodtryck	Systoliskt	< 140 mmHg	Individuella behandlingsmål kan variera (ålder, komorbiditet)
	Diastoliskt	< 80 mmHg	
Kost	Undvikande av hårda fetter, vitt socker, sädesslag med dåligt näringsvärde, rikligt saltintag och fiberfattig föda		
Viktkontroll	Individuella mål, gärna med sikte på moderat viktnedgång (5 %). Övervägande av obesitaskirurgi (BMI > 35 kg/m ²)		
Motion	Regelbunden motion (lätt/måttligt belastande motion 30–45 minuter minst 3–4 gånger i veckan)		
Rökning	Avvänjning		
Alkohol	Undvikande av rikligt alkoholbruk		

¹Mikroalbuminuri eller andra betydande kardiovaskulära riskfaktorer

ning av de vitala kroppsfunctionerna (septisk infektion, kardiogen chock eller liknande). God klinisk praxis är därför att inte påbörja metformin som ny behandling hos diabetespatienter med måttligt nedsatt njurfunktion (estimerad glomerulär filtrationshastighet eGFR < 45–60 ml/min). En patient som tidigare tolererat metformin väl och som under behandlingen utvecklar måttlig njursvikt (eGFR 30–60 ml/min) bör handläggas individuellt. Behandlingen kan vanligen fortsättas med reducerad dos om patienten responderat bra på behandlingen, inte har hjärtsvikt och är måttlig med alkohol. Metformin bör inte användas hos patienter med svår njursvikt (eGFR < 30 ml/min) och bör sättas ut hos patienter med allvarlig, akut sjukdom som kräver sjukhusvård även om njurfunktionen är normal.

Sulfonylurea (SU) och glinider

Glimepirid (1–6 mg 1 x 1) och *glipizid* (2,5–30 mg/dygn delat på 1–2 doser) är SU-preparat, vars glukossänkande effekt kommer via stimulans av den endogena insulinproduktionen. SU-preparaten, som använts i Finland sedan 1970-talet, har en markant effekt på glukosnivån och effekten är omedelbar. Risken för hypoglykémier är relativt stor, en risk som ökar ytterligare vid njursvikt och hög ålder. SU-preparat bör därför undvikas hos äldre. Dessutom tenderar vikten att öka. På grund av dessa egenskaper har SU en allt mindre roll i behandlingen av hyperglykemi i Finland (Figur 1). I ett globalt perspektiv har SU-preparaten fortfarande en mycket stor roll i behandlingen av typ 2-diabetes.

Repaglinid (0,5–4 mg vid varje huvudmål) representerar glinider, vars verkningsmekanism liknar den för SU. Glinider är kortverkande måltidstabletter, som kan orsaka hypoglykémier, men de är vanligen kortvariga. En fördel med glinider är att de inte ackumuleras vid njursvikt, men behandlingen leder ofta till viktökning. Ett annat problem är att läkemedlet ska tas i samband med samtliga måltider.

Glitazoner

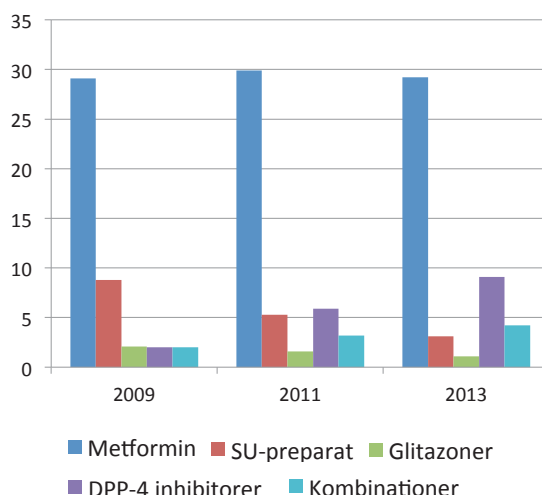
I Finland har glitazoner använts för behandling av hyperglykemi sedan 1990-talet. Glitazoner verkar främst genom att de påverkar insulinkänsligheten i lever, muskler och fettvävnad. De leder ofta till en minskad

grad av fettansamling i levern, vilket ofta förekommer hos typ 2-diabetespatienter med övervikt. Läkemedelsgruppen hade tidigare flera molekyler i kliniskt bruk, men levertoxicitet (troglitazon) och en eventuell ökad risk för kardiovaskulära sjukdomar (rosiglitazon) har lett till att det enda tillgängliga preparatet i dag är *pioglitazon* (15–45 mg 1 x 1).

Glitazonernas glukossänkande effekt kommer ofta långsamt under loppet av 2–6 månader. I första hand sjunker fasteblodglukosen och oftast sjunker även levertransaminasernas (ALAT) nivå som en följd av minskad fetthalt i levern. Glitazonbehandling leder sällan till hypoglykémier, men orsakar ofta viktökning. Vätskeretention med lindrig anemi som följd ses ofta vid glitazonbehandling och läkemedelsgruppen är kontraindicerad vid hjärtsvikt och används ogärna vid svår njursvikt. Glitazoner har associerats med ökad risk för osteoporos främst hos kvinnor. Dessa potentiella biverkningar har gjort att bruket av denna läkemedelsgrupp har minskat (Figur 1).

DPP-4-hämmare (gliptiner)

Vid intag av föda utsöndras bl a inkretinhormonet GLP-1 (glucagon like peptide-1) ur tarmkanalens L-celler. GLP-1 har en mångfacetterad effekt på flera organsystem (Figur 2). Påverkan på glukosmetabolismen



Figur 1. Antal recept på perorala diabetesmediciner per läkare per år i Finland enligt statistik från Folkpensionsanstalten (15). Mellan åren 2009 och 2013 minskade användningen av SU-preparat och glitazoner, medan användningen av DPP-4-hämmare ökade. De mest använda kombinationspreparaten är metformin + DPP-4-hämmare.

syftar till att normalisera blodets glukoshalt. GLP-1 stimulerar biosyntesen av insulin och inhiberar utsöndringen av glukagon, men bara om glukoshalten i blodet är förhöjd. Diabetes karakteriseras av försämrad respons på GLP-1 och andra inkretinhormoner.

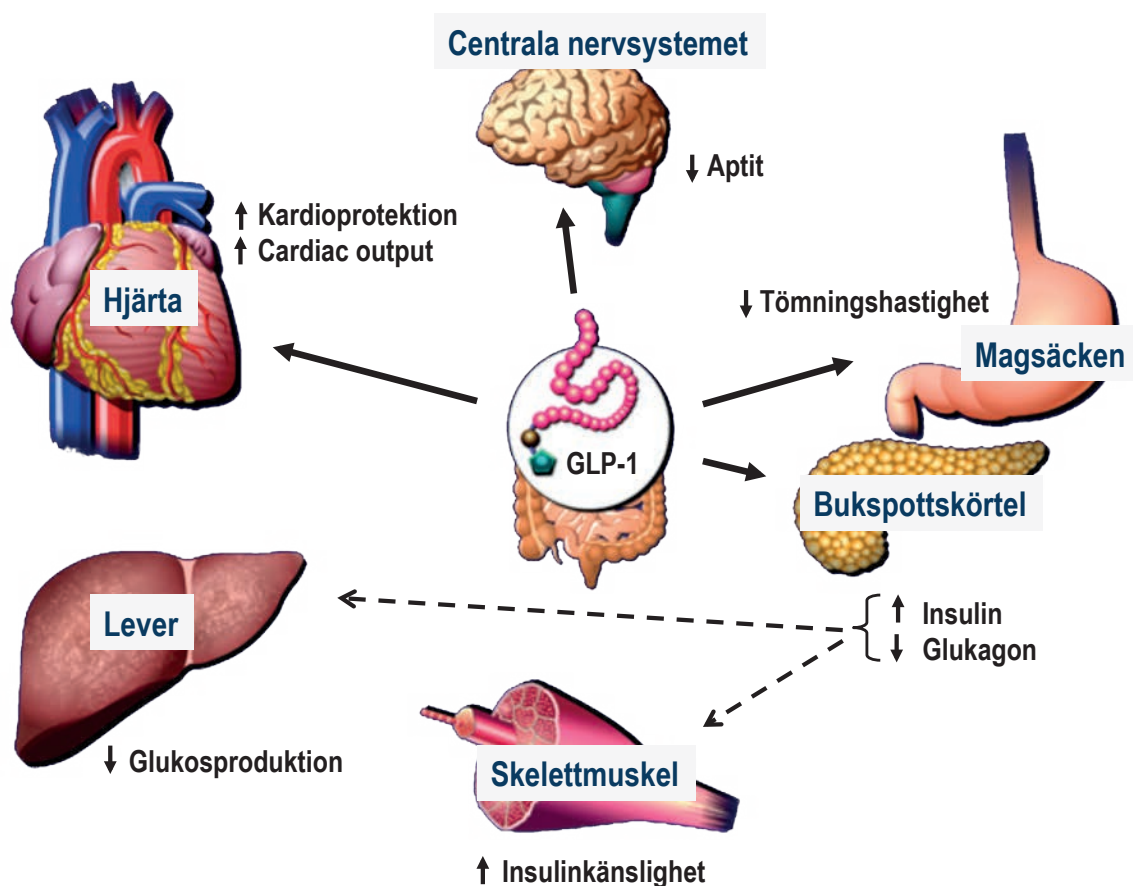
GLP-1 bryts snabbt ner i kroppen av dipeptidylpeptidasenzymet 4 (DPP-4) och lämpar sig därför inte som sådant som antidiabetisk medicin. Däremot finns fem perorala DPP-4-hämmare (gliptiner) tillgängliga i Finland (Tabell II). Som en följd av DPP-4-hämningen förstärks GLP-1 effekten.

Gliptinernas effekt är fysiologisk; de är viktneutrala och orsakar inte hypoglykémier eftersom deras verkan på insulin- och glukagonutsöndringen är markant då glukoshalten i blodet är förhöjd, men avtar då glukoshalten normaliseras. Hypoglykémier kan dock förekomma om gliptiner kombineras med andra preparat med hypoglykemitendens. Effekten på glukosmetabolismen är måttlig. Dosen är vanligen konstant (*sitagliptin* 100 mg 1 x 1, *vildagliptin* 50 mg 1 x 2, *saxagliptin* 5 mg

1 x 1, *linagliptin* 5 mg 1 x 1, *alogliptin* 25 mg 1 x 1), men bör, förutom vid behandling med linagliptin, justeras vid njursvikt. Gliptinerna är väl tolererade med ett biverkningspektrum som i stort är detsamma som hos placebo. På senare tid har en ökad förekomst av hjärtsvikt rapporterats hos patienter behandlade med saxagliptin, men den kliniska betydelsen av fyndet är fortfarande oklar (14).

SGLT2-hämmare

Det senaste tillskottet vid behandling av typ 2-diabetes är SGLT2-inhibitorer. På den finländska marknaden finns *dapagliflozin* (5–10 mg 1 x 1) och *empagliflozin* (10–25 mg 1 x 1). SGLT2-hämmarna inhiberar i första hand natrium-glukoskotransportern 2 (SGLT2) i njurens proximala tubulus. Glukos filtreras fritt i glomerulus, men reabsorberas fullständigt i tubulus så länge glukoshalten i plasma understiger 10 mmol/l. Ett undantag är individer med renal glukosuri, som har glukos i urinen trots normal plasmaglukoshalt.



Figur 2. Inkretinhormonernas påverkan på olika organsystem.

SGLT2-hämmarna orsakar ett tillstånd jämförbart med renal glukosuri. Inhibitionen gör att utsöndringen av glukos i urinen ökar med en viktsänkande effekt som följd. Inhibitionen påverkar inte insulinhalten och orsakar därför inga hypoglykemier. Glukosurin ökar risken för urinvägsinfektioner och svampinfektioner i underlivet och ska inte användas vid njursvikt (Tabell II). Glukosurin kan leda till osmotisk diures och hypovolemi speciellt hos patienter med labil hemodynamik. Till skillnad från övriga perorala diabetespreparat är SGLT2-hämmare inte specialersatta vid behandling av diabetes (december 2014).

GLP-1-analoger

GLP-1-analogerna är alla modifierade GLP-1-molekyler, vilket gör dem resistent för DPP-4-enzymets inhiberande verkan. GLP-1-analogernas verkan är farmakologisk och effekten på inkretinhormonsystemet (Figur 2) mera markant.

GLP-1-analogerna administreras subkutant och orsakar i likhet med gliptiner ingen hypoglykemitendens, eftersom den insulinstimule-

rande effekten bara uppstår i samband med hyperglykemi. Däremot har de en generell viktsänkande effekt på ungefär tre kilo, som dock varierar individuellt: var fjärde patient som påbörjar GLP-1-analog minskar inte i vikt, medan var fjärde går ner betydligt mer än medeltalet. GLP-1-analoger minskar aptiten och påverkar tarmens och magsäckens motilitet, vilket också resulterar i de vanligaste biverkningarna, nämligen illamående och kräkningar. Biverkningarna är vanligen mest markanta i början av behandlingen och ses oftare med kortverkande GLP-1-analoger. Liraglutid doseras en gång dagligen (0,6–1,8 mg/dygn), medan det finns både ett kortverkande (5–10 µg 2 gånger dagligen) och ett ultralångverkande (2 mg 1 x 1/vecka) preparat av exenatid. Då de långverkande GLP-1-analogerna mest sänker fastglukoshalten, har lixisenatid (10–20 µg en gång dagligen) och exenatid (5–10 µg 2 gånger dagligen) en större effekt på glukoshalten efter måltid.

GLP-1-analogerna rekommenderas inte vid svår njursvikt. Det kortverkande preparatet av exenatid kan användas på full dos ner till eGFR > 50 ml/min och på halverad dos vid

Tabell II: Behandling av hyperglykemi – preparat i tablettform.

Preparat	Hypoglykemirisk (+/-)	Vikeffekt ¹ (+/N/-)	Användning vid njursvikt (eGFR ² 60–30/< 30 ml/min)	Möjliga kombinationer	Att notera
Metformin	-	N	±/-	Alla	GI-biverkningar, B12-vitaminbrist
Glimepirid	++	++	-/-	Inte med glinid	Kan orsaka allvarliga hypoglykemier
Glipizid	++	++	-/-	Inte med glinid	Kan orsaka allvarliga hypoglykemier
Repaglinid	+	+	+/-	Inte med sulfonylurea	Tas vid måltider
Pioglitazon	-	++	±/-	Inte med SGLT2-hämmare	Kontraindikation: hjärtsvikt (vätskeretention)
Sitagliptin	-	N	+/ ³	Alla	
Vildagliptin	-	N	+/ ³	Alla	
Saxagliptin	-	N	+/ ^{3,4}	Alla	
Linagliptin	-	N	+/+	Alla	
Alogliptin	-	N	+/ ³	Alla	
Dapagliflozin	-	-	-/-	Inte med pioglitazon	Urinvägs- och underlivsinfektioner.
Empagliflozin	-	-	+ ⁵ /-		Urinvägs- och underlivsinfektioner.

¹Vikeffekt: + ökande, N neutral, - sänkande. ²eGFR: estimerad glomerulär filtrationshastighet. ³Reducerad dos vid njursvikt. ⁴Inte vid dialys. ⁵Rekommenderas ej vid eGFR < 45 ml/min.

eGFR 30–50 ml/min. Liraglutid utsöndras inte via njurarna och kan användas vid medelsvår njursvikt (eGFR > 30 ml/min).

Insulin

Insulinbehandling är fortfarande central i behandlingen av patient med typ 2-diabetes. Hos många patienter med långvarig sjukdom räcker inte tabletternas effekt utan man är tvungen att sätta in insulinbehandling. Typ 2-diabetiker med en sjukdomsbild med drag av typ 1-diabetes (avsaknad av markant övervikt och/eller mätbara glutamatdekarboxylas-antikroppar (GAD)) eller med grav hyperglykemi redan vid diagnos behöver ofta insulinbehandling i ett tidigt skede. Insulinbehandling har den allra största glukossänkande potentialen av de antidiabetiska behandlingsalternativen, men är också förknippad med ofördelaktig viktpåverkan och hypoglykemirisk (Tabell III). Fördelar med insulinbehandling är avsaknaden av läkemedelsinteraktioner och andra biverkningar än de som är direkt relaterade till glukosmetabolismen. Insulinpreparaten kan användas vid alla grader av njursvikt. Insulin är också det enda diabetespreparatet som utan förbehåll kan användas under akut sjukdom som kräver sjukhusvård.

Insulinbehandling kan kombineras med alla andra antidiabetiska preparat. I praktiken

undviker man dock kombinationsbehandling med glitazoner (kraftig viktökning) och preparat med uttalad risk för hypoglykemier. Kombinationsbehandling med metformin är standard, eftersom metformin motverkar insulininducerad viktökning och gör att patienten klarar sig med mindre insulindos. Insulin kan med fördel kombineras med DPP-4-hämmare, SGLT2-hämmare och GLP-1-analoger.

NPH-insulin (t.ex. Protaphane) var tidigare standardpreparat vid behandling av typ 2-diabetes. NPH-insulinet har en verkningsstid på ungefär 16 timmar och den maximala glukossänkande effekten kommer efter cirka 6 timmar. Vid dosering på kvällen infaller den maximala effekten på efternatten, risken för nattliga hypoglykemier är därför reell.

Det har därför funnits ett behov av utveckling av insulinanaloger som har en jämnare och längre och därmed mera fysiologisk effekt på glukosmetabolismen. I dagens läge finns två långverkande insulinanaloger, *glargin* och *detemirinsulin*. I kliniskt bruk har båda preparaten en mindre risk för hypoglykemier än NPH-insulin. De långverkande insulinanalogerna har fått en förstahandsroll i den moderna behandlingen av typ 2-diabetes när insulinbehandling är indicerad. En ny ultralångverkande insulinanalog, *degludecinsulin*, finns redan nu på apoteken, men preparatet

Tabell III: Behandling av hyperglykemi – preparat i injektionsform.

Preparat	Hypoglykemirisk (+/-)	Vikteffekt ¹ (+/N/-)	Bruk vid njursvikt (eGFR ² 60-30/<30 ml/min)	Möjliga kombinationer
GLP-1-analoger				
Liraglutid	-	--	+/-	Alla
Exenatid (x 2/d)	-	--	+ ³ /-	Alla
Exenatid (x 1/v)	-	--	-/-	Alla
Lixisenatid	-	--	+ ³ /-	Alla
Långverkande insulin				
NPH-insulin	++	++	+/+	Alla
Långverkande insulinanaloger				
Detemirinsulin	+	++	+/+	Alla
Glargininsulin	+	++	+/+	Alla
Degludecinsulin ⁴	+-	++	+/+	
Kortverkande insulinanaloger				
Aspartinsulin	++	++	+/+	
Lisproinsulin	++	++	+/+	
Glulisinsulin	++	++	+/+	

¹Vikteffekt: + ökande, N neutral, - sänkande. ²eGFR: estimerad glomerulär filtrationshastighet. ³Reducerad dos vid njursvikt. ⁴Minskad risk för nattliga hypoglykemier; ingen FPA-ersättning (december 2014).

saknar än så länge läkemedelsersättning via FPA. Preparatet har en verkningstid på upp till 40 timmar och risken för speciellt nattliga hypoglykemier verkar vara mindre än med övriga långverkande insuliner och insulinanaloger.

Behandling med multipla insulininjektioner, enligt behandlingen av typ 1-diabetes, har nuförtiden en allt mindre roll vid typ 2-diabetes. Behandlingsformen innebär att en långverkande insulinanalog kombineras med injektioner av kortverkande insulinanaloger (Tabell III) vid huvudmåltiderna. Behandlingen kan ges med separata injektioner, men det finns också kombinationspreparat med ett förhållande mellan snabb- och långverkande insulinanaloger på 30:70 eller 50:50. Jämfört med standardbehandling, en långverkande insulinanalog i kombination med perorala preparat, är multipla insulininjektioner förknippade med viktökning och en ökad risk för hypoglykemier.

Uppföljning av typ 2-diabetespatienten

En patient med typ 2-diabetes bör i allmänhet följas upp med 3–6 månaders mellanrum (1). En del av kontrollerna kan med fördel överföras till en sköterska med specialkompetens på området och en del patienter med lindrig sjukdom klarar sig med kontroller med 6–12 månaders mellanrum. En gång per år bör varje typ 2-diabetespatient få en mera omfattande evaluering.

I samband med varje uppföljningsbesök (vanligen med 3–6 månaders mellanrum) bör man bedöma hur väl patienten har genomfört egenvården. Det är skäl att gå genom patientens egna mätningar av vikt, glukoshalt och blodtryck. Dessutom bör man gärna väga patienten på mottagningen och gå genom hur väl livsstilsbehandlingen (kost, motion) lyckats sedan senaste kontroll. För att livsstilsbehandlingen ska vara effektiv behövs fortgående ansträngningar från patientens sida och uppföljningen syftar här till att identifiera eventuella motivationsproblem och stödja patienten. Man bör mäta HbA_{1c} och samtidigt utvärdera patientens tendens till hypoglykemier. Hos patienter med injektionsbehandling är det bra att inspektera injektionsställena för eventuella förhårdnader och andra hudförändringar. Dessutom bör man ta till vara varje tillfälle att undersöka fötterna på en patient med förhöjd risk för diabetiska fotkomplikationer (tidigare sår el-

ler infektioner, nedsatt känsel, felställningar eller försämrad blodcirkulation i fötterna).

En mera omfattande kontroll görs en gång årligen på en läkarmottagning. De ovan nämnda undersökningarna kompletteras då med monitorering av eventuella njurkomplikationer (plasmanivån av kreatinin, natrium och kalium samt mikroalbuminuri, dvs. ett kvantitativt mått på albuminutsöndringen i urinen). Undersökning av blodbilden hör också till. I den kliniska undersökningen mäts puls och blodtryck gärna i såväl sittande som stående ställning, samtidigt som man undersöker fötterna visavi tecken på sår, förhårdnader, felställningar, nedsatt blodcirkulation (palpation av fötternas pulser) eller perifer neuropati (test med 10 g monofilament, nedsatt vibrationskänslighet eller avsaknad av akillesreflex).

Ytterligare undersökningar görs med 1–3 års mellanrum med grundregeln att avvikande fynd föranleder tätare uppföljning. Till dessa hör ögonbottenundersökning (helst med fotografering av ögonbottenarna), leverns alaninaminotransferas (ALAT) för screening av fettlever, lipider (plasmahalten av total-, HDL-, LDL-kolesterol och triglycerider) samt EKG. Om patientens fysiska prestationsförmåga försämras är det skäl att överväga vidare kardiologiska undersökningar, i första hand i form av ett belastnings-EKG.

Patientfall

Patienten är en 73-årig kvinna, som bor med sin man på ett serviceboende. Patienten är själv i relativt gott skick både fysiskt och psykiskt och rör sig självständigt med rullator även utomhus. Patienten har lidit av övervikt hela sitt vuxna liv och har sedermera utvecklat knäartros, typ 2-diabetes, förhöjt blodtryck, kransartärsjukdom och hjärtsvikt. Dessutom lider patienten av gikt och astma.

Patientens största subjektiva problem är smärtor i vänster knä beroende på svår artros. Smärtorna försämrar livskvaliteten avsevärt trots regelbunden smärtmedicinering. Patienten har remitterats till en ortoped, som bedömt att vänster knä är moget för en knäprotesoperation, men samtidigt ansett ingreppet kontraindicerat p.g.a. patientens övervikt (längd 150 cm, vikt 83 kg, BMI 36,8 kg/m²).

Laboratorieresultat: HbA_{1c} 62 mmol/mol (7,9 %), plasmakreatinin 114 µmol/l. Urin-stix: leukocyter -, protein +++, hb -, nitriter -. Blodglukoshalten på morgonen (fastevärde) 3,3–6,6 mmol/l, före måltiderna 6,2–12,4 mmol/l.

Medicinering: Levemir (detemirinsulin) 60 + 50 IE, Novorapid (aspartinsulin) 20 IE x 2 vid lunch och middag, Furesis 40 mg 3 x 2, Spiresis 25 mg 1/2 x 1, Zanidip 20 mg 1 x 1, Bisoprolol 5 mg 1 x 1, Isangina depot 50 mg 1 + 1/2, Cozaar 100 mg 1 x 1, Norspan 5 µg/24 h 1 x 1.

På din mottagning konstaterar du en mentalt pigg dam som rör sig med rollator. Hon berättar utförligt om besvären i vänster knä och om svårigheterna att gå ner i vikt. Vad gör du?

Patientfall – svar

Du konstaterar att patientens huvudproblem vad gäller diabetesmedicineringen (multipla insulininjektioner) är att den kraftigt motverkar hennes mål att gå ner i vikt samtidigt som den potentiellt utsätter patienten för hypoglykemier. På grundval av det förhöjda kreatininvärdet beräknar du den estimerade glomerulära filtrationen (eGFR = 41 ml/min) och konstaterar att patienten lider av medelsvår njursvikt. Du överväger att avsluta måltidsinsulininjektionerna, men tar dig först en funderare på vilka diabetesmediciner de facto kan användas.

Metformin skulle annars vara ett gott val (motverkar viktökningen orsakad av insulin), men bör inte påbörjas på grund av njursvikten. *Sulfonylurean* och *glinider* är nog inte mycket bättre än måltidsinsulin vad gäller både viktökning och hypoglykemitendens, så du drar ett streck också över dem. *Pioglitazon* kan också leda till markant viktökning tillsammans med insulin och är kontraindicerad vid hjärtsvikt. Däremot verkar en *DPP-4-hämmare* attraktiv: den är viktneutral och kan användas vid njursvikt. Det är kanske i alla fall bäst att undvika saxagliptin, som åtminstone i teorin inte är lämplig p.g.a. patientens hjärtsvikt. Hur vore det med en *SGLT2-hämmare* – de har ju en viktsänkande effekt? Tyvärr är de kontraindicerade vid den här graden av njursvikt. Dessutom har patienten en så pass labil hemodynamik och behandlas med stora doser diuretika att en *SGLT2-hämmare* inte heller är ett gott val. En *GLP-1-analog* verkar däremot mycket lovande, då de alla med undantag av det preparat av exenatid som injiceras en gång per vecka (Bydureon) kan användas hos en patient med medelsvår njursvikt.

Då det hela verkar lite komplext väljer du ännu att konsultera din kollega diabetologen. Du presenterar din syntes ovan, och han

låter faktiskt ganska imponerad. Han rekommenderar att aspartatinsulinet avslutas. Med tanke på att patienten verkligen är motiveerad att gå ner i vikt rekommenderar han en GLP-1-analog. Då patienten tidvis haft låg fasteglukoshalt bör man också minska dosen av långverkande insulin, men det är osannolikt att patienten klarar sig helt utan insulin.

I praktiken: 1. Avsluta aspartatinsulin. 2. Minska detemirinsulindosen till 75 IE 1 x 1 på morgonen (50 procent av den totala dygnsdosen insulin). 3. Påbörja t.ex. liraglutid, inledningsdos 0,6 mg 1 x 1, efter en vecka höjs dosen till 1,2 mg 1 x 1 om patienten mår bra. 4. Fasteglukoshalten bör mätas varje morgon och insulindosen justeras för att nå ett mål på 5–8 mmol/l.

Johan Fagerudd

johan.fagerudd@doctagon.fi

Milla Rosengård-Bärlund

milla.rosengard-barlund@helsinki.fi

Pertti Ebeling

pertti.ebeling@hus.fi

Johan Eriksson

johan.eriksson@helsinki.fi

Bindningar:

Johan Fagerudd:

Föreläsningsarvoden: MSD, GSK, Novartis,

Novo Nordisk, AstraZeneca

Kongressresor: Janssen-Cilag, Sankyo

Pharma, MSD, GSK, Novo Nordisk, Lilly

Aktieinnehav: Doctagon Ab

Milla Rosengård-Bärlund:

Föreläsningsarvoden: Sanofi, Eli Lilly

Kongressresor: Eli Lilly, Novo Nordisk,

Sanofi-Aventis, Boehringer Ingelheim

Pertti Ebeling: Inga bindningar

Johan Eriksson:

Föreläsningsarvoden: MSD, Novo Nordisk,

AstraZeneca, Orion, Takeda, BI, Eli Lilly

Kongressresor: Janssen-Cilag, MSD, GSK,

Novo Nordisk, Takeda

Referenser

1. Diabetes. God medicinsk praxis 12.9.2013. Finländska Läkarföreningen Duodecim, Föreningen för invärtesmedicin i Finland samt Diabetesförbundets läkarråd.
2. Gaede P, Lund-Amdersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580–591.
3. UKPDS Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853.

-
4. ADVANCE Collaborative Study Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers S, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–72.
 5. Holman RR, Sanjoy KP, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes (UKPDS 80). *N Engl J Med* 2008;359:1577–89.
 6. UKPDS Study Group. Effects of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–865.
 7. The ACCORD Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–59.
 8. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials. *Lancet* 2010;376:1670–81.
 9. The HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371:203–212.
 10. The FIELD study investigators: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–1.
 11. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575–85.
 12. Kourelis TV, Siegel RD. Metformin and cancer: new applications for an old drug. *Med Oncol* 2012; 29:1314–27.
 13. Varpula M, Korhonen A-M, Skrifvars M, Peltonen S, Kuitunen A. Käypä hoito ei käy kaikille – metformiini ja maitohapposidoosi. *Duodecim* 2008; 124:1128–32.
 14. Standl E, Erbach M, Schnell O. Dipeptidyl-peptidase-4 inhibition and heart failure: class effect, substance-specific effect, or chance effect? *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2014; 16:353.
 15. http://raportit.kela.fi/ibi_apps/WFServlet http://raportit.kela.fi/ibi_apps/WFServlet

Summary

Treatment and follow-up of type 2 diabetes

Treatment of type 2 diabetes aims at eliminating the disease-specific excess mortality, to prevent diabetic late-complications, and to enable a life free of symptoms and of normal quality. The intervention focuses on lowering of cardiovascular risk by treatment of hyperglycemia, dyslipidemia, and hypertension in addition to continuous modification of life-style factors. Modern treatment of hyperglycaemia lowers blood-glucose level without elevating risk of hypoglycaemia and weight gain. Therapeutic options for type 2 diabetes have recently increased, thereby enabling a higher degree of tailor-made treatment. Novel therapeutic agents are indeed vital, because of type 2 diabetes' progressive nature.

Behandling och uppföljning av metabola syndromet

CAROL FORSBLOM OCH MATHIAS STENMAN

Det metabola syndromet är en samling riskfaktorer (bukfetma, hypertoni, dyslipidemi, hyperglycemi) som är starkt associerat med kardiovaskulär morbiditet och mortalitet. Dessutom ökar det risken att utveckla typ 2-diabetes. Behandlingen av metabolt syndrom inriktar sig på livsstilsintervention med viktminskning som det främsta målet. Detta åstadkoms i första hand med hjälp av olika slags dieter. Motion kan stödja viktminskningen och har positiv inverkan på t.ex. blodtryck och lipider. Rökstopp är viktigt i detta skede. I vissa fall kan läkemedelsbehandling av syndromets olika komponenter (främst hypertension och dyslipidemi) vara nödvändig.

Det moderna samhället med sina ohälsosamma levnadsvanor har medfört en lavinartad ökning av typ 2-diabetes och kardiovaskulära sjukdomar. Många av riskfaktorerna för dessa åkommor är gemensamma, så som störd glukosmetabolism, fetma (framförallt bukfetma), högt blodtryck och blodfettstörningar (höga triglycerider, lågt HDL-kolesterol), och de förekommer ofta samtidigt – ett tillstånd man benämner metabola syndromet (1). Insulinresistens har länge ansetts vara ett centralt fenomen i syndromet och tillståndet har också kallats ”insulinresistenssyndromet” (2). Metabola syndromet har senare blivit det etablerade begreppet.

De senaste åren har flera andra faktorer visat sig vara associerade med syndromet såsom kronisk inflammation (CRP), fettlever och koagulationsstörningar. Eftersom dessa nya komponenter sällan är tillgängliga bygger

de officiella definitionerna på de ursprungliga riskfaktorerna (Tabell I).

Kriterier för metabola syndromet

Kriterierna för metabola syndromet presenteras i detalj i Tabell I. De första officiella kriterierna gavs ut av Världshälsoorganisationen WHO först 1999 (3). Dessa kriterier hade insulinresistens som en central faktor och innehöll även mikroalbuminuri som en av komponenterna. Trots att mikroalbuminuri uppvisade en tydlig kardiovaskulär risk i syndromet (4) utelämnades den i de senare kriterierna. NCEP (National Cholesterol Education Program)-kriterierna gav alla komponenter lika stor vikt medan IDF (International Diabetes Federation) och senare kriterier har midjemåttet som en central komponent (5, 6). Man har dock ännu inte uppnått någon egentlig konsensus eftersom flera olika organisationer har publicerat sina egna kriterier. Det senaste försöket att sammanfatta de tidigare kriterierna är det s.k. Joint statement med midjemåttet som en obligatorisk komponent (7) (Tabell I).

Kriterierna är främst tänkta att användas hos icke-diabetiker, men de har också med framgång använts hos typ 2-diabetiker (4) och typ 1-diabetiker (8) genom att definiera att alla diabetiker uppfyller sockerkriteriet.

Betydelse och följder av metabola syndromet

Mest förknippas syndromet med ökad risk för typ 2-diabetes och kardiovaskulär sjukdom. I Botniastudien undersökte Isomaa et al. me-

SKRIBENTERNA

Carol Forsblom, MK (disputerad), är forskare vid Folkhälsans forskningscentrum. Han verkar som internationell koordinator för studien FinnDiane och har ansvar för ett globalt projekt kring komplikationer vid typ 1-diabetes, InterDiane.

Mathias Stenman, OK, är forskare i oral medicin och inre medicin under ledning av professor Timo Sorsa.

Tabell I. De viktigaste definitionerna av metabola syndromet.

	WHO 1999	NCEP 2001	IDF 2005	Joint statement 2009
Allmänt	Diabetes/ IGT/ insulinresistens + 2 andra	3 av följande	abdominell obesitas + 2 andra	3 av följande
Abdominell obesitas	BMI > 30kg/m ² och/eller WHR M > 90 cm F > 85 cm	Midjemått M > 102 cm F > 88 cm	Midjemått M ≥ 94 cm F ≥ 80 cm	Midjemått M ≥ 102 cm F ≥ 88 cm
Hypertension	≥ 140/≥ 90 mmHg	≥ 130/≥ 85 mmHg	≥ 130/≥ 85 mmHg eller behandling	≥ 130/≥ 85 mmHg eller behandling
HDL-kolesterol	HDL, M < 0,9 mmol/l, F < 1,0 mmol/l och/eller triglycerider ≥ 1,7 mmol/l	M < 1,0 mmol/l F < 1,3 mmol/l	M < 1,03 mmol/l F < 1,29 mmol/l eller behandling	M < 1,0 mmol/l F < 1,3 mmol/l eller behandling
Triglycerider		≥ 1,7 mmol/l	> 1,7 mmol/l eller behandling	≥ 1,7 mmol/l eller behandling
Hyperglykemi (fasteplasma-glukos)	Diabetes/ IGT/ Insulinresistens	≥ 6,1 mmol/l eller diabetes	≥ 5,6 mmol/l eller diabetes	≥ 5,6mmol/l eller behandling
nUAER	20 µg/min			

nUAER = albuminutsöndring i natturinsamling, M = män, F = kvinnor, behandling = innebär behandling med läkemedel, WHR= midja-höftkvot

tabola syndromet både hos typ 2-diabetiker och deras icke-diabetiska släktingar. Hos icke-diabetiker förekom metabola syndromet hos 10 procent av kvinnor och 15 procent av män med normal glukostolerans, medan siffran steg till 42 respektive 64 procent hos personer med nedsatt glukostolerans eller förhöjt fasteglukos. Av typ 2-diabetikerna hade 78 respektive 84 procent metabola syndromet enligt WHO-kriterierna (4).

Metabola syndromet var associerat med en trefalt ökad risk för koronarsjukdom och stroke medan den kardiovaskulära dödligheten var mer än femfalt ökad. Bland de enskilda komponenterna ökade risken mest av mikroalbuminuri (4).

I FinnDiane-studien visade Thorn et al. att 40 procent av kvinnor och 38 procent av män med typ 1-diabetes uppfyllde kriterierna för metabola syndromet (8). Hos typ 1-diabetiker hade förekomsten av diabetisk njursjukdom stor betydelse och av patienter med normal albuminutsöndring hade 28 procent, av patienter med mikroalbuminuri 44 procent, av patienter med makroalbuminuri 62 procent och av patienter med njursvikt 68 procent metabola syndromet. Hos typ 1-diabetiker var metabola syndromet också förknippat med ökad risk för kardiovaskulär sjukdom (9). När man jämförde de olika kriterierna (WHO, NCEP, IDF) uppfyllde 49 procent av typ 1-diabetiker något av kriterierna medan endast 18 procent av patienterna uppfyllde alla tre kriterierna. Följaktligen iden-

tifierar definitionerna på metabola syndromet olika patienter (9).

Hos icke-diabetiker är metabola syndromet inte bara en riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom och död (10) utan den ökar också klart risken för typ 2-diabetes (11).

Syndromet har kritiserats för att inte vara ett syndrom över huvud taget (12). Huvudargumentet har varit att komponenternas gränsvärden inte bygger på fynd från uppföljningsstudier och att gränsvärdena därmed skulle vara slumpmässigt valda. Dessutom har det anförts kritik mot att risken förknippad med syndromet inte överskrider summan av de enskilda komponenternas kardiovaskulära risk. Å andra sidan finns det matematiska modeller som tydligt pekar på att det finns en central komponent som förenar de olika riskfaktorerna (13). Oberoende av kritiken har metabola syndromet en plats som klinisk entitet.

I de följande avsnitten om behandling och uppföljning av metabola syndromet koncentrerar vi oss på behandling av icke diabetiker med metabola syndromet.

Behandling av metabola syndromet

Behandlingen av metabola syndromet bör i första hand basera sig på livsstilsförändring. En diet baserad på fiberrik och fettsnål mat med tonvikt på att undvika mättade fetter

och salt i kombination med motion rekommenderas. Målsättningen är att enligt behov sänka patientenes vikt, blodtryck samt LDL och triglycerider. Regelbunden motion är en essentiell del av vårdplanen. Rökare bör uppmanas att sluta röka.

De flesta patienter kommer dock att behöva medicinering för att uppnå målen. De enskilda sjukdomstillstånd som utgör metabola syndromet behandlas separat med medicinering vid behov.

Diet

Vid behandling av metabola syndromet är kostrekommendationer av största vikt. Målet är att med förbättrade kostvanor uppnå sänkt kroppsvikt och sålunda sänkt blodtryck och förbättrade blodfettsvärden. Speciellt viktigt är det att reducera bukfettet.

Den nuvarande rekommendationen för diet vid viktnedgång bygger på principen att energintaget ska vara mindre än den förbrukade energin. Målet är att uppnå normalvikt, men en realistisk utgångspunkt är att först sikta på en viktnedgång på 5–10 procent av initialvikten. Regelbunden måltidsrytm bestående av fyra huvudmål (morgonmål, lunch, middag och kvällsmål) kompletterade av 1–2 mellanmål enligt behov bör eftersträvas.

- Intaget av fett bör begränsas.
- Man bör äta minst 500 gram grönsaker, frukt och bär per dygn.
- Sockerhaltiga drycker bör undvikas.
- Intaget av alkohol bör begränsas till 1–2 standardglas per dygn.
- Kolhydrater med lågt glykemiskt index förbättrar insulinkänsligheten.
- Fullkornsprodukter såsom fullkornspasta och fullkornsris har relativt lågt glykemiskt index och minskar insulinbehovet efter måltider.

Som alternativ till kaloribegränsning och fettsnål kost har även andra dieter visat sig vara effektiva för viktnedgång. Som exempel kan här nämnas lågkolhydratkost (LCHF, low-carbohydrate high-fat) och den så kallade medelhavskosten som betonar rikligt intag av olivolja och nötter.

År 2013 gav SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering, Sverige) ut rapporten ”Mat vid fetma – En systematisk litteraturoversikt”. SBU finner bland annat att kost med lågt kolhydratinnehåll på kort sikt (sex månader) är mer effektivt för viktnedgång

än en kost med lågt fetthinnehåll (14).

Socialstyrelsen i Sverige godkände 2008 strikt lågkolhydratkost för behandling av övervikt och typ 2-diabetes samt rekommenderar lågkolhydratkost vid typ 2-diabetes sedan 2011. Amerikanska diabetesförbundet ADA (American Diabetes Association) har även godkänt lågkolhydratkost för överviktiga diabetiker.

Lågkolhydratkost har även visat sig ha positiva effekter på såväl kardiovaskulära som metabola riskfaktorer (15, 16). Även om lågkolhydratkost har positiv effekt på kort sikt är det värt att notera att det behövs längre uppföljningstider för att kunna bedöma långtidseffekterna av lågkolhydratkost.

Att hålla sig till medelhavskosten har visat sig vara ett effektivt sätt att uppnå viktnedgång. Utöver detta visar en studie från 2013 att den även förebygger hjärt- och kärlsjukdomar (17).

I en studie från 2008 jämför Shai et.al. kaloribegränsad lågfettkost, medelhavskosten och icke-kaloribegränsad lågkolhydratkost under en tvåårsperiod. Med alla dieter uppnåddes viktnedgång (lågfett -2,9 kg, medelhavskosten -4,4 kg och lågkolhydratkost -4,9 kg) (18).

Avslutningsvis finns det goda skäl att tro att såväl råd om fettsnål kaloribegränsad kost som råd om lågkolhydrat- och medelhavskosten kan leda till goda resultat vid viktnedgång. Studier med längre uppföljningstid behövs för att det ska gå att bedöma långtidseffekterna av lågkolhydratkost. För att uppnå bestående resultat är det viktigt att beakta individens behov och preferenser när man ger råd om kost vid fetma (Tabell II).

Motion

I dagens samhälle har det blivit alltmer allmänt med en stillasittande livsstil med föga fysisk aktivitet. Detta har med största sannolikhet i viss mån bidragit till den pågående fetmaepidemin. En WHO-studie från 2009/2010 visar att finländska 11-åringar motionerar mer än europeiska 11-åringar i snitt medan den totala mängden motion bland finländska 15-åringar hör till den lägsta i Europa. (19) Detta tål att nämnas i detta sammanhang eftersom förebyggande vård alltid är att föredra framför vård av en person som redan insjuknat.

UKK-institutets motionsrekommendationer delar upp motion i grundläggande motion och aktiv motion. I grundläggande motion ingår vardags-, nytto- och aktiv pendling. Per dygn rekommenderas 30 minuter grundläggande

motion, dock ett minimum på 10 minuter. Aktiv motion, t.ex. löpning, cykling, simning, lagsport o.s.v. rekommenderas tre gånger i veckan, 20–60 minuter per träningspass. Flera korta träningspass per vecka är att föredra framför ett längre pass. För att uppnå positiva och bestående resultat är det av yttersta vikt att vårdteamet beaktar patientens individuella behov och ambitionsnivå när motionsprogrammet läggs upp.

Enbart motion räcker inte vid behandling av metabola syndromet, men motion är en viktig del av helheten.

Uppföljning av metabola syndromet

För att undvika de katastrofala följderna av metabola syndromet är uppföljning nödvändig. Tillsammans med läkaren och det övriga vårdteamet gör man upp en behandlingsplan och tidsplan med olika mål.

För livsstilsförändringar sätter man upp individuella mål (här kan man med fördel utnyttja målen i DPS-studien) (20) och följer upp dem. För att förbättra chanserna att lyckas kan man gärna inkludera en dietist, fysioterapeut och en psykolog i behandlings-teamet. Ofta kan man ordna upplysningen i grupp och sedan lägga upp de individuella målen i det mindre teamet. Grupperna har också med framgång använts för att föra in rutiner och social samverkan i motionen. Framför allt i början är det viktigt att de uppsatta målen inte är för orealistiska.

Eventuella delkomponenter av metabola syndromet som redan kräver medicinering (blodfetter, blodtryck) behandlas enligt vedertagna metoder. Rökstopp rekommenderas och kan kräva tätare besök och stödjande medicinering.

Patienten gör sina egna mätningar hemma av vikt och midjemått, och eventuellt av blodtryck och blodsocker, medan man vid sjukvårdsbesöken kan kontrollera blodfetter och blodsocker.

Patientfall

50-årig man som jobbar på kontor och tillbringar största delen av arbetstiden vid datorn utom på rökpauserna. Han spelar badminton en timme i veckan men hinner inte motionera mycket därutöver. Ingen medicinering. Personen använder alkohol på veckosluten och har senast besökt läkare vid en 40-årskontroll.

Kommer till HVC för att han länge varit trött. Status: 175 cm, 98 kg, BMI 32, midjemått 108 cm. Blodtryck 158/92 mmHg.

Vilken utredning görs? Vilka laboratorieprov?

Laboratorieprov: FP-glukos 5,8 mmol/l, HbA1c 5,8 %, LDL-kolesterol 5,5 mmol/l, HDL-kolesterol 0,80 mmol/l, triglycerider 2,2 mmol/l, Hb 142 och EKG (normalt fynd).

Under några veckors uppföljning av blodtrycket verkar det närmast stiga: 162/96 – 160/100 – 158/98

Familjeanamnes: Pappan hade typ 2-diabetes och dog i hjärtinfarkt vid 55 års ålder, mamman har hypertoni.

Patienten har ett metabolt syndrom och har en mycket hög risk att utveckla typ 2-diabetes. Det viktigaste för honom är att få ner vikten och att han motionerar mer. Viktminskningen kan försvåras av att man också försöker få honom att sluta röka. Blodtrycket följs upp, och

Tabell II. Skillnader och likheter mellan olika alternativa dieter vid behandling av metabola syndromet.

Lågfettkost	Medelhavskost	Lågkolhydratkost
kaloribegränsad	ej kaloribegränsad	ej kaloribegränsad
fett minimeras	enkelomättade oljor, t.ex. fisk, olivolja och nötter framhävs	betoning på fettintag, både mättade och omättade naturliga
svaga resultat på lång sikt	resultat både lång- och kortsiktigt	bra kortsiktiga resultat, vetenskapligt belägg för långsiktiga resultat saknas
hälsofrämjande via viktnedgång	minskar kardiovaskulär risk	förbättrade blodfetter, minskar kardiovaskulära riskfaktorer
rekommenderas att undvika sockerhaltiga drycker	rekommenderas att undvika tillsatt socker	socker bör undvikas
1–2 standardglas alkohol per dygn tillåts	1–2 standardglas alkohol per dygn rekommenderas (vin)	1–2 standardglas alkohol per dygn tillåts (ej öl eller sötade drycker)

om det inte sjunker med livsstilsförändringen påbörjas medicinering (ACE-hämmare, angiotensin 2-receptorblockare, Ca-blockerare eller diuretika; Obs! Diuretika ska undvikas om patienten har gikt, vilket ofta förekommer vid metabola syndromet). Man bör undvika beta-blockerare för att de ökar insulinresistensen.

Livsstilsförändringen syftar främst till viktminskning. Patienten träffar en dietist och får individuella råd enligt Tabell II. Patienten fortsätter sedan i en bantningsgrupp som satts upp på HVC. Han siktar också på att motionera minst 30 minuter per dag. En stegmätare är ofta till hjälp.

Carol Forsblom

carol.forsblom@hus.fi

Mathias Stenman

mathias.stenman@fimnet.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Reaven GM. Banting Lecture. 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595–1607.
2. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173–194.
3. World Health Organization: Report of a WHO Consultation, Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Definition, Diagnosis and Diabetes Mellitus and its Complications. Geneva, World Health Organization, 1999.
4. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Lahti K, Nissén M, Taskinen M-R, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683–689.
5. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–97.
6. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059–62.
7. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart J-C, James WPT, Loria CM, Smith Jr, SC. Harmonizing the metabolic syndrome: A Joint Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640–45.
8. Thorn L, Forsblom C, Fagerudd J, Thomas MC, Pettersson-Fernholm K, Saraheimo M, Wadén J, Rönnback M, Rosengård-Bärlund M, af Björkesten C-G, Taskinen M-R, Groop P-H, on behalf of the FinnDiane Study Group. The metabolic syndrome in type 1 diabetes. Association with nephropathy and glycemic control (the FinnDiane Study). *Diabetes Care* 2005;28:2019–24.
9. Thorn L, Forsblom C, Wadén J, Saraheimo M, Tolonen N, Hietala K, Groop P-H, FinnDiane Study Group. The metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease and mortality in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:950–952.
10. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709–16.
11. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23:469–480.
12. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2005;48:1684–99.
13. Pladewall M, Singal B, Williams LK, Brotons C, Guyer H, Sadumi J, Falces C, Serrano-Rios M, Gabriel R, Shaw JE, Zimmet PZ, Haffner S. A single factor underlies the metabolic syndrome. A confirmatory factor analysis. *Diabetes Care* 2006;29:113–122.
14. http://www.sbu.se/upload/Publikationer/Content0/1/Mat_vid_fetma_218-2013_smf.pdf
15. Santos FLI, Esteves SS, da Costa Pereira A, Yancy WS Jr, Nunes JP. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *Obes Rev*. 2012 Nov;13(11):1048–66.
16. Hu T, Mills KT, Yao L, Demanelis K, Eloustaz M, Yancy Jr WS, Kelly TN, He J, Bazzano LA. Effects of Low-Carbohydrate Diets Versus Low-Fat Diets on Metabolic Risk Factors: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Am J Epidemiol*.
17. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279–90.
18. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, Golan R, Fraser D, Bolotin A, Vardi H, Tangi-Rozental O, Zuk-Ramot R, Sarusi B, Brickner MD, Schwartz Z, Sheiner E, Marko R, Katorza E, Thiery J, Fiedler GM, Blüher M, Stumvoll M, Stampfer MJ. Weight Loss with a Low-Carbohydrate, Mediterranean, or Low-Fat Diet. *N Engl J Med* 2008;359:229–241.
19. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/163857/Social-determinants-of-health-and-well-being-among-young-people.pdf?ua=1 (sidan 150).
20. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Aunola S, Cepaitis Z, Moltchanov V, Hakumäki M, Manninen M, Martikkala V, Sundvall J, Uusitupa M, the Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343–50.

Summary

Treatment and follow-up of metabolic syndrome

The metabolic syndrome is a cluster of risk factors (central obesity, hypertension, dyslipidemia, hyperglycaemia) strongly associated with cardiovascular morbidity and mortality. In addition, it elevates risk of development of type 2 diabetes. Treatment of the metabolic syndrome focuses on lifestyle intervention, with weight reduction as the primary target. This is mainly accomplished by different types of diets. Exercise may support the weight reduction and has beneficial effects on blood pressure and lipids. Smoking cessation is important at this stage. In some cases, medical treatment of various components (mainly hypertension and dyslipidemia) may be necessary.

Behandling och uppföljning av primär hypertension

KAJ METSÄRINNE OCH ILKKA TIKKANEN

Primär eller essentiell hypertension är den vanligaste formen av högt blodtryck. Den globala bördan av hypertensionen är enorm, prevalensen i Europa är 44 procent, och det är ingen överraskning att hypertensionen är den viktigaste riskfaktorn för prematur död, mycket viktigare än tobak eller högt kolesterol. Genetiska faktorer medverkar i 30 procent av fallen, och resterande 70 procent har samband med de västerländska levnadsvanorna, som resulterar i obesitas, fysisk inaktivitet och ökat saltintag. Behandlingen av hypertension innefattar alltid icke-farmakologisk behandling och vid behov farmakologisk behandling. Hypertensionsgränsen är blodtrycket $>140/90$ mmHg. Läkemedelsbehandlingen börjar här och syftet med behandlingen är att sänka trycket ner till under $140/90$ mmHg, i vissa fall rentav till $<130/80$ mmHg. Valet av läkemedel styrs av förekomsten av organkomplikationer, tilläggsjukdomar och eventuella biverkningar. Oftast behövs kombinationsbehandling med 2–3 olika läkemedel. De vanligaste kombinationerna innehåller en ACE-hämmare (eller angiotensinreceptorblockerare), en kalciumkanalhämmare och ett diuretikum. Betablockerare används om tilläggsindikation föreligger. Uppföljningen av patienterna sker årligen i primärvården och specialistläkare konsulteras vid behov. Hos enstaka individer kan läkemedelsbehandlingen ha stor effekt, men för att sänka blodtrycket i samhället krävs det politiska åtgärder som styr beteendet mot sundare kost- och levnadsvanor.

Hypertension förorsakar årligen globalt 9,4 miljoner fall av förtidig död och utgör därmed en viktig riskfaktor för ohälsa (1). Hypertension fördubblar risken för att få kransartärssjukdom eller stroke. Blodtrycket stiger med

åldern hos största delen av befolkningen. Det systoliska trycket stiger upp till 80 års ålder och det diastoliska till ungefär 55 års ålder, och därefter tenderar de att sjunka, vilket leder till ökat pulstryck. Över en miljon individer använde i fjol blodtryckssänkande mediciner i Finland (2), och ungefär hälften av män över 30 och 40 procent av kvinnor över 30 år har blodtryck över $140/90$ mmHg eller använder antihypertensiva läkemedel (3). Tillsammans med andra betydande riskfaktorer såsom diabetes, dyslipidemi, njursjukdom samt rökning utgör hypertension ett för tillfället bristfälligt behandlat hot mot befolkningen. Endast ungefär hälften av patienterna når nämligen behandlingsmålet $<140/90$ mmHg (4).

SKRIBENTERNA

Kaj Metsärinne är docent i inre medicin och överläkare vid Nefrologiska kliniken vid Åbo universitetscentralsjukhus. Han är specialist i inre medicin och nefrologi. Han har främst forskat i hjärt- och kärlsjukdomar, diabetes, hypertension, och njurtransplantation.

Ilkka Tikkanen är docent i inre medicin och arbetar som avdelningsöverläkare vid HUCS Gastrocentrum, Nefrologiska enheten. Han är specialist i inre medicin och nefrologi. Han är ledare för Helsinki Hypertension Centre of Excellence (certified by European Society of Hypertension) och gruppchef för forskningsgruppen vid Medicinska forskningsinstitutet Minerva.

Definition av hypertension

I Tabell I sammanställs klassificeringen av blodtrycket och rekommenderade åtgärder vid olika trycknivåer. Normalt ska blodtrycket vara $<140/90$ mmHg, och icke-farmakologiska och farmakologiska medel ska sättas in efter varierande uppföljningstid. Diagnosen hypertension ställs nuförtiden med mätning av blodtrycket på mottagning eller hemma

enligt ett visst schema och i vissa fall med ambulatorisk dygnsmätning. Hemmamätningar är oftast tillräckliga för diagnosen och uppföljningen av högt blodtryck.

Med primär eller essentiell hypertension avses högt blodtryck som inte anses bero på någon bestämd bakomliggande orsak. I över 90 procent av fallen är hypertensionen essentiell. Sekundär hypertension beror oftast på njur- eller njurkärslsjukdom. Vissa hormonala rubbningar, såsom primär hyperaldosteronism eller hyperkortisolism, kan också förorsaka sekundär hypertension. Om blodtrycket i mätningar gjorda av läkaren eller sköterskan är högt, men i hemmamätningar normalt, talar man om vitrockshypertension, som kan leda till verklig hypertension senare. Med latent eller dold hypertension avses situationer då hemmamätningar visar högt blodtryck, men normotension råder då läkaren eller sköterskan mäter trycket. Pseudohypertension förekommer hos ålderstigna personer och beror på kalcifikation av brakialartären, vilket leder till mycket högt terapiresistent blodtryck, som dock inte är förknippat med organkomplikationer. Vid hypertensiv kris har patienten symtom och trycket är över 200/130 mmHg, vilket måste behandlas med detsamma.

Patofysiologi vid primär hypertension

Eftersom blodtrycket utvecklats till den drivande kraft som avlägsnar salt via njurarna och får blodet att cirkulera i kretsloppet (vävnadsperfusion), är det föga överraskande att kraftiga blodtrycksreglerande mekanismer

(kardiovaskulära, neurala, renala och endokrinologiska) uppstått för att kontrollera blodtrycket i samband med förändringar i elektrolytintaget, fysisk aktivitet, hot eller trauma.

Patogenesen av primär hypertension är oklar. Genetiska faktorer kan påverka hos cirka 30 procent av patienterna, och om båda föräldrarna har hypertension, kan barnens blodtryck redan i lekåldern vara högre (6). Primär hypertension uppstår dock oftast smygande i 30–50 års ålder, då förändringarna i levnadsvanorna leder till mindre motion, mer alkohol, högre vikt och ökat saltintag. Även psykosociala faktorer kan ha betydelse.

Tidig hypertension eller prehypertension karakteriseras av ökad sympatikusaktivitet, som höjer pulsnivån och minutvolymen, emedan den perifera resistensen förblir oförändrad eller endast något förhöjd. I samband med etablerad hypertension har den perifera resistensen ökat på grund av vaskulär hypertrofi, som utvecklats för att skydda vävnaderna mot det ökade trycket (7). Samtidigt försämras den goda, delvis kväveoxidmedierade vasodilatationen. Den centrala patofysiologiska förändringen är således resistenskärlens (arteriolerna) mediahypertrofi, som förorsakas av bl.a. angiotensin och andra proliferativa hormoner samt av det sympatiska nervsystemet. Djurexperiment har visat att normalisering av blodtrycket med antihypertensiva medel kan resultera i normalisering av resistenskärlens struktur. Detta gäller ACE-hämmare (ACE = angiotensin converting enzyme; angiotensinkonverterande enzym), diuretika och kalciumantagonister, men inte betablockerare (8–10).

Tabell 1. Klassificering av blodtryck och behandlingsrekommendationer för olika blodtrycksnivåer (5).

Klass	Systoliskt (mmHg)		Diastoliskt (mmHg)	Behandling
Optimalt	< 120	och	< 80	Mätning om 5 år
"Normalt"	120–129	eller	80–84	Info om levnadsvanor. Bedömning* med 2 års mellanrum.
"Högt normalt" Tillfredsställande	130–139	eller	85–89	Info om levnadsvanor. Bedömning* inom 4 månader.
Lindrig hypertension	140–159	eller	90–99	Levnadsvanor. Bedömning* inom 2 månader. Hemmamätningar.
Måttlig hypertension	160–179	eller	100–109	Levnadsvanor. Bedömning* inom 2 månader. Hemmamätningar
Svår hypertension	> 180	eller	> 110	Levnadsvanor. Bedömning* inom 1–2 veckor.
Isolerad systolisk hypertension	> 140	och	< 90	Levnadsvanor. Bedömning* inom 2–4 månader.

* = Mätning på mottagningen, medeltalet av 4 parmätningar utförda på olika dagar.

Behandling av primär hypertension

Icke-farmakologiska medel

Alla patienter med högt blodtryck bör få instruktioner om icke-farmakologisk behandling av blodtrycket, d.v.s. förändringar i kost- och levnadsvanor. Detta innebär framför allt reduktion av saltkonsumtionen, minskning och moderation av alkoholbruket, ökning av fysiskt aktivitet samt bantning hos patienter med övervikt (Tabell II). En hälsosam kost bör sättas in redan vid högt normalt blodtryck (130–139/85–89 mmHg). En lyckad icke-farmakologisk behandling sänker blodtrycket, förebygger utvecklingen av hypertension och kan förhindra uppkomsten av kardiovaskulära sjukdomar med över 75 procent (11).

Minskat intag av koksalt (NaCl) i samhället är den viktigaste enstaka insatsen för att förebygga utveckling av hypertension och hypertensionsassocierade sjukdomar. Den genomsnittliga saltanvändningen har minskat sedan 1970-talet men den är ändå ungefär 8–10 g/dag. Enligt rådande hypertensions- och näringsrekommendationer är målet mindre än 5 g/dag (5, 12). Ett tillräckligt och säkert minimum av salttillförsel hos vuxna är 1,5 g/dag enligt näringsrekommendationerna. Saltkonsumtionen kan bedömas genom att man mäter utsöndringen av natrium i urinen: dU-Na 87 mmol/dygn motsvarar 5 g salt (NaCl)/dygn.

Om den dagliga salttillförseln minskar med 6 g sjunker det systoliska blodtrycket med ungefär 7 mmHg och det diastoliska trycket med 4 mmHg. Saltbegränsningen korrigerar hjärtats vänsterkammarmhypertrofi hos hypertensionspatienter. Dessutom har man i flera

omfattande epidemiologiska och prospektiva kliniska studier kunnat visa att även dödligheten och insjuknandet i kardiovaskulära sjukdomar minskar i och med att saltkonsumtionen minskar (13–15). I den kliniska praktiken är det viktigt att komma ihåg att ett stort saltintag minskar eller även hindrar den blodtryckssänkande effekten av de flesta antihypertensiva mediciner, särskilt av ACE-hämmare, ATR-blockerare och betablockerare. Det är vanligt att riklig saltkonsumtion förorsakar svårbehandlad hypertension. Tabell III sammanfattar näringsrekommendationerna.

Läkemedel

Behandling med blodtryckssänkande mediciner rekommenderas om den systoliska blodtrycksnivån upprepade gånger på mottagningen är minst 140 mmHg eller den diastoliska nivån minst 90 mmHg trots förändrade levnadsvanor och icke-farmakologisk behandling (5, 16). Dessutom bör hypertensionsdiagnosen säkerställas med hemmätningar (> 135/85 mmHg) eller dygnsregistrering (>135/85 mmHg under dagstid) för att utsluta så kallade vitrockshypertension innan man påbörjar blodtrycksmedicinering vid milt förhöjt blodtryck.

Det finns flera olika grupper av mediciner som kan användas för behandling av hypertension. Enligt de senaste rekommendationerna ska man börja läkemedelsbehandlingen med en ACE-hämmare, en angiotensinreceptorblockerare (ATR), en kalciumkanalhämmare eller ett diuretikum. Vid behandlingen av primär hypertension rekommenderas betablockerande läkemedel inte som förstahandsmedel eftersom

Tabell II. Exogena orsaker till hypertension.

Dietära faktorer och näringsämnen

- Rikligt saltintag
- Alkohol
- Tobak och tobaksvaror
- Narkotika (amfetamin, kokain, andra stimulerande ämnen)
- Lakrits och produkter med lakritsextrakt

Läkemedel

- P-pillar med östrogen
- Antiinflammatoriska smärtstillande medel
- Glukokortikoider, mineralokortikoider, anabola steroider
- Läkemedel mot snuva, host- och allergimedier som innehåller sympatomimet
- Vissa läkemedel som påverkar det centrala nervsystemet
- Ciklosporin, takrolimus
- Erytropoietin

Tabell III. Näringsrekommendationer för prevention och behandling av högt blodtryck.

- Undvik salt och salta kryddor vid matlagning. Tillsätt inte salt på maten.
- Undvik livsmedel med hög salthalt. Välj bröd, ost, kött- och fiskprodukter med låg salthalt samt matportioner som innehåller mindre salt.
- Ät rikligt med grönsaker, frukt och bär (500 gram/dygn).
- Prioritera rybsolja och rybsoljebaserat vegetabiliskt margarin.
- Använd fettfria mjölkprodukter eller produkter med låg fetthalt.
- Ät fisk minst två gånger per vecka.
- Banta om du är överviktig.
- Använd på sin höjd måttliga mängder alkohol.
- Undvik lakrits och produkter som innehåller lakritsextrakt.

betablockarnas skyddande effekt på hjärnfarktrisen hos äldre patienter är svagare än med andra blodtrycksmediciner. Hos patienter med metabola syndromet eller ökad risk för typ 2-diabetes bör betablockerande läkemedel, särskilt i kombination med diuretika, undvikas på grund av deras diabetesframkallande effekt. Viktigast är dock att nå blodtrycksmålet, vilket vanligtvis kräver kombinationsbehandling med 2–3 olika blodtrycksmediciner.

Valet av blodtrycksmedicinering är individuellt beroende på svårighetsgrad, associerade organförändringar, samtidiga hjärt- och kärlsjukdomar, andra riskfaktorer och sjukdomar, annan samtidig medicinering, läkemedelsbiverkningar och läkemedelskostnader.

ACE-hämmare sänker blodtrycket genom att de hämmar konversionen av angiotensin I till angiotensin II, som är den centrala blodtryckshöjande peptiden inom renin-angiotensin-aldosteron-kaskaden (RAA). ACE-hämmare inhiberar också nedbrytningen av bradykinin, vilket leder till en ökning av bradykininmedierade effekter. RAA-systemet spelar en central roll vid regleringen av blodtrycket samt salt- och vattenbalansen och påverkar utvecklingen av organförändringar och kardiovaskulära komplikationer vid hypertension (Figur 1). Det finns flera ACE-hämmare på marknaden. Alla ACE-hämmare har en gemensam

verkningsmekanism men farmakokinetiken varierar mellan olika molekyler. ACE-hämmare är tillämpliga för största delen av hypertensionspatienter. Många samtidiga sjukdomar och tillstånd är ytterligare indikationer för att välja ACE-hämmare som blodtryckssänkande förstahandsmedel (Tabell IV), eftersom de har gynnsamma, skyddande kardiovaskulära och renala effekter hos dessa patienter.

Torr hosta är en typisk biverkning av ACE-hämmare som begränsar användningen hos ungefär 10 procent av patienterna. Bradykininberoende angioneurotiskt ödem är en allvarlig men sällsynt biverkning av ACE-hämmare. Graviditet är en kontraindikation för ACE-hämmare. Hos njurpatienter och vid tillstånd med nedsatt blodflöde till njurarna bör njurfunktionen (eGFR) och kaliumvärdet i serum följas upp när patienten använder ACE-hämmare.

Angiotensinreceptorblockerare (ATR) är specifika angiotensin typ 1-receptorantagonister och minskar således angiotensin II-beroende effekter på blodtrycket, salt- och vätskebalansen samt organförändringar vid hypertension. ATR-blockerare passar, liksom ACE-hämmare, för de flesta hypertensionspatienter. Patientgrupper som får nytta av ATR-blockare är ungefär desamma som använder ACE-hämmare (Tabell IV).

Tabell IV. Exempel på förstahandsmedel vid olika sjukdomar och specialtillstånd.

<i>Inga organskador</i>	
Okomplicerad primär hypertension	ACE-hämmare, ATR-blockerare, kalciumkanalhämmare, diuretika
<i>Organskada eller hjärt- och kärlsjukdom</i>	
LVH	ACE-hämmare, ATR-blockerare, kalciumkanalhämmare, diuretika
Mikroalbuminuri eller proteinuri	ACE-hämmare, ATR-blockerare
Njurskada utan albuminuri	ACE-hämmare, ATR-blockerare och andra, inklusive diuretika (furosemid, om eGFR < 30 mg/ml/1,73 m ²)
Tidigare hjärninfarkt	ACE-hämmare, ATR-blockerare, kalciumkanalhämmare, diuretika
Tidigare hjärtinfarkt	Betablockerare, ACE-hämmare (ATR-blockerare, om ACE-hämmare inte passar)
Symtomatisk kranskärlsjukdom	Betablockerare, kalciumkanalhämmare
Hjärtsvikt	ACE-hämmare, ATR-blockerare, diuretika, betablockerare, aldosteronantagonist
<i>Förmaksflimmer</i>	
Upprepad	ACE-hämmare, ATR-blockerare, betablockerare
Bestående	Betablockerare, verapamil (Obs! inte tillsammans)
Perifer kärlsjukdom	ACE-hämmare, kalciumkanalhämmare
<i>Särskilda tillstånd</i>	
Diabetes	ACE-hämmare, ATR-blockerare, kalciumkanalhämmare, diuretika
Hypertension vid graviditet	Betablockerare, alfa-betablockerare (labetalol), kalciumkanalhämmare
Astma	Kalciumkanalhämmare, ATR-blockerare, diuretika

ATR-blockerare delar samma verkningsmekanism med något varierande farmakokinetik. ATR-blockerare har nästan inga biverkningar, vilket gör dem särskilt användbara vid behandling av hypertension. Graviditet är en kontraindikation för ATR-blockerare. Hos njurpatienter och vid nedsatt blodflöde till njurarna bör njurfunktionen (eGFR) och kaliumvärdet i blodet följas upp när patienten använder ATR-blockare.

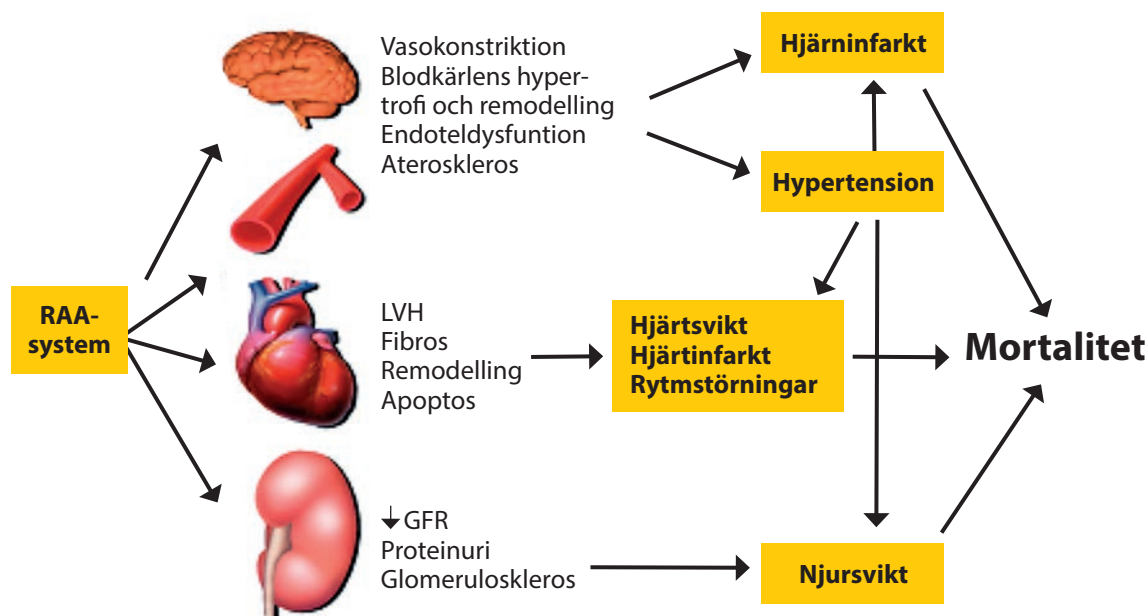
Betablockerare påverkar blodtrycket genom att de sänker pulsfrekvensen och minskar hjärtats minutvolym. Betablockerare hämmar utsöndringen av renin från njurarna. Vid behandling av hypertension används närmast beta-1-selektiva blockerare (bisoprolol, metoprolol, atenolol). Det finns också vasodilaterande betablockerare som blockerar alfareceptorer (karvedilol, labetalol) eller påverkar kväveoxidproduktionen (nebivolol).

Enligt de senaste hypertensionrekommendationerna används betablockerare inte som förstahandsmedel vid behandling av okomplicerad primär hypertension, utan det bör finnas en tillsäggsindikation för betablockerare om dessa läkemedel används som blodtrycks-sänkande mediciner. Vid kranskärslsjukdom eller rytmstörningar såsom förmaksflimmer rekommenderas betablockerare fortfarande som förstahandsmedel (Tabell IV).

Betablockerarna har typiska biverkningar beroende på verkningsmekanismen: bradykardi, nedsatt fysisk förmåga, trötthet och även impotens. Betablockerare passar inte för alla patienter med astma/COPD och de har en viss diabetesframkallande verkan.

Kalciumkanalhämmare är vasodilaterande mediciner som motverkar flödet av kalciumjoner in i cellerna genom kalciumkanaler. Vid behandling av hypertension använder man närmast blodkärlsselektiva kalciumkanalhämmare av L-typ, av vilka amlodipin är den mest långverkande molekylen. Verapamil och diltiazem påverkar också hjärtat och används nuförtiden mera sällan vid behandling av hypertension. Kalciumhämmare kan användas både som förstahandsmedel eller i kombinationsterapi med andra blodtryckssänkande läkemedel. Kalciumhämmare har vissa dosberoende biverkningar som kan begränsa deras användbarhet hos vissa patienter: svullnader i fötter, huvudvärk, takykardi, magbesvär och gingival hyperplasi hos enstaka patienter. Verapamil och diltiazem kan orsaka bradykardi och retledningstörningar i hjärtat.

Vätskedrivande mediciner eller diuretika påverkar blodtrycket genom att de ökar utsöndringen av salt och vatten via njurarna. Den cirkulerande blodvolymen minskar och även



Figur 1. Renin-angiotensin-aldosteron-systemet spelar en central roll för uppkomsten av kardiovaskulära komplikationer vid hypertension. RAA-system -> RAA-systemet. Blodkärlets hypertrofi och remodellering -> Hypertrofi och remodellering av blodkärl.

den perifera resistensen i blodkärlen sjunker på lång sikt. Som diuretikum används antingen hydroklortiazid, indapamid (ett tiazidliknande diuretikum) eller furosemid. Tiaziddiuretika förlorar sin effekt vid svår njurinsufficiens och bör ersättas med furosemid om GFR är lägre än 30 ml/min. På marknaden finns även kaliumsparande kombinationsdiuretika som innehåller antingen amilorid eller triamteren.

Diuretika är bäst lämpade för kombinationsbehandling i en liten dos (hydroklortiazid 12,5–25 mg/dag) för att intensifiera effekten av andra blodtryckssänkande mediciner, främst ACE-hämmare eller ATR-blockerare. Diuretika är särskilt användbara hos patienter med salt- och volymbelastning eller om saltbegränsningen inte lyckas, samt hos patienter med hjärtsvikt. Särskilt större doser diuretika kan förorsaka hypokalemi, hyponatremi, hypovolemi och ortostatisk hypotension, vilket kan begränsa användningen av vätskedrivande mediciner hos äldre patienter. Diuretika passar inte patienter med gikt och de har en viss diabetesframkallande verkan.

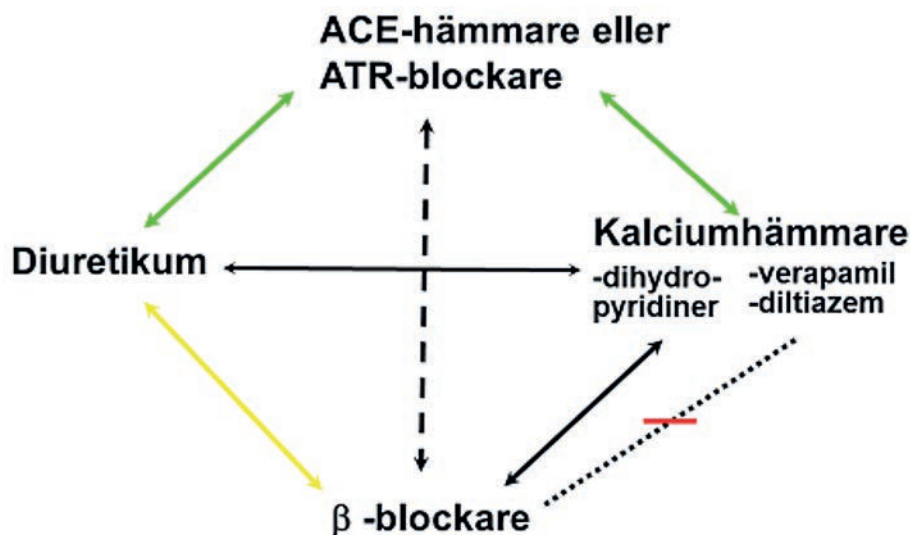
Andra blodtryckssänkande mediciner inkluderar reninhämmaren aliskiren, det alfablockerande läkemedlet prazosin samt de centrala sympatolyterna klonidin och moxonidin. Deras verkan på långtidsprognosen är dock oklar. Spi-

ronolakton, en aldosteronantagonist, används som tilläggsmedicin i små doser (12,5–25 mg/dag räcker vanligen till) vid svårbehandlad eller terapieresistent hypertension.

I den kliniska praktiken bör man i början använda små doser av blodtryckssänkande mediciner för att undvika biverkningar. Om biverkningar förekommer bör läkemedlet bytas ut till en annan blodtrycksmedicin. Största delen av patienterna kommer dock att behöva kombinationsbehandling med 2–3 olika blodtryckssänkande läkemedel för att nå målbloodtrycket. Vid kombinationsbehandling tillämpar man numera den så kallade "lågdos-kombinationsbehandlingsstrategin", som har två fördelar. Behandlingen med två läkemedel i en relativt liten dos har en större blodtryckssänkande effekt än maximal dosering av bara en blodtrycksmedicin (17). Samtidigt minskar sannolikheten för dosberoende biverkningar, vilket gäller särskilt diuretika, kalciumhämmare och betablockerare.

Kombinationsbehandling

Figur 2 visar hur blodtrycksmediciner kombineras enligt rådande hypertensionsrekommendationer. ACE-hämmare eller ATR-blockerare kombineras i första hand med en kalciumkanalhämmare eller ett tiaziddiuretikum. Om tre



Figur 2. Val av blodtryckssänkande mediciner vid kombinationsbehandling av hypertension.

ATR-blockare → ATR-blockerare • β-blockare → β-blockerare

Gröna pilar = Förstahandskombination.

Gul pil = Kombinationen är inte bra om patienten har metabola syndromet eller ökad risk för att insjukna i diabetes. Svarta pilar = Kombinationen kan användas i andra hand då diuretika eller kalciumblockerare tas med som tredje preparat eller betablockerare + kalciumblockeraren dihydropyridin.

Svart streckad linje = Inte förhandskombination, men möjlig i samband med vissa tillstånd, t.ex. patienter med koronarsjukdom.

Röd linje = potentiellt farlig kombination (betablockerare och verapamil/diltiazem).

Tabell V. Patientuppföljning.

6 månaders mellanrum	1–2 års mellanrum (*)
Blodtryck, puls, medicinering under kontroll	S-krea, eGFR, K, Na, U-alb/krea
Följsamhet	fP-gluk, (B-HbA1c)
Vikt (BMI)	Lipider, Alat
Levnadsvanor	EKG vid behov
	(*) enligt läkarens bedömning

Tabell VI. Indikationer för specialistläkarkonsultation.

Hypertensiv kris (akut sjukhusvård)
Misstanke om sekundär hypertension
Stark misstanke på pseudohypertension
Hypertension i samband med graviditet
Terapiresistent hypertension
I samband med svårighet att hitta lämplig medicinering
eGFR sjunker med 25 % eller < 30 ml/min vid uppföljning
U-alb/krea överstiger 30 mg/mmol (proteinuri uppstår)

blodtrycksmediciner behövs för att nå mål-blodtrycket, kombinerar man ACE-hämmare eller ATR-blockare med kalciumhämmare och diuretika. Betablockerande läkemedel kan användas om det finns en indikation för betablockare. Det bör noteras att ACE-hämmare eller ATR-blockerare i kombination med betablockerare är en icke-optimal kombination när det gäller den blodtryckssänkande verkningssmekanismen. Betablockerare i kombination med ett diuretikum bör undvikas som förstahandskombination hos patienter med det metabola syndromet eller ökad risk för typ 2-diabetes. Verapamil eller diltiazem bör inte kombineras med betablockerare eftersom kombinationen ökar risken för bradykardi och retledningsstörningar i hjärtat.

Hur samtidiga sjukdomar inverkar på behandlingen

Samtidiga sjukdomar ska beaktas när man väljer blodtryckssänkande mediciner. Läkemedel som hämmar RAA-systemet, ACE-hämmare eller ATR-blockerare, korrigerar hjärtats vänsterkammarrhypertrofi, fördröjer progressionen av njurskada och förbättrar prognosen efter hjärn- eller hjärtinfarkt och vid hjärtsvikt. Därför rekommenderas dessa läkemedel som förstahandsmediciner vid dessa tillstånd. Kranskärlsjukdom och förmaksflimmer är tillstånd där betablockare väljs som första blodtryckssänkande medicin. Tabell IV innehåller exempel på förstahandsmedel vid olika hypertensionsassocierade sjukdomar och tillstånd.

Behandlingsmål

Syftet med den blodtryckssänkande behandlingen vid hypertension är att förhindra upp-

komsten av hjärt- och kärlsjukdomar samt att minska sannolikheten för kardiovaskulära komplikationer. För att åstadkomma detta är det viktigast att nå blodtrycksmålet. Samtidigt är det viktigt att eliminera eller även behandla andra riskfaktorer för att minska den totala kardiovaskulära risken.

Det allmänna blodtrycksmålet i både in-hemska och europeiska hypertensionsrekommendationer (5,16) är < 140/90 mmHg, vilket motsvarar blodtrycksnivån < 135/85 mmHg vid hemmätningar och medeltalet < 135/85 mmHg under dagtid vid ambulatorisk dygnsregistrering. Hos äldre patienter (över 80 år) kan målblodtrycket vara litet högre (< 150/90 mmHg, hembloodtryck och ambulatorisk dagsnivå < 140/85 mmHg). Hos diabetiker är blodtrycksmålet < 140/80 mmHg (hembloodtryck < 135/75 mmHg, ambulatorisk dagsnivå < 135/80 mmHg). Om patienten har diabetisk eller icke-diabetisk nefropati och albuminut-söndringen i urinen är större än 300 mg/dag (U-alb/krea > 30 mg/mmol) är målblodtrycket < 130/80 mmHg (hembloodtryck < 125/75 mmHg, ambulatorisk dagsnivå < 130/80 mmHg).

Som det konstaterats tidigare behöver man kombinationsbehandling med livsstilsförändringar och 2–3 olika blodtrycksmediciner hos de flesta patienter för att nå målblodtrycket.

Uppföljning av primär hypertension

Uppföljningen sker inom primärvården (Tabell V). Efter det att läkemedelsbehandling påbörjats rekommenderas uppföljningsbesök med 1–2 månaders mellanrum tills tillfredsställande blodtrycksnivå uppnåtts. Efter det bedöms situationen med 6–12 månaders mel-

lanrum enligt tabell. Behovet av uppföljning eller laboratorieprov är dock individuellt beroende på mediciner, följsjukdomar samt komplikationer inom t.ex. hjärt-kärlsystemet och i njurarna. I vissa fall kan det behövas specialistläkarkonsultation (Tabell VI). Läkaren måste träffa sin patient minst en gång årligen och mekaniskt förnyande av recept utan årligt besök är inte godtagbart. Det gäller att inte bara behandla hypertension effektivt utan också dyslipidemi och eventuell diabetes. Muntliga och skriftliga råd om sunda levnadsvanor och begränsat salt- och alkoholintag hör till. Målsättningen för behandlingen av primär hypertension är utöver normotension också normal livslängd och god livskvalitet.

Framtidsutsikter

Nya revolutionerande läkemedel för behandling av primär hypertension finns inte i sikte. Den samtidiga antagonisten av angiotensinreceptorn neprilysin (LCZ696, som innehåller valsartan och neprilysinhämmaren sacubitril) har bättre effekt än enalapril vid behandling av hjärtsvikt (18), men långtidseffekten vid behandling av primär hypertension är oklar. Renal denervation verkade tidigare vara en mycket lovande intervention vid behandling av terapiresistent hypertension, men dess status vid behandling av primär hypertension är i dagsläget oklar (19). Detsamma gäller behandling med baroreceptorstimulans. För att uppnå blodtrycksreduktion i samhället krävs det politiska beslut om alkoholpolitiken och användningen av salt inom livsmedelsindustrin. Upplysning om sunda levnadsvanor och förbättrad följsamhet till behandlingen bör eftersträvas.

Kaj Metsärinne
kaimet@utu.fi
Ilkka Tikkanen
ilkka.tikkanen@hus.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2224-60.
2. Folkpensionsanstalten, opublicerad information.
3. Koskinen S, Lundqvist A, Ristiluoma N. Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa 2011. Terveys ja hyvinvoinnin laitos. Raportti 2012/68.<http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-245-769-1>
4. Laatikainen T, Jula A, Katarinen M, et al. Verenpaineet ja hoitotasapaino FINRISKI-tutkimusalueilla 1982-2012. *Suom Lääkärili* 2013;24:1803-9.
5. <http://www.kaypahoito.fi> (Kohonnut verenpaine 22.09.2014)
6. Cowley AE, Nadau JH, Baccarelli A, et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on epidemiology and hypertension. *Hypertension* 2012;59:899-905.
7. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, et al. Essential hypertension. *Lancet* 2003;361:1629-41.
8. Schiffrin EL, Deng LY, Larochelle P. Effects of a beta-blocker or a converting enzyme inhibitor on resistance arteries in essential hypertension. *Hypertension* 1994;23:83-91.
9. Schiffrin EL, Deng LY. Structure and function of resistance arteries of hypertensive patients treated with a beta-blocker or a calcium channel antagonist. *J Hypertens* 1996;14:1247-55.
10. Sihm I, Schroeder AP, Aalkjaer C, et al. Normalization of structural cardiovascular changes during antihypertensive treatment with a regimen based on the ACE-inhibitor perindopril. *Blood Press* 1995;4:241-248.
11. Franco OH, Bonneux L, de Laet C, Peeters A, Steyerberg EW, Mackenbach JP. The Polymeal: a more natural, safer, and probably tastier (than the polypill) strategy to reduce cardiovascular disease by more than 75%. *BMJ* 2004;329:1447-50.
12. http://www.ravitsemusneuvottelukunta.fi/files/images/vrn/2014/ravitsemusneuvottelukunta_2014_fi_web.pdf
13. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2013 Apr 5;346:f1325.doi: 10.1136/bmj.f1325.
14. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2010;362:590-599.
15. Cook NR, Lawrence JA, Whelton PK. Lower levels of sodium intake and reduced cardiovascular risk. *Circulation* 2014;129:981-989.
16. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013;31:1281-1357.
17. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338:b1665. doi:10.1136/bmj.b1665
18. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-Neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004
19. Metsärinne K, Mäkitallio T, Booth N, Majamaa H, Isojärvi J, Roine RP. Munuaisvaltimon sympaattinen denervatio hoitoresistentin hypertension hoidossa. *Suom Lääkärili* 2013; 33: 1967-72.

Summary

Treatment and follow-up of primary hypertension

Primary, or essential, hypertension is the most common type of high blood pressure. The global burden is enormous, with hypertension the number one risk factor for premature death. Development and progression of hypertension is affected by genetic factors in 30%. Risk factors include increased intake of salt plus obesity and lack of physical exercise. Treatment includes non-pharmacological treatment and pharmacological drugs, with the goal being reduction of blood pressure to < 140/90 mmHg. Two to three drugs are often necessary, most commonly an ACE-inhibitor (or angiotensin-receptor blocker), a calcium antagonist, and a diuretic. Beta-blockers are recommended in ischaemic heart disease or heart failure.

Diagnostik och behandling av stabil angina pectoris, instabil angina och hjärtinfarkt

MINNA KYLMÄLÄ OCH MIKA LAINE

Kranskärslssjukdom förorsakar hjärtsvikt och är även en vanlig dödsorsak. Det mest typiska symtomet på kranskarlssjukdom är bröstsmärta, d.v.s. angina pectoris. Vid stabil angina pectoris förekommer symtomet bara vid belastning, och stabil angina pectoris kan ofta behandlas enbart med förbättrade levnadsvanor och effektiv mediciner. Vid lokal trombosbildning i ett kranskärl kan kranskärl plötsligt bli förträngt eller helt tilltäppt. Detta leder till förvärrade angina pectoris-besvär, som även förekommer vid vila. Detta tillstånd kallas akut koronarsyndrom (ACS, acute coronary syndrome), och inbegriper både instabil angina pectoris och akut hjärtinfarkt. Vid misstanke om ACS måste man kalla på ambulans. Vid en ST-förhöjningsinfarkt får patienten ofta trombolysbehandling redan i ambulansen för att lösa upp blodproppen som täpper till kranskärl. De flesta patienter med ACS behöver oftast brådskande ballongvidgning eller bypassoperation för att minska risken för hjärtsvikt och plötslig död.

Med angina pectoris avses bröstsmärta som är betingad av kranskarlssjukdom. Kranskarlssjukdom förorsakas av aterosklerotiska förträngningar i kranskärlen (åderförkalkning) och de leder till hjärtmuskelschemi, som i sin tur förorsakar angina pectoris och hjärtinfarkt. Bland en mångfald av patienter med akut bröstsmärta är det viktigt att hitta den andel på 15–25 procent som har instabil angina pectoris eller hjärtinfarkt. En patient med instabil angina pectoris löper stor risk att få akut hjärtinfarkt. Hjärtinfarkt är ett allvarligt tillstånd som kan leda till hjärtsvikt

och plötslig död. Generellt sett är kranskarlssjukdom den vanligaste enskilda dödsorsaken i Finland, och den förklarar 23 procent av dödsfallen hos män och 20 procent hos kvinnor (1). Med förbättrade levnadsvanor samt moderna mediciner och behandlingsmetoder har dödligheten i hjärtinfarkt bland befolkningen i arbetsför ålder minskat dramatiskt, med 85 procent sedan toppen i början av 1970-talet (2, 3).

Patofysiologi

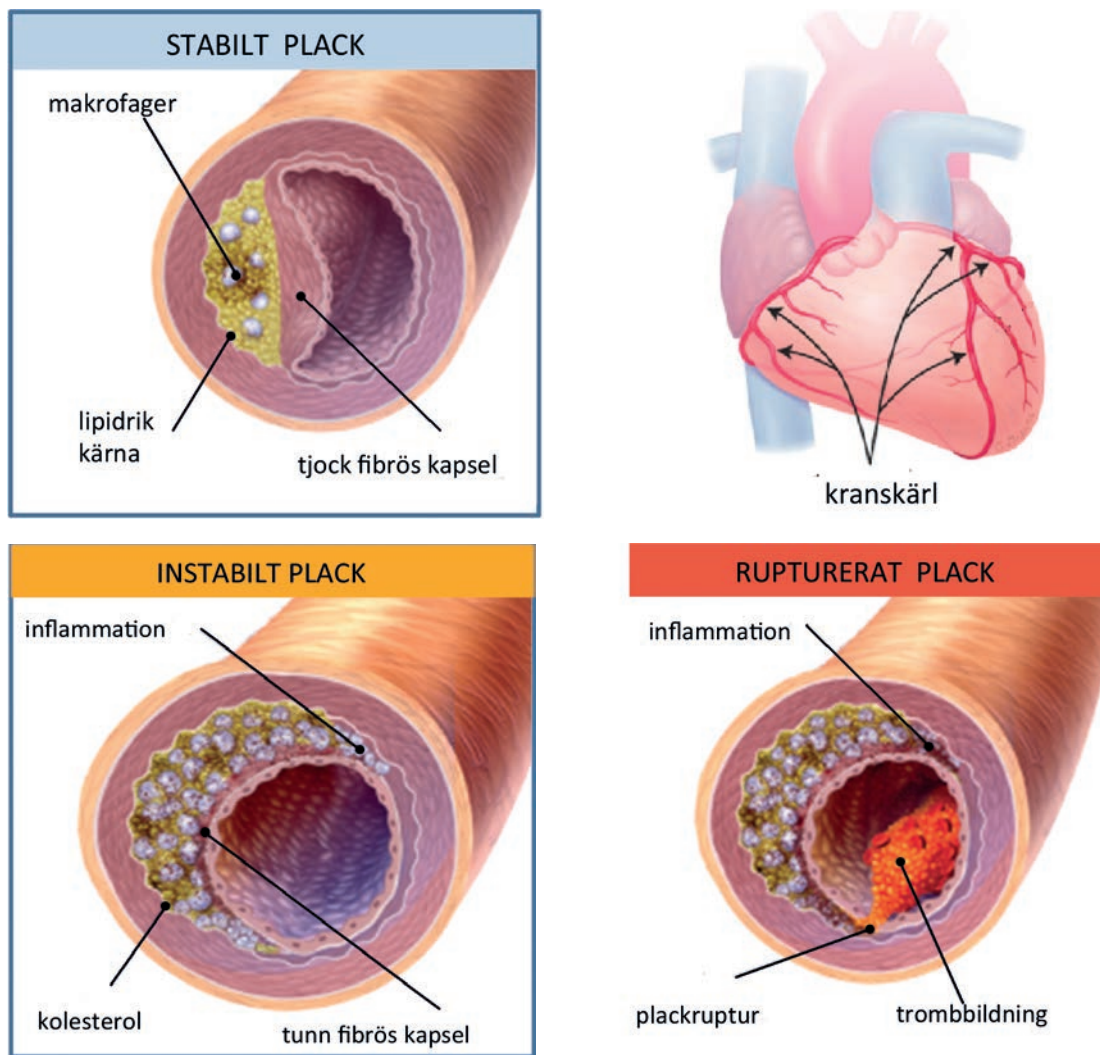
Kranskarlssjukdomens patogenes har upptäckts genom studier av försöksdjur, humanpatologiska analyser, kliniska undersökningar och intrakoronara ultraljudsundersökningar. Kolesterolpartiklar (LDL-kolesterol) läcker in genom endotelbarriären och ansamlas i artärväggens intima. Detta leder till en kronisk inflammation med rekrytering av makrofager från blodet.

Aterosklerosplacket växer gradvis med en kärna av kolesterol och cellrester omgiven av en fibrös kapsel. De glatta muskelcellerna stabiliserar placket, bland annat genom sin förmåga att bilda kollagen. Placket kan förtränga kranskärl till den grad att hjärtmuskeln inte får tillräckligt med blod och syre vid ansträngning, vilket leder till hjärtmuskelschemi och

SKRIBENTERNA

Minna Kylmäla, MD, är specialist i kardiologi och inre medicin. Hon arbetar som tf. avdelningsläkare vid HUCS Hjärt- och lungcentrum, Kardiologiska kliniken.

Mika Laine är docent i kardiologi vid Helsingfors universitet samt specialist i kardiologi och inre medicin. Han arbetar som avdelningsöverläkare för hjärtstationen på Mejlans sjukhus, HUCS Hjärt- och lungcentrum, Kardiologiska kliniken.



Figur 1. Olika typer av aterosklerotiska plack i hjärtats kranskärl. Ett stabilt plack har en tjock fibrös kapsel med en liten risk för en akut hjärtinfarkt. Inflammatoriska processer i aterosklerotiska plack har betydelse både för tillväxt av placket och för risken att ett plack ska rupturera. Om ett aterosklerotiskt plack rupturerar kan en tromb bildas inne i kärlet, och i så fall kan kranskärl snabbt förträngas eller helt ockluderas.

angina pectoris. Om inflammationen ökar, kan den fibrösa kapseln bli tunnare och rupturera. Det instabila placket kan brista och har ett karaktäristiskt utseende. – Det har en tunn bindvävskapsel mot blodet, är rikt på fett och innehåller relativt få glatta muskelceller. Plackrupturer utlöser trombbildning och en blodpropp bildas inne i kärlet. Detta kan leda till att kranskärl snabbt förträngs ytterligare eller kanske helt ockluderas. Den kliniska följden är instabil angina pectoris och hjärtinfarkt (Figur 1).

Den vanligaste metoden för att upptäcka förträngningar i kranskärl har länge varit kranskärlsröntgen med kontrastmedel (angiografi). Problemet med denna typ av undersökning är att även en mycket skadad

kranskärlsvägg kan se helt normal ut. Detta beror på att blodkärl i början kompenserar förträngningen genom att vidga sig. För att upptäcka sjukliga förändringar i kärlväggen finns ny teknik i form av en så kallad intrakoronar doppler, som är en ultraljudsundersökning inne i själva kärlet.

Stabil angina pectoris

Diagnostik av stabil angina pectoris

Typisk angina pectoris är kramande eller tryckande smärta som känns mitt i bröstet. Om smärtan strålar i vänster arm, käken, nacken eller övre ryggen stärks misstanken om angina pectoris. Det är bra att komma ihåg att kranskärlssjukdom kan förorsaka även

Tabell I. Medicinering vid stabil angina pectoris och akuta koronarsyndrom.

	Stabil angina pectoris	Akut koronarsyndrom (ACS)	Efter hemförlovnin g vid ACS
Symtomlindrande mediciner			
nitrater	vid behov	ofta	vid behov
opioider (morfin, oxycodon)		ofta	
betablockerare	vid behov	ofta	bestående vid en större hjärtinfarkt, hjärtsvikt, rytmstörningar eller hypertension
Antitrombotiska mediciner			
Aspirin	bestående	alltid	bestående
ADP-hämmare (klopidogrel, tikagrelor eller prasugrel)	klopidogrel som alternativ till aspirin hos allergiker	alltid	12 månader
låg molekylärt heparin (enoxaparin)		alltid	
trombolys		enbart vid STEMI	
Mediciner som stabiliserar kranskär len			
statin	bestående	alltid	bestående
ACE-hämmare (eller AT-receptorhämmare)	vid hypertension eller hjärtsvikt	ofta	12 månader, och bestående vid en större hjärtinfarkt, hjärtsvikt eller hypertension
Angiografi			
	behövs bara om arbetsprovet tyder på försämrad prognos	vid STEMI omedelbart hos patienter som avses för primär angioplasti; omedelbart även vid tecken på ischemi efter trombolys, men senast inom 24 h efter trombolys	ifall patienten på nytt får angina pectorisbesvär måste man oftast göra en ny angiografi.
		vid NSTEMI omedelbart vid resistenta symtom trots behandling, men senast inom 72 h	

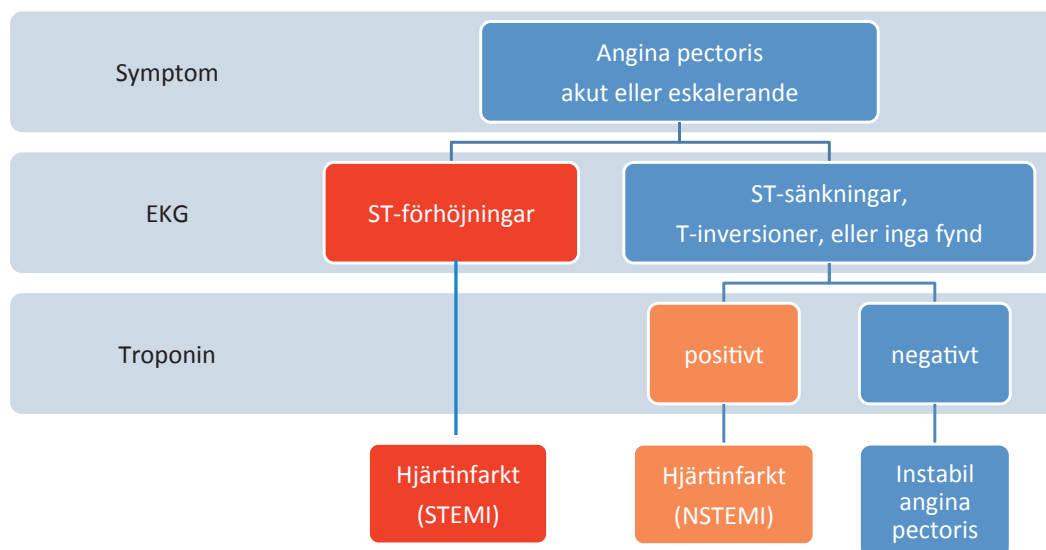
NSTEMI = hjärtinfarkt utan ST-förhöjningar; STEMI = hjärtinfarkt med ST-förhöjningar

andra symtom än bröstsmärta, såsom andnöd, känsla av obehag i bröstet eller smärta i övre buken. En viktig faktor förknippad med stabil angina pectoris är att besvär en bara förekommer vid fysisk eller psykisk ansträngning. Symtomet varar i högst 10 minuter och lättar i vila och med nitroglycerinpreparat. Konstant bröstsmärta som inte förvärras av belastning är osannolikt angina pectoris. Enbart vid instabil angina pectoris och akut hjärtinfarkt kan bröstsmärtan kännas lika svår i vila som vid belastning (4, 5).

Typiska symtom på angina pectoris hos en man över 55, en kvinna över 65 år och en patient med känd åderförkalkning (t.ex. klaudikation eller tidigare hjärninfarkt) beror mycket sannolikt på kranskärslssjukdom, och denna kliniska anamnes räcker för diagnos (6). Klassiska riskfaktorer som ökar sannolikheten för kranskärslssjukdom är diabetes, rökning, hy-

perkolesterolemi (høgt LDL-värde), och hypertension. Även njursvikt och ledgångsreumatism är betydande riskfaktorer (7). Hos en patient med stark klinisk misstanke om stabil angina pectoris behövs nödvändigtvis inga andra diagnostiska utredningar om invasiv behandling anses vara utesluten av någon orsak. Oftast bör dock diagnosen bekräftas med ett kliniskt arbetsprov eller med isotopundersökning av hjärtmuskelperfusionen. Dessa undersökningar ger också viktig information om prognosen och behovet av angiografi. Ett vilo-EKG är viktigt, men det hjälper sällan i diagnostiken av stabil angina pectoris. Ibland kan Q-vågor i EKG dock avslöja en gammal, odiagnostiserad hjärtinfarkt och sålunda bekräfta att patienten har kranskärslssjukdom. Med hjärtultraljud kan man hitta gamla infarktar, och hjärtultraljud behövs ibland för att utesluta hjärtsvikt och betydande klaffel (4, 5).

Diagnostik och riskbedömning vid akuta koronarsyndrom



Figur 2. Diagnostik och riskbedömning vid akuta koronarsyndrom (ACS). Hos en patient med akut eller eskalerande angina pectoris eller andra symtom som väcker misstanke om ACS, bör ett EKG tas omedelbart. ST-förhöjningar i EKG innebär att patienten har en ST-förhöjningsinfarkt (STEMI) och svävar i livsfara. Personen behöver omedelbar trombolys eller ballongvidgning av det tilltäppta kranskärl. Nya ST-sänkningar och T-inversioner på EKG bekräftar att patienten har instabil angina pectoris (UAP) eller hjärtinfarkt utan ST-förhöjningar (NSTEMI). I dessa fall måste medicinsk behandling sättas in omedelbart för att lindra symtom och motverka blodproppsbildning i kranskärl. Ett positivt troponin skiljer NSTEMI från UAP och innebär en större risk för akuta komplikationer. Dessa patienter behöver därför en brådskande angiografi. Den omedelbara risken för akuta komplikationer är markerad med röd, orange och blå färg från den största till den minsta risken, i denna ordning.

Behandling av stabil angina pectoris

Målsättningen med behandling av angina pectoris är att lindra symtom och att minska risken för hjärtinfarkt, hjärtsvikt, arytmier och plötslig död. När den kliniska misstanken är stark för angina pectoris utifrån symtombild och riskfaktorer, rekommenderas det att man påbörjar aspirin (100 mg/dygn), statin, betablockerare (alternativt kalciumblockerare), samt skriver ut snabbverkande nitroglycerinpreparat att ta vid behov. Aspirin och statin minskar risken för hjärtinfarkt och förbättrar patientens prognos. Betablockerare, kalciumblockerare och nitroglycerin används för att lindra symtomen. Betablockerare förbättrar prognosen bara efter en hjärtinfarkt eller vid hjärtsvikt. Nitroglycerin kan även vara till diagnostisk hjälp, eftersom angina pectoris lindras snabbt, emedan bröstsmärta av annan orsak sällan gör det av nitroglycerin. Beroende på symtomfrekvensen kan patienten använda bara kortverkande nitroglycerinpreparat vid behov eller långverkande preparat morgon och kväll. Angiotensinhämmare förbättrar eventuellt prognosen och de är förstahandsvalet om en patient med kranskärlssjukdom

behöver medicinering för hypertension utöver betablockerare och/eller kalciumblockerare (Tabell I) (5).

Det bör påpekas att hälsosamma levnadsvanor tillsammans med aspirin och statin, förenade med blodtrycksmedicin vid behov, har den största prognostiska betydelsen hos en patient med stabil angina pectoris. Invasiv behandling (ballongvidgning eller bypassoperation) behövs bara om patienten har betydande symtom trots medicinering eller om patienten har en svår kranskärlssjukdom som hämmar vänstra kammarens pumpkraft och/eller leder till omfattande ischemi (> 10 % av vänstra kammarens hjärtmuskel) vid belastning (5).

Kranskärlssjukdomens svårighetsgrad och prognos kan bestämmas samtidigt med det diagnostiska arbetsprovet. Före det diagnostiska arbetsprovet ska betablockerare, kalciumblockerare och långverkande nitroglycerinpreparat helst avslutas dagen innan så att dessa antiischemiska mediciner inte hämmar diagnostiken. Angina pectoris och ischemiska EKG-fynd enbart vid hårdare belastningsnivå tyder på god prognos. Behandlingen kan i

dessa fall i första hand vara konservativ, och läkaren följer upp om patienten är symtomfri med medicinering. Ischemiska EKG-fynd och angina pectoris vid låg belastningsnivå samt nedsatt prestationsförmåga, speciellt om blodtrycket inte tenderar att stiga med ökad belastning, tyder på svår kranskärlsjukdom. I dessa fall bör patienten remitteras till angiografi för att bestämma behovet av invasiv behandling (8). Isotopundersökning av hjärtmuskelperfusionen används som alternativ diagnostisk metod, och den ger ytterligare prognostisk information genom att den avbildar det ischemiska områdets storlek.

Akuta koronarsyndrom

Diagnostik av instabil angina pectoris och akut hjärtinfarkt

Akuta koronarsyndrom (ACS) inbegriper instabil angina pectoris och hjärtinfarkt med eller utan ST-förhöjningar (Figur 2). Dessa är potentiellt livshotande tillstånd, och vid misstanke om ACS måste diagnostiken och riskbedömningen därför ske omedelbart. Angina pectoris som uppkommit nyligen, inom två veckor, kan varna om en hotande hjärtinfarkt och bör beaktas som instabil angina. Också vid stabil angina som eskalerat och börjat förekomma vid allt lättare belastning (crescendo angina) är risken förhöjd för en instundande hjärtinfarkt. Vid hjärtinfarkt är symtomen värre och de förekommer i regel även i vila. En totalpropp av kransartären leder oftast till akut bröstsmärta som inte går över i vila. Bröstsmärtan är oftast hård och patienten känner sig dålig och kallsvettas. Man kan få en hjärtinfarkt utan att någonsin tidigare ha besvärats av angina pectoris. EKG är avgörande för diagnostiken och riskbedömningen, och ett EKG ska tas omedelbart hos en patient med akut bröstsmärta. Det primära är att utreda om patienten har ST-förhöjningar eller inte. ST-förhöjningar hos en patient med pågående akut bröstsmärta betyder oftast att patienten har en hjärtinfarkt och att en kransartär är tilltäppt av en blodpropp (STEMI, ST-elevation myocardial infarction). ST-sänkningar eller T-inversioner utan ST-förhöjningar hos en patient med snabbt eskalerade angina pectoris-symtom eller akut bröstsmärta kan tyda på att den symptomgivande kransartären riskerar att täppas till totalt (instabil angina pectoris eller NSTEMI, non-ST-elevation myocardial infarction) (Figur 3). EKG förändringarna kan ibland vara rätt så otydliga trots pågående

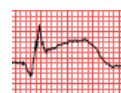
hjärtinfarkt. I vissa fall hjälper extra bröstavledningar i diagnostiken (V4R och V7–V8) och dessa bör alltid registreras hos patienter med misstanke om ACS. Det är bra att komma ihåg att ett normalt EKG inte utesluter instabil angina pectoris eller hjärtinfarkt. I tvetydiga fall kan man försäkra sig om diagnosen med en ultraljudsundersökning, som snabbt kan identifiera en ischemisk hjärtmuskel som inte pumpar. Ju större det dåligt pumpande hjärtmuskelområdet är desto sämre är patientens prognos (9–12).

Markörer för hjärtmuskelskada bekräftar slutgiltigt diagnosen av hjärtinfarkt. Troponin är den markör som mäts i första hand. CK-MB (kreatinkinasens MB-isoenzym) kan också mätas, men jämfört med troponinet är det mindre sensitivt och specifikt. Troponin är ett av proteinerna i hjärtmuskelcellens sarkomerer, och troponinhalten i blodet stiger även efter en minimal hjärtinfarkt, redan tre timmar efter skadan. Ett förhöjt troponinvärde i samband med angina pectoris tyder på att patienten har en färsk hjärtinfarkt. För definitiv diagnos av akut hjärtinfarkt krävs det att troponinhalten antingen stiger eller sjunker i ett blodprov taget minst två timmar senare. Ett negativt troponinvärde utesluter inte instabil angina pectoris, och patienten kan löpa risk att utveckla akut hjärtinfarkt trots negativt troponin. Den omedelbara prognosen är dock bättre hos patienter med negativt troponin (9–11).

EKG diagnostik vid ACS

STEMI

- ST-förhöjningar i minst två anatomiskt angränsande avledningar
- V2–V3 $\geq 1.5\text{mm}$ ♀ / 2mm ♂
- $\geq 1\text{mm}$ i övriga avledningar



NSTEMI / UAP

- ST-sänkningar $\geq 0.5\text{mm}$ och/eller
- T-inversioner $\geq 1\text{mm}$
- i minst två anatomiskt angränsande avledningar



Figur 3. Diagnostiska EKG-förändringar vid akuta koronarsyndrom (ACS) med eller utan ST-förhöjningar. Diagnosen förutsätter att patienten har symtom förenliga med ACS. EKG-förändringar kan inte skilja mellan NSTEMI och UAP. STEMI = hjärtinfarkt med ST-förhöjningar, NSTEMI = hjärtinfarkt utan ST-förhöjningar, UAP = instabil angina pectoris.

Behandling av instabil angina pectoris och hjärtinfarkt

Behandlingens omedelbara målsättning är att lindra patientens symtom, att förhindra en hjärtinfarkt vid instabil angina pectoris, att minimera hjärtmuskelskadan i samband med en hjärtinfarkt och att förhindra död. Behandlingen består av mediciner som minskar hjärtmuskelischemin, mediciner som hämmar trombos och behandling för att återställa blodflödet i en igenproppad eller förträngd kransartär.

Hjärtats energiförbrukning bör minskas genom att smärta, hypertension och takykardi behandlas. Smärtan behandlas med morfin och nitroglycerin, vilket också hjälper till att sänka förhöjt blodtryck. Betablockerare sänker pulsen och blodtrycket, och de minskar hjärtats energiförbrukning även genom att hämma hjärtmuskeln pumpkraft (negativ inotropi). Blodproppsbildningen motverkas med aspirin och ADP-hämmare som förhindrar trombocyttaggregation och lågmolekylärt heparin (enoxaparin) som motverkar koagulerings. Statin påbörjas samma dag hos alla. ACE-hämmare påbörjas hos patienter med hjärtsvikt eller nedsatt hjärtmuskelfunktion vid ultraljud, hypertension, diabetes och njursvikt (Tabell I).

Hos en patient med STEMI brådskar det med att öppna den tilltäppta kransartären. "Time is myocardium" – redan efter två till tre timmar utan blodtillförsel har största delen av den ischemiska hjärtmuskeln fått en permanent infarktskada. Proppen kan lösas upp med en plasminogenaktivator (=trombolys), alternativt kan den tilltäppta kransartären öppnas med ballongvidgning. I de flesta fall behövs en ballongvidgning även efter en lyckad trombolys, vanligtvis inom 24 timmar. Även patienter med instabil angina pectoris eller NSTEMI är oftast i behov av ballongvidgning eller bypassoperation av förträngda kransartärer. Smärta som inte stillas med medicinering, hjärtsvikt, och kammararytmier varnar för dålig prognos, och dessa patienter behöver brådskande angiografi. Om patienten blir och förblir smärtfri med medicinering är det inte lika bråttom med angiografi, men rekommendationen är att den utförs inom 72 timmar, särskilt hos patienter med riskfaktorer: ischemiska EKG-förändringar, troponinstegring, diabetes, njursvikt, ålder över 70 år, tidigare hjärtinfarkt eller behandlade kranskärl i anamnesen. Före angiografi bör patienten mestadels vara i vila. EKG och troponin följs upp dagligen och ett EKG tas alltid om symtomen återkommer (9–12).

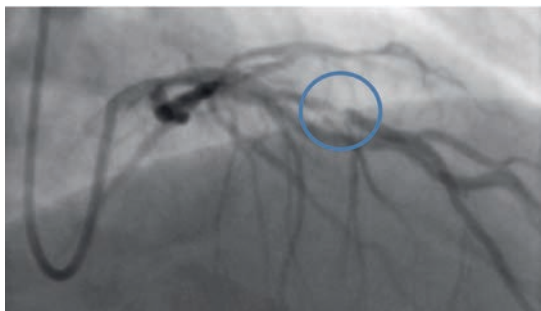
I samband med antitrombotisk medicinering måste man beakta blödningsrisken. Patienter över 75 år och patienter med njursvikt har förhöjd blödningsrisk, liksom även patienter med lågt hemoglobin, trombocytopeni och tidigare gastrointestinal blödning för att nämna några viktiga riskfaktorer. I praktiken kan man nästan alltid ge aspirin i akuta fall, ofta även enoxaparin, men dosen bör ses över. Om blödningsrisken är avsevärt förhöjd är det bäst att vänta med ADP-hämmare. Blödningsrisken är ännu viktigare att beakta före trombolys som kan leda till hjärnblödning, speciellt hos patienter över 75 år. Om patienten har absoluta eller relativa kontraindikationer för trombolys, är direkt ballongvidgning vid STEMI den bästa behandlingen för att undvika blödningskomplikationer (9–12).

Uppföljning av patienter med stabil angina pectoris och efter en hjärtinfarkt

Uppföljningen av patienter med stabil angina pectoris och patienter som behandlats för akut koronarsyndrom är så gott som densamma och den sker i de flesta fall på hälsovårdscentralen. Risken för ett nytt ACS och död är hög det första året efter ACS, och man måste vara extra noggrann vid den första kontrollen efter ACS. Syftet är att kontrollera medicineringen, att se över riskfaktorerna och fråga efter symtom på förvärrad angina pectoris, hjärtsvikt och rytmstörningar.

Patienterna följs upp med 6–12 månaders mellanrum; efter ACS görs den första kontrollen 1–2 månader efter hemförloven. Vid uppföljningen bör man vara uppmärksam på patientens symtom. Om angina pectoris-besvären blivit betydligt värre och förekommer även vid lindrig belastning, måste patienten remitteras för brådskande angiografi. När symtomen bara förekommer vid hårdare ansträngning, som i uppförsbacke och trappor, kan man först intensifiera medicineringen och göra ett arbetsprov. Vid kontrollerna är det viktigt att se över riskfaktorerna. Eventuellt måste medicineringen intensifieras om blodtrycket vid hemmamätningar varit över 135/85 eller om LDL är över 1,8 mmol/l hos alla patienter med kranskärlssjukdom. Viktigt är också att fråga om rökning, motion, kostvanor och vikt och att motivera patienten till sunda levnadsvanor (4, 5, 9–11).

Alla patienter med kranskärlssjukdom bör använda aspirin (alternativt en ADP-hämmare) och en statin livet ut. Efter ACS



Figur 4. Den främre nedåtgående kransartären (LAD) är till 90 procent förträngd. Förträngningen är markerad.

bör patienten förutom aspirin även använda en ADP-hämmare i tolv månader, och i de flesta fall rekommenderas även en betablockerare och en ACE-hämmare. Efter en större hjärtinfarkt (Q-vågor på EKG, nedsatt hjärtmuskelfunktion vid ultraljudsundersökning) är det extra viktigt med ACE-hämmare och betablockerare för att minska risken för hjärtsvikt och arytmier (Tabell I). Om patienten får symtom som tyder på hjärtsvikt bör patienten remitteras till hjärtultraljud. Förutom hjärtsvikt är det också viktigt att fråga om betydande rytmstörningar och akuta yrselattacker som kan vara en följd av allvarliga kammararytmier. Dessa patienter behöver 24 timmars Holter-registrering och hjärtultraljud. Patienter med kammararytmier och/eller betydligt nedsatt vänster kammarfunktion (ejektionsfraktion < 35 %) kan få en defibrillerande pacemaker implanterad för att förhindra plötslig död (4, 5, 9–12).

Patientfall

Instabil angina pectoris och hjärtinfarkt utan ST-förhöjning

En 38-årig man med nästan alla tänkbara riskfaktorer (hypertoni, hyperkolesterolemi, rökning, släktbelastning) hade under en månads tid haft kramande bröstsmärta i samband med fysisk ansträngning, men inte i vila. Då han kom till hälsovårdscentralen för dessa symtom, konstaterades ett mycket högt blodtryck, RR 225/130 mmHg, och patienten skickades genast vidare till sjukhusjouren. Vid EKG konstaterades inferiora Q-vågor, men inga avvikelser i ST-segmentet eller T-vågor. Troponinet var negativt. Eftersom patienten mädde bra, ansågs hans tillstånd stabilt trots anamnesen med typisk angina pectoris. Blodtrycksmedicinering påbörjades och patienten skickades hem.

Några veckor senare förvärrades symtomen, och då patienten fick bröstsmärtor även i vila

uppsökte han på nytt sjukhusjouren. Denna gång var troponinet lindrigt förhöjt som tecken på en liten hjärtinfarkt, men fortfarande fanns inga akuta förändringar i ST-segmentet eller T-vågor. Patienten misstänktes ha en NSTEMI (hjärtinfarkt utan ST-förhöjningar), och medicinering med aspirin, ADP-blockerare (tikagrelor), betablockerare och statin påbörjades utöver ACE- och kalciumblockeraren som patienten använde sedan tidigare. Patienten togs in på sjukhus och en brådskande angiografi gjordes nästa dag. Angiografen visade att den vänstra främre nedåtgående kransartären (LAD) var till 90 procent förträngd (Figur 4), och denna förträngning var orsaken till patientens akuta symtom. Förträngningen behandlades omedelbart med ballongvidgning och inläggning av en stent. Patienten hade också en gammal totalokklusion av den högra kransartären (RCA) som förklarade de inferiora Q-vågorna; även denna okklusion behandlades på samma gång. Patienten hemförlovades dagen efter ballongvidgningen med ovan nämnda medicinering. En månad senare var han på läkarkontroll och sade sig må utmärkt. Blodtrycket hade normaliserats och kolesterolnivån hade förbättrats avsevärt (LDL hade sjunkit från 4,6 till 1,8 mmol/l) med de mediciner som han använde regelbundet. Han hade också lyckats sluta röka.

Detta patientfall lär oss flera saker:

- Angina pectoris kan även förekomma hos unga personer. I detta fall hade patienten typiska symtom på angina pectoris, d.v.s. kramande bröstsmärta vid ansträngning. Patienten hade också många kardiovaskulära riskfaktorer som ökar sannolikheten för kranskärslssjukdom. Dessutom hade patienten Q-vågor på EKG som tecken på en tidigare hjärtinfarkt och kranskärslssjukdom. Dessa faktorer tillsammans väcker en stark misstanke om kranskärslssjukdom hos denna patient.
- Patientens angina pectoris-besvär hade börjat inom en månad, och situationen bör därför anses instabil även om patienten inte hade haft någon vilosmärta före det första jourbesöket. Patienten kan ha instabil angina pectoris utan akuta tecken på ischemi på EKG eller förhöjt troponinvärde – som i detta fall! Patienter med misstänkt instabil angina pectoris ska alltid tas in på sjukhus, för de löper stor risk att få en akut hjärtinfarkt och allvarliga kammararytmier som kan leda till en plötslig död.

- Högt blodtryck, anemi och infektion kan provocera angina pectoris hos patienter med kranskärslssjukdom. Även i dessa fall, där patienten inte nödvändigtvis har en akut plackruptur och trombos i kranskärlet, måste man följa upp patienten på sjukhus och göra en angiografi. Oftast visar angiografen betydande förträngningar i kranskärlen som måste behandlas.

Minna Kylmälä
minna.kylmala@hus.fi
Mika Laine
mika.laine@hus.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Statistikcentralens uppgifter för 2012.
2. Vartiainen E, Pelttonen M, Laatikainen T, Sundvall J, Salomaa V, Jousilahti P, Puska P. FINRISKI-tutkimus: Sekä miesten että naisten sydän- ja verisuonisairauksien kokonaisriski pienenee viime vuosina. SLL 2008;15:1375–81.
3. Salomaa V, Havulinna AS, Koukkunen H, Kärjä-Koskenkari P, Juolevi A, Mustonen J, Ketonen M, Lehtonen A, Immonen-Räihä P, Lehto S, Airaksinen J, Kesäniemi YA. SLL 2014;69:31–36.
4. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas PS, Fody JM, Gerber TC, Hinderliter AL, King SB 3rd, Kligfield PD, Krumholz HM, Kwong RY, Lim MJ, Linderbaum JA, Mack MJ, Munger MA, Prager RL, Sabik JF, Shaw LJ, Sikkema JD, Smith CR Jr, Smith SC Jr, Spertus JA, Williams SV, Anderson JL. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation 2012 Dec 18;126(25):e354–471.
5. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013;34:2949–3003.
6. Bosner S, Haasenritter J, Becker A, Karatolios K, Vaucher P, Gencer B, et al. Ruling out coronary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule. CMAJ Canadian Medical Association Journal 2010 Sep 7;182:1295–1300.
7. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Svanne M, Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Int J Behav Med 2012;19:403–488.
8. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjelm Dahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons-Smit A, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006;27:1341–81.
9. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011;32:2999–3054.
10. 2012 Writing Committee M, Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/Non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation 2012;126:875–910.
11. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Käypä hoito-suositus: Sepelvaltimotautikohtaus: epästabili angina pectoris ja sydäninfarkti ilman ST-nousuja. Uppdatering 23.6.2014.
12. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Käypä hoito-suositus: ST-nousuinfarkti. 26.9.2011.

Summary

Diagnosics and treatment of angina pectoris, unstable angina pectoris and myocardial infarction

Coronary artery disease causes heart failure and is also a common cause of death. Angina pectoris is its most typical symptom. In patients with stable angina pectoris, the symptom occurs only upon exercise, and is usually manageable with a healthy lifestyle and by efficient medical therapy. Acute coronary syndromes (ACS), including unstable angina pectoris and acute myocardial infarction, require immediate transfer to a hospital. In most cases of ACS, improvement of patient prognosis requires urgent invasive revascularization therapy (balloon angioplasty with coronary stenting or by-pass surgery).

Behandling och uppföljning av hjärtsvikt

JOHAN LASSUS

Hjärtsvikt har en varierad klinisk bild, och symtomen kan vara mångahanda och delvis ospecifika. Patienter med hjärtsvikt har återkommande behov av sjukhusvård samt hög mortalitet. Diagnosen baserar sig på symtombild och kliniska fynd samt konstaterad dysfunktion av hjärtat vid ekokardiografi. Klassificeringen i dels hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion (EF), dels hjärtsvikt med normal EF är kliniskt betydelsefull också ur handläggningssynvinkel. Vid diagnosen hjärtsvikt måste etiologin alltid fastställas. Behandlingen vid hjärtsvikt med nedsatt EF är vetenskapligt dokumenterad med positiv effekt på prognosen. Grundpelarna i den farmakologiska behandlingen består av inhibition av RAAS och betablockad. Diuretika är ofta nödvändiga för symtomlindring och behandling av vätskeretention. Diagnostik, behandling och uppföljning av hjärtsvikt och ett stort antal bakomliggande sjukdomstillstånd är resurskrävande.

Hjärtsvikt kan betraktas som ett syndrom, där symtomen på inget sätt är specifika för diagnosen utan kan vara mångahanda och variera stort i intensitet. Därtill är hjärtsvikt inte en självständig sjukdom i kategorisk mening utan etiologin varierar från klassisk ischemisk hjärtsjukdom, via hypertensiv etiologi till i vissa fall systemsjukdomar med hjärtinvolvering. Man kan beteckna hjärtsvikt som det sista stadiet i det händelseförlopp som börjar med kardiovaskulära riskfaktorer och övergår i manifest hjärtsjukdom, som ofta senare leder till hjärtsvikt och död. Mortaliteten vid hjärtsvikt är hög, och femårsprognosen är sämre än för de flesta cancersjukdomar. Fastställande av etiologin har förstås stor betydelse för möjligheterna till behandling. Följaktligen bör stor vikt fästas vid diagnostiken, dels för att

symtomatologin kan vara svårtolkad, dels för att en korrekt ställd diagnos är grundläggande för vidare handläggning av patienten. Denna artikel betonar därför också de diagnostiska aspekterna. Modern behandling av hjärtsvikt omfattar ett mycket brett spektrum, där diuretika spelar en allt mindre roll. Större förståelse för och nya insikter i det vi kallat för diastolisk hjärtsvikt kommer förhoppningsvis att leda till en individualiserad behandlingsstrategi baserad på etiologi, symtombild och stadium samt information om hjärtats struktur, funktion och metabolism.

Epidemiologi

Epidemiologiska studier ger vid handen att ca 2 procent av befolkningen lider av hjärtsvikt. Det är ändå en mer ovanlig sjukdom hos individer i arbetsför ålder, medan prevalensen ökar med åldern. Uppskattningsvis mer än 10 procent av befolkningen över 75 år har hjärtsvikt (1). Typiskt för sjukdomsbilden vid hjärtsvikt är upprepade episoder av akut hjärtsvikt, där symtomen förvärras under en relativt kort tidsperiod (ofta från några dagar till någon vecka) och till slut leder till akut behov av vård och inläggning på sjukhus.

Där prognosen vid hjärtsvikt överlag är rätt dålig, med en femårsöverlevnad på endast 50 procent, leder ett skov av akut hjärtsvikt ofta till en betydligt högre mortalitet på ca 25–30 procent redan under det första året efter sjukhusvistelsen (2). Vidare har patienter med kronisk hjärtsvikt och akut

SKRIBENTEN

Johan Lassus, MKD, är specialist i inre medicin och kardiologi och arbetar som kardiolog på Jorvs sjukhus, för tillfället som tf. avdelningsöverläkare. Han forskar kring akut hjärtsvikt, njurfunktionens betydelse för patienter med hjärtsvikt och olika prognostiska biomarkörer. För närvarande leder han tillsammans med docent Veli-Pekka Harjola en internationell studie (CardShock) kring kardiogen chock vid forskningsgruppen för hjärtsvikt vid HUCS.

försämring en betydligt högre mortalitet än de som utan tidigare hjärtsviktsdiagnos får sin diagnos efter en första episod av akut hjärtsvikt (3). Förutom en hög mortalitet har patienter som haft akut hjärtsvikt ofta behov av en ny inläggning på sjukhus under de första sex månaderna. En betydande del av de totala sjukvårdskostnaderna i samhället härrör från behandling av hjärtsvikt och merparten är relaterade just till detta återkommande behov av sjukhusvård.

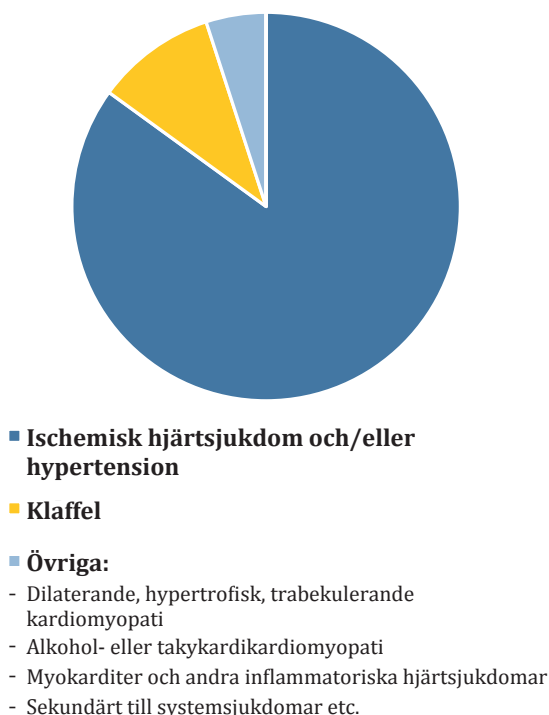
I en tid när andelen av befolkningen över 75 år beräknas stiga betydligt under de närmaste två decennierna står vi inför vad som kanske kunde kallas en hjärtsviktsepidemi. Antalet patienter med hjärtsvikt förväntas öka minst lika snabbt som den åldrande befolkningen, vilket i sin tur kommer att ställa växande krav på alla nivåer inom hälso- och sjukvård, från information för en ökad medvetenhet om och prevention av hjärtsvikt till diagnostik, behandling, uppföljning och sedermera vård i livets slutskede.

Etiologi och patofysiologi

Etiologin vid hjärtsvikt är av central betydelse för bedömningen av patofysiologi, likaså av behandlingsalternativ, samt av möjligheterna att påverka sjukdomsförloppet. Trots att listan på tänkbara etiologier är rätt omfattande och varierande är det i praktiken två sjukdomstillstånd som ger upphov till majoriteten (80–85 procent) av fallen med hjärtsvikt. Ischemisk hjärtsjukdom (kransartärsjukdom) och hypertension är de klart dominerande orsakerna till hjärtsvikt, antingen enskilt eller i kombination. Klaffvitium, närmast aortastenosen och mitralisinsufficiens, står för 5–10 procent av fallen (Figur 1).

Kategorin övriga står i sig för en minoritet av det totala antalet hjärtsviktsfall, men är å andra sidan nog så viktig att diagnostisera då den relativt sett är vanligare bland hjärtsviktpatienter i arbetsför ålder. Hjärtsjukdomar som dilaterande, hypertrofisk, eller trabekulerande kardiomyopati diagnostiseras ofta först vid manifest hjärtsvikt. Den genetiska bakgrunden till och delvis ärftliga komponenten hos dessa kardiomyopati leder förstås till screening, och i vissa fall till diagnos utan kliniska symtom på hjärtsvikt.

I kliniskt arbete stöter man regelbundet på hjärtsvikt med liknande karaktärsdrag som vid dilaterande kardiomyopati, där det finns skäl att misstänka regelbundet bruk av etanolhaltiga drycker som en direkt orsak till



Figur 1. Etiologi vid hjärtsvikt.

hjärtsvikten, eller åtminstone en utlösande faktor hos predisponerade individer (4). I dessa fall leder totalabstinens (i kombination med adekvat hjärtsviktsmedicinering) ofta mer eller mindre till en normalisering av hjärtats struktur och funktion inom några månader till ett par år. Även om de drabbade för det mesta inte är alkoholiserade individer så leder en återgång till alkoholbruk tyvärr ofta till ny funktionsnedsättning av hjärtmuskeln och till klinisk hjärtsvikt. Då det inte går att fastställa någon gräns för tolererad (icke-toxisk) mängd alkohol ur hjärtsynvinkel, rekommenderas ofta total avhållsamhet vid misstanke om alkohol-kardiomyopati.

En annan särskild form av kardiomyopati drabbar patienter med långvarig förmaksarytmi (förmaksflimmer/förmaksfladder) och kontinuerligt snabb kammarfrekvens. Även om det är svårt att definiera något tröskelvärde för när kammarfrekvensen bör anses skadlig, uppvisar patienter med takykardi-kardiomyopati ofta oavbrutet en pulsfrekvens kring 120–130 slag/min eller över.

Virusmyokardit leder sällan till akut funktionsnedsättning av hjärtmuskeln, och

det är också ovanligt att genomgången akut myokardit senare utvecklas till manifest hjärtsvikt. I de fall då så sker påminner sjukdomsbilden om dilaterande kardiomyopati. Ingen infektion kan konstateras kliniskt, men hjärtsvikten orsakas av immunologiska mekanismer som leder till strukturella förändringar i hjärtmuskelvävnaden. Med PCR-teknik kan virusgenom i myokardiet påvisas hos en del av dessa patienter, även om den kliniska och terapeutiska betydelsen är oklar. Andra ovanliga former av inflammatorisk hjärtmuskelsjukdom (jättecellsmyokardit och sarkoidos) har fått ökad uppmärksamhet på senare år (5, 6). Speciellt som en följd av förbättrad diagnostik med bl.a. nya avbildningsmetoder (se även avsnitt nedan) har man kunnat konstatera att hjärtsarkoidos är långt ifrån en raritet, trots att den första manifestationen sällan är klinisk hjärtsvikt, och patienterna inte alltid har känd lungsarkoidos. Vissa cytostatika, som ges vid behandling av vanligt förekommande cancerformer, har också direkt kardiotoxisk effekt, och en försämring av den myokardiella kontraktiliteten kan leda till hjärtsvikt.

Oberoende av orsaken uppstår klinisk hjärtsvikt när kroppens cirkulatoriska behov överskrider det som hjärtat kan leverera. Ett normalt hjärta pumpar vid varje systole ut ca 50–60 procent av blodvolymen i vänster kammare, dvs. ejektionsfraktionen (EF) är 50–60 procent. Om EF sjunker (< 40–45 procent) p.g.a. skada i myokardiet eller försämrade pumpförmåga, talar man om systolisk hjärtsvikt. Hjärtsvikt förekommer även hos patienter med normal EF. I dessa fall har förändringar i myokardiets egenskaper (hypertrofi, fibros) lett till en störning i vänster kammarens fyllnadsfas (diastole). Trots bibehållen EF kan slagvolymen (stroke volume) och minutvolymen (cardiac output) inte öka för att svara på växande behov (t.ex. vid fysisk ansträngning, infektion) och patienten lider av diastolisk hjärtsvikt eller hjärtsvikt med normal EF.

Skador eller överbelastning på myokardiet leder till förlust av hjärtmuskulceller, antingen via direkt celledöd (ischemi, toxicitet) eller apoptos. Ersättande vävnad som saknar kontraktil förmåga leder till förändringar i hjärtats struktur, form och funktion både på mikro- och makronivå (remodeling). Kompensatoriska mekanismer, framförallt aktivering av det sympatiska nervsystemet och renin-angiotensin-aldosteronaxeln, strävar efter att få hjärtat att svara på behovet,

men leder också till ökad hjärtbelastning med takykardi, salt- och vätskeretention, vasokonstriktion samt förhöjt blodtryck. Energimetabolismen rubbas, och det sker en aktivering av inflammatorisk respons med cytokinaktivering och systemiska effekter. Elektrisk instabilitet leder till arytmibenägenhet. Så småningom försämras hjärtats funktion ytterligare och symtomen blir sakta svårare. Vid en plötsligt påkommande påfrestning (infektion, anemi, förmaksflimmer, ischemi, vätskeretention eller högt blodtryck till följd av utelämnad mediciner) blir hjärtats cirkulatoriska otillräcklighet uppenbar mycket snabbt, och symtomen förvärras inom loppet av några dagar eller timmar. Då är hjärtsvikten akut och kräver omedelbar behandling. Det primära behandlingsmålet är att bryta den onda cirkeln som leder till kontinuerlig förlust av myokardiet och förebygga akuta påfrestningar.

Patientfall

45-årig man. Hypertension, hyperlipidemi under läkemedelsbehandling. Positiv släktanamnes (far med ischemisk hjärtsjukdom) Aktiv motionär, under sommaren simmat regelbundet 1000 m pass. Ingen angina pectoris. På grund av familjeproblem en period av regelbundet alkoholbruk (1 flaska [50 cl] starksprit) under några månader tidigare i år, slutade i somras.

I knappt en månads tid ansträngningsdyspne som blivit allt svårare. Hade en

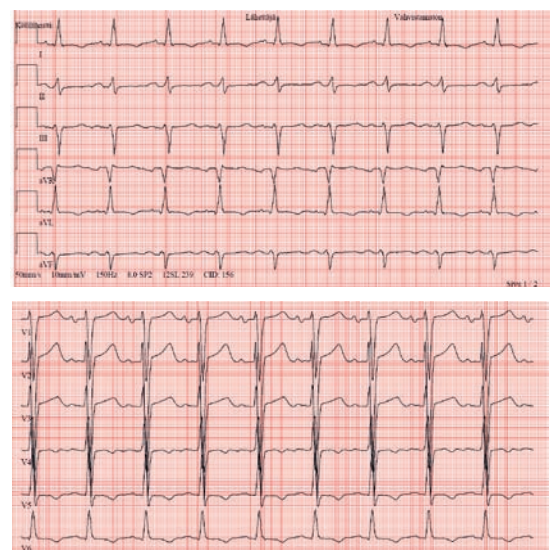


Figure 2. EKG på 45-årig man med andfåddhet och nedsatt prestationsförmåga.

infektion med feber (38 grader) i tre dagar, och övergående luftvägssymtom. NYHA III (symtom vid lätt ansträngning, betydande funktionsnedsättning).

Status. Normalbyggd, Cor et pulm ausk utan särskilda fynd. Inget sus över karotiderna. Buk u.a. Lindrig perifer svullnad över vristerna. RR 122/94. O2-saturation 100 %, Hb 170 g/l*, Krea 102 umol/l*, CRP 4 g/l, TnT 49 ng/l*. EKG se Figur 2.

Fråga 1: Har patienten utifrån denna information A) hjärtinfarkt, B) astma, C) hjärtsvikt D) förmaksflimmer? Hur bör man gå vidare?

Diagnostik och klinisk bedömning

Diagnostiken vid hjärtsvikt börjar ofta som en utredning av en symtombild som för tankarna till hjärtsvikt. Symtom och fynd (Tabell I) bör bedömas både vid inledande diagnostik och vid klinisk uppföljning. Andfåddhet, framförallt vid lätt ansträngning, andnöd i vila (andnöd eller hosta i liggande ställning [ortopne] eller paroxysmal nocturnal dyspne) i kombination med tecken på systemisk (förhöjt jugulärt ventryck, hepatomegali, ascites, bensvullnad) eller pulmonell kongestion (rassel på lungorna och kongestion/pleuravätska på lungröntgen) har hyfsad specificitet för hjärtsvikt.

Via anamnes kartlägger man symtombilden, kardiovaskulära riskfaktorer och bakomliggande (hjärt)sjukdomar som kan tänkas orsaka hjärtsvikt. Symtomens duration, svårighetsgrad och ev. förändring med tiden dokumenteras, gärna med exempel på aktiviteter i patientens vardag som begränsas och dominerande symtom vid dessa aktiviteter. En noggrann klinisk undersökning avser att hitta och dokumentera fynd som tyder på hjärtsjukdom och hjärtsvikt.

EKG är sällan normalt vid hjärtsvikt, eftersom strukturella och funktionella förändringar i myokardiet även återspeglas på den elektriska aktiviteten i hjärtmuskeln,

men kan visa olika typer av avvikelser: Q-vågor som tecken på tidigare hjärtinfarkt, skänkelblock, vänstervriden hjärtaxel, kammarhypertrofi, P-mitrale, eventuella arytmier. Förstorad hjärtskugga på lungröntgen, och framför allt kongestiv kärleteckning och/eller pleuravätska tyder på hjärtsvikt. Kärleteckningen på lungröntgen har dock dålig sensitivitet för hjärtsvikt och den är dessutom föremål för subjektiv bedömning.

Ju fler symtom och fynd som kan påvisas, desto starkare växer misstanken om hjärtsvikt. Inget symtom eller fynd i sig är dock diagnostiskt, och både sensitiviteten och framför allt specificiteten för ett enskilt kliniskt test är dålig. Ett vanligt misstag är att patienter med bilateral bensvullnad får diagnosen hjärtsvikt och ordinerar diuretika. Det tål att poängteras att perifer svullnad som orsakas av hjärtsvikt alltid åtföljs av förhöjt jugulärt ventryck (JVP), varför dokumentation av den senare är obligatorisk. Klinisk bedömning av JVP kräver viss erfarenhet, men är i sig inte svårt att lära sig. Ibland måste dock även en erfaren kliniker konstatera att patientens habitus inte möjliggör tillförlitlig bedömning av JVP.

Natriuretiska peptider

De natriuretiska peptiderna utsöndras i blodcirkulationen till följd av uttänjning av hjärtmuskelväggen (tryckbelastning). Deras fysiologiska roll är att främja utsöndring av vatten och salter samt fungera som endogena vasodilatorer (7). Normalt cirkulerar endast väldigt små mängder natriuretiska peptider i blodomloppet, medan utsöndringen ökar kraftigt vid en belastning av hjärtmuskelväggen och uttänjning av myocyter såsom vid hjärtsvikt. Natriuretiska peptider eller deras fragment (BNP, NT-proBNP, MR-proANP) kan mätas i väldigt höga koncentrationer hos patienter med hjärtsvikt. Bestämning av nivåerna på någon av dessa peptider har blivit en central del av diagnostiken vid hjärtsvikt

Tabell I. Symtom och kliniska fynd hos patienter vid hjärtsvikt.

Symtom	Kliniska fynd
Andnöd/Andfåddhet	Rassel vid lungauskultation, förhöjd andningsfrekvens
Ortopne/Nocturnal dyspne	Klaffbiljud, tredje hjärtton (S3)
Nedsatt prestationsförmåga	Förhöjt centralt ventryck/JVP
Perifer svullnad, viktökning	Pittingödem, leverförstoring, ascites
Hjärthosta	Vinanden vid lungauskultation (astma cardiale)
Trötthet, orkeslöshet, aptitlöshet	Kakexi (i sent skede)
Hjärtklappning	Takykardi, oregelbunden puls (flimmer, extraslag)

och kan styra vidare handläggning (7). Låga nivåer av natriuretiska peptider gör hjärtsvikt osannolik, och alternativa diagnoser bör beaktas i första hand. Höga nivåer tyder på hjärtsvikt med en god specificitet. Som med andra biomarkörer finns det ingen entydig tröskelnivå, utifrån vilken en diagnos kan säkerställas. Gällande riktlinjer för diagnostik av hjärtsvikt poängteras också nödvändigheten av ekokardiografi (ultraljudsundersökning av hjärtat, ECHO) för att konstatera en funktionsstörning i hjärtat som orsak till symptom och fynd samt för att fastställa diagnosen hjärtsvikt (1). Nedan följer en kort översikt över hur ultraljudsundersökningen används inom kardiologin idag för diagnostik och bedömning av patienter med misstänkt eller konstaterad hjärtsvikt.

Ekokardiografi (ECHO)

En modern ECHO-undersökning bedömer hjärtats struktur och funktion och cirkulatoriska tryckförhållanden i förmak och kamrar. Den spatiala resolutionen hos dagens ultraljudsapparatur medger tämligen detaljerad bedömning av hjärtats storlek och form, myokardiets tjocklek samt både hjärtmuskeln och klaffarnas struktur och funktion. Flödes- och tryckförhållanden bedöms med dopplertechnik och möjliggör uppskattning av fyllnadstryck i vänster förmak, centralt venttryck samt bedömning av systoliskt pulmonalartärtryck. Det centrala är förstås bedömningen av hjärtats pumpförmåga, d.v.s. bestämning av EF och bedömning av den diastoliska funktionen, eftersom en störning i hjärtfunktionen (systolisk eller diastolisk) är en förutsättning för hjärtsviktsdiagnosen.

Patienter med nedsatt EF klassificeras som systolisk hjärtsvikt, medan den etiologiska orsaken bör sökas via tecken på hjärtstorlek och form, ärr efter hjärtinfarkt eller klaffel. Bestämning av svårighetsgraden vid aortastenosen görs i dagens läge främst vid ECHO, men även mitrala, trikuspidala och pulmonala klaffvitier bedöms i hög grad med ultraljuds- och dopplertechnik. Svår aortastenosen eller mitralisinsufficiens kan ge hjärtsvikt trots bibehållen EF. Vid normal EF och avvikande diastoliska parametrar kan diagnosen diastolisk hjärtsvikt fastställas om patientens symptom och kliniska fynd också tyder på det.

Nyare avbildningsmetoder som datortomografi (CT) och magnetröntgen (MRI) kompletterar ECHO genom möjligheten till bedömning av blodkärl (artärer, vener),

perikardiet och vävnadsmassor i anslutning till hjärtat (8). Speciellt MRI har fått en allt mer framträdande roll genom dess goda förmåga att avbilda myokardiet och klaffar. MRI har bättre urskilningsförmåga än ECHO vad gäller hjärtmuskelns struktur (hjärtmuskeltjocklek, ärr, aktiv inflammatorisk process/ödem, amyloidosis, järninlagring, fettomvandling, intrakavitära koagel) och funktion (vitalitet, högerkammarmfunktion, klafffunktion). Tillgången på MRI har än så länge begränsat användningen, men antalet undersökningar ökar stadigt (9).

Patientfall(forts):

ECHO visar kraftigt förstörd vänster kammare (78 mm, normalt < 60 mm), och vänster förmak. Vänster kammare sammandrar sig svagt, EF 15–20 procent. Inga ärr efter hjärtinfarkt, ingen hypertrofi (septum 10 mm, normalt) Måttlig mitralisinsufficiens, sekundärt till den dilaterade kammaren. Ingen perikardvätska.

Fyndet bekräftar diagnosen hjärtsvikt.

Fråga 2: Vilken behandling påbörjar du? Vad bör ytterligare göras?

Behandling

Behandlingen av hjärtsvikt kan grovt delas in i tre kategorier: 1) livsstilsrekommendationer, 2) behandling av den bakomliggande sjukdomen (etiologin) och 3) specifik hjärtsviktsbehandling för att avlasta hjärtat samt minska morbiditet och mortalitet.

Livsstilsrekommendationer

Målsättningen med livsstilsrekommendationerna är att patienten ska ta ansvar för sin egen hälsa och sitt välbefinnande. Det finns starka belägg för att regelbunden motion, (10–12) intag av mediciner enligt föreskrifter och kostrekommendationer samverkar för en större symptomfrihet och bättre prognos hos patienter med hjärtsvikt. Dessutom gäller dessa rekommendationer även flera av de sjukdomar som ofta förekommer samtidigt hos en patient med hjärtsvikt. Rekommendationerna sammanfattas i Tabell II. Svenskspråkigt material om hjärtsvikt för patienter finns att få via Hjärtförbundet (www.sydanliitto.fi/julkaisut-ja-oppaat)

Behandling av den etiologiska orsaken

Som tidigare poängterats är en viktig del av diagnostiken att ta reda på etiologin till hjärt-

Tabell II.

Rekommendation	Målsättning	Kommentar
Medvetenhet om hjärtsviktssymtom	Känna igen förändringar i det egna hälsotillståndet	Uppmaning att ta kontakt vid försämring
Regelbundet intag av mediciner	Få ut önskad effekt och kunna bedöma behovet av dosändring	Patienter tenderar att utelämna diuretika p.g.a. social olägenhet
Måttlig alkoholkonsumtion	Undvika berusningstillstånd och reglera vätskeintag	Alkoholintag ger ökad cirkulatorisk belastning och ökad risk för rytmstörningar
Lågt saltintag	Håller blodtrycket nere och minskar ansamlingen av vätska	Undvik att tillsätta salt i maten
Reglerat vätskeintag (1,5–2 l/dygn)	Undvika för stort intag med vätskeansamling som följd	Speciellt viktigt vid återkommande vätskeretention
Vikten registreras regelbundet	Kunna reagera på vätskeretention	Viktökning på 2 kg under 3–5 dagar kan kräva bedömning/justering av diuretikadosen
Mätning av blodtrycket	Kunna reagera på hypertension eller för låga blodtrycksvärden	1–2 ggr/vecka, i stabila fall 2 ggr/månad
Regelbunden motion	Förbättra orken, minska hjärtsviktssymtomen, stärka muskler och balans, viktkontroll	Äldre hjärtpatienter är ofta alltför försiktiga. Motion rekommenderas till alla!
Rökstopp	Sluta röka!	Inga utförligare kommentarer

svikt. Adekvat behandling av orsaken kan ha avgörande betydelse för prognosen vid hjärtsvikt, och revaskularisering vid ischemisk hjärtsjukdom eller operation av en felaktig klaff kan i bästa fall leda till korrigerande av hjärtsvikten och symptomfrihet för en lång tid framöver. Om behandlingen sätts in innan irreversibla förändringar skett, kan även en nedsatt vänsterkammarmfunktion återhämta sig och EF nära nog normaliseras. Behandling av hypertension har dubbel effekt. Dels minskar hjärtmuskelhypertrofin orsakad av högt blodtryck, dels minskar den direkta belastningen på hjärtmuskeln när tryckmotståndet är lägre. I de fall där specifika orsaker (alkohol, takykardi, akut myokardit) ligger bakom ser man också ofta en reversibilitet i den nedsatta systoliska funktionen, om exponeringen till orsakande agens kan undvikas. Mer ovanliga orsaker till hjärtsvikt, såsom hjärtsarkoidos eller jättecellsmyokardit, kan dessutom kräva kortison- och immunsuppressiv behandling (5, 6).

Farmakologisk behandling

Den tredje grundpelaren vid behandling av hjärtsvikt är en farmakologisk triad bestående av diuretika, ACE-hämmare (alternativt angiotensinreceptorblockerare/ARB) och betablockerare.

Av dessa är diuretika välkända och välkända. Det bör dock poängteras att diuretika är indicerade för symptomlindring och behandling av vätskeretention vid hjärtsvikt. De har inte någon dokumenterad effekt

på prognos, varken för mortalitet eller för behov av inläggning på sjukhus. Doseringen är individuell, och den bör omvärderas regelbundet beroende på patientens symtombild och vätskebalans och titreras till minsta stabila underhållsdos. Symtomfria patienter eller patienter med lindriga symtom utan tendens till vätskeretention behöver inte ta diuretika. Å andra sidan kan patienter med svår vätskeretention och nedsatt njurfunktion behöva rätt stora doser vätskedrivande. Tiazidgruppens preparat har en något mindre diuretisk effekt än loopdiuretika, och bör inte användas vid nedsatt njurfunktion (eGFR < 30ml/min). Det preparat bland loopdiuretika som används mest i Finland är furosemid, där doseringen vanligen är 20–240 mg/dygn. Hos patienter som behöver över 80 mg furosemid per dygn är det bäst att kontrollera att patienten följer de livsstilsrekommendationer som diskuterats ovan. Behovet och doseringen av diuretika kan bedömas individuellt oberoende av typen av hjärtsvikt (systolisk/diastolisk).

För ACE-hämmare och betablockerare finns en gedigen vetenskaplig dokumentation som visar positiv effekt på mortalitet och morbiditet vid systolisk (sic!) hjärtsvikt (13–15). Mekanismen vid betablockad baserar sig på inhibition av sympatikotoni och därigenom bl.a. minskad risk för (fatale) arytmier. Inhibition av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) sänker blodtrycket, men minskar också den hypertrofis-

ka och profibrotiska effekten av angiotensin II. Därför bör alla patienter med nedsatt systolisk vänsterkammarfunktion (i.e. EF < 40 %) och symtom på hjärtsvikt gå på bägge dessa preparat, om ingen kontraindikation föreligger (1, 15). Patienter intoleranta för ACE-hämmare (t.ex. hosta) bör ordinerar ARB. Doseringsintervallen presenteras i Tabell III.

Spirolakton (och eplerenon) är minerkortikoidreceptorantagonister (MRA) som blockerar effekterna av bl.a. aldosteron. Aldosteronnivåerna ökar vid hjärtsvikt till följd av både RAAS och sympatikusaktivering och höga nivåer kan konstateras trots ACE-inhibition och betablockad. Genom att blockera aldosteroneffekten minskar man de aldosteronmedierade profibrotiska effekterna på hjärtmuskeln och blodkärlen. Vidare har spironolakton en mild diuretisk effekt och är ett bra alternativ till patienter med tendens till hypokalemi på andra diuretika. En obehaglig biverkning är gynekomasti (ca 10 procent av manliga användare). Det aldosteronreceptorselektiva eplerenonet ger mer sällan gynekomasti. Däremot bör man vara medveten om risken för hyperkalemi med bägge preparaten och känna till att de inte lämpar sig för patienter med eGFR < 30 ml/min.

Tabell III. Farmakologisk behandling vid hjärtsvikt. (efter ref 1 och Kardiologia (Duodecim 2008); Heikkilä, Kupari M. m.fl).

Preparat	Ingångsdos	Behandlingsdos
RAAS-hämmare		
Enalapril	2,5 mg x 2	20–40 mg/dygn
Ramipril	2,5 mg x 1	10 mg/dygn
Lisinopril	2,5–5 mg x 1	20–35 mg/dygn
(Perindopril)	2,5 mg x1	5 mg
Candesartan	4 mg x 1	32 mg/dygn
Losartan	25 mg x 1	100–150 mg/dygn
Valsartan	40 mg x 1	320 mg/dygn
Betablockerare		
Bisoprolol	1,25 mg x 1–2	10 mg/dygn
Karvedilol	3,125–6,25 mg x 1–2	50 mg/dygn
Metoprolol	12,5–25 mg x1–2	200 mg/dygn
MRA		
Spirolakton	12,5 mg x 1	50 mg/dygn
Eplerenon	25 mg x1	50 mg/dygn
Diuretika		
Furosemid	20–40 mg x1	250–500 mg/dygn
HCTZ	12,5–25 mg x1	50–75 mg/dygn

MRA-preparat har visat sig ha gynnsamma effekter på prognosen (mortalitet, vårdperioder på sjukhus) vid systolisk hjärtsvikt när de kombineras med ACE-hämmare och betablockerare (16–18). Den antifibrotiska effekten av MRA på myokardiet bör i teorin medföra gynnsamma effekter också vid hjärtsvikt med normal EF. Den nyligen publicerade TOPCAT-studien på hjärtsviktpatienter med EF > 45 % visade dock ingen överlevnadsvinst och spironolakton hade endast marginell effekt på behovet av sjukhusvård p.g.a. hjärtsvikt (19). Trots att resultatet var något av en besvikelse har senare analyser väckt vissa frågor kring påtagliga regionala skillnader i resultaten. I USA, Kanada och Latinamerika var användningen av spironolakton förknippad med signifikant lägre mortalitet och färre vårdperioder, medan incidensen av det primära effektmåttet var en tredjedel, behovet av nya sjukhusvister var en tiondel och förekomsten av hyperkalemi var klart lägre i en region omfattande Ryssland och Georgien jämfört med den amerikanska kontinenten – och detta utan någon skillnad mellan behandlingsgrupperna (spironolakton/placebo) ! (20).

Överlag har det varit tunnsått med vetenskapliga studier som påvisat positiv effekt på prognosen hos patienter med hjärtsvikt och normal EF (diastolisk hjärtsvikt). Blockad av RAAS har studerats intensivt, men tyvärr med ganska neutrala resultat (21–23). Det har inte påvisats att någon behandling skulle påverka mortaliteten, medan vissa studier konstaterat färre sjukhusvister p.g.a. hjärtsvikt. Trots att det kliniska syndromet har många likheter med hjärtsvikt och nedsatt EF, verkar patofysiologin vid hjärtsvikt med normal EF vara otillräckligt kartlagd. Patientmaterialet uppvisar många skillnader: högre medelålder, större andel kvinnor, mer hypertension, ofta ett flertal bakomliggande sjukdomar hos patienter med hjärtsvikt och normal EF. Mortaliteten är dock fortfarande hög, och trots att upp till hälften av patienterna har just denna typ av hjärtsvikt, ger de senaste europeiska behandlingsriktlinjerna knappt någon vägledning alls i handläggningen (1). Diuretika kan användas för att lindra symtomen och kontrollera vätskeretention. Målsättningen är också att effektivt behandla de bakomliggande kardiovaskulära och icke-kardiovaskulära sjukdomarna, där farmakologisk RAAS-blockad med fördel kan ingå.

Betydelsen av RAAS-blockad vid behandling av systolisk hjärtsvikt poängteras ytterli-

gare av den senaste jämförande studien, där behandling med preparatet LCZ-696, som är en kemisk kombination av angiotensinreceptorblockeraren valsartan och en neprilysin-hämmare (sacubitril), minskade mortaliteten jämfört med ACE-hämmare med 20 procent på tre år hos patienter som i övrigt använde effektiva doser av modern farmakologisk behandling. Behandling med LCZ-696 förknippades ytterligare med både färre sjukhusvistelser och symtomlindring (24).

Digoxin har allt mindre roll i dagens farmakologiska behandling av hjärtsvikt, och den inskränker sig i praktiken till behandling av för hög kammarfrekvens hos patienter med samtidigt förmaksflimmer, eller patienter med systolisk hjärtsvikt och refraktära symptom trots ovan nämnda behandlingar. Hos patienter som står på digoxin rekommenderas mätning av digoxinkoncentrationen och upprätthållande av behandlingsnivå kring 0,7–1,0 ng/l.

Den icke-farmakologiska behandlingen av systolisk hjärtsvikt innefattar också en del apparater. Patienter med symptomatisk hjärtsvikt, EF < 35 % och breddökat QRS-komplex (>120 ms) på EKG bör bedömas av kardiolog med tanke på resynkronisationsterapi. En sviktpacemaker (CRT) insätts för att samordna den elektriska

aktiviteten i hjärtmuskeln och effektivisera kontraktiliteten. Behandlingen har visat sig effektivt minska behovet av sjukhusvistelser och även minska mortaliteten. (1) Patienter i sinusrytm med mycket brett QRS (>150 ms) av LBBB-konfiguration har största sannolikheten att dra nytta av behandlingen. Då hjärtsviktpatienter samtidigt har ökad risk för plötslig hjärtdöd (en betydande orsak till den höga mortaliteten), kan man vid insättningen också välja en pacemaker med defibrillatorfunktion (CRT-D).

Uppföljning

Som redan nämnts i inledningen är återkommande behov av sjukhusvård karakteristiskt för hjärtsvikt. Vidare har dessa äldre människor ofta en hel rad andra sjukdomar (Tabell IV) och åkommer som dels kräver behandling, dels påverkar livskvaliteten. En del av dessa sjukdomar associerar mer eller mindre direkt till hjärtsvikten (orsaks- eller följsjukdomar) varvid diagnostik, uppföljning och behandling av dessa också är en central del av bedömningen av en patient med hjärtsvikt.

Hypertension, hyperlipidemi och diabetes är kardiovaskulära riskfaktorer som leder till kransartärsjukdom och behandling av alla dessa har hög prioritet, men kransartärsjuk-

Tabell IV. Ofta förekommande tillstånd hos patienter med hjärtsvikt.

Sjukdom	Prevalens	Klinisk prioritet	Behandlingsalternativ
Hypertension	+++	Hög	Sedvanliga
Kransartärsjukdom	+++	Hög	Sedvanliga
Diabetes	++	Hög	Sedvanliga (ej glitazoner)
Nedsatt njurfunktion	+++	Hög	God vård av hjärtsvikt, hypertension, och diabetes.
Förmaksflimmer	++	Medel	Ha som mål kammarfrekvens 60–90/min.
Anemi (+/- järnbrist)	+	Låg	Uteslut blödningskälla.
Järnbrist (- anemi)	++	Medel	Järnsubstitution?
Hyponatremi	+	Låg	Adekvat behandling av hjärtsvikt.
Lungsjukdom (COPD/Astma)	++	Medel	Sedvanliga
Respiratorisk dysfunktion (sömnapné)	+/+++	Medel	Obstruktiv eller central sömnapné? Behandling därefter.
Övervikt/ Kakexi	+	Låg	Normalvikt bör vara målet. Kakexi ses ofta vid långvarig hjärtsvikt sekundärt till katabolism.
Gikt	+	Låg	Ej NSAID. Diuretika kan provocera.
Problem med rörelseapparaten	++	Låg	Fysikalisk behandling, motion. Ej NSAID, vid behov paracetamol.
Depression	++	Låg	Nedsatt funktionsförmåga och många sjukdomar leder till depression.

dom och hypertension framförallt p.g.a. det direkta sambandet med hjärtsvikt.

Nedsatt njurfunktion (eGFR < 60 ml/min) är en av de kraftigaste prognostiska riskmarkörerna och förekommer hos upp till hälften av patienter med hjärtsvikt (25). Regelbunden och korrekt bedömning av njurfunktionen har hög prioritet, också för att man ska kunna bedöma behovet av dosjustering i medicinerings. Till följd av låg nivå av fysisk aktivitet, dålig muskelstatus och kataboli i kombination med inskränkt eller ensidig kost (aptitlöshet, depression) kan kreatininvärdena vara endast lindrigt förhöjda eller rentav normala hos dessa äldre individer trots medelsvår njursvikt. Bestämning av eGFR är numera rutin, men vid tydligt avvikande kroppsbyggnad eller vid misstanke om otillförlitliga kreatininbaserade värden kan också mätning av Cystatin C och beräkning av eGFR_{CysC} tillföra värdefull information om njurfunktionen och därmed också om prognosen (26, 27).

Vid konstaterad njursvikt bör läkemedelslistan ses över, doserna justeras vid behov och speciell uppmärksamhet fästas vid att informera patienten om läkemedel eller situationer som ytterligare kan försämra njurfunktionen. Patienter med nedsatt njurfunktion kan behöva högre doser diuretika för att uppnå samma farmakologiska effekt, men å andra sidan bör man undvika dehydrering. Patienter med njursvikt har ofta varit uteslutna från kliniska studier med RAAS-hämmare och betablockerare vid hjärtsvikt. Den information som finns tillgänglig tyder ändå på en gynnsam klinisk effekt och den prognostiska hjärtsviktsbehandlingen bör inte avslutas vid nedsatt njurfunktion (28).

Flera studier har påvisat samband mellan anemi, hyponatremi och prognos. Behandling av dessa har trots uppriktiga försök inte gett någon positiv effekt på morbiditet eller mortalitet. Järnbrist kan påvisas laboriemässigt hos en betydande del av patienter med hjärtsvikt, trots att de inte är anemiska (29). Orsaken antas vara en störd energi-produktion/ämnesomsättning vid hjärtsvikt som också omfattar järnmetabolismen. Låggradig inflammation vid hjärtsvikt kan också påverka järnmetabolismen. Studier på icke-anemiska hjärtsviktpatienter med tecken på järnbrist har intressant nog visat en förbättrad prestationsförmåga efter administration av järn (30, 31).

Den respiratoriska funktionen är ytterligare en icke-kardiell funktionsstörning

att beakta hos patienter med hjärtsvikt. Symtombilden hos patienter med samtidig obstruktiv lungsjukdom kan vara svår att tolka. Ökat andningsarbete och hypoxi utgör vidare kraftig belastning på hjärtat och kan förvärra hjärtsvikten, vilket också ofta ses vid en akut exacerbation av kronisk lungsjukdom. Obstruktiv sömnapné förekommer hos många hjärtsviktpatienter med obesitas, hypertension och diabetes. Rapporterna om en hög prevalens för central (icke-obstruktiv) sömnapné hos patienter med hjärtsvikt och associationen till försämrade prognos är intressanta ur den synvinkeln att det finns en behandling att erbjuda. En pågående behandlingsstudie väntas ge svar på eventuell nytta med denna behandling (32).

Det säger sig självt att detta är mycket tids- och resurskrävande, och det ökande antalet patienter ställer höga krav både på primärvården och på den specialiserade sjukvården. En tillräckligt hög kunskapsnivå, överenskommen arbetsfördelning och tydliga regionala behandlingsstrukturer är förutsättningar för kostnadseffektiv användning av resurserna till patienternas fördel.

En sjuksköterska med specialisering och fokus på hjärtsvikt kan ha hand om en stor del av de återkommande kontrollerna (uppföljning av blodtryck, puls, vätskebalans (vikt+lab), regelbundna laboriekontroller), ge och följa upp livsstilsrekommendationer och även fungera som kontakt med låg tröskel för patienten vid problem. Användningen av natriuretiska peptider för att styra behandlingen under uppföljningen är ännu inte vedertagen eftersom forskningsresultaten varit motstridiga.

Frekvensen besök på läkarmottagningen bör bedömas på basis av patientens bakomliggande hjärtsjukdom, andra sjukdomar och hjärtsviktssymtomatologi (NYHA-klass). Patienter med svåra symtom och/eller behov av sjukhusinläggning kräver särskilt stor uppmärksamhet, t.ex. kontakt per telefon var eller varannan vecka och läkarbesök med 1–3 månaders mellanrum. Stabila patienter med NYHA I-II hjärtsvikt utan andra svåra sjukdomar kan följas 1–2 gånger per år. Trots att praxis säkert varierar stort i vårt land kunde patienter med tydligt nedsatt kammarfunktion med fördel följas av specialist med möjlighet till ECHO-bedömning. Patienter med hjärtsvikt och normal systolisk funktion och lindriga till måttliga symtom följs oftast inom primärvården, efter att tillräckliga undersökningar gjorts för att säkerställa diagnos och behandling.

Epilog: Hur gick det för vår patient? Vilken var etiologin: Svår ischemisk hjärtsjukdom? Alkohol-kardiomyopati? Idiopatisk dilaterad kardiomyopati? Resttillstånd efter myokardit? Vilken uppföljning skulle du rekommendera?

Svar till patientfallet:

Fråga 1. Svar: C) Hjärtsvikt. ECHO skall utföras, och när patienten har påtagliga symtom (NYHA III) med rätt kort anamnes snarast, dvs. om inte jourmässigt så gärna inom en vecka.

EKG visar sinustakykardi och är klart patologiskt. PTF + (bifasisk P-våg i V1 tydande på belastning av vänster förmak). Höga QRS-komplex i bröstavledningarna för tankarna till vänsterkammarhypertrofi (LVH). Vänsterviden hjärtaxel, lindrigt breddökat QRS-komplex och S-vågor i inferiora avledningar tyder på vänster främre fascikelblock (LAHB). Inga Q-vågor. Det finns också ST-förändringar (närmast T-inversioner) som kan vara dels ischemi, dels sekundära (LVH eller repolarisationsstörning av annan orsak).

Patienten har inte en anamnes som tyder på akut hjärtinfarkt. EKG-förändringarna är inte heller typiska för hjärtinfarkt, och ett lätt förhöjt TnT i detta sammanhang är inte diagnostiskt för hjärtinfarkt om inte ett kontrollvärde taget 3–6 timmar senare visar uppgång eller fall som tyder på akut myokardskada.

Fråga 2. Svar: Diagnosen hjärtsvikt kan alltså ställas. Patienten har symtom och fynd (andnöd, perifer svullnad takykardi, EKG-förändringar) tydande på hjärtsvikt och en påvisad störning i hjärtats struktur och funktion bekräftar diagnosen. Ekokardiografi visar kraftig dilatation av hjärtat, ingen LVH (trots EKG!) och svårt nedsatt systolisk funktion.

I detta fall kan man påbörja diuretika (t.ex. furosemid) för att minska symtomen, och det fanns både kliniska fynd och ECHO-fynd (ej i detalj ovan) som tydde på måttlig vätske-retention. Vidare bör snarast ACE-hämmare och betablockerare sättas in. I öppenvården (polikliniskt) bör detta ske stegvis med klinisk kontroll (blodtryck, allmäntillstånd, vätskebalans) och vb justering av diuretikadosen under ganska tät uppföljning i 2–4 veckor.

Trots att diagnosen är klar har vi ännu inte fastställt etiologin! Vidare utredning krävs, och i detta fall senast nu inom den specialiserade sjukvården.

Fråga 3. Svar: Utifrån resultaten på ECHO är bilden som vid dilaterad kardiomyopati. Patienten har klara riskfaktorer för kransar-

tärsjukdom, och koronarstatus bör fastställas, gärna med koronarangiografi, alternativt koronar-CT eller myokardiell perfusionsundersökning. Hans rikliga alkoholkonsumtion kan spela en roll för utvecklingen av kardiomyopatin, men anamnesen verkar trots allt tidsmässigt rätt begränsad. Abstinens är dock ett ovillkorligt krav i fortsättningen. En myokardit vid infektionen tre veckor tidigare skulle knappast orsaka så kraftig och snabb dilatation av hjärtat.

Vid koronarangiografi hittades enbart lindriga förändringar i kranskärlen, och de förklarade inte hans hjärtsjukdom. Det gjordes magnetundersökning av hjärtat (MRI) där inga tecken på inlagrings- eller inflammatorisk hjärtsjukdom kunde påvisas. Fyndet passade bäst på dilaterad kardiomyopati, med vissa spår av genomgången myokardit..

Symtomen lindrades, furesisdosen reducerades och spironolakton sattes in. Dessutom titrerade man upp betablockeraren då pulsen fortfarande var ca 90 slag/min i vila. Statin och acetylsalicylsyra (ASA) i liten dos indicerade för att hindra progression av koronarsjukdomen och minska risken för akut hjärtinfarkt.

Uppföljning hos hjärtsköterska för kontroll av symtom, blodtrycksmätning, vätskebalansprover och vidare livsstilsrekommendationer. Första läkarbesöket för klinisk kontroll om 3–4 veckor för titrering av behandling. ECHO-kontroll om 3–4 månader ger information om vänsterkammarfunktionen visar tecken på att återhämta sig.

Johan Lassus
johan.lassus@hus.fi

Bindningar: Föreläsnings- och konsultarvoden från Bayer, Boeringer Ingelheim, Novartis, Orion Pharma, Pfizer, ResMed, RocheDiagnostics, Servier och ViforPharma.

Referenser

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012;33:1787–1847.
2. Siirila-Waris K, Lassus J, Melin J, Peuhkurinen K, Nieminen MS, Harjola VP. Characteristics, outcomes, and predictors of 1-year mortality in patients hospitalized for acute heart failure. Eur Heart J 2006;27:3011–17.
3. Lassus JP, Siirila-Waris K, Nieminen MS, Tolonen J, Tarvasmaki T, Peuhkurinen K, et al. Long-term survival after hospitalization for acute heart failure—differences in prognosis of acutely decompensated chronic and new-onset acute heart failure. Int J Cardiol 2013;168:458–462.

4. Laonigro I, Correale M, Di Biase M, Altomare E. Alcohol abuse and heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009;11:453–462.
5. Kandolin R, Lehtonen J, Schildt J, Graner M, Salmenkivi K, Ahonen A, et al. Cardiac sarcoidosis. *Duodecim* 2009;125:2344–50.
- (6) Kandolin R, Lehtonen J, Salmenkivi K, Raisanen-Sokolowski A, Lommi J, Kupari M. Diagnosis, treatment, and outcome of giant-cell myocarditis in the era of combined immunosuppression. *Circ Heart Fail* 2013;6:15–22.
7. Maisel A, Mueller C, Adams K, Jr, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;10:824–839.
- (8) Hanninen H, Holmstrom M, Kivisto S. When ultrasonic imaging is not enough--cardiac magnetic resonance imaging or computed tomography? *Duodecim* 2014;130:1053–54.
9. Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, Selvanayagam JB, Neubauer S. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1407–24.
10. Piepoli MF, Conraads V, Corra U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail* 2011;13:347–357.
11. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, et al. Exercise Training in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Meta-analysis of Randomized Control Trials. *Circ Heart Fail* 2014 Nov 16. e-pub ahead of print.
12. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal H, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD003331.
13. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273:1450–56.
14. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, Van Tassel B, et al. Benefits of beta blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f55.
15. McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010;362:228–238.
16. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.
17. Pitt B, Williams G, Remme W, Martinez F, Lopez-Sendon J, Zannad F, et al. The EPHEUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001;15:79–87.
18. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.
19. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383–92.
20. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. Regional Variation in Patients and Outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. *Circulation* 2014 Nov 18 e-pub ahead of print.
21. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777–781.
22. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27:2338–45.
23. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456–67.
24. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
25. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35:455–469.
- (26) Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012;367:20–29.
27. Shlipak MG, Matsushita K, Arnlöv J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med* 2013;369:932–943.
28. Damman K, Tang WH, Felker GM, Lassus J, Zannad F, Krum H, et al. Current evidence on treatment of patients with chronic systolic heart failure and renal insufficiency: practical considerations from published data. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:853–871.
29. Jankowska EA, Rozentritt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010;31:1872–80.
30. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436–48.
31. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2014 Aug 31 e-pub ahead of print.
32. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, et al. Rationale and design of the SERVE-HF study: treatment of sleep-disordered breathing with predominant central sleep apnoea with adaptive servo-ventilation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2013;15:937–943.

Summary

Treatment and follow-up of heart failure

Heart failure is a disease with a variable clinical presentation, often unspecific symptoms, and poor survival. Its diagnosis relies on medical history, symptoms and clinical findings, and echocardiography. The classification of heart failure by reduced ejection fraction (HFrEF) and of heart failure by preserved ejection fraction (HFpEF) can be useful for management. Once diagnosis is established, the aetiology needs determination. Evidence for pharmacological therapy is strong with HFrEF and is based on inhibition of the RAAS system and beta-blockade. Diuretics are usually necessary to control symptoms and water retention. Recurrent hospitalizations and many co-morbidities make management of heart-failure patients challenging.

Antitrombotisk behandling och uppföljning av vanliga invärtesmedicinska tillstånd

RIITTA LASSILA

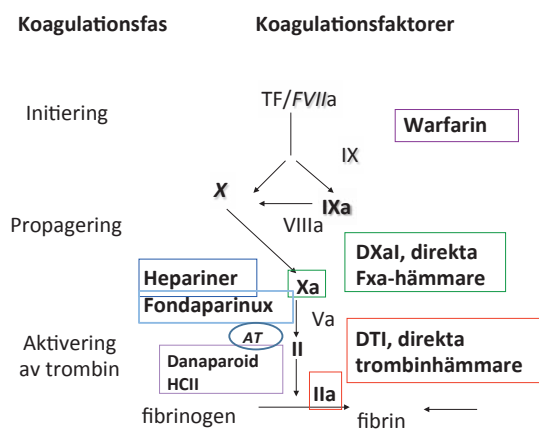
Antitrombotiska läkemedel, som trombocythämmare och antikoagulantia (AK), är viktiga för behandling och profylax av arteriella eller djupa venösa tromboser och lungembolier (DVT/LE). Utbudet av antikoagulantia har på senare tid utökats med två trombocythämmare (prasugrel och tikagrelor) och tre nya orala antikoagulantia (NOAK) (trombinhämmaren dabigatran, faktor Xa-hämmarna rivaroxaban och apixaban). Indikationerna för en ny effektiv trombocythämmande behandling är kardiologiska, nämligen akuta koronarartärtrombos, ACS. NOAK används för förmaksflimmer, som trombosprofylax endast i mer omfattande ortopedi och vid behandling och sekundär profylax av DVT, men inte vid hjärklaffproteser eller sällsynta trombos, som porta- och sinustrombos, eftersom det inte finns bevis för nytta. Laboratoriekontroller förefaller inte behövas, men vid risksituationer under operationer, vid trauma eller vid trombos kan NOAK-koncentrationerna mätas för att visa om de avviker mycket från resultaten vid rutinmässiga tromboplastin tid (TT, i Sverige protrombinkomplex, PK) och partiella tromboplastin tid (APTT)-analyser under läkemedelsutvecklingen. Man måste känna till de viktigaste farmakologiska egenskaperna hos de här nya läkemedlen för att de ska kunna användas säkert i takt med att förskrivningen ökar.

Till antitrombotiska läkemedel hör både antikoagulantia och trombocythämmare. På senare tid har det hänt mycket på den fronten. Flera nya preparat har tagits fram och läkarna måste sätta sig in i de nya läkemedlens effekter och egenskaper. Bland dem kan man nämna den perorala direkta trombinhämmaren dabigatran och två moderna koagulationsfaktor Xa-hämmare, nämligen rivaroxaban och apixaban (Figur 1). För peroral trombocythämning har vi tromboxanhämmaren aspirin, fosfodiesterashämmaren dipyridamol och ADP-hämmare, som den första i kategorin klopidogrel, vilken blockerar P2Y12-receptorerna i trombocyter. De här tre kategorierna av trom-

bocythämmare påverkar olika vägar i trombocyttaktiveringen och hämmar aktiveringen med omkring 30 procent. Detta bör i normala fall inte förorsaka hemostasrubbningar, men kan göra det i kombinationer. Vi har även fått två nya ADP P2Y12-receptor-hämmare, nämligen peroral prasugrel och tikagrelor, samt det senaste preparatet på marknaden, kangrelor (1). Det administreras intravenöst,

SKRIBENTEN

Riitta Lassila är professor i koagulationsmedicin och avdelningsöverläkare vid HUCS. Hon är specialist i inre medicin och har ett specialintresse för trombocyter och blodets koagulation samt deras kliniska implikationer.



FIIa-trombin, HC II-heparinkofaktor II, AT-antitrombin

Figur 1. Antikoagulantia.

dess styrka är kortvarig effekt vilket är till hjälp ifall en akut operation, till exempel bypass operation, skulle behövas efter perkutant koronarartäringrepp (PCI; Percutaneous Coronary Intervention) med ballong eller stent. Det viktigaste när nya orala antikoagulantia, NOAK, även kallade för direkta orala antikoagulantia, DOAK, introduceras är att känna till indikationer och kontraindikationer (Tabell I), välja lämpliga patienter för säker behandling, förstå farmakokinetiken (Tabell II), speciellt med tanke på njursvikt och tolkning av svar på laboratorieprov under behandlingen (2). En av de bästa egenskaperna med NOAK är att hjärnblödningar minskar från 0,6 procent per år med warfarin till 0,3 procent med NOAK (3). De risksituationer som oftast återkommer med NOAK är kopplade till blödning, anemi, högt blodtryck, kumulering av NOAK i samband med njursvikt och i samverkan med vissa mediciner, och akut behov av kirurgi eller uppkomst av trauma för att det inte ännu finns antidot för att stoppa NOAK-effekten (www.hematology.fi/hyytymishäiriöt/HUS:n-suosituksia). Behandlingspersonalen måste ge patienten ett kort som visar att hon eller han använder antikoagulantia (Figur 2). Patienten måste få noggranna råd och vägledning innan NOAK sätts in och ha tillgång till kontaktinformation om problem skulle uppstå. Det är mycket viktigt att patienten tar sina mediciner regelbundet och kontinuerligt, eftersom den korta eliminationstiden på ett halvt dygn kan öka risken för tromboser hos riskpatienter.

Indikationer och kontraindikationer

Förmaksflimmer är den främsta indikationen för att förebygga systemiska tromboembolier, som hjärninfarkt och emboli i artärer som arteria iliaca, femoralis eller mesenterica (3). Läkaren ska räkna ut riskfaktorerna för hjärninfarkt, dvs. trombosbildning i hjärtats vänstra förmak, som kan emboliseras i hjärnan eller systemiskt och förorsaka t.ex. mesenteriella tromboser eller perifera arteriella ocklusioner i nedre extremiteterna. CHA₂DS₂-VASc riskscore är ett poängsystem (0-9) för att evaluera patientens risk för att få stroke (två eller fler poäng betyder väsentlig risk), och indicera antikoagulantibehandling. Samtidigt kan också poängtalet för blödningsrisken (HAS-BLED) räknas ut. Den ska helst inte vara över tre (Tabell III) (2, 3). Problemet ligger i det faktum att trombos och blödningsrisk har många faktorer gemensamt, och det kräver följaktligen individuella lösningar. Också djupa ventrom-

boser och lungembolier har indikationer för NOAK, och NOAK kan rekommenderas som ett enkelt alternativ för långvarig behandling i okomplicerade fall. De direkta FXa-hämmarna rivaroxaban och apixaban kan sättas in utan heparin. Under en initialperiod kan doseringen vara två gånger om dygnet, och därefter kan den dagliga dosen trappas ner (Tabell IV) (4).

Man måste behärska doseringen och läkemedelsrutinerna när man behandlar djupa ventrombosor eller okomplicerad lungemboli med NOAK. Vid lungemboli rekommenderas inte NOAK, om patienten har fått eller ska få trombolysbehandling eller även ska genomgå trombektomi. Vi talar alltså om hemodynamiskt instabila tillstånd och med stora lungembolier. Också när patienten har en allvarlig bakomliggande sjukdom som cancer, svår infektion eller inflammation (t.ex. colitis ulcerosa) avråds från NOAK eftersom det inte finns någon erfarenhet av deras kliniska nytta i dessa fall. Långvarig behandling med lågmolekylära hepariner kan rekommenderas då, såsom under graviditeten. Anemi under 100 g/dl och trombocytopeni 90–100 x 10⁹/l har varit kontraindikationer för att ta med patienter i NOAK-studier. Trombofilier kan kräva hittills okända doser av NOAK, och vi har stött på patienter som har fått nya trombosor medan de har använt NOAK. Följsamheten är också svårare att bevisa än med warfarin, där den lätt kan konstateras med INR.

Hjärtklaffproteser passar inte ihop med NOAK. Det har förekommit allvariga systemiska trombosor och även dödsfall med NOAK i jämförelse med warfarin, som på INR-nivån 2,5–3,5 skyddar mot komplikationer förorsakade av ansamling av trombocyter och fibrin på klaffytan (5). Än så länge finns det ingen förklaring till denna skillnad i incidensen för klafftrombos mellan warfarin och NOAK.

Effektiva trombocythämmare, prasugrel och tikagrelor, har indikationer under akut kranskärlssjukdom (ACS; akuta koronara syndrom), instabil angina pectoris eller hjärtinfarkt. Speciellt effektiva är de nya trombocythämmarna, om man råkar ut för en PCI. Behandling med aspirin tillsammans med ADP-hämmare för trombocythämning minskar risken för nya trombocytoberoende trombosor i hjärtats kranskärl och på stentar. Man behöver använda de här läkemedlen i minst 6–12 månader, eller i fall av stor risk för återkommande trombos livet ut (1). Problem kan förekomma under trauma eller operationer som kräver noggrann hemostas. Då

Tärkeää tietoa lääkärille

Suoran antikoagulantin aloitusta harkitessasi ja annosta määrittäessäsi ota huomioon

- potilaan ikä
- tunnettu vuototapumus
- muut vuotoriskiä lisäävät seikat
- munuaisten toiminta.

Järjestä seurantaikäynnit vähintään vuosittain. Käyntien yhteydessä tarkista

- hoidon toteutuminen ja säännöllisyys
- mahdolliset tromboemboliset tapahtumat
- mahdolliset vuototapahtumat
- muut sairaudet ja lääkemuutokset interaktioineen
- verenpaineen hyvä hoito
- perusverenkuva ja trombosyytit
- krea, GFR, ALAT, TT ja APTT

Tiheimpien kontrollien aiheita ovat

- GFR 30–60 ml/min/1,73 m², yli 75-vuotias tai hauras potilas: munuaisten toiminnan ja muiden peruskokeiden tarkistus vähintään 6 kk välein
- GFR 15–30 ml/min/1,73 m²: munuaisten toiminnan ja muiden peruskokeiden tarkistus 3 kk välein
- tapauskohaisesti muu sairaus, joka on saattanut vaikuttaa munuaisten tai maksan toimintaan.

Menettely kirurgisten tai invasiivisten toimenpiteiden yhteydessä

perustuu potilaan yksilölliseen vuoto- ja tukosriskin arvioon. Osa pientoimenpiteistä ei edellytä antikoagulaation keskeyttämistä. Tarkista yksityiskohtaiset ohjeet lääkkeen valmisteyhteenvedosta. Ongelmatilanteissa ota yhteys asiantuntijaan.

LISÄTIETOA: www.fincardio.fi (Suorien antikoagulanttien käyttö eteisvärinässä, EHRA:n keskeiset ohjeet), www.sydän.fi

KORTIN TILAUKSET: www.sydankauppa.fi tai sähköpostitse: tilaukset@sydanliitto.fi
Tilausnumero: 2354

TÄRKEÄÄ TIETOA POTILAALLE

Suoran antikoagulantin käyttö

Pidä tämä kortti aina mukanas tapaturman tai äkillisen sairastumisen varalta ja näytä se hoitavalle lääkärille

Sinulle on määrätty veren hyytymistä vähentävä eli veritulpan muodostumista ehkäisevä lääkitys lääke-ryhmästä, jota kutsutaan suoriksi antikoagulantteiksi. Samoihin käyttötarkoituksiin voidaan käyttää myös varfariinia (Marevan®). Tärkein käytännön ero varfariinin ja suorien antikoagulanttien välillä on, ettei jälkimmäisen tehoa tarkisteta toistuvilla veriko-keilla (INR-mittaus). Lääkärisi valitsee Sinulle sopivan lääkkeen ja annostelun, jota noudatetaan, elleivät muutokset terveydentilassasi anna aiheita muuhun. Ruokavalio ei vaikuta lääkkeen tehoon. Voit siis syödä Sinulle sopivaa terveellistä monipuolista ruokaa.

 Suomen Sydänliitto ry
Finlands Hjärtförbund rf

Potilaskortti suoran antikoagulantin käyttäjälle

Nimi: _____

Henkilötunnus: _____

Hoitopaikka: _____

Hoitopaikan yhteystiedot: _____

Hoidon aihe

☐ Etelävärinä ☐ Määrätty antikoagulantti

☐ Syvä laskimotukos ☐ Apiksabaani (Eliquis®)

☐ Keuhkoveritulppa ☐ Dabigatran (Pradaxa®)

☐ Muu: _____ ☐ Muu: _____

Annos: _____ mg eli _____ tablettia _____ kertaa vrk:ssa

Hoidon aloituspäivä: _____

Hoidon suunniteltu kesto

☐ Pysyvä tai pitkäaikainen

☐ 6 kk

☐ 3 kk

☐ 1 kk

☐ Rytmisliirtoon asti ja sen jälkeen 1 kk

☐ Muu: _____

Laboratorioarvot hoitoa aloitettaessa:

B-Hb _____ g/l P-ALAT _____ U/l

B-Trom _____ x 10⁹/l P-TT _____ %

P-Krea _____ µmol/l P-APTT _____ s

GFR _____ ml/min/1,73 m² P-INR _____

Turvallisen hoidon onnistumiseksi:

PIDÄ tämä kortti aina mukanas tapaturman tai äkillisen sairastumisen varalta ja näytä se hoitavalle lääkärille.

OTA lääke määräyksen mukaan äläkä lopeta käyttöä omatoimisesti.

ILMOITA käyttämäsi lääke aina lääkärille tai hammaslääkärille.

KÄYTÄ tulehduskipulääkkeitä tai asetyylisalisyyli-happoa (ASA, "aspiriini") vain lääkärin määräyksestä. Tilapäisiin kipuihin voi käyttää parasetamolia.

VÄLTÄ luontaistuotteita (rohdosvalmisteita ja ns. luonnonlääkkeitä), myös kalaöljyvalmisteita ("ome-gakapseleita"), koska niillä voi olla arvaamattomia yhteisvaikutuksia käyttämäsi lääkkeen kanssa.

OTA YHTEYS hoitavaan lääkäriin tai ensiapuun ripuli- ja oksennus-taudeissa (lääkkeen imeytymisen häiriintyy) sekä odottamattomissa verenvuodoissa ja vammoissa.

SOITA hätänumeroon 112, jos saat runsaan verenvuodon, erityisesti jos siihen liittyy heikotusta.

HUOLEHDI säännöllisesti lääkarintarkastuksista ja siitä, että sinulta määritetään 1–4 krt/vuodessa veren hemoglobiini, trombosyytit sekä munuaisten ja maksan toimintakoe.

Figur 2. Patientkort för antikoagulantbehandling.

Tabell I. Viktigaste utslutningskriterierna för t.ex. dabigatran i RELY-studien (dabigatran vs. wafarin i förmaksflimmer).

En stor operation < 1 mån	Någon annan indikation än FA
Elektiv kirurgi inom 3 mån	Fibrinolytbehandling < 48 h
Hjärn-, ögon-, spinal-, retroperitoneal- och spontan blödning i leder	Hypertension (180/100 mmHg)
GI-blödning < 1 år	Aktiv cancer, strålbehandling < 6 mån
Ulcus < 1 mån	Njursvikt (eGFR < 30 ml/min)
Blödningstendens	Infektiös endokardit
	Aktiv leversjukdom
	Anemi eller trombocytopeni < 100

Tabell II. Farmakologiska egenskaper hos NOAK.

	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran
Hämningsmekanism	Xa	Xa	Ila
Molekylvikt (Da)	436	460	628
Pro-läkemedel	Nej	Nej	Ja
Biotillgänglighet (%)	80	50	6
Max koncentration (h)	3	3	2
T 1/2 (h)	9	9–14	12–17
Elimination via njurarna (%)	35	25	80

Tabell III. EHRA-dokument.

A. HAS-BLED-poäng för bedömning av blödningsrisk vid warfarinbehandling av förmaksflimmer. HAS-BLED ≥ 3 poäng medför hög blödningsrisk, och försiktighet bör iakttas vid behandling med såväl antikoagulantia som trombocythämmare. 0–1 poäng betraktas ge låg blödningsrisk, medan 2 poäng ger måttlig blödningsrisk.

Bokstav	Risikfaktor	Poäng
H	Ikke-välkontrollerad hypertoni ¹	1
A	Onormal njur- eller leverfunktion ²	1 eller 2
S	Stroke	1
B	Blödning ³	1
L	Labilt INR-värde ⁴	1
E	Ålder ≥ 65 år	1
D	Läkemedel eller alkohol ⁵	1 eller 2
Summa		9

¹ Ikke-välkontrollerad hypertoni definieras som systoliskt blodtryck >160 mm Hg.

² Förekomst av kronisk dialys, njurtransplantation eller serumkreatinin ≥ 200 $\mu\text{mol/l}$ definierar nedsatt njurfunktion. Nedsatt leverfunktion avser kronisk leversjukdom, tex cirros eller förhöjda levervärden (bilirubin >2 gånger övre normalgränsen och ASAT, ALAT alternativt alkaliskt fosfatat >3 gånger övre normalgränsen).

³ Med blödning menas tidigare blödning eller predisposition för blödning, tex hemostatisk defekt eller anemi.

⁴ Labilt INR definieras som höga eller svängande INR-värden eller kort tid inom behandlingsintervallet (TIR), tex <60 procent.

⁵ Samtidig användning av andra läkemedel, tex ASA, NSAID och andra trombocythämmande läkemedel, liksom alkoholöverkonsumtion med minst 8 glas alkohol per vecka ger 1 poäng vardera.

B. Risk för stor blödning (major bleeding) i förhållande till HAS-BLED-poäng [5].

HAS-BLED-poäng	Blödningar per 100 patientår
0	1,13
1	1,02
2	1,88
3	3,7
4	8,7

C. CHA₂DS₂-VASC för bedömning av tromboembolirisk.

Bokstav	Risikfaktor	Poäng
C	Hjärtsvikt/vänsterkammardysfunktion (ejektionsfraktion <40 procent)	1
H	Hypertoni	1
A	Ålder ≥ 75 år	2
D	Diabetes mellitus	1
S	Stroke/TIA/tromboembolism	2
V	Vaskulär sjukdom (ateroskleros)	1
A	Ålder 65–74 år	1
S	Kön (dvs kvinnor)	1
Summa		9

D. Strokerisk i förhållande till CHA₂DS₂-VASC-poäng [6].

CHA ₂ DS ₂ -VASC-poäng	Stroke per 100 patientår
0	0
1	1,3
2	2,2
3	3,2
4	4
5	6,7
6	9,8
7	9,6
8	6,7
9	15

Tabell IV. Dosering av NOAK vid okomplicerade DVT och LE.

	Dabigatran
Dabigatran	5 dygn först lågmolekylärt heparin och sedan 150 mg x 2
Rivaroxaban	15 mg x 2 i 3 veckor, sedan 20 mg x1 eller 15 mg x 1 vid njursvikt*
Apixaban	10 mg x 2 i en vecka, sedan 5 mg x 2 eller 2,5 mg x 2 vid njursvikt*
	* Kolla Pharmaca Fennica, eGFR <30 ml/min; kontraindicerat om <15 ml/min eller dialys

NOAK nya orala antikoagulantia, DVT djup ventrombos, LE lungemboli

måste man ta en paus i medicineringen, men det finns risk för stenttrombos. Man måste konsultera och planera operationer väl för att undvika komplikationer. Blödningsrisken ökar speciellt vid njursvikt och i samband med läkemedel som försämrar hemostasen, t.ex. icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID), selektiva serotonin- eller noradrenalin återupptagshämmare (SSRI/SNRI) och stora doser av kalciumhämmare. Även några naturliknande ämnen i stora mängder som omega-3-fettsyror och vissa preparat, t.ex. danshen-te och melatonin kan leda till oförutsedda hemostasproblem och även spontana stora subkutana hematomet.

Trombosprofylax

Bara elektiva höft- och knäprotesoperationer har officiella profylaxindikationer för NOAK. Oftast påbörjas profylaxen tolv timmar efter operationen, men dabigatran sätts in redan de första timmarna efter operationen p.g.a. långsam absorption och påverkan. Apixaban brukar sättas in först efter ett dygn. I jämförelse med enoxaparin, det enda lågmolekylära heparinet som jämförts med NOAK, har man konstaterat ungefär lika stor eller rentav minskad incidens av venösa trombosor och blödningstendens.

Konstigt nog har NOAK inte varit till någon större nytta som trombosprofylax i invärtesmedicin (6, 7). Det har förefallit som om den antitrombotiska effekten finns kvar (Magellanstudien om rivaroxaban och Adoptstudien om apixaban), men blödningsrisken ökar hos intagna patienter med akuta sjukdomar. Det är oroväckande eftersom doseringen bara är hälften av vad som används till exempel hos patienter med förmaksflimmer. Slutsatsen är alltså att NOAK inte är någon trygg medicinering om en patient som använder NOAK insjuknar och måste tas in på sjukhus. Då kan man i stället rekommendera att byta till lågmolekylärt heparin eftersom det har anti-inflammatoriska egenskaper och det finns praktisk erfarenhet av preparatet ända sedan 1970-talet.

Njursvikt

Utsöndringen av NOAK sker mestadels via njurarna. Vid svår njursvikt (eGFR under 30 min/ml) ansamlas NOAK-effekten i kroppen, vävnaderna och cirkulationen. Apixaban har minst utsöndring (25 %) via njurarna av NOAK-preparaten, och eliminationen sker i RES-systemet i levern och till tarmen. Man har kommit fram till en reducerad dos för patienter med njurproblem, och den gäller alla de tre tillgängliga NOAK-preparaten på marknaden. Man måste avvakta patienternas njurfunktion och effekten av andra läkemedel och deras interaktioner med farmakodynamiken, som kan förorsaka ökad effekt av läkemedel, p.g.a. försämrade utsöndring via njurarna. Då kan risken för blödningar öka, mest från det gastro-intestinala området.

Leverinsufficiens

På grund av att levern producerar koagulationsfaktorer är det mycket viktigt att den fungerar normalt. Om det ansamlas fett i levern, kan risken för trombos öka, vilket också ökar risken för cirros. Cirros kan vara problematiskt eftersom den inte bara ökar trombosbenägenheten utan också leder till blödningsproblem, ofta på grund av trombocytopeni och ökad fibrinolys. Cirros leder till försämrade elimination av koagulationsfaktorer (t.ex. FVIII) och sålunda till ökad trombosrisk. Trombosrisken förvärras av den försämrade produktionen av naturliga antikoagulanter, protein C och S samt antitrombin. Å andra sidan kan den försämrade syntesen av koagulationsfaktorer (speciellt K-vitaminberoende faktorer och FV) leda till koagulopati och blödningsrisk (8). Leverinsufficiens är en kontraindikation för NOAK, och lättast kan skyddet mot trombos åstadkommas med hepariner, hellre dalteparin eller enoxaparin än tinzaparin, som elimineras i levern och inte via njurarna. Också cancerpatienter kan ha leverproblem och även metastaser, som försvårar trombosbehandlingen och i många fall också profylaxen.

Anemi och trombocytopeni

Anemi och trombocytopeni är vanliga riskfaktorer för blödningskomplikationer vid AK-behandling. Orsakerna till anemi eller trombocytopeni måste kartläggas. GI-blödningar och även malignitet måste uteslutas. Det är möjligt att också rikliga menstruationer eller långvarig järnbrist i kosten kan tömma järndepåerna. Järnbrist är ett tillstånd som är lätt

att diagnostisera och behandla. I akuta fall kan man ge järn via infusion. Röda blodkroppar är involverade i koagulationsprocessen och de kan stödja hemostasen med olika mekanismer med hjälp av trombocyter (9). Järnbrist är skadlig för att den förorsakar distal anoxi, som kan försämra funktionen i olika organ och vävnader. Uppföljning av blodstatus är en viktig del av trygg AK-behandling. Naturligtvis måste man utesluta GI-malignitet med skopier hos en patient med blödningsanemi.

Högt blodtryck

Okontrollerat blodtryck eller ineffektiv blodtrycksmedicinering kan ge upphov till blödningsrisker. Högt blodtryck är också en risk för trombos eftersom det orsakar vaskulära förändringar som kan leda till att det bildas fibrin på kärlytorna. Man ska alltid satsa på blodtryckskontroll för att främja patientens kardiovaskulära hälsa. Målet är att blodtrycket ska hålla sig under 140/90 mmHg, särskilt om patienten använder antitrombotiska läkemedel.

Behov av kirurgi och andra ingrepp

Om kirurgiska eller andra ingrepp kan planeras i förväg, är det oftast ganska lätt att hantera NOAK, åtminstone om patientens njurar fungerar normalt. Vanligen kan en operation genomföras efter en eller två dagars paus. Vid små ingrepp, t.ex. tandutdragning, kan patienten behandlas normalt med ett antitrombotiskt preparat, men en kombination av två eller fler antitrombotiska medel ger upphov till onödiga blödningar. Lokalt kan munnen alltid sköljas med tuggtabletter med det verksamma ämnet tranexamsyra eller använda tranexamsyralösning med kompress på svårläkta sår eller t.ex. näsblödningar. Inför stora operationer måste behandlingen planeras i förväg och patienten ta en paus med NOAK i ett eller två dygn eller ännu längre vid njursvikt. Patienten kan råka ut för trombos under NOAK-pausen om han eller hon är mycket trombosbenägen. Normalt måste blodstatus, njurfunktion, lever och TT % och APTT kontrolleras före och efter operationen för att evaluera farmakokinetiken. Man kan även mäta speciella koncentrationer av dabigatran med trombinhämmartestet Hemoclot och faktor Xa-hämmare med anti-FXa-aktiviteten, dvs. med metoder som har läkemedelspecifika standarder. De kan helt utesluta NOAK-effekt till exempel före hjärnoperationer. Efter operationen är det tryggast att byta till lågmolekylära hepariner för trombosprofylax under

sjukhustiden, eftersom man har så mycket mer erfarenheter av dem, och de har antiinflammatoriska mekanismer som är nyttiga under återhämtningen. Vidare är det viktigt att uppmärksamma värkmediciner, eftersom NSAID kan öka blödningsrisken, speciellt i samband med antitrombotiska läkemedel.

Laboratorieprover

INR mäter effekten av warfarin, men reagerar inte tillförlitligt på NOAK. Allmänt taget kan man rekommendera att testa blodstatus, njur- och leverfunktion, tromboplastintid (TT %) och aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) innan NOAK sätts in och under behandlingen, åtminstone om problem förekommer (Tabell II). TT och APTT kan vara alldeles normala under NOAK-behandling (10), men om båda är förlängda (alltså TT % är låg, under 70, och APTT-tiden över referensvärdena), tyder det på ackumulering av NOAK, vilket lätt förekommer vid njursvikt eller levercirros. Dabigatran kan mätas med trombin-tiden (P-trombai; P-Dabi-Ta = bestämning av dabigatrankoncentration som beror på diluterad trombintid; TT, thrombin time, engl, dTT = diluterad TT) som är mycket känslig för trombinhämning. I synnerhet funktionella koncentrationer kan mätas med Hemoclot® (P-Dabi-Ta). Mätningen är nyttig om man misstänker dålig patientkomplians eller om patienten är medvetlös och har t.ex. stroke och man behöver en omedelbar trombolysbehandling. Trombos vid NOAK-behandling är möjlig, t.ex. när doseringen ska sänkas till en gång om dagen. Då är det viktigt att förstå om läkemedlet inte har absorberats normalt eller om koncentrationen är otillräcklig, vilket kan hända under trombotiska omständigheter, vid svår inflammation och vid trombofili.

Vi lever i historiska tider som har gett oss olika alternativ att behandla patienter med trombos eller stor risk för trombos. Med rätt patientval och god patientinformation samt förebyggande av riskfaktorer för blödning och omständigheter som kan ge upphov till blöd-

ningsrisk, bland annat okontrollerat blodtryck och njursvikt, kan problem undvikas och de nya läkemedlen vara till nytta. Alla läkare oberoende av disciplin kommer att träffa patienter med NOAK. Närmare information finns på www.hematology.fi/hyytymishäiriöt och i EHRA-dokument, som är översatt till finska och finns på Terveysportti. Kortet för antikoagulantibehandling och EHRA-råden är till stor hjälp och bör aktivt lyftas fram inom sjukvården. Kortet (Figur 2) fås från Finlands Hjärtförbund och EHRA-dokumentet (Tabell III) finns på webben (Terveysportti) i svensk översättning från engelska (11).

Man kan alltid konsultera hematologer eller koagulationsspecialister.

Riitta Lassila

riitta.lassila@hus.fi

Bindningar: Konsultuppdrag för Bayer, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Leo Pharma och Sanofi

Referenser

1. Lüscher TF, Steffel J. Individualized antithrombotic therapy. *Haemostaseologie*. 2015;35, epub ahead of print.
2. Lassila R, Armstrong E, Halinen M, mm., Uusien oraalistien atikoagulanttien hallittu käyttöönotto. *Suomen Lääkärilehti* 2011; 35:2753–62.
3. Eteisvärinä. Käypä hoito-suositus. Duodecim, 2014.
4. Laskimotukos ja keuhkoembolia. Käypä Hoito, Duodecim, in press 2015.
5. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, mm RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;26;369:1206–14.
6. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, mm. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients. *MAGELLAN study*. *N Engl J Med* 2013;368:513–523.
7. Goldhaber, SZ, Leizorovicz, A, Kakkar, AK, mm. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Medically Ill Patients. *ADOPT study*. *N Engl J Med* 2011;365:2167–77.
8. Åberg F, Lassila R, Koivusalo A-M, mm. Maksan vajaatointa ja hemostaasi – verenvuotovaaran arviointi. *Duodecim*; 2012;128:1971–80.
9. Du VX, Huskens D, Maas C, mm. New insights into the role of erythrocytes in thrombus formation. *Semin Thromb Hemostas* 2014;40:72–80.
10. Helin T, Pakkanen A, Lassila R, Joutsu-Korhonen L. Laboratory assessment of novel oral anticoagulants: Method suitability and variability between coagulation laboratories. *Clin Chem*, 2013;59:807–814.
11. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, mm. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*. 2013;34:2094–2106.

Summary

Antithrombotic therapy and follow-up of common systemic diseases

Antithrombotic drugs such as antiplatelets and anticoagulants are vital for prophylaxis and treatment of arterial or deep-vein thrombosis and pulmonary embolism (DVT/PE). Two new platelet ADP P2Y₁₂-receptor inhibitors (prasugrel and ticagrelor) and three anticoagulants (NOACs) (thrombus-inhibitor dabigatran, and factor-Xa inhibitors rivaroxaban and apixaban) have appeared. Indications for ADP inhibitors are cardiologic, i.e. acute coronary syndrome, ACS, and invasive procedures. NOACs are indicated for prevention of stroke and systemic embolisation and for treatment and prevention of venous thromboembolism (DVT/PE), but for thromboprophylaxis, NOACs are acceptable only for orthopaedic indications. Pharmacology, contra-indications, and dosing should be familiar to all health-care providers.

Irritabel tarm – patofysiologi, diagnostik och behandling

CLAS-GÖRAN AF BJÖRKESTEN

Irritabel tarm är en vanlig funktionell störning som förorsakar långvariga och återkommande magbesvär i form av buksmärtor, buksvullnad, diarré och konstipation. Symtomen har traditionellt inte kunnat förklaras med organiska abnormaliteter. Störd tarmmotilitet, visceral hypersensitivitet och ändrad interaktion mellan hjärna och tarm, men även inflammationsmekanismer, genetiska och immunologiska faktorer, störd tarmflora, dietära faktorer och enteroendokrina cellmekanismer antas bidra till störningen. Eftersom ingen kurativ behandling existerar blir målet att lindra symtomen och förbättra livskvaliteten. Uppdelningen av syndromet i diarrédominerad, konstitutionsdominerad och en blandad form öppnar möjligheten för olika behandlingsprinciper. Denna artikel avser att ge en uppdaterad inblick i störningens patofysiologi och behandlingsstrategier.

Med termen irritabel tarm (irritable bowel syndrome, IBS) avses en funktionell störning i matsmältningskanalen (functional gastrointestinal disorder, FGID) som förorsakar kroniska och återkommande magbesvär i form av buksmärtor och ändrad tarmfunktion (1). Till buksmärtan hör ofta en mot kvällen förvärrad buksvullnad. Ett annat typiskt drag för störningen är en fluktuerande symtombild med tidvis besvärsfria eller lindrigare episoder. Irritabel tarm uppdelas i tre undergrupper: konstitutionsdominerad (IBS-C), diarrédominerad (IBS-D) och en blandad form (IBS-M). Var och en av dessa undergrupper utgör cirka en tredjedel av det totala antalet personer med syndromet. Uppdelningen har delvis underlättat förståelsen av tillståndet och öppnar möjligheten för olika behandlingsprinciper.

Irritabel tarm förekommer i alla kulturer med prevalenser i västvärlden mellan 5 och 22 procent och är 1,5 gånger så vanlig bland kvinnor som bland män (2, 3)). I Fin-

land har förekomsten bland vuxna ansetts vara mellan 5 och 16 procent beroende på diagnoskriterierna (4). Som en följd av att irritabel tarm ofta är kopplad till andra besvär som dyspepsi, gastroesofagealt reflux, funktionella urineringsbesvär, fibromyalgi, kronisk trötthet, sömnlöshet, huvudvärk och psykisk ohälsa leder den ofta till försämrad livskvalitet, återkommande arbetsfrånvaro och frekventa, över flera specialiteter fördelade läkarkonsultationer. Den belastning irritabel tarm förorsakar både individen och samhället är betydande. Utöver den sociala bördan förorsakar irritabel tarm samhället kostnader på kring 1 000 euro/patient/år. I Finland har de årliga kostnaderna uppskattats till 300 000 000 euro/år och två tredjedelar är direkta kostnader relaterade till läkarbesök, undersökningar och läkemedel (5).

Symtomen har traditionellt inte kunnat beskrivas med organiska avvikelser och ingen diagnosspecifik laboratorieundersökning existerar. Trots omfattande forskning är patofysiologin för irritabel tarm inte på långt när förklarad. Störd tarmmotilitet, visceral hypersensitivitet och ändrad interaktion mellan hjärnan och tarmen har av tradition ansetts vara centrala vid uppkomsten av symptom. Nyare teorier tar även upp inflammationsmekanismer, genetiska och immunologiska faktorer, tarmfloran, dietära faktorer och enteroendokrina cellmekanismer som potentiella orsaker. Trots att dessa nyare teorier

SKRIBENTEN

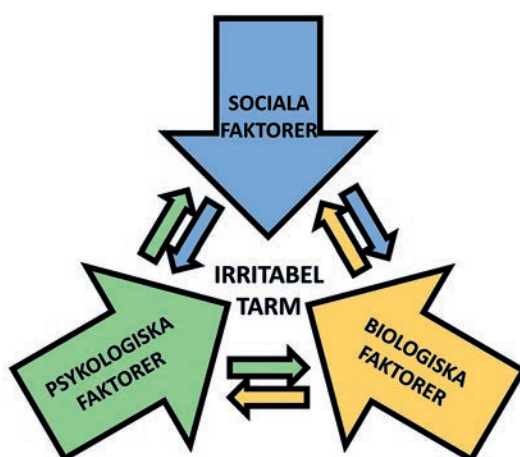
Clas-Göran af Björkesten, MD, är specialist i inre medicin och gastroenterologi och arbetar som avdelningsläkare vid HUCS Gastrocentrum på Jorvs sjukhus.

fortfarande anses något kontroversiella ser det ut att finnas tillräckligt med bevis för att även dessa mekanismer spelar viktiga roller åtminstone hos en del personer. Därmed kan inte irritable tarm längre klassificeras som en absolut funktionell störning. Eftersom symptomen vid irritable tarm inte ser ut att kunna förklaras med endast en etiologisk mekanism, krävs en mycket större helhetsinblick för identifiering av de bakomliggande mekanismerna och beslut om effektiv behandling.

Utöver de biologiska, biokemiska och fysiska faktorerna spelar också sociala faktorer som omgivningen, kulturen, traditionerna, föreställningarna och de ekonomiska förutsättningarna en roll i patofysiologin av irritable tarm. Den biopsykologiska modellen försöker förklara dessa med en något förenklad kategorisering i biologiska, psykologiska och sociala faktorer och deras inverkan på varandra (Figur 1) (6). Den biopsykosociala modellen kan också tillämpas för att förklara andra smärterelaterade sjukdomar som migrän, tensionshuvudvärk, kroniskt trötthetssyndrom och fibromyalgi (7).

Patofysiologiska mekanismer

Gastrointestinal dysmotilitet anses vara en av de mest centrala patofysiologiska mekanismerna vid irritable tarm. Som exempel



Figur 1. Biopsykosocial modell vid irritable tarm
Figuren beskriver bakomliggande faktorer och deras inverkan på uppkomsten av irritable tarm men också deras inverkan på varandra.

Biologiska faktorer: tarmmotilitet, tarmsensorik, tarmflora, hjärn-tarminteraktion, immunologi, inflammation, genetik; psykologiska faktorer: sinnesstämning, ångest, beroende, spegling, somatisering, kognitiva störningar; sociala faktorer: föreställningar, utbildning, kultur, familjebakgrund, insjukningsbeteende, socialt stöd.

på sambandet mellan tarmdysmotilitet och irritable tarm kan man nämna rapporterad snabb tunntarmstransit bland personer med IBS-D och långsam tunntarmstransit hos personer med IBS-C. Eftersom andra studier med hjälp av oralt administrerade röntgenpositiva markörer har kunnat påvisa identiska tunntarmstransittider hos personer med IBS-C och IBS-D samt friska kontroller, får man dock anta att tunntarmens dysmotilitet spelar en roll på sin höjd hos en del personer med syndromet (8). Tarmtömningen är en komplex händelse som förutsätter samverkan mellan tjocktarmstransit, propagerande högamplitudperistaltik och bäckengolvssynergi koordinerad av det centrala, autonoma och enteriska nervsystemet (9). Störd tjocktarmsmotilitet har konstaterats bland personer med irritable tarm. Tjocktarmstransittiden kan vara kort hos personer med IBS-D medan en del personer med IBS-C har förlängd transitid (10). Precis som med tunntarmstransit spelar avvikande tjocktarmstransit en roll endast hos en del personer med irritable tarm. Störningar i det autonoma nervsystemet påverkar också uppkomsten av irritable tarm. Som en följd av minskningen i den vagala aktiviteten har andelen adrenerg sympatisk aktivitet kunnat konstateras vara större vid IBS-D än vid IBS-C och hos friska kontroller (11).

Buksmärtan intar en central roll vid irritable tarm och kan till stor del förklaras med visceral hypersensitivitet. Smärtan kommer i perioder med mycket kraftig intensitet, ofta skattad till 7 på en visuell analog skala 0–10 under flera timmar. Studier som använt sig av rektal ballongutvidgning har i flera repliker bekräftat att personer med irritable tarm har lägre smärtröskel vid utvidgning av ändtarmen (12). Hypersensitiviteten begränsar sig inte endast till tjocktarmen, utan sträcker sig ända till det centrala nervsystemet. Visceral hypersensitivitet påverkas vidare av kön, peptider, immunologi, medvetande och emotionella faktorer. Med allodyni avses smärta uppkommen av en stimulus som i normala fall inte ska förorsaka smärta och tillståndet förklaras ofta med central hypersensitivitet. Allodyni ser ut att förekomma oftare hos personer med irritable tarm än hos friska kontroller. Den utbredda hypersensitiviteten antas delvis förklara varför personer med irritable tarm ofta har samexisterande somatiska och psykiatriska sjukdomar. (13). Vid neurologisk bilddiagnostik har man hos personer med irritable tarm kunnat påvisa långvariga mikrostrukturella förändringar i hjärnan, speciellt i

regioner som integrerar sensorisk information och kortikotalamisk modulation (14). Dessa förändringar i hjärnstrukturen ifrågasätter definitionen av irritabel tarm som en funktionell störning utan strukturella avvikelser.

En känsla av uppsvälld buk är vanlig bland personer med irritabel tarm. Man har föreslagit att en avvikande tarmgasansamling skulle kunna förklara detta symptom, men studieresultaten i ämnet har varit motstridiga med varierande korrelation mellan mängden tarmgas och svullnadssymtom. Fynd som försämrad transit och nedsatt tolerans mot ansamlingen gas tyder mera på att svullnadskänslan oftare bör förklaras med visceral hypersensitivitet och långsammare transit (15).

Mängden vatten i tarmen inverkar i allra högsta grad på om avföringen är mjuk eller hård och de olika undergrupperna av irritabel tarm har av tradition baserats på avföringens konsistens. Därmed kunde man anta att tarmens förmåga att utsöndra vatten är störd hos personer med irritabel tarm. Jämfört med andra mekanismer har ytterst få studier fördjupat sig i denna mekanism. Halten peptider som deltar i regleringen av tarmsekretionen har visat sig vara låg i tarmen hos personer med irritabel tarm och framgångarna med det nya läkemedlet lubiproston, som ökar vattensekretionen, stöder dock teorin om avvikande tarmsekretion som en betydande faktor i patogenesen (16).

Otaliga peptider och transmittorsubstanser deltar i patogenesen av irritabel tarm. De påverkar tarmmotiliteten, tarmkänslan, permeabiliteten, vätskesekretionen och immunresponsen. Bland de bäst utredda peptiderna märks serotonin (5-hydroxytryptamin, 5-HT), kolecytokinin, glukagonliknande peptid, somatostatin, neuropeptid Y, endokannabinoid, vasoaktiv intestinalpolypeptid och kortikotropinfrisättande hormon (CRH) (1). Man har till exempel kunnat visa att 5-HT₃-receptorer spelar en central roll vid visceral smärta och att personer med IBS-D har förhöjda nivåer av serotonin i tarmslemhinnan (17). Rubbad peptidbalans vid irritabel tarm är delvis en följd av genetiska orsaker. Polymorfismen bland de gener som reglerar peptidsyntes och peptidmetabolism, jonkanalfunktion på slemhinnenivå, återupptagning av neurotransmittorer, receptorfunktion och inflammationsbenägenhet bidrar å andra sidan till sjukdomsfenotyperna och svårighetsgraden (18).

Mängden mikroorganismer i människokroppen överstiger mängden egna celler

tiofaldigt och det organ med den klart största mängden mikroorganismer är tjocktarmen. Efter en aktiv bakteriekolonisering under det första levnadsåret håller sig tarmmikrobiomet relativt stabilt. Det kan emellertid rubbas av både genetiska och immunologiska orsaker, men också av miljöfaktorer. Tarmmikrobernas uppgift är bland annat att förbättra tillgängligheten av näringsämnen, tillhandahålla energi, producera vitaminer, bevara balans i immunförsvaret och upprätthålla homeostasen (19, 20). Inflammatorisk tarmsjukdom anses vara en följd av okontrollerad och obalanserad tarmflora kopplad till ökad tarmpermeabilitet och avvikande immunrespons (21). En störd tarmflora kan utöver ökad produktion av kortkedjade fettsyror och gas också indirekt aktivera det medfödda immunförsvaret med ökad cellpermeabilitet, störd funktion i det enteriska nervsystemet och slutligen funktionell störning som följd. Ändringar i bakteriesammansättning har kunnat påvisas i både tarmslemhinnan och avföringen hos personer med irritabel tarm och anses vara en delorsak till syndromet (22). Efter akut gastroenterit kan upp till 10 procent utveckla postinfektiöst IBS och av dessa kan över hälften ha en avvikande tarmfunktion flera år efter den akuta episoden. Inflammationsprocessen och obalansen i tarmfloran som bidragande orsaker till både icke-infektiös och postinfektiös irritabel tarm talar starkt för behandling med avsikt att korrigera mikrobobalansen (23).

Kopplingen mellan kost och buksymtom är vida känd och över hälften av alla personer med irritabel tarm upplever att vissa födoämnen förvärrar symtomen (24). Ett centralt mål i behandlingen har varit att undvika födoämnen som leder till ökad gasproduktion och att samtidigt föredra lättlösliga fibrer. Man har länge varit medveten om att den av tarmbakterierna igångsatta jäsningsprocessen av olösliga kolhydrater leder till att det i tjocktarmen bildas bland annat metan, koldioxid och väte. Utöver gasbildning kan detta via osmos leda till ökad tarmsekretion av vatten med diarré som följd. Tidigare har man antagit att fruktosfri diet bäst eliminerar denna typ av jäsnings, men under de senaste åren har man upptäckt att även andra kortkedjiga kolhydrater som fermenteras i tjocktarmen kan förorsaka betydande symptom hos personer med irritabel tarm (25). Exempel på dessa så kallade FODMAPs (fermentable oligo-, di- and monosaccharides and polyols) är fruktar som inulin, galaktaner, laktulos, laktos, fruktos och sockeralkoholer som xylitol och

sorbitol. Andelen FODMAPs i den normala kosten antas vara kring 50 gram om dygnet. Vete och lök är typiska fruktankällor, medan galaktaner påträffas i baljväxter och svampar. Sötningsmedlet sorbitol förekommer även naturligt i plommon. Tarmens förmåga att absorbera små fruktosmängder är i allmänhet god medan större mängder oftast leder till symtom. Tarmens oförmåga att ta tillvara fruktos är rentav vanligare än försämrade absorption av laktos. Samtidigt intag av glukos förbättrar absorptionen av fruktos vilket delvis förklarar varför personer med irritabel tarm oftast tål vanligt hushållssocker, det vill säga sackaros, som består av glukos och fruktos i förhållandet 1:1 (25). Absorptionen av laktos i tunntarmen är beroende av laktasaktiviteten och med hjälp av laktaset spjälkas laktos till glukos och galaktos. Cirka 17 procent av finländarna har minskad laktasenzymaktivitet efter barndomen vilket leder till nedsatt laktasabsorption med möjliga tarmbesvär som följd. I en kost som går ut på att undvika FODMAPs behöver laktos undvikas endast vid minskad eller utebliven laktasaktivitet.

Diagnostik

De nuvarande, år 2006 uppdaterade diagnostiska kriterierna (Rom III) definierar störningen som ett syndrom med återkommande buksmärta eller obehagskänsla i buken minst tre dagar per månad under de tre senaste månaderna med minst två av följande tre drag: 1) symtomlindring efter tarmtömning, 2) varierande tarmtömningsfrekvens, 3) ändring av avföringskonsistens eller avföringsform. Diagnosen kan ställas minst sex månader efter symtomdebut (6). Målsättningen med kriterierna har varit att i stället för att utesluta organiska sjukdomar med i många fall onödiga

Tabell I. Symtom eller fynd vid diagnostik av irritabel tarm som ökar sannolikheten för organisk sjukdom

- Oförändrad diarré
- Svår konstipation
- Blodig avföring
- Viktminskning
- Feber
- Ändrad tarmfunktion hos personer över 45 år
- Förekomst av kolorektalt karcinom, inflammatorisk tarmsjukdom eller celiaki i släkten
- Nattliga symtom
- Ständigt förvärrade symtom
- Avvikande bukpalpationsfynd

och arbetsamma diagnostiska undersökningar möjliggöra diagnostik på basis av positiva fynd. På grund av överlappande symtom med till exempel celiaki och inflammatorisk tarmsjukdom, vars förekomst dessutom stigit markant under de senaste tre årtiondena, blir irritabel tarm ändå ofta i praktiken diagnostiserad genom uteslutning. Ytterligare undersökningar i uteslutningssyfte är speciellt nödvändiga om det förekommer oroväckande symtom eller fynd som är atypiska för irritabel tarm (Tabell I). Förekomsten av dessa ökar sannolikheten för organisk sjukdom. Blodanalys kan utesluta bland annat anemi, hypersedimentation, laktosintolerans, celiaki, hypo- och hypertyreos, hyperparatyreos samt hypo- och hyperkortisolism. Avföringsanalys kan utesluta infektion medan bestämning av kalprotektinhalten i avföringen i bästa fall är ett praktiskt och billigt sätt att skilja mellan organisk (hög halt) och funktionell (låg halt) diarré och sälla fram de patienter som behöver genomgå koloskopi för uteslutning av ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Däremot fungerar det fekala kalprotektinet sämre vid differentiering mellan irritabel tarm och mikroskopisk kolit. I Finland har närmare hälften av alla patienter med irritabel tarm genomgått koloskopi minst en gång och 15 procent har genomgått undersökningen två gånger (5). En person under 45 år som uppfyller Rom-kriterierna och inte uppvisar oroväckande tecken kunde dock tryggt diagnostiseras och behandlas utan arbetskrävande endoskopier.

Behandling

Eftersom orsakerna till irritabel tarm är mångbottnade och i de flesta fall oklara kan kurativ behandling inte vara det primära målet. Därmed blir målet i stället att lindra symtomen och förbättra livskvaliteten. En patientcentrerad approach med ett förtroendegivande och kontinuerligt patient-läkarförhållande är en förutsättning både för lyckad behandling och för korrekt diagnos. Det har visat sig vara en stor utmaning att utveckla aktiva läkemedel med en statistiskt signifikant effekt som är bättre än hos placebo, eftersom upp till 50 procent av personer med irritabel tarm kan uppleva en betydande lindring av behandling med placebo (26).

Vid lindriga symtom är ofta förändrad livsstil som mer motion och kostfaktorer som ökat intag av lösliga fibrer (till exempel ispaghula) av betydelse. Upp till tre fjärdedelar av alla personer med irritabel tarm ser ut att

Tabell II. Födoämnen kategoriserade enligt hög eller låg FODMAP-halt.

Innehåller rikligt med FODMAPs

- Vete, korn, råg
- Kål, sparris, lökväxter (inkluderar vitlök)
- Äpple, vattenmelon
- Svamp
- Baljväxter
- Sötningsmedlen xylitol, sorbitol, mannitol, maltitol
- Prebiotika som inulin och frukto-oligosackarider
- Honung

Innehåller små mängder FODMAPs

- Ris, havre, bovete, majs, potatis, spelt (dinkel)
- Broccoli, morot, squash, sallat, aubergin, selleri
- Banan, apelsin, citron
- Blåbär, jordgubbar
- Glukos, lönnsirap, mörk choklad
- Sötningsmedlen aspartam, acesulfam K

FODMAP: fermentable oligo-, di-, and monosaccharides and polyols

få symtomlindring av FODMAP-eliminering under 4–6 veckor. Ofta kan det till och med räcka med att bara eliminera de mest typiska orsakerna som laktos, fruktos, sorbitol, baljväxter, lökväxter och kål. Eftersom de långvariga hälsoeffekterna av FODMAP-eliminering är okända och en risk för spårämnes- och vitaminbrist föreligger vid en begränsad diet, bör en alltför strikt och långvarig elimineringsdiet undvikas. För att säkerställa en allsidig och ändamålsenlig diet är kostrådgivning av en näringsterapeut i många fall att rekommendera (27). Tabell II tar upp exempel på både FODMAP-rika och FODMAP-fattiga födoämnen.

Intag av probiotiska tarmbakterier av typen *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* och *Streptococcus* ser ut att ha en positiv effekt på symtomen vid irritable tarm. Utöver att bakterierna har en stärkande och balanserande effekt på slemhinnans immunförsvar antar man att de genom att öka slemproduktionen kan bidra till förbättrad tarmmotilitet. Probiotika antas också kunna minska den visceral hypersensitiviteten, och en del stammar av typ *Lactobacillus* har även visat sig påverka smärtförmågan genom att öka antalet m-opioid- och kannabinoidreceptorer i tarmens epitelceller (23).

Fekal mikrobiotatransplantation (FMT, avföringstransplantation) har visat sig vara en

effektiv behandling vid återkommande *Clostridium difficile*-enterit, och det finns tecken som tyder på att FMT kan vara effektivt vid andra mag- och tarmsjukdomar där förändrad bakteriemi miljö förekommer. Studierna om FMT vid funktionella tarmbesvär är dock ytterst begränsade och inga randomiserade studier har ännu publicerats. Resultaten från en fall-kontrollstudie på 13 patienter med irritable tarm (9 IBS-D, 3 IBS-C, 1 IBS-M) är dock lovande med avsevärd lindring av symtomen hos sammanlagt 9 patienter under en uppföljningsperiod på 6–18 månader (28). I Finland har FMT utförts med hjälp av koloskopi, där en suspension innehållande donerade fekalbakterier sprutats in i proximala kolon. Även andra administrationsätt som till exempel lavemang, nasogastrisk eller nasoenterisk sond kan användas och i framtiden kommer det antagligen att vara möjligt att använda peroralt administrerade fekalbakteriekapslar. Trots hoppigivande resultat och en logisk grund kan FMT dock än så länge inte rekommenderas som behandlingsform i klinisk praktik vid irritable tarm (28).

Rifaximin är ett syntetiskt rifamycinderivat med försumbar tarmabsorption. Det saknar signifikanta interaktioner med andra läkemedel och har en obetydlig effekt på den normala tarmfloran. Det har använts mot turistdiarré förorsakad av *Escherichia coli*, återkommande svår *Clostridium difficile*-enterit samt vid profylax mot hepatisk encefalopati. Dess effekt mot både diarrédominerad och konstitutionsdominerad irritable tarm har utretts i flera placebokontrollerade studier och resultaten är lovande i fråga om såväl lindring av smärta som svullnadssymtom. Klinisk erfarenhet har dock visat att symtomen kan återkomma efter behandling med rifaximin, vilket kan kräva återkommande kurer. Den optimala dosen är än så länge inte klarlagd och de långvariga följderna av rifaximinbehandling vid irritable tarm är heller inte kända (23).

En psykiatrisk approach med psykoterapi, hypnoterapi och stresshantering har uppvisat det bästa resultatet vid samtidiga stress- och ångestsyndrom. Tillgången på sakkunniga terapeuter med erfarenhet av behandling av irritable tarm begränsar emellertid möjligheterna att använda dessa behandlingsformer (29). Tricykliska antidepressiva och selektiva serotonin-återupptagshämmare (SSRI) har visat sig effektiva vid lindring av globala symptom, visceral smärta och smärtförmåga.

Kramplösande mer eller mindre antikolinerga läkemedel såsom klidiniumbromid,

metamizol och pitofenon används ofta, men vanligen endast med begränsad effekt. Vid diarré kommer ofta loperamid till användning. Känsligheten för detta preparat är mycket varierande och dosen måste därför utprovas individuellt. Opioider har ofta primärt en bra effekt på diarrésymtom men bör undvikas på grund av missbruksrisken. 5-HT₃-receptorantagonisterna alosetron och ramosetron kan förbättra situationen för personer med diarrédominerad irritabel tarm genom att de dämpar motiliteten och den viscerala smärtupplevelsen. Användningen av alosetron har begränsats av risken för utveckling av ischemisk kolit medan ramosetron för när-

varande finns att tillgå endast i Japan, Korea och Thailand (29). De studier som antyder att pepparmyntsolja relaxerar glatt muskulatur, minskar visceral hypersensitivitet och modifierar smärtförmågan är begränsade och något motstridiga. En del personer med irritabel tarm ser ändå ut att få lindring av detta preparat (29).

De prosekretoriska läkemedlen linaklotid och lubiproston har uppvisat mycket lovande resultat i behandlingen av konstitutionsdominerad irritabel tarm. Linaklotid aktiverar enzymet guanylatcyklas med ökad vätskesekretion i tarmepitelet som följd. Läkemedlet är i allmänhet väl tolererat men med diarré

Tabell III. Sammanfattning av olika behandlingsmetoder vid irritabel tarm.

Kategori	Funktion/mekanism	Exempel
Laxativ*	Osmos, ökar vätskehalten	Laktulos* (Duphalac®, Levolac®), polyetylenglykol* (Pegorion®, Movicol®)
Klassiska laxativ	Stimulering av tarm	Bisakodyl (Metalax®, Toilax®), natriumpikosulfat (Laxoberon®)
Bulkmedel*	Vätskebindande	Psyllium/ispaghula* (Agiocur®, Laxamucil®, Vi-Siblin®), vetekli
Antispasmodika	Antikolinerger	Metamizol + pitofenon (Litalgin®), klidiniumbromid (Librax®), hyuskinbutylbromid (Buscopan®)
Preparat mot diarré*	m-opioidreceptoragonism	Loperamid* (Imocur®, Imodium®, Lopex®)
	Encefalinasinhibition	Racekadotril (Hidrasec®)
	Serotoninantagonism	Alosetron, ramosetron, cilansetron
Preparat mot konstitution*	Serotoninagonism	Prukaloamid* (Resolor®),
	Kloridkanalaktivering	Lubiproston*
	Guanylatcyklasagonister	Linaklotid* (Constella®)
Antidepressiva medel*	Tricykliska antidepressiva	Amitriptylin* (Triptyl®, Klotriptyl mite®, Limbitrol®), doxepin* (Doxal®)
	Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)	Citalopram* (Cipramil®, Sepram®), escitalopram* (Cipralex®), venlafaxin* (Efexor®), paroxetin* (Seroxat®)
Antiinflammatorisk behandling	Mastcellstabilisering, blockering av proteasaktiverade receptorer	Kapsazepin, ketotifen
Antibiotika*	Reglering av tarmflora	Neomycin, rifaximin* (Targaxan®, Rifacol®)
Övrig farmakologi	Bindning av gallsyror	Cholestyramin (Questran®)
	Antinociception	Melatonin
Probiotika*	Balansering av tarmflora	VSL-3*, Lactobacilli*, Bifidobacteriae*
Fekal mikrobiotatransplantation	Balansering/korrigerande av tarmflora	Via näsmagsond, lavemang, koloskopi
Kost*	Minskning av fermentation	FODMAPs*
	Förbättring av tarmimmuniteten?	Kiwi
Supportiv ickefarmakologisk behandling	Psyko-terapi	Biofeedback, kognitiv beteendeterapi, hypnoterapi, avslappningsövningar
Alternativ medicin	Oklar mekanism	Akupunktur, ingefära, massage, pepparmyntsolja

Centrala och/eller lovande behandlingsalternativ är utmärkta med asterisk (*); VSL3: Probiotikablandning bestående av sammanlagt åtta olika Lactobacillus-, Bifidobacter- och Streptococcus-arter; FODMAP: fermentable oligo-, di-, and monosaccharides and polyols.

och gasbildning som relativt vanliga biverkningar (30). Lubiproston aktiverar kloridkanaler i tarmepitelet, vilket leder till ökat flöde av klorid och vatten in i tarmkanalen. Lubiprostons biverkningar är jämförbara med linaklotids. Prukaloprid har en stark affinitet till tarmslemhinnans 5-HT₄-receptorer och den har en prokinetisk effekt på flera håll i matsmältningskanalen. Den förbättrar motiliteten i ventrikeln, duodenum och kolon och effektiviserar kontraktionerna vid tarmtömning. Andelen män i prukalopridstudierna har varit otillräcklig för att läkemedlets effekt och säkerhet hos män ska kunna påvisas och därför kan läkemedlet för närvarande endast förskrivas till kvinnor. Illamående, diarré och buksmärta är de oftast rapporterade biverkningarna. I motsats till det numera återkallade prokinetiska medlet cisaprid, har prukaloprid inte konstaterats förlänga QT-tiden (31). Eftersom bulkmedel som ispaghula och osmotiska laxativ som laktulos och makrogol i de flesta fall ger en tillräcklig symptomlindring och dessutom är billiga kvarstår ändå dessa som naturliga förstahandsval vid behandling av konstitutionssymtom. Tabell III sammanfattar behandlingsalternativen vid irritabel tarm.

Sammanfattning

Irritabel tarm är en ytterst komplex störning som saknar en enkel bakomliggande orsak. Syndromets komplexitet kan väl beskrivas med svårigheterna som uppkommer i olika skeden, från första början av diagnostiken till vidare behandling och uppföljning. Dagens symtombaserade diagnostiska kriterier har utvecklats med den goda föresatsen att göra det lättare att ställa en exakt diagnos utan onödiga och kostsamma undersökningar. I praktiken ser det ut att ha gått tvärtom. De positiva diagnoskriterierna kan nämligen vara svåra att tillämpa och de flesta patienter genomgår i värsta fall flera endoskopiska och radiologiska undersökningar och otaliga läkarkonsultationer innan diagnosen slutligen kan fastställas. Efter fastställd diagnos kan det vara svårt att genomföra en konsekvent behandling när ytterligheter som dåligt tolererad evidensbaserad läkemedelsbehandling och betydande placeboeffekt av alternativa behandlingsformer kan förekomma hos samma individ.

En förutsättning för lyckad behandling är ändå att kommunikation mellan läkare och patient fungerar och att läkaren har diagnos-

och behandlingsriktlinjerna klara för sig. Irritabel tarm kan och bör i första hand både diagnostiseras och behandlas i primärvården. Det finns varken resurser eller behov för komplicerade diagnostiska uteslutningsundersökningar för den övervägande majoriteten.

Patientfall 1:

En 26-årig kvinna kommer till primärvårdsmottagningen på grund av buksymtom. Inga sjukdomar är diagnostiserade. Anamnestiskt inga operationer, inga graviditeter, inga regelbundna medicineringar. Patienten är slank med ett BMI på 20. Menstruationscykeln är regelbunden. Det aktuella problemet är en mot kvällen förvärrad buksvullnad, buksmärta och oregelbunden tarmtömning. Avföringen är i regel hård. Symtomen har varat i flera år med en klar förvärring under de senaste månaderna. Sporadisk användning av fibertillägg har möjligen haft en lindrig effekt på symtomen. Patienten har inte märkt något klart samband mellan födoämnen och symtomen. På grund av förstoppning och buksmärta var hon tvungen att besöka sjukhusjouren för ett par veckor sedan; situationen lättade efter lavemang. Bukröntgen visade koprostas, laboratoriefyndet var normala och toucheringsfyndet efter lavemang var normalt. Vilka kunde utrednings- och behandlingsstrategierna vara?

Diskussion till patientfall 1:

Patientens habitus talade mot hypotyreos, hyperparatyreos eller hypokortisolism och TSH-, kalcium- och elektrolytnivåerna var alla normala. Patientens måltids- och arbetsrytm visade sig vara mycket oregelbunden. Inga grundläggande dietfel kunde påvisas. Symtomen passade in på konstitutionsdominerad irritabel tarm (IBS-C). Hon informerades om sambandet mellan FOD-MAPs och funktionella bukbesvär, varefter rekommendationen blev att öka fiberintaget med att regelbundet i första hand använda bulkmedel (ispaghula) och i andra hand laktulos eller makrogol. Hon fick också lov att tillfälligt använda natriumpikosulfat. Vikten av ett tillräckligt vätskeintag och en regelbunden tarmtömningsrutin poängterades. Inga endoskopier programmerades. Situationen korrigerades gradvis, men inte helt och hållet, efter att patienten motiverats till ökat fiberintag och regelbundnare vanor. Om inte situationen i framtiden underlättas

och patienten bevisligen använder tillräckligt med fibrer/osmotiska laxativ, kunde en mer systematisk näringsterapeutisk utredning göras och linaklotid eller prukaloprid provas.

Patientfall 2:

En 72-årig kvinna besöker hälsostationen p.g.a. svår vattnig diarré. Hon har kandesartanbehandlad hypertension, tyroxinsubstitution och regelbunden användning av NSAID mot allehanda smärtor. Den vattniga diarrén har varit oförändrad under de två senaste månaderna. Inget blod har synts avföringen. Antalet tarmtömningar har varit 5–10 per dygn. Varken buksmärter eller viktninskning har förekommit. Patienten har aldrig varit med om något liknande förut. Inga ändringar har gjorts i medicineringsplanen och inga antibiotikakurer har skrivits ut det senaste året. Inga kolonkarcinomer har påträffats i den närmaste släkten. Normala värden för hemoglobin, TSH och laktasaktivitet samt låga transglutaminas- och gliadinpeptidantikroppar konstateras. Avföringsodlingarna är negativa. Däremot är det fekala kalprotektinet något förhöjt, 120 µg/g (referensvärde < 100 µg/g). Allmäntillståndet på mottagningen är gott. Vilka är utrednings- och behandlingsstrategierna?

Diskussion till patientfall 2:

Eftersom risken att insjukna i kolorektal cancer stiger markant med åldern, kräver förändrad tarmfunktion hos en äldre person endoskopiska utredningar. Patienten genomgick koloskopi med de makroskopiska fynden normal tarmslemhinna och lindrig sigmoiddivertikulosis. Tarmbiopsierna avslöjade en lymfocytdominerad inflammation i kolonslemhinnan, vilket tydde på lymfocytkolit. Patienten fick rådet att börja använda bulkmedel (ispaghula) regelbundet och vid behov loperamid. Symtomen gick snabbt över och vid kontrollen fyra månader senare mårde patienten bra. Helt återställd var tarmfunktionen inte med i snitt två tarmtömningar halvmjuk avföring per dygn. Hon råddes fortsätta med behandlingen.

Lymfocytkolit och kollagenkolit är mikroskopiska koliter och kan därmed upptäckas endast vid histologisk undersökning av tarmslemhinnan. Speciellt hos yngre personer blir antagligen en och annan lindrigare mikroskopisk kolit odiagnostiserad och behandlad som irriterbar tarm. Det sker sällan någon skada om behandlingsresponsen är bra. Dessa

koliter saknar maligniseringspotential och sjukdomsförloppet är fluktuerande och därför har grundbehandlingen oftast som primärt mål att lindra symtomen med hjälp av loperamid och bulkmedel. Vid svårare symtom kan även en peroral budesonidkur användas. I fall som detta får symptomatisk behandling dock inte påbörjas utan adekvata utredningar, eftersom en sådan markant förändring av tarmfunktionen kan vara en följd av flera organiska sjukdomar såsom maligniteter, gallsyre-diarré, celiaki, (iatrogen) hypertyreos, ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Den mest logiska förklaringen till patientens lindrigt förhöjda kalprotektinnivå kunde vara hennes användning av NSAID. Preparaten kan irritera matsmältningskanalens slemhinna med lokal neutrofilaktivering som följd. Trots att kalprotektinet är ett neutrofilprotein, kan det också ibland stiga något vid lymfocytkolit. Sigmoiddivertikulosen har inget samband med symtomen.

Clas-Göran af Björkesten
clas-goran.af.bjorkesten@hus.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480–91.
2. Kang JY. Systematic review: the influence of geography and ethnicity in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:663–676.
3. Lovell RM, Ford AC. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:991–1000.
4. Hillilä MT, Färkkilä MA. Prevalence of irritable bowel syndrome according to different diagnostic criteria in a non-selected adult population. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:339–345.
5. Hillilä MT, Färkkilä MA. Societal costs for irritable bowel syndrome—a population based study. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:582–591.
6. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006;130:1377–90.
7. Chang FY. Irritable bowel syndrome: the evolution of multidimensional looking and multidisciplinary treatments. *World J Gastroenterol* 2014;20:2499–14.
8. Posserud I, Ersryd A, Simrén M. Functional findings in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2006;12:2830–38.
9. Gras B, Magge S, Bloom A, Lembo A. Motility disorders of the colon and the rectum. *Curr Opin Gastroenterol* 2013;29:66–71.
10. Shekhar C, Monaghan PJ, Morris J, Issa B, Whorwell PJ, Keevil B, Houghton LA. Rome III functional constipation and irritable bowel syndrome with constipation are similar disorders within a spectrum of sensitization, regulated by serotonin. *Gastroenterology* 2013;145:749–757.
11. Elsenbruch S, Orr WC. Diarrhea- and constipation-predominant IBS patients differ in postprandial autonomic and cortisol response. *Am J Gastroenterol* 2001;96:460–466.
12. Keszthelyi D, Troost FJ, Masclee AA. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. Methods to assess visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;303:G141–G154.

13. Whitehead WE, Palsson OS, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology* 2002;122:1140–56.
14. Ellingson BM, Mayer E, Harris RJ, Ashe-McNally C, Naliboff BD, Labus JS, Tillisch K. Diffusion tensor imaging detects microstructural reorganization in the brain associated with chronic irritable bowel syndrome. *Pain* 2013;154:1528–41.
15. Agrawal A, Whorwell PJ. Review article: abdominal bloating and distension in functional gastrointestinal disorders - epidemiology and exploration of possible mechanisms. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:2–10.
16. Schey R, Rao SS. Lubiprostone for the treatment of adults with constipation and irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2011;56:1619–25.
17. Coates MD, Mahoney CR, Linden DR, Sampson JE, Chen J, Blaszyk H, Crowell MD, Sharkey KA, Gershon MD, Mawe GM, Moses PL. Molecular defects in mucosal serotonin content and decreased serotonin reuptake transporter in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004;126:1657–64.
18. Camilleri M. Genetics of human gastrointestinal sensation. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:458–466.
19. Sekirov TD, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010;90:859–904.
20. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota - masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 2013;11:227–238.
21. Nagalingam NA, Lynch SV. Role of the microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:968–984.
22. Simrén M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BM, Spiller RC, Vanner S, Verdu EF, Whorwell PJ, Zoetendal EG. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2013;62:159–176.
23. Cash BD. Review: Emerging role of probiotics and microbials in the management of irritable bowel syndrome. *Curr Med Res Opin* 2014;30:1405–15.
24. Simrén M, Månsson A, Langkilde AM, Svedlund J, Abrahamsson H, Bengtsson U, Björnsson ES. Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion* 2001;63:108–115.
25. Barrett JS, Gibson P. Clinical ramifications of malabsorption of fructose and other short-chain carbohydrates. *Pract Gastroenterol* 2007;53:51–65.
26. Pitz M, Cheang M, Bernstein CN. Defining the predictors of the placebo response in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:237–247.
27. Laatikainen R, Hillilä MT. Onko ärtävän suolen oireyhtymän ruokavaliohoito selkiytymässä? - Fermentoituvien hiilihydraattien rajoituksella lupaavia tuloksia. *Finlands Läkartidning* 2012;67:2377–82.
28. Pinn DM, Aroniadis OC, Brandt LJ. Is fecal microbiota transplantation (FMT) an effective treatment for patients with functional gastrointestinal disorders (FGID)? *Neurogastroenterol Motil* 2014;Nov 25. doi: 10.1111/nmo.12479. [Epub ahead of print].
29. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, Soffer EE, Spiegel BM, Quigley EM, Task Force on the Management of Functional Bowel Disorders. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2014;109 Suppl 1:S2–S26.
30. Quigley EM, Tack J, Chey WD, Rao SS, Fortea J, Falques M, Diaz C, Shiff SJ, Currie MG, Johnston JM. Randomised clinical trials: linaclotide phase 3 studies in IBS-C - a pre-specified further analysis based on European Medicines Agency-specified endpoints. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:49–61.
31. Ke M, Tack J, Quigley EM, Zou D, Choi SC, Leelakusolvong S, Liu A, Kim J. Effect of prucalopride in the treatment of chronic constipation in Asian and non-Asian women: a pooled analysis of 4 randomized, placebo-controlled studies. *J Neurogastroenterol Motil* 2014;20:458–468.

Summary

Irritable bowel – pathophysiology, diagnostics, and treatment

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional gastrointestinal disorder causing chronic and sometimes disabling abdominal symptoms such as abdominal pain, bloating, diarrhea, and constipation. The exact pathogenesis of IBS is unknown. Traditional explanations, such as disturbed gut motility, visceral hypersensitivity, and altered gut-brain interaction have recently been complemented with theories such as inflammation, genetics, immunological mechanisms, altered gut microbiota, dietary factors, and enteroendocrine cell mechanisms. Since no cure exists, treatment strives to diminish symptoms and improve quality of life. This review aims to provide updated insight into pathophysiological mechanisms, diagnostics, and treatment strategies.

Diagnos och behandling av primär hyperparatyreoidism

CAMILLA SCHALIN-JÄNTTI

Bisköldkörtelöverfunktion (primär hyperparatyreoidism, PHPT) är den vanligaste orsaken till hyperkalcemi. Sjukdomen är speciellt vanlig hos postmenopausala kvinnor (> 1%). Kombinationen förhöjt kalciumvärde och förhöjt PTH-värde bekräftar diagnosen. Patienterna kan vara helt symtomfria, ha diffusa bukbesvär och neurokognitiva symtom eller drabbas av njursten och osteoporotiska benbrott. Det finns överenskomna kriterier för vem som ska opereras men för många äldre patienter med mild PHPT räcker det med uppföljning i öppenvården. Operation är den enda kurativa behandlingsmetoden. Före operation ska patienten utredas med teknetium-sestamibiscintigrafi och ultraljud av halsen. Särskilt hos unga personer med PHPT är det viktigt att komma ihåg att sjukdomen kan vara genetiskt betingad.

Patientfall

En 54-årig kvinna med typ-2 diabetes, hypertension och laktosintolerans uppsöker hälsovårdscentralen för buk- och ryggbesvär. Dessa antas bero på urinvägsinfektioner då det i urinsedimentet påvisas leukocytos och hematuri. Patienten ordinerar antibiotikakur två gånger, men då bakterieodlingssvaret kommer är det negativt. Något år tidigare har patienten behandlats för njursten och hon lider av orkeslöshet, depression och nedsatt närminne. Hon sänds till urologen eftersom hematurin fortsätter. Urincytologin visar inget avvikande men slätröntgen av urinvägarna påvisar en 12 x 11 mm stor njursten i vänstra och en 7 x 3 mm stor njursten i högra njurbäcken. S-Ca-ion är 1,73 mmol/l (referensområde 1,16–1,30 mmol/l).

Primär hyperparatyreoidism (PHPT) eller bisköldkörtelöverfunktion är den vanligaste orsaken till hyperkalcemi hos patienter i öppenvården (1–3). Cancer och sekun-

dära orsaker till hyperkalcemi bör uteslutas. Nuförtiden är PHPT oftast asymtomatisk eller förknippad med diffusa symtom och diagnosen ställs vanligen i samband med rutinmässig mätning av kalciumhalten och den därpå följande utredningen av hyperkalcemin (Tabell I) (2–5). Det viktigaste differentialdiagnostiska testet är mätning av bisköldkörtelhormon (parathormon), PTH. Kombinationen förhöjt kalciumvärde och förhöjd PTH-koncentration säkerställer diagnosen. Operation är den enda kurativa behandlingsmetoden. Alla patienter som drabbats av njursten och/eller benbrott på grund av PHPT bör remitteras för utredning av operativ behandling. Även hos patienter med klar osteoporos eller begynnande njursvikt bör operation övervägas. Övriga operationsindikationer är enligt de finländska behandlingsrekommendationerna högt S-Ca-ion-värde ($\geq 1,50$ mmol/l, referensområde 1,16–1,30 mmol/l) även om patienten är symtomfri. Hos symtomfria personer i arbetsför ålder rekommenderas operation redan vid S-Ca-ion $> 1,40$ mmol/l (6). Många patienter karaktäriseras idag av mycket lindrig PHPT, som kännetecknas av ett endast aningen förhöjt kalciumvärde, och hos dem räcker det med uppföljning. PHPT förekommer också vid flera genetiska syndrom såsom MEN 1- och MEN 2-syndrom samt i samband med s.k. familjärt hyperparatyreoidism-käktumörsyndrom (HRPT-jaw tumour syndrome). Bisköldkörtelcancer är en ovanlig bakomliggande orsak.

SKRIBENTEN

Camilla Schalin-Jäntti, är docent i inre medicin och avdelningsöverläkare vid HUCS, Endokrinologiska kliniken. Hon är specialist i inre medicin och endokrinologi.

Tabell I. Orsaker till hyperkalcemi.

PTH-beroende (förhöjt PTH)	PTH-oberoende (nedsatt PTH)
Primär hyperparatyreoidism ¹	Cancer
sporadisk	D-vitaminförgiftning
familjär	föda
	ökad konversion ²
Familjär hypokalciurisk hyperkalcemi	Obehandlad hypertyreos
Tertiär hyperparatyreoidism	Obehandlad Addisons sjukdom
Litiumbehandling	Immobilisering
CASR-autoantikroppar	Njursvikt, A-vitaminintoxikation

¹ bisköldkörteladenom (~ 85 %), hyperplasi (~ 15 %), bisköldkörtelcancer (~ 1 %)

² sarkoidos är förknippad med ökad konversion av 25-OH-D-vitamin till aktivt 1,25-OH-D-vitamin

Vem drabbas av primär hyperparatyreoidism?

Sjukdomsincidensen är ca 0,1–0,4 procent för hela befolkningen, medan prevalensen hos kvinnor över 60 år är > 1% (1–3). PHPT är 2–3 gånger så vanlig hos kvinnor som hos män. I cirka 5–10 procent av fallen är orsaken genetisk, och hos dessa patienter debuterar PHPT vanligen mycket tidigare (< 20–30 år).

Hur regleras kalcium i kroppen och vad förorsakar primär hyperparatyreoidism?

Bisköldkörtlarna är vanligtvis fyra till antalet och befinner sig på sköldkörtelnas bakre sida, två per sköldkörtellob, den ena bakom övre delen av loben och den andra bakom den nedre delen. Dessutom kan så kallade ektopiskt belägna bisköldkörtlar förekomma. Regleringen av kroppens kalciumbalans presenteras i Figur 1. Hos en frisk person håller sig kalciumnivån i blodet på normal nivå genom en ständig reglering via bisköldkörtelhormon (PTH) och 1,25-OH-D-vitamin (kalcitriol). Kroppen reagerar på sjunkande kalciumnivå genom att öka utsöndringen av PTH, som frigör kalcium ur skelettet och också ökar reabsorptionen av kalcium i njurarna. PTH ökar också hydroxyleringen av 25-OH-D-vitamin till den aktiva formen kalcitriol (1,25-OH-D-vitamin) i njurarna. Kalcitriol ökar absorptionen av kalcium i tunntarmen.

Vid PHPT är feedbackregleringen satt ur spel på grund av autonom överproduktion av PTH. I ca 80–85 procent av fallen är orsaken ett bisköldkörteladenom och i ca 15 procent av fallen hyperplasi av bisköldkörtlarna. Den ökade PTH-produktionen frisätter kalcium ur skelettet med förhöjt kalciumvärde i serum och förhöjd utsöndring av kalcium i dygnsurin som följd. I ca 1 procent av fallen är bisköldkörtelcancer orsaken till PHPT. Dessa patienter kännetecknas av svår hyperkalcemi och höga PTH-värden, och bisköldkörteltumören kan vara så pass stor att den syns på ultraljud, vilket ganska sällan är fallet vid godartade adenom.

Genetiska orsaker

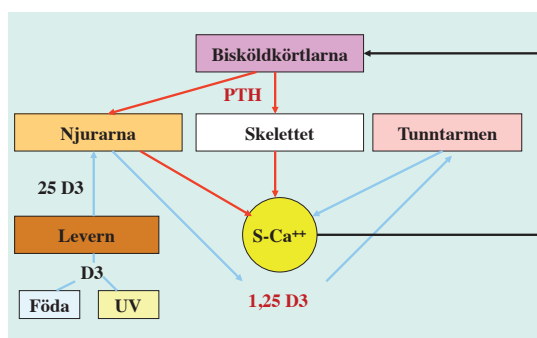
Unga patienter (< 20–30 år) med PHPT ska alltid remitteras till den specialiserade sjukvården eftersom orsaken kan vara genetisk. De vanligaste orsakerna är multipel endokrin neoplasia (MEN 1 och MEN 2), familjär isolerad hyperparatyreoidism (FIHP) och HPT-JT-syndrom (hyperparatyreoidism-käkbensstumör), som beror på mutation i CDC73-genen (7, 8). Patienter med bisköldkörtelcancer bör undersökas med tanke på CDC73-mutation (9). Familjär hypokalciurisk hyperkalcemi beror på mutation i calciumsensingreceptorgen (CASR) (7).

Läkemedel

Tiaziddiuretika minskar utsöndringen av kalcium i urinen och kan därför utlösa tidigare latent PHPT. Litiumbehandling kan också leda till PTH-beroende hyperkalcemi (se Tabell I).

Vilka symptom uppvisar patienter med primär hyperparatyreoidism?

Patienter med ett S-Ca-ion-värde < 1,35–1,40 mmol/l kan vara helt symptomfria. Diffusa

**Figur 1.** Reglering av kroppens kalciumbalans.

symtom såsom trötthet, bukbesvär, muskelkänningar och polyuri är vanliga. Hos sådana patienter ställs diagnosen PHPT oftast i samband med utredning av hyperkalcemi, som påvisats av en tillfällighet i samband med att laboratorieprov ordinerats (Tabell I). Svårare obehandlad hyperkalcemi leder till ökat antal symtom och fynd, till exempel nedsatt närminne, apati, depression, förstoppning, illamående, polyuri, nefrokalcinos, njursten, osteoporos, benbrott och i sällsynta fall till pankreatit. Vid mycket svår hyperkalcemi (S-Ca-ion > 1,75 mmol/l) kan patienten drabbas av livshotande hyperkalcemisk kris, som kännetecknas av akut nedsatt njurfunktion, neuropsykiatriska symtom och förkortat QT-intervall.

Hur ska patienten undersökas?

Red ut eventuella benbrott i anamnesen, kontrollera om patienten eventuellt tar osteoporosmedicin eller om osteoporos påvisats och fråga om eventuella njurstensanfall. Fråga också om patienten lider av bukbesvär, domningskänsla eller värk i muskler och skelett, neurokognitiva symtom såsom nedsatt närminne, depression och trötthet eller polyuri. Utredning av hyperkalcemi inleds alltid med mätning av PTH. Om PTH är förhöjt är diagnosen PHPT och är det lågt är orsaken inte PHPT (Tabell I). Fråga också om eventuella andra PHPT-fall förekommer i familjen.

Hos cancerpatienten med hyperkalcemi brukar cancerdiagnosen ställas först och eventuell cancerbetingad hyperkalcemi påträffas senare i sjukdomsförloppet. Sarkoidos leder till hyperkalcemi via ökad 1,25-hydroxylering och ökad kalciumabsorption i tunntarmen, och också D-vitaminintoxikation ger hyperkalcemi (Tabell I).

Vilka laboratorieprov bör tas?

De rekommenderade laboratorieproverna återfinns i Tabell II. PTH är förhöjt och Pi är lågt. Förhöjt kreatininvärde eller nedsatt

Tabell II. Laboratorieutredning vid primär hyperparatyreoidism.

- Ca-ion (känsligast) eller Ca (gärna albuminkorrigerat)
- PTH
- Pi
- Krea
- Afos
- 25-OH-D-vit
- dU-Ca hos patienter med njursten

GFR tyder på njursvikt förorsakad av nefrokalcinos. Förhöjt AFOS-värde tyder på att sjukdomen pågått länge och att skelettet är involverat. Dessa patienter drabbas ofta av hypokalcemi (s.k. hungry bones-syndrom) efter lyckad PHPT-operation. AFOS kan vara förhöjt också på grund av D-vitaminbrist. PHPT-patienter med D-vitaminbrist behöver substitutionsbehandling (10–20 ug/dag) och patienterna behöver också ett normalt kalciumintag (800 mg–1 g/dag).

När ska specialiserad sjukvård konsulteras?

Patienter som drabbats av njursten, benbrott eller som har symtom som kan härledas till sjukdomen bör remitteras till den specialiserade sjukvården (endokrinologiska enheten) för operationsbedömning. Operationskriterierna (Tabell III) uppfylls också hos symptomfria personer om S-Ca-ion är > 1,50 mmol/l (för S-Ca > 0,25 mmol/l högre än referensområdets övre gräns) eller, hos personer i arbetsför ålder, S-Ca-ion > 1,40 mmol/l. Patienter med nedsatt njurfunktion, äldre personer med snabbt progredierande neurokognitiva symtom utan annan uppenbar förklaring samt kvinnor med PHPT som planerar graviditet bör också remitteras för operativ bedömning (6).

Patienter med hyperkalcemisk kris remitteras till jourpolikliniken för intravenös uppvätskning, uppföljning och eventuell övrig behandling (zoledronsyra, kalcitonininfusion, kortikosteroidbehandling vid icke-PTH beroende hyperkalcemi) (6).

När räcker uppföljning inom primärvården?

Symtomfria patienter med lindrig PHPT, dvs. bara lindrigt förhöjd Ca-ion-nivå utan tecken på nedsatt njurfunktion eller osteoporos, behöver inte remitteras till specialiserad sjukvård. PHPT är vanlig och den lindriga formen påvisas hos många äldre patienter. Hos dem håller sig S-Ca-ion ofta på en stabil, lätt förhöjd nivå i många år. Hos dessa patienter räcker det med att mäta S-Ca-ion och S-Krea en gång per år och försäkra sig om att patienten fortfarande är symptomfri. Bentäthetsmätning rekommenderas innan man beslutar sig för enbart uppföljning. Om patienten har osteoporos, patienten utvecklar symtom och/eller S-Ca-ion eller S-Krea stiger under uppföljningen, bör den specialiserade

sjukvården konsulteras med tanke på eventuell operativ behandling.

Hur utreds patienten före operativ behandling?

Patienter som uppfyller operationskriterierna ska i regel remitteras till en endokrinologisk enhet inom den specialiserade sjukvården. Där informeras patienten ytterligare om sjukdomen och de risker den är förknippad med och om operationen (10). Patienten sätts i operationskö efter att han eller hon gett sitt samtycke. Före operationen görs en teknetium-sestamibi-jodscintigrafi (Figur 2), med vars hjälp ett bisköldkörteladenom ofta kan lokaliseras. Ett positivt scintigrafifynd är förutsättningen för s.k. miniinvasiv paratyreoidtomi (10). Vid mild PHPT eller hyperplasi av alla bisköldkörtlar kan scintigrafien förbli negativ. Ultraljud av halsen görs främst för att utreda halsens anatomi så att en eventuell struma kan beaktas vid operationen. Bisköldkörteladenom identifieras rätt sällan med hjälp av ultraljud på grund av sin ringa storlek. Om operationen blir resultatlös (som tecken på en lyckad operation normaliseras kalciumvärdet vanligtvis genast den första postoperativa morgonen, och PTH-värdet sjunker med > 50 %) övervägs eventuell ny operation. När reoperation rekommenderas, ska man ytterligare försöka lokalisera den avvikande bisköldkörteln med s.k. metionin-PET/CT-undersökning (Figur 3) innan nästa operation (11). Alternativt kan man gå in för konservativ behandling med kalcimimetika och bisfosfonat, om den eller de avvikande bisköldkörtlarna inte går att lokalisera.

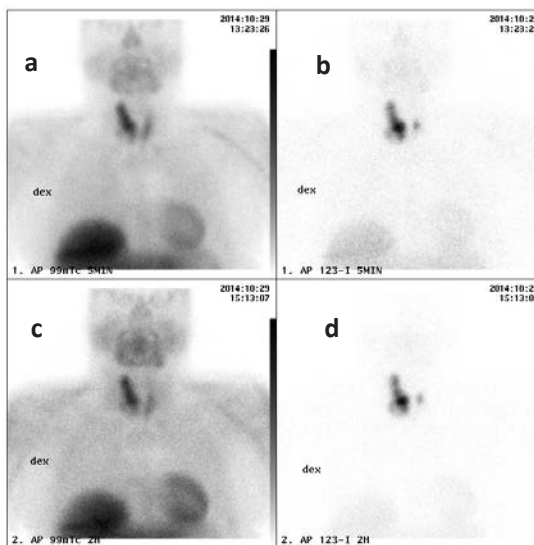
Hos patienter som uppfyller operationskriterierna men inte är operabla kan man behandla hyperkalcemi med perorala kalcimimetika och ordinera bisfosfonatbehandling för att skydda mot osteoporos.

Patientfallet

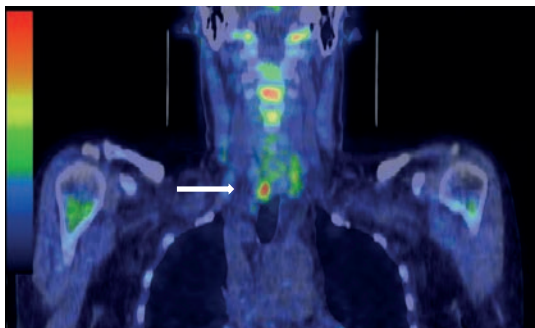
Patienten har njursten, men behöver inte behandling då det visar sig att stenarna har försvunnit spontant. Patienten remitteras till Endokrinologiska kliniken. Diagnosen fastställs till svår PHPT (S-Ca-ion 1,73–1,80 mmol/l (referens 1,16–1,30 mmol/l), P-Ca 3,09 mmol/l (2,15–2,51 mmol/l), P-Pi 0,37 mmol/l (0,76–1,41) och fP-PTH 275 ng/l (referens 15–65 ng/l). S-Krea är 53 µmol/l (50–90 µmol/l) och GFR normal, P-AFOS 96 U/l (35–105 U/l), P-D-25 35 nmol/l (> 40

Tabell III. Operationskriterier för primär hyperparatyreoidism.

- S-Ca-ion > 1,50 (S-Ca > 2,90 mmol/l)
- Njursten
- Förhöjt kreatinin
- Benbrott eller osteoporos (T-Score ≤ -2,5 vid bendensimetri)
- Patient i arbetsför ålder, S-Ca-ion > 1,40 mmol/l
- Nedsatt kognitiv funktion, som antas bero på PHPT
- Kvinna med PHPT som planerar graviditet



Figur 2. 99mTeknetium-sestamibi – 123Jodscintigrafi. Kartläggning av bisköldkörteladenom görs med hjälp av dubbel isotopscintigrafi. a) Upptag i vänster sköldkörtellob/vänstra nedre bisköldkörteln. Scintigrafien är tagen 5 min efter isotopadministration. b) Upptaget i vänstra nedre bisköldkörteln (5 min) syns bättre efter att bakgrundsuptaget förorsakat av sköldkörteln avlägsnats. c) Upptag i vänster sköldkörtellob/nedre bisköldkörteln 2 h senare. d) Upptaget i vänstra nedre bisköldkörteln kvarstår (2h), och syns bäst efter att sköldkörtelupptaget avlägsnats från bilden.



Figur 3. Metionin-PET/CT-undersökning av patient, för vilken den första operationen blev resultatlös. 99mTeknetium-sestamibi – 123Jodscintigrafi undersökning visade inget upptag. Bisköldkörteladenomet (nere till vänster) lokaliserades med hjälp av metionin-Pet/CT-undersökning före reoperation.

nmol/l rekommenderad nivå). Patienten vill inte samla dygnsurin för dU-Ca-bestämning. Sköldkörtelfunktionen är normal. Patienten behöver brådskande operativ behandling (svår hyperkalcemi, njursten) och preoperativt görs teknetium-sestamibiscintigrafi (Figur 2) och ultraljud av halsen (ingen bild). Teknetiumsestamibiscintigrafien uppvisar ett upptag i vänster sköldkörtellob (struma) samt ett kraftigt, lokalt upptag i nedre vänstra sköldkörtelloben, som passar in på ett bisköldkörteladenom. Ultraljudet visar att vänster sköldkörtellob är förstörd; fyndet passar in på struma, men bisköldkörtelarna visualiseras inte. Patienten ges en 5 mg zoledronsyrainfusion (bisfosfonat) för det höga kalciumvärdet (1,80 mmol/l) och instrueras att dricka rikligt med vatten. En vecka efter infusionen har kalciumvärdet sjunkit från 1,80 till 1,71 mmol/l. Operationsdatum bestäms i samråd med kirurgen till två veckor senare.

Camilla Schalin-Jäntti
camilla.schalin-jantti@hus.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Khan A, Bilezikian J. Primary hyperparathyroidism: pathophysiology and impact on bone. CMAJ 2000;163:184–187.
2. Khan AA, Bilezikian JP, Potts JT Jr. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism revisited. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:333–334.
3. Pallan S, Rahman MO, Khan AA. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. BMJ 2012;344:e1013.
4. Adamis S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. J Bone Mineral Res 2002;17(suppl 2):N18–23.
5. Matikainen N. Hyperkalsemia. Duodecim 2014;130:1404–12.
6. Kauppinen-Mäkelin R. Hyperkalsemia ja hyperparatyreoosi. Lääkäriin käsikirja 12.7.2013.
7. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback DM, Thakker RV. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth International workshop. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:3570–79.
8. Lassen T, Friis-Hansen L, Rasmussen ÅK, Knigge U, Feldt-Rasmussen U. Primary hyperparathyroidism in young people. When should we perform genetic testing for multiple endocrine neoplasia 1 (MEN-1)? J Clin Endocrinol Metab 2014;99:3983–87.
9. Korpi-Hyövälti E, Cranston T, Ryhänen E, Arola J, Aittomäki K, Sane T, Thakker RV, Schalin-Jäntti C. CDC73 intragenic deletion in familial primary hyperparathyroidism associated with parathyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:3044–8.
10. Udelsman R, Åkerström G, Biagini C, Duh Q-Y, Miccoli P, Niederle B, Tonelli F. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth International workshop. J Clin Endocrinol Metab 99:3395–606.
11. Schalin-Jäntti C, Ryhänen E, Heiskanen I, Seppänen M, Arola J, Schildt J, Väisänen M, Nelimarkka L, Lisinen I, Aalto V, Nuutila P, Välimäki MJ. Planar scintigraphy with 123I/99mTc-sestamibi, 99mTc-sestamibi SPECT/CT, 11C-methionine PET/CT, or selective venous sampling before reoperation of primary hyperparathyroidism? J Nucl Med. 2013;54:739–747.

Summary

Diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is most common among postmenopausal women, its prevalence being > 1%. Increased serum calcium and increased PTH concentrations verifies the diagnosis. The patients may be symptomless, have diffuse stomach complaints or neurocognitive symptoms, or suffer from kidney stones or osteoporotic fractures. For many elderly patients with mild PHPT, surveillance in their primary health care is sufficient but surgery is the only curative treatment. Preoperatively, the patients should undergo technetium-sestamibi scintigraphy for localisation of the abnormal parathyroid gland and neck ultrasound. It is important to remember that PHPT can be of genetic origin, especially when occurring in younger people.

Osteoporos – frakturer i sköra ben kan förebyggas

LEO NISKANEN, HEIKKI VALLEALA, TOM PETTERSSON

Osteoporos definieras som en systemisk skelettsjukdom kännetecknad av minskad benhållfasthet på grund av reducerad benvävnad och förändrad benkvalitet. Osteoporos manifesterar sig kliniskt i lågenergifrakturer. WHO definierar osteoporos enligt DXA-mätning som bentäthet 2,5 SD eller mer under medelvärde för friska unga 20–40-åriga kvinnor (T-värde $\leq -2,5$ SD). FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) är en riskkalkyl som utvecklats med stöd av WHO. Utifrån validerade riskfaktorer kan man med FRAX beräkna 10-årssannolikheten för höftfraktur och för de vanligaste osteoporosrelaterade frakturerna. Bland riskfaktorer som är påverkbara och av betydelse för osteoporosrelaterade frakturer är fallbenägenhet en av de viktigaste. I alla åldersgrupper är tillräckligt intag av kalcium och D-vitamin av central betydelse för benhälsan. Frakturpreventiva insatser är effektivare när de riktas till högriskpatienter. Ju högre den absoluta risken för fraktur är desto mer kostnadseffektiv är den benspecifika läkemedelsbehandlingen.

Antalet äldre personer har som känt ökat kraftigt i västvärlden under det senaste halvsekl. Till följd av detta har också frakturer blivit allt vanligare. I Finland beräknas varje år ske mellan 30 000 och 40 000 frakturer, där osteoporos spelar en viktig roll. Fyra orsaker kan

tänkas bidra till att en åldersrelaterad fraktur inträffar: 1) faktorer som ökar sannolikheten för fall, till exempel balansrubbningar, sjukdomar, läkemedel och miljöfaktorer såsom hala golv, trappor eller trösklar, 2) traumat i sig självt; högre energi innebär större frakturrisk, 3) skelettets förmåga att parera traumatisk verkan; den förmågan beror på benets egenskaper, bl.a. bentätheten, men benets kvalitet, geometri och storlek spelar också en roll och 4) energiabsorption, till exempel skyddande reflexer eller rikliga mjukdelar hos överviktiga personer. För att minska början av fragilitetsfrakturer bör man först och främst uppmuntra primärpreventiva åtgärder. De är i princip (men bara i princip) ganska enkla – fysisk aktivitet i alla åldersgrupper, allsidig kost med tillräckligt stort intag av kalcium och D-vitamin och en säker omgivning samt att bräckliga äldre som är benägna att falla låter bli att inta onödiga läkemedel. De primärpreventiva åtgärderna är sannolikt mycket betydelsefulla även om det är svårt att hitta definitivt vetenskapligt bevis för den positiva effekten av dem. Å andra sidan ökar de individens välbefinnande och oberoende och förebygger många andra krämpor och vanliga sjukdomar. Behandling av osteoporos med läkemedel har visat sig vara effektiv för personer som löper hög risk för frakturer. Men vem ska behandlas med dessa läkemedel, hur länge ska man behandla och hur mycket får läkemedlen kosta?

SKRIBENTERNA

Leo Niskanen är docent och specialist i inre medicin, endokrinologi och geriatrik. Han är ordförande för den arbetsgrupp som har utarbetat God medicinsk praxis-rekommendationen för behandling av osteoporos och koordinerande författare till en uppdaterad version av rekommendationen våren 2014. Han har arbetat bland annat som enhetschef på Fimea (Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet) och är från 2015 överläkare vid Endokrinologiska kliniken vid HUCS.

Heikki Valleala är docent och specialist i inre medicin och reumatologi. Han arbetar som specialistläkare vid Reumatologiska kliniken vid HUCS.

Tom Pettersson är hedersprofessor och specialist i inre medicin och reumatologi. Han är klinisk lärare vid Helsingfors universitet och specialistläkare vid HUCS.

Hur osteoporos ska definieras och därmed diagnostiseras är en ganska komplicerad fråga som i hög grad beror på infallsvinkeln. Klinisk osteoporos definieras som en systemisk skellettsjukdom som kännetecknas av minskad benhållfasthet på grund av minskad benvävnad och förändrad benkvalitet. Den kliniska manifestationen av osteoporos är en lågenergifraktur (oftast fraktur vid fall i samma plan eller från mindre än en meters höjd). De vanligaste lågenergifrakturerna är kot-, höft- och handledsfrakturer, av vilka kotfrakturer kan vara asymtomatiska och kan påträffas t.ex. som bifynd vid radiologiska undersökningar. Därför är kotfrakturer så betydande – deras incidens är underskattad trots att de är de mest betydelsefulla frakturerna ur profylaktisk synvinkel.

Hur diagnostiseras osteoporos?

Det råder ofta förvirring kring begreppet riskfaktor. Man måste skilja mellan riskfaktorer för fraktur och riskfaktorer för osteoporos (som redan i sig är en central riskfaktor för fraktur). Världshälsoorganisationens (WHO) definition av osteoporos (1) baserar sig på bentäthetsmätning (BMD) med s.k. DXA (dual X-ray absorptiometry), men då bör man beakta att osteoporos här ses som en riskfaktor för fraktur och inte som en självständig sjukdom.

Normal bentäthet definieras som bentäthet (BMD, g/cm²) inom -1 standardavvikelse (SD) jämförd med medelvärdet för friska 20–40-åriga kvinnor (T-värde ≥ -1). *Låg bentäthet (osteopeni)* är bentäthet mellan 1 och 2,5 SD under medelvärdet för friska 20–40-åriga kvinnor (T-värde < -1 och $> -2,5$ SD). Osteoporos betecknar bentäthet 2,5 SD eller mer under medelvärdet för friska unga 20–40-åriga kvinnor (T-värde $\leq -2,5$ SD). *Komplicerad osteoporos* är ett tillstånd med T-värde $\leq -2,5$ och en eller flera lågenergifrakturer.

Om man beaktar att osteoporos är en vanlig folksjukdom som följaktligen bör kunna diagnostiseras så blir det genast komplicerat. Betänk vad det skulle betyda för behandlingen av till exempel hypertension om högt blodtryck skulle definieras som det tryck som är högre än 2,5 standardavvikelser från trycket hos friska unga män och om blodtrycksmätare skulle vara relativt svårtillgängliga. Visserligen har man försökt bedöma frakturrisken med olika metoder, t.ex. genom att mäta tätheten i perifert ben med DXA eller med ultraljud och genom att använda metabola benmarkörer, men tyvärr måste vi i praktiken tillsvidare reda

oss med de nuvarande metoderna.

Det finns ingen definition på osteoporos hos män men i praktiken tillämpar man samma T-värden som för kvinnor. Män får nämligen frakturer lika lätt med samma absoluta bentäthetsvärden (2) och därför kan samma gränsvärden användas.

Diagnostiken omfattar mätning med DXA så att numeriska värden fås för ryggen (lumbalkotorna L1–4 eller L2–4) och höften (lårbenshalsen eller hela lårbenet). Hos äldre personer uppträder felkällor i form av degenerativa förändringar med reaktiva benpålagringar i ländryggen och av förkalkningar i aorta, vilka kan ge vilseledande resultat vid bentäthetsmätningen.

När ska man överväga remiss för bentäthetsmätning? För allmän screening av befolkningen saknas vetenskaplig grund. God medicinsk praxis rekommenderar att DXA övervägs när patienten tidigare har haft en lågenergifraktur, har andra sjukdomar eller har riskfaktorer för fraktur (här kan man ha hjälp av FRAX, se nedan), man misstänker osteoporos på basis av radiologiska undersökningar eller om patientens kroppslängd har minskat mer än 5 cm. Hos medelålders personer kan DXA-mätning vara önskvärd redan när kroppslängden minskat med mindre än 5 cm.

Risikfaktoranalys av fraktur – FRAX

FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) är en riskkalkyl som utvecklats med stöd av WHO. Utifrån validerade riskfaktorer kan man med FRAX beräkna 10-årssannolikheten för höftfraktur och för de vanligaste osteoporotiska frakturerna (höft, handled, överarm eller klinisk kotfraktur) (3–4). FRAX kan användas med eller utan bentäthetsmätning av höftleden. I den nyligen uppdaterade rekommendationen för God medicinsk praxis anges tröskelvärden för behandling utifrån finländska FRAX-sidor som i sin tur är baserade på de riktlinjer som Storbritanniens National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) dragit upp och på finländska patienters FRAX-fraktursannolikhet. FRAX är ett enkelt och informativt hjälpmedel när man bedömer patientens frakturrisk men kalkylen kan aldrig ersätta den kliniska bedömningen. FRAX kan vara till hjälp när det gäller att upptäcka högriskpatienter som bör bedömas kliniskt med tanke på riskkontroll, men läkemedelsbehandling som baseras enbart på ett högt FRAX-värde är kontroversiell. Man måste konstatera att FRAX-kalkylen domine-

ras av de centrala riskfaktorerna ålder, tidigare fraktur och låg bentäthet.

Primär eller sekundär osteoporos?

Osteoporos kan inte diagnostiseras med laboratorieprov men proven behövs för att man ska kunna utesluta sekundär osteoporos. Med sekundär osteoporos avses osteoporos som i större eller mindre utsträckning är orsakad av någon sjukdom eller av läkemedel, bland vilka glukokortikoider utan tvekan är de viktigaste (GIOP, glucocorticoid induced osteoporosis). Här spelar också sannolikheten en viss roll: möjligheten är större att män eller premenopausala kvinnor har sekundär osteoporos som orsak till sin frakturbenägenhet, men möjligheten av sekundär osteoporos bör beaktas hos alla osteoporospatienter, och speciellt hos dem som har snabbt framskridande osteoporos eller ytterst låg bentäthet. Många sjukdomar och andra tillstånd kan ligga bakom osteoporos (Tabell I). Diagnosen baserar sig först och främst på den kliniska undersökningen (anamnes och status), men följande laboratorieprov ska enligt God medicinsk praxis tas på alla: sänka, blodstatus, kalcium och kreatinin i plasma, beräkning av den glomerulära filtrationshastigheten, GFR), testosteron i plasma hos män och 25(OH)D-vitamin i plasma eller serum. De här proven kan väcka misstanke om t.ex. myelom, primär hyperparatyreos (hyperkalcemi), kronisk njursvikt och osteomalaci. Dessutom bör man överväga att undersöka tyreoidfunktionen och bestämma antikroppar för att påvisa celiaki. Beroende på fynden i den kliniska undersökningen bör man överväga mer omfattande laboratoriediagnostik, men den kan överlåtas till den specialiserade sjukvården om en stark klinisk misstanke om sekundär osteoporos kvarstår.

Behandling av osteoporos

Icke-farmakologisk behandling

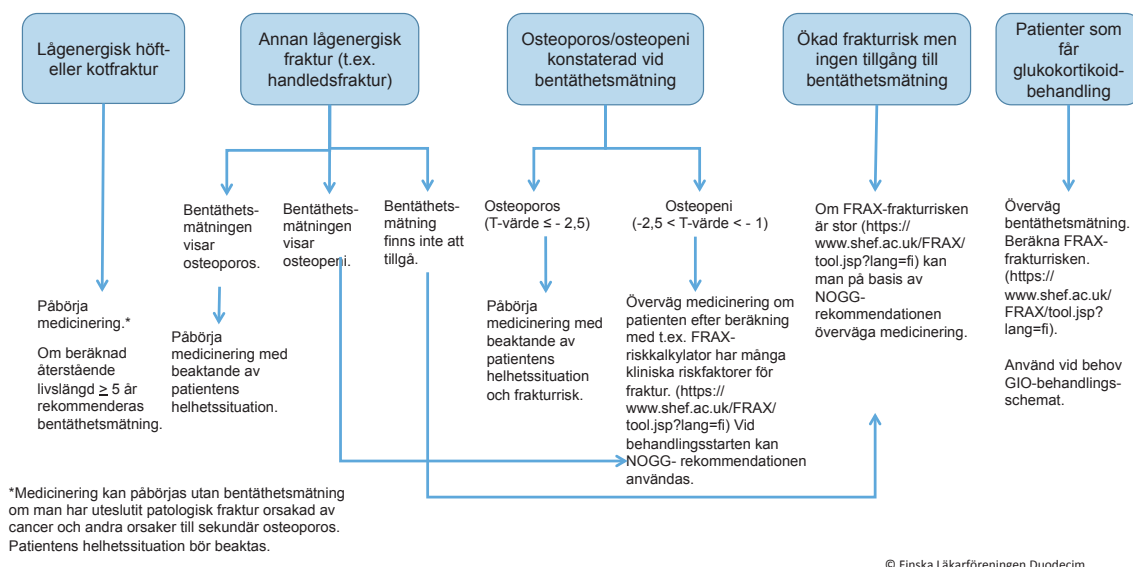
Bland riskfaktorer som är påverkbara och av betydelse för osteoporosrelaterade frakturer är fallbenägenhet en av de viktigaste, men fallbenägenheten är kopplad till andra riskfaktorer såsom låg kroppsvikt och dålig nutrition, brist på D-vitamin, rökning, stort alkoholintag och fysisk inaktivitet. För äldre personer är det viktigt att regelbundet träna muskelstyrkan och göra övningar för att förbättra balansen. För osteoporospatienter är undernäring och låg kroppsvikt viktigare frågor än övervikt

Tabell I. Orsaker till sekundär osteoporos.

- Läkemedel (glukokortikoider, heparin osv.)
- Reumatoid artrit och andra inflammatoriska ledsjukdomar
- Hypogonadism
- Primär hyperparatyreos
- Diabetes mellitus
- Kronisk njursvikt
- D-vitaminbrist
- Hypertyreos
- Hyperkortisolism (Cushings syndrom)
- Kronisk hyponatremi
- Kronisk leversjukdom
- Idiopatisk hyperkalciuri
- Celiaki, inflammatoriska tarmsjukdomar, svår laktosintolerans (utan kalciumsubstitution)
- Cancer (i synnerhet multipel myelom, prostatacancer efter kastrationsbehandling, skelettmetastaser)
- Organtransplantation

och fetma. Det enklaste sättet för patienterna att följa nutritionsstatus är att de regelbundet väger sig och noterar eventuella förändringar. Ju snabbare avmagring desto större skäl finns det att misstänka försämrad nutritionsstatus. Höftskydd minskar risken för höftfraktur, men bara när skyddet används; alltså ganska sällan.

I alla åldersgrupper är tillräckligt intag av kalcium och D-vitamin av central betydelse för benhälsan. I genomsnitt är intaget av kalcium bland finländarna rikligt, men vissa utsatta grupper får inte tillräckligt kalcium med födan. Mjölkprodukter är den viktigaste kalciumkällan och en riskgrupp utgörs av personer som inte använder mjölkprodukter. Intaget av kalcium är ganska lätt att bedöma (en enkel kalkylator finns på God medicinsk praxis www.terveysportti.kaypahoito/osteoporooosi). En osteoporospatient bör få i sig 1 000–1 500 mg kalcium per dygn. Den som inte får tillräckligt kalcium med kosten behöver kalciumpreparat. Både kalcium och D-vitamin bör förskrivas vid behandling av osteoporos, för i nästan alla studier med dessa preparat har kalcium och D-vitamin använts samtidigt. Debatten kring D-vitamin har varit livlig, men hur mycket var och en behöver har det inte kunnat ges ett entydigt svar på. De nordiska näringsrekommendationerna (www.slv.se) rekommenderar intag av 10 ug hos vuxna och 20 ug hos personer över 75 år. Faktum är att många äldre patienter med osteoporos har mycket låga D-vitaminhalter och rutinmässig behandling med D3-vitamin höjer inte nivåerna till de önskvärda. Därför rekommenderas man



Figur 1. Indikationer för läkemedelsbehandling av osteoporos.

mäta 25(OH)D-vitaminnivåer i plasma eller serum. Serumnivåer under 50 nmol/l klassificeras som brist på D-vitamin och nivåer lägre än 25 nmol/l som svår brist. Tillräckliga serumnivåer ligger på 50–75 nmol/l och idealiska på 75–120 nmol/l. Hur mycket D-vitamin man behöver är ganska svårt att bedöma; 1 µg D-vitamin höjer kalcidiolhalten i serum med 1–2 nmol/l, men de individuella variationerna är stora.

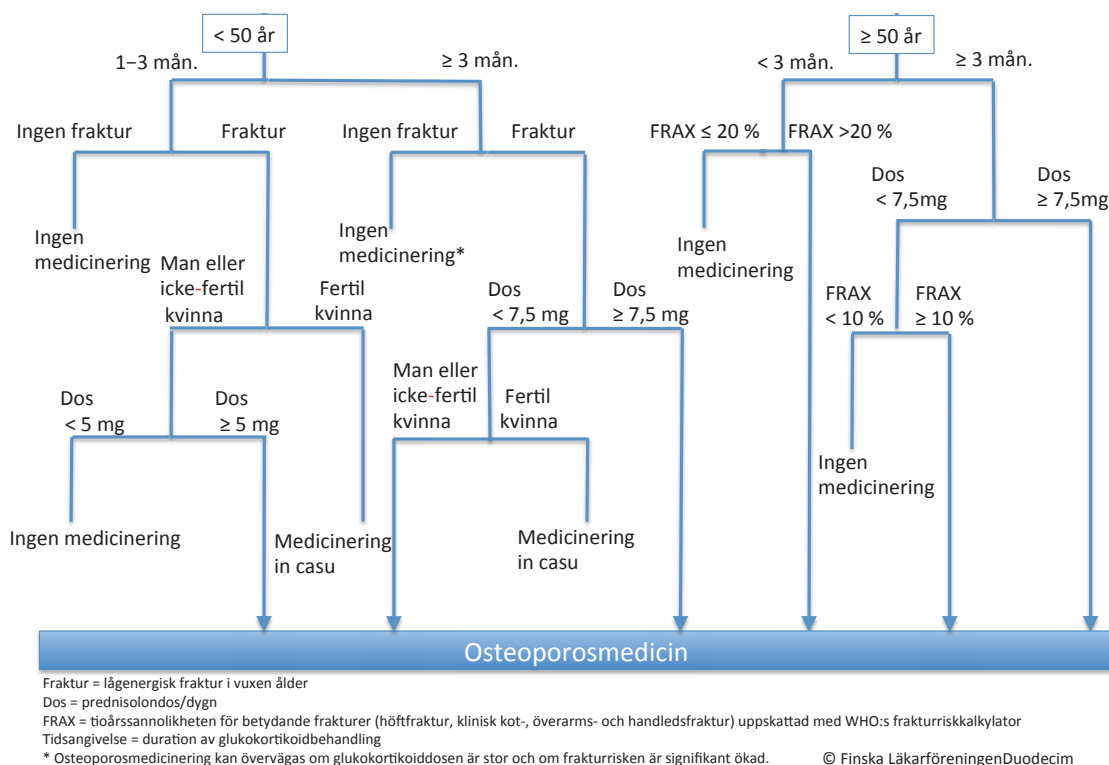
Att utföra perkutan vertebro- eller kyfoplastik vid akut kotkompression som beror på osteoporos är numera i motvind. Socialstyrelsen i Sverige konstaterar (5) att dessa kirurgiska åtgärder inte har någon långvarig effekt på smärta, funktion eller livskvalitet. De här slutsatserna är baserade på kontrollerade studier (6–7) där perkutan vertebroplastik jämförs med en ”sham”-injektion, som innebar exakt samma process förutom injektion av bencement i den frakturerade kotan. I studierna sågs ingen skillnad i smärtlindring eller ryggfunktion hos dem som undergick vertebroplastik eller inte gjorde det. Det här utesluter dock inte att det kan vara till nytta att behandla vissa grupper av patienter, till exempel personer med svår akut smärta och starkt deformerad akut kotfraktur, men nyttan av denna behandling måste också kunna visas av framtida vetenskapliga studier.

Farmakologisk behandling

Endast de läkemedel som i kontrollerade studier har visats förebygga radiologiska eller kliniska osteoporotiska frakturer kan rekommenderas för behandling av osteoporos. Det

räcker inte med att behandlingen ökar bentätheten i rygg och höft. Utöver benspecifika läkemedel kan man hos 50–60-åriga kvinnor använda postmenopausal hormonbehandling när det också finns någon annan indikation – till exempel besvärliga menopausala symptom. Skelettspecifika läkemedel som vanligen används tillsammans med kalcium och D-vitamin mot osteoporos är bisfosfonater (alendronat, risedronat och zoledronsyra), denosumab, strontiumranelat och bisköldkörtelhormon (paratyreoideahormon). Behandlingen med benspecifika läkemedel måste baseras på en sammanvägd riskbedömning; riktlinjerna för indikationerna enligt God medicinsk praxis framgår av Figur 1. När man gör en klinisk bedömning efter anamnes och klinisk undersökning bör man alltid försöka ta reda på om patienten har haft en tidigare lågenergifraktur. Det är inte alltid lätt att avgöra om patienten har haft en kotkompression – här kan slätröntgen av bröst- och ländrygg vara av värde. Om man bedömer att frakturrisiken är hög och det är svårt att göra DXA-mätning, kan benspecifikt läkemedelsbehandling inledas om en FRAX-riskkalkyl kombinerad med NOGG-riktlinjer (National Osteoporosis Guideline Group, Storbritannien, länk via God medicinsk praxis) rekommenderar en sådan behandling.

Valet av benspecifikt läkemedel bör ske individuellt på basis av den kliniska undersökningen och riskbedömningen, andra sjukdomar, graden av osteoporos och patientens önskemål (inom God medicinsk praxis finns för varje



Figur 1. Grundläggande behandling av osteoporos.

benspecifikt läkemedel ”trafiksignaler”, som förhoppningsvis gör det lättare att välja det bästa alternativet för osteoporospatienten).

Det har skett många förändringar i läkemedelssortimentet de senaste åren. Denosumab har kommit ut på marknaden, men nasalt kalcitonin har försvunnit från marknaden på grund av säkerhetsskäl och östrogenreceptormodulatorens raloxifen troligen på grund av ringa användning. Användning av strontium-ranelat har av säkerhetsskäl begränsats kraftigt av läkemedelsmyndigheterna.

Kalcitonin – farväl till ett gammalt läkemedel

När Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) för två år sedan granskade nyttan och riskerna med kalcitoninbehandling pekade resultaten på en viss ökad risk för cancer vid långtidsbehandling. Följaktligen bör läkemedel som innehåller kalcitonin endast användas för korttidsbehandling, och därför togs kalcitonin i nässprayform, som bara var godkänt för behandling av osteoporos, bort från marknaden. Kalcitonin kan användas som injektion eller infusion vid andra sjukdomstillstånd, men behandlingen bör begränsas till kortast möjliga tid och lägsta effektiva dos. Innan bisfosfonaterna kom ut på marknaden var

kalcitonin det enda benspecifika läkemedlet och länge var kalcitonin ett ”säkert” alternativ för särskilda grupper som inte kunde använda bisfosfonater. Till kalcitoninets effekter hörde också smärtlindring. Det var på marknaden i decennier trots att dess verkliga frakturförebyggande effekt knappast var vetenskapligt bevisad. Men att kalcitoninet togs bort från marknaden av säkerhetsskäl är en påminnelse om att ett läkemedels säkerhetsprofil aldrig är slutgiltigt fastställd; den utvecklas och förändras med tiden.

Bisfosfonater – gyllene standard

Bisfosfonater, d.v.s. syntetiska pyrofosfatanaloger, har länge varit den grundläggande gruppen läkemedel mot osteoporos. De minskar benresorptionen genom en direkt effekt på osteoklasterna (alltså de ”benätande” cellerna). Dessutom inverkar de på mikroarkitekturen i benet och förhindrar förlust av benmassa. Bisfosfonater binder sig till aktiv benyta och åstadkommer en tidig minskning av aktiviteten i remodellingsenheterna. Existerande resorptionskaviteter fylls med nytt ben och därigenom ökar benmassan (8). I tarmen absorberas bisfosfonater bara till en bråkdel (ungefär 1 procent) och också den bråkdel

minskas starkt av samtidigt intag av föda och läkemedel. Bisfosfonater ska därför tas på fastande mage och med enbart vatten. Bisfosfonaterna elimineras snabbt via njurarna, men över hälften av dosen blir länge kvar i skelettet. Den fraktureförebyggande effekten har i omfattande kliniska studier visats sig vara bäst i fråga om kotfrakturer och perifera (alltså inte kotfrakturer) frakturer hos kvinnor med postmenopausal osteoporos och med tidigare kotkompressioner och/eller låg bentäthet i rygg eller höft. För bisfosfonatgruppen i dess helhet kan man se en relativ riskreduktion för kotkompression på omkring 50 procent. Data för höftfrakturer är inte så entydiga, eftersom antalet höftfrakturer i kliniska studier har varit ganska lågt. I fråga om alendronat och risedronat har den fraktureförebyggande effekten visats med daglig dosering. Behandling med en tablett en gång i veckan får stöd i resultat från bentäthetsmätningar och ger färre gastrointestinala biverkningar. Zoledronsyra är ett effektivt bisfosfonatpreparat, som ges som årlig injektionsbehandling.

Det har diskuterats hur länge patienter kan behandlas med bisfosfonater utan risk för säkerheten. Frågan är om en tillräckligt långvarig hämning av osteoklasterna kan leda till ett ökat antal mikroskador i benen, hypermineraliserad benvävnad och paradoxalt höjd frakturrisk. I kliniska uppföljningsstudier har man inte kunnat påvisa ökad incidens av frakturer hos patienter som fått alendronat upp till tio år. På grund av den långa retentionstiden för bisfosfonater i skelettet rekommenderas det att behandlingen sätts ut tillfälligt eller permanent efter tre till fem års medicinerings. Detta beslut bör grundas på patientens frakturrisk och ålder. Bisfosfonater har olika affinitet till hydroxiapatit. Den största affiniteten har zoledronsyra och längden av behandlingen kan utvärderas i vissa fall redan efter tre år.

Två speciella problem har uppstått och varit föremål för livlig diskussion: atypiska lårbensfrakturer och käkbensnekroser, vilka kan uppkomma vid behandling med bisfosfonater. Atypiska frakturer i lårbensskäftet kan inträffa efter minimalt eller inget trauma alls och långvarig behandling medför större risk (9–10). En del patienter känner smärta i lår eller ljumske flera veckor eller månader före en komplett fraktur. Under denna tid visar röntgenbilden ofta tecken på stressfraktur. Frakturerna kan rentav vara bilaterala. Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att kontakta sjukvården om de får smärta i lår, höft eller ljumske. Sådana symtom

ska alltid utredas som stressfrakturer. Beslutet att avsluta bisfosfonatbehandling på patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör ske utgående från en individuell bedömning av nyttan i relation till risken.

Det diagnostiska kriteriet för bisfosfonatrelaterad käknekros är ett område av blottlagt eller nekrotiskt käkben under längre tid än åtta veckor hos en patient som inte fått strålbehandling, men som behandlas eller tidigare har behandlats med bisfosfonater. Många patofysiologiska mekanismer kan medverka till uppkomsten av käknekros. Det är inte klarlagt om infektion, hämmad benomsättning eller någon annan mekanism spelar den viktigaste rollen. Incidensen av käknekros är betydligt lägre vid behandling av osteoporos än vid intravenös behandling av cancerpatienter med bisfosfonater (11). Enligt en nyligen publicerad svensk undersökning är frekvensen av käknekros 68 per 100 000 patientår (12). I princip handlar det om en riskökning av samma nivå som i fråga om atypiska lårbensfrakturer, och risken ökar med behandlingstiden. Tandgrepp tycks vara en väl dokumenterad riskfaktor liksom också bisfosfonaternas effekt och administreringssätt samt den kumulativa dosen. God munhygien och regelbundna besök hos tandläkare rekommenderas vid behandling med bisfosfonater.

Risken för käkbensnekros och atypiska lårfrakturer bör vägas mot de förväntade positiva effekterna vid långtidsbehandling. Den optimala behandlingstiden med bisfosfonater vid osteoporos är inte fastställd men idag kan man rekommendera en behandlingstid på 3–4 år initialt och därefter behandlingssuppehåll i 1–2 år. Eventuell fortsatt behandling bör utvärderas kontinuerligt utgående från varje patients individuella nytta i relation till riskerna, åtminstone om behandlingstiden överstiger fem år.

Denosumab – en lovande nykomling

Denosumab är ett biologiskt läkemedel i form av en monoklonal human antikropp mot RANK-liganden. RANK-liganden aktiverar osteoklasterna att resorbera ben. Denosumab blockerar RANK-liganden och antagoniserar därigenom osteoklasternas differentiering och funktion. Denosumab injiceras subkutant var sjätte månad och åstadkommer en kraftig hämning av benresorptionen, som i kliniska fas III-studier har visats ha en lika god fraktureducerande effekt som injektionsbehandling med zoledronsyra. Eftersom denosumab hämmar benresorptionen är det kanske inte förvånande att samma allvarliga biverkningar som har kopplats till bisfosfonater, nämligen

käknekros och atypiska lårfrakturer, också har förknippats med denosumab. I motsats till bisfosfonater lagras denosumab inte i skelettet och till exempel benomsättningsmarkörerna sjunker till samma nivåer som före behandlingen inom nio månader efter den sista dosen.

Anabol behandling av osteoporos har varit på önskelistan redan länge

Anabol behandling stimulerar osteoblasterna till ökad syntes av ben. Behandlingen har en lång historia – till exempel fluorid och tillväxthormon har undersökts kliniskt, men ingen fraktur reducerande effekt har kunnat visas. Det enda verkligen anabola läkemedlet på marknaden är teriparatid (PTH 1-34) som är ett fragment av paratyreoideahormon (PTH 1-84; också den här formen har varit på marknaden). Teriparatid ges som dagliga subkutana injektioner. Det stimulerar i hög grad benbildningen främst i trabekulärt ben samt åstadkommer en övertygande minskning av antalet kotkompressioner. Behandlingen pågår 24 månader och därefter fortsätter man vanligen med antiresorptiv behandling. Behandling med teriparatid är dyr och bör påbörjas i samråd med en specialist efter noggrann bedömning. Den kommer i fråga vid komplicerad osteoporos och även vid GIOP. Inom den närmaste framtiden torde vi ha flera alternativa läkemedel för anabol behandling.

Strontium – anabol substans och hämmare av benresorption men för vem?

Strontium ranelat är ett salt där strontiumjonen är den principiella verksamma komponenten. Strontium hämmar benresorptionen och kan eventuellt även stimulera benbildning. Studier har visat en fraktur reducerande effekt i fråga om kotkompressioner och en minskning av antalet höftfrakturer och perifer fraktur vid behandling av osteoporos hos äldre kvinnor. Strontium ranelat doseras i form av en dospåse på 2 gram dagligen. Till biverkningarna hör ökad risk för djup ventrombos samt svårare hudreaktioner av typ DRESS ("Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms"). DRESS är ett potentiellt livshotande syndrom och karaktäriseras av hudreaktioner, feber, eosinofili, lymfknutsförstoring och systemmanifestationer såsom hepatit, interstitiell nefropati och interstitiell lungsjukdom. De kliniska symtomen uppträder vanligen inom 3–6 veckor efter behandlingsstart. Europeiska läkemedelsmyndigheten har nyligen begränsat användningen av strontium ranelat eftersom

man vid utvärdering av säkerhetsdata har identifierat en risk för hjärt-kärlsjukdom inklusive hjärtinfarkt. Strontium ska endast ges för att behandla svår osteoporos hos postmenopausala kvinnor och hos män med hög risk för frakturer, för vilka behandling med andra osteoporosläkemedel inte är möjlig på grund av kontraindikationer eller intolerans. Strontium ska inte ges patienter med känd, aktuell eller genomgången ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom eller patienter med okontrollerat högt blodtryck. Beslut om behandling ska i fortsättningen grundas på en bedömning av patientens individuella risker. Patientens risk att drabbas av hjärt- och kärlsjukdom ska utvärderas innan behandlingen påbörjas och därefter regelbundet, vanligen med 6–12 månaders mellanrum. Behandlingen ska avbrytas om patienten drabbas av ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom, cerebrovaskulär sjukdom eller högt blodtryck som inte kan kontrolleras. Eftersom de här sjukdomarna är mycket vanliga hos patienter med osteoporos och eftersom strontium är andra eller tredje linjens läkemedel, kan man förutspå att dess framtid kanske inte är så ljus.

GIOP

Den vanligaste orsaken till sekundär osteoporos är tablettbehandling med glukokortikoider. Glukokortikoider minskar upptaget av kalcium i tarmen och ökar risken för brist på könshormon. En central faktor i patogenesen vid GIOP är glukokortikoiders direkta verkan på bencellerna. Glukokortikoider ökar reversibelt osteoklasternas nedbrytande verkan på benvävnaden. Detta förklarar den snabbt sjunkande bentätheten efter att glukokortikoidbehandling påbörjats. Glukokortikoider ökar däremot osteoblasternas och osteocyternas programmerade celledöd och försvagar därmed deras funktion (13). Bennybildningen minskar och hämningen av osteocyternas funktion kan leda till att mikroskador anhopas i benet, vilket försämrar benets biomekaniska kvalitet. Därmed höjer glukokortikoidbehandling frakturrisken också genom mekanismer som inte är relaterade till förändringar i bentätheten. Frakturer hos personer som får kortisonbehandling uppträder vid en högre bentäthet än hos personer som inte fått kortison, vilket innebär att ett högre BMD indicerar behandling med benspecifika läkemedel (13).

Viktigt med tanke på prevention och behandling av GIOP är att bisfosfonater liksom

östrogen skyddar osteocyterna mot celldöd förorsakad av glukokortikoider (13). Då bisfosfonaterna också hämmar benresorption är bisfosfonater ett logiskt val som preventiv terapi de två första åren av glukokortikoidbehandlingen när osteoklasternas aktivitet är accelererad. Bisfosfonater, som reducerar antalet kotfrakturer med ca 40 procent, är förstahandsmedicin vid profylaktisk behandling av kortisoninducerad osteoporos (13). Preliminära resultat visar att också ett annat läkemedel med osteoklathämmande effekt, denosumab (se ovan), kunde lämpa sig för behandling av GIOP (14).

Eftersom glukokortikoider inte bara hämmar osteoblaster utan också osteoklaster bör antiresorptiva medel såsom bisfosfonater användas med försiktighet ett par år efter påbörjad glukokortikoidbehandling. Att ytterligare inhibera benresorptionen i detta skede då benomsättningen är nedsatt kan nämligen öka risken för atypiska lårfakturer (15). I en jämförande studie från 2008 kunde man påvisa nyttan av anabolt verkande behandling i den kroniska fasen av GIOP, när benomsättningen är minskad.

När behandling med glukokortikoider inleds ska patienten bedömas även med avseende på övriga riskfaktorer för osteoporos och fraktur. Man bör överväga antiresorptiv behandling parallellt med glukokortikoider, särskilt för patienter med andra riskfaktorer (se Figur 2). När kortison inleds som behandling för t.ex. polymyalgia rheumatica kan man på samma gång påbörja bisfosfonater, oberoende om man har gjort DXA-mätning eller inte. Tillskott av kalcium och D-vitamin bör ges alla som behandlas med steroider.

Behandling av osteoporos – inte enbart medicinering

Behandling av äldre med osteoporos och osteoporotiska frakturer bör vara mångdimensionell och inkludera ställningstagande till behandling med osteoporosläkemedel, fallriskbedömning, d.v.s. bedömning av hemmiljön och medicinering som i onödan ökar risken för fall, och ställningstagande till ytterligare hjälpmedel för att minska frakturrisken, såsom höftskydd. Fysisk aktivitet inklusive balans- och muskelträning och förbättrade levnadsvanor är av stort värde. Frakturpreventiva insatser är effektivare när de riktas till högriskpatienter (FRAX). Ju högre den absoluta risken för fraktur är desto mer kostnadseffektiv är den benspecifika läkemedelsbehandlingen. A och

O när man möter patienten med lågenergisk fraktur eller osteoporos relaterad fraktur är att alltid överväga vidare undersökningar. Vanligen behandlas frakturpatienter på akutmottagning och därifrån bör de smidigt kunna slussas vidare till egentliga osteoporosundersökningar. Många sjukhus har goda erfarenheter av s.k. osteoporos – eller fraktursjukskötare, som handlägger den här processen.

Patientfall: En 75-årig kvinna

Patienten remitteras till endokrinologiska polikliniken för svår osteoporos. Släkt: modern hade också svår osteoporos. Anamnes: Menopaus i 40-årsåldern. Längd då 166 cm. Tyreoidektomi på 1950-talet och sedan dess tyroxin. År 2007 visade bentäthetsmätning osteopeni och år 2009 osteoporos. Sedan 2009 har hon använt kalcium, D-vitamin och alendronat. År 2010 drabbades patienten av en fraktur i handleden på grund av ett litet trauma. Dessutom insjuknade hon 2011 i polymyalgia rheumatica och behandling med metylprednisolon 16 mg/dygn inleddes. Dosen sänktes successivt, stabiliserades på 4 mg/dygn och medicineringen avslutades efter tre år. Eftersom hon började få svårt att andas utfördes i maj 2012 en spirometri som visade på svår ventilationsnedsättning. Samtidigt upptäcktes kompressionsfrakturer i lumbalkotorna L2 och L3 på lungröntgen och en månad senare en fraktur i bröstkotan Th12. Sedan dess har hon använt stödkorsett. För smärtor i övre delen av ryggen har patienten behövt paracetamol och oxikodon. Hon kan inte sova när hon ligger på rygg och har fått problem med magen.

Patienten är en liten och spröd kyfotisk kvinna (vikt 52 kg, längd 152 cm, - 14 cm minskning). Blodstatus, sänkningsreaktion, lever- och njurfunktion, blodglukos och sköldkörtelprov är normala. Halterna av joniserat och totalt kalcium, parathormon, 25-D-vitamin (129 nmol/l) och de biokemiska markörerna för osteoporos PINP i serum och INTP i urin ligger alla inom normala gränser alternativt visar inga kliniskt signifikanta avvikelser. I undersökningarna ses inga tecken på malabsorption, multipelt myelom eller någon annan cancer. Hormonmätningar visar en intakt binjurefunktion.

Problem och plan: Snabbt fortskridande osteoporos. Trots alendronatbehandling har patienten fått nya kotkompressioner. Behandling med teriparatid påbörjas. Om

ett år tas nya röntgenbilder av bröst- och ländrygg samt görs en bentäthetsmätning.

Kommentar: Patienten har svår osteoporos i ryggraden, d.v.s. i trabekulärt ben. Osteoporosen har framskridit trots adekvat behandling med alendronat som hämmar benresorptionen. Nu inleds anabol behandling i form av teriparatid som stimulerar de benbildande osteoblasterna till ökad syntes av framför allt trabekulärt ben. Behandlingen varar 24 månader och därefter fortsätter man vanligen med antiresorptiv behandling. Det främsta syftet med behandlingen är att hindra att nya frakturer tillstöter. Därigenom kan patientens livskvalitet och funktionsförmåga bevaras och förbättras. Vid sidan av den farmakologiska behandlingen får man inte glömma åtgärder för att minska risken för fall. Vidare bör man understryka vikten av adekvat näringsintag och uppmuntra till fysisk aktivitet inklusive balans- och muskelträning.

Kärnbudskap: Kotfrakturer ska tas på allvar. De försämrar kraftigt livskvaliteten och kan förutom smärta orsaka följdverkningar av mångahanda slag, bland annat minskad fysisk aktivitet, andningssvårigheter samt mag-tarmproblem och därigenom bristfälligt näringsintag.

Docent Camilla Schalin-Jäntti tackas för samarbetet i fråga om fallbeskrivningen.

Leo Niskanen leo.niskanen@hus.fi

Heikki Valleala heikki.valleala@hus.fi

Tom Pettersson tom.pettersson@hus.fi

Inga bindningar

Summary

Osteoporosis – fractures in fragile bones can be prevented

In Finland 30 000 to 40 000 fractures annually are attributable to osteoporosis. Osteoporotic fractures are associated with loss of independence, morbidity, and mortality. Bone mineral density measurements with dual-energy x-ray absorptiometry should be reserved for high-risk patients like those with fragility fractures or with high FRAX score. Secondary causes for osteoporosis should be excluded. Prevention and care of osteoporosis include adequate nutrition, calcium and vitamin D, physical activity, and cessation of smoking. Drug treatment should be given only to high-risk patients. Antiresorptive agents like bisphosphonates and denosumab are most commonly used, with anabolic teriparatide for the most severe cases.

Referenser

1. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical report series 843. Geneva: WHO, 1994.
2. Kanis JA et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int*. 2007;18:1033–46. Epub 2007 Feb 24. Review.
3. Kanis JA et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX–assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:1395–408.
4. Kanis JA et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int* 2011;22:2395–411.
5. Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar – stöd för styrning och ledning. 2012. Socialstyrelsen. Artikelnummer: 2012-5-1. ISBN 9789187169328. www.socialstyrelsen.se
6. Buchbinder R et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *N Engl J Med*. 2009;361:557–568.
7. Kallmes DF et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. *N Engl J Med* 2009;361:569–579.
8. Eastell R, Walsh JS, Watts NB, Siris E. Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis. *Bone*. 2011 Jul;49(1):82–8. doi: 10.1016/j.bone.2011.02.011. Epub 2011 Feb 22. Review.
9. Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011;364:1728–37. [Erratum, *N Engl J Med* 2011;365:1551, 2012;367:582.]
10. Schilcher S, Koeppen V, Aspenberg P, Michaëlsson K. Risk of Atypical Femoral Fracture during and after Bisphosphonate Use. *N Engl J Med* 2014;371:974–976.
11. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O’Ryan F; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Oct;72(10):1938–56. doi: 10.1016/j.joms.2014.04.051. Epub 2014 May 5.
12. Ulmner M, Jarnbring F, Törning O. Osteonecrosis of the jaw in Sweden associated with the oral use of bisphosphonate. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Jan;72(1):76–82. doi: 10.1016/j.joms.2013.06.221. Epub 2013 Aug 29.
13. van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2006;79:129–137.
14. Dore RK, Cohen SB, Lane NE et al., Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis* 2010;69:872–875.
15. Teitelbaum SL, Seton MP, and Saag KG. Should bisphosphonates be used for long-term treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis? *Arthritis Rheum* 2011;63:325–328.

Kortikosteroidinjektioner – när och hur (utan tillgång till ultraljud)?

JUHANI KOSKI, OLIVER MICHELSSON OCH DAN NORDSTRÖM

Led- och mjukdelsinjektioner är relativt enkla lågrisk åtgärder som man kan utföra på sin mottagning. De har en stor diagnostisk och terapeutisk betydelse för patienter med muskuloskeletala sjukdomar. Ledaspirationen är ytterst indicerad i diagnostiskt syfte när man misstänker purulenta artriter eller kristallartriter, men även hos patienter med oklar ledsvullnad. Kortikosteroidinjektioner är nyttiga vid nästan alla aseptiska inflammatoriska tillstånd i leder och mjukdelar. Man har också vid (inflammatorisk) ledartros påvisat nytta av kortikosteroidinjektioner på kort sikt. Mest har kortikosteroidinjektioner undersökts vid paraartikulära mjukdelsbesvär i området skuldra och armbåge och de har konstaterats ha åtminstone lika god effekt som NSAID-läkemedel. Kortikosteroidinjektioner har bara sällan lokala och systemiska biverkningar, och de är nyttiga vid korrektställda indikationer när också kontraindikationer iakttagits. Man måste dock följa enkla principer gällande hygien och enbart injicera i säkra injektionsområden.

JL Hollander publicerade år 1951 den första serien på 25 patienter med ledgångsreumatism, där han hade injicerat hydrokortison i en inflammerad knäled. Injektionerna gav en lindrig förbättring i ledens tillstånd (1). Senare injicerade han hydrokortisonacetat och fick bättre effekt vid lokalbehandling av artrit. Senare utvecklades stabilara preparat som upplöses långsammare och som ger bättre effekt och längre verkningstid (2). Kortikosteroider hör till de starkaste antiin-

flammatoriska medlen. Lokala injektioner dämpar effektivt inflammatorisk smärta i leder och andra mjukvävnader. Verkningstiden varierar från några dagar till bestående resultat. Sedan 1950-talet har terapeutiska kortikosteroidinjektioner utgjort en väsentlig del av den lokalbehandling vid inflammatoriska led- och mjukdelssjukdomar som ges på läkarmottagningen.

Indikationer för kortikosteroidinjektioner

Innan man injicerar läkemedlet i leden ska leden tömmas (Tabell I). I och med att det intraartikulära trycket minskar lättar trycksmärtan. Det har också rapporterats att kortikosteroidinjektionen har bättre effekt om leden töms före injektionen (3). Om diagnosen är osäker ger inspektion av ledvätskan värdefull information (färg, volym, viskositet och grumlighet i ledvätskan): lätt inflammerad artrosvätska är klar, gul och viskös, när däremot inflammatorisk ledvätska är grönaktig, grumlig och lättflytande. Man ser också genast om ledvätskan är blodig, och uppenbart purulent ledvätska är tjock och varig. I det sist nämnda fallet ska man inte injicera glukokortikoid i leden. Ledvätskan ska lämnas till laboratoriet

SKRIBENTERNA

Juhani Koski, MD, är specialist i reumatologi och inre medicin. Han är avdelningsöverläkare vid S:t Michels centralsjukhus.

Oliver Michelsson, ML, är specialist i ortopedi och traumatologi och fotkirurg vid Diacor.

Dan Nordström är docent i inre medicin och specialist i inre medicin och reumatologi. Han är klinisk lärare vid Helsingfors universitet och specialistläkare vid HUCS.

Tabell I. Indikationer för ledaspiration.

- Diagnostik av septisk artrit och upprepad lavage av leder
- Diagnostik av gikt
- Diagnostik och tömning av hemartron
- Tömning av riklig hydrops
- Bedömning av icke-inflammatorisk (< 2000 leukocyter/mm³) och inflammatorisk (> 2000 leukocyter/mm³) effusion

för ledvätskeanalys. De viktigaste analyserna ur praktisk synvinkel är: antalet leukocyter och differentialräkning, kristallanalys, bakterieodling och bakteriefärgning (4). Rent allmänt brukar kortikosteroidinjektioner hjälpa vid muskuloskeletal besvär som i någon grad karakteriseras av steril inflammation. Det anses att kortikosteroidinjektioner är mest effektiva vid inflammatoriska reumatologiska sjukdomar hos vuxna och barn (Tabell II). Vid dessa tillstånd används injektioner som adjuvant behandling för att förbättra effekten av anti-reumatisk behandling, antingen tillsammans med systemiska kortikosteroider eller i stället för dem (5–6). Vid paroxysmala kroniska mono- och oligoartriter (t.ex. psoriasisartrit) kan det eventuellt räcka till med enbart injektionsbehandling (7). Den långvariga effekten av ledinjektioner hos patienter med ledgångsreumatism har validerats i stora okontrollerade undersökningar sedan början av 1950-talet (2). Vid behandling av gikt och pseudogikt ger kortikosteroidinjektioner snabbt och effektivt lindring (8). Sakroiliter kan behandlas med intraartikulära kortikosteroidinjektioner med varierande resultat (9). Kortikosteroidinjektioner kan användas vid inflammatoriska faser av ledartros. Mest har man undersökt knäleden och kontrollerade studier har påvisat att kortikosteroidinjektioner hjälper bättre än placebo i flera månaders tid (10). Ett gynnsamt svar kan väntas om knät är svullet och det radiologiska slitaget är mindre avancerat. Också höftleden och tummens basled (CMC I) lämpar sig för kortikosteroidinjektioner, som alltså hjälper bättre än placebo åtminstone i några månaders tid (11–12).

Redan i ett tiotal år har många slags mjukdelsbesvär behandlats med glukokortikoidinjektioner. Pålitliga undersökningsresultat gällande mjukdelsbesvär är begränsade i jämförelse med dokumentationen av ledinjektioner; patienturvalet och undersökningsmetoderna medverkar till att resultaten varierar. Vid behandling av ond axel används steroidinjektio-

Tabell II. Indikationer för injicerbara glukokortikoider.

Inflammatoriska ledsjukdomar

- Reumatoid artrit
- Spondylartriter
- Psoriasisartrit
- Juvenil artrit
- Kristallartriter
- Ospecifik mono- och oligoartrit
- Systemisk lupusartrit (SLE)

Icke-inflammatoriska ledsjukdomar

- Osteoartros
- Artropati vid hemofili

Mjukdelsinjektioner

- Axel: smärttillstånd i rotatorkuffen (t.ex. impingement), frozen shoulder, ömmande kalktendinit, bicipstendinit, subdeltoideal bursit.
- Armbåge: lateral och medial epikondylit, olekranon bursit
- Handled: karpaltunnelsyndrom, dorsal tenosynovit, ganglion, de Quervains tenosynovit
- Fingrar: tenosynovit i flexorer, Triggerfinger, reumatiska knölar
- Höften: trokanterbursit, insertiter i pelvisområdet
- Knät: insertiter i quadriceps- och patellasefästet, pes anserinus bursit, Bakers cysta
- Vrist: plantarifasciit, akillettendopati, inflammation i peroneus- och tibialis posteriorsensidor, ganglion, tarsaltunnelsyndrom
- Fotblad: Mortons neurinom, intermetatarsofalangbursit, plantar tenosynovit
- Nacke, rygg, bröstorg: injektion av triggerpunkter, Tietzes syndrom, fasettleder

ner i stor omfattning (patologi i rotatorkuff, frozen shoulder, impingementsymtomet). Kontrollerade undersökningar har vanligtvis visat bättre effekt än placebo, åtminstone i några månader (13). Vid lateral epikondylit brukar glukokortikoider injiceras. Enligt metaanalyser ger denna behandling kortvarig nytta men hjälper inte på längre sikt (14). Smärttillstånd i stora trokantern (GTPS = greater trochanter pain syndrome, tidigare trokanterbursit) behandlas ofta med glukokortikoidinjektioner. Inga placebokontrollerade studier har dock publicerats om effekten av kortikosteroider fastän uppföljningsundersökningar tyder på klar nytta av injektioner på kort sikt (15). Nyttan av steroidinjektioner har undersökts i karpaltunnelsyndromet och i de flesta fall har en gynnsam effekt observerats på kort sikt trots att kirurgisk behandling senare blivit nödvändig hos cirka hälften av injektionsbehandlade patienter (16). De flesta patienter med de Quervains tenosynovit får hjälp av lokala kortikosteroidinjektioner och redan en injektion hjälper hos tre fjärdedelar av patienterna (17). Av patienter med triggerfinger fick 88 procent nytta av kortikosteroidinjektioner

Tabell III. Glukokortikoidpreparat som marknadsförs i Finland.

Glukokortikoid	motsvarar prednison (mg/ml)
Betametason 6 mg/ml	50
Dexametason 4 mg/ml	40
Metylprednisolon 40 mg/ml	50
Prednisolonnatriumsuckinat 25mg/ml	25
Triamcinolondiacetonid 40mg/ml	50
Triamcinolonhexacetonid 20mg/ml	25

när det motsvarande resultatet i placebogruppen (koksalt) var bara 36 procent. Terapisvaret i läkemedelsgruppen varar åtminstone ett år hos de flesta (18). Liknande resultat har rapporterats i prospektiva uppföljningsstudier hos patienter med ganglioncystor (19). I vrist- och fotbladsområdet har kortikosteroidinjektioner getts i samband med plantarfasciit, tarsalkanalsyndrom, akillettendinopati och Mortons neurinom. Studierna har ofta varit okontrollerade och resultaten har varierat från goda till dåliga (20). Smärttillstånd i nacken och ryggslutet (t.ex. facettleder) har behandlats med glukokortikoidinjektioner, men kontrollerade eller prospektiva studier har påvisat att behandlingen inte är till särskilt stor nytta (21–22).

Injicerbara glukokortikoidpreparat

Praktiskt taget alla injicerbara kortikosteroidpreparat har varit effektiva (Tabell III). Effekten och verkningstiden kan variera för olika preparat, men det finns relativt få undersökningar som har jämfört de olika preparatens effekter. Det har påvisats att metylprednisolon (Solomet, Depo-Medrol) är effektivare än triamcinolon acetonid (Kenacort-A). Triamcinolon hexacetonid (Lederspan) har längre verkningstid än triamcinolon acetonid (Kenacort-A) och båda är effektivare än hydrokortison (23–24). Reumatologer använder allmänt företrädesvis triamcinolon hexacetonid vid behandling av reumatoida synoviter eftersom detta preparat är minst lösligt och därmed har den längsta verkningstiden (2). Den injicerbara kortikosteroiden kan blandas ut med ett lokalanestetikum, vilket kan minska injektionssmärtan samt eventuell lokal retning av preparatet. Särskilt vid behandling av stora leder lönar det sig att blanda kortikosteroiden med bedövningsmedel eller koksalt för att läkemedlet ska sprida sig bättre till alla utrymmen i leden (t.ex. i knäleden injiceras

Tabell IV. Kontraindikationer för glukokortikoidinjektioner.

Absoluta

- Infektion i hud eller subcutis
- Aspiratet har purulent utseende (inväntar odlingssvar)
- Utslag i stickområdet (t.ex. psoriasisutslag)
- Ledprotes
- Överkänslighet mot preparatet som ska injiceras

Relativa

- Betydande blödningskänslighet (så liten nål som möjligt för t.ex. warfarinpatienter samt INR ~ 2)
- Tidigare dåligt terapivärde på injektion
- Instabil/deformerad eller destruerad led

1–1,5 ml kortikosteroid utspädd med 5 ml bedövningsmedel eller koksalt). Det finns inga undersökningar om hur stor dos kortikosteroid som ska injiceras i olika leder. Enligt en grov tumregel injiceras 1–1,5 ml i stora leder, 0,5–1 ml i medelstora leder och 0,5 ml eller mindre i små leder, alltså beroende på ledens storlek.

Kontraindikationer

Huden på injektionsområdet ska vara helt frisk (man injicerar t.ex. inte genom psoriasis-hudutslag). Om purulent artrit misstänks eller ledaspiratet verkar purulent, bör injektion inte ges. Konstgjorda leder med ledimplantat ska inte injiceras med kortikosteroider. En svårt deformerad led blir inte avhjälpt av injektioner. Injektionen kan rentav öka instabiliteten. Warfarin eller andra hemostatiska läkemedel utgör ingen kontraindikation för en ledinjektion, men i dessa fall föredras en så tunn nål som möjligt (25) samt eventuellt kontroll av INR-värdet [INR 2–(3)]. Glukokortikoidinjektioner kan ges till patienter om systemisk kortikosteroidbehandling är olämplig eller kontraindicerad (t.ex. osteoporospatienter). Om nyttan av injektionerna förväntas vara kortvarig, bara 1–2 månader, är det värt att evaluera huruvida injektionerna lönar sig eller inte och överväga systemmedicinering eller annan typ av behandling (t.ex. kirurgi) (Tabell IV).

Komplikationer vid ledinjektioner

Komplikationer efter ledinjektioner är mycket sällsynta (Tabell V). Nästan alla komplikationer kan undvikas med rätt injektionsteknik och god aseptik. Allmänt sett är både patienter och personal inom vården alldeles för rädda för komplikationer, som vanligtvis orsakas av dålig hygien. God aseptik, teknik och hygien förhindrar att bakterier på patientens hud och läkarens eller medarbetarens händer tar sig in i leden. Enligt tidigare undersökningar är san-

nolikheten att få en bakterieinfektion på grund av ledinjektion 0,05–0,005 procent (26–27). Risken för en infektion är större hos patienter med immunsupprimerande behandling eller som annars har dålig allmänkondition.

Leden kan bli irriterad efter en injektion (post injection flare). Det är en ofarlig men otrevlig aseptisk inflammation, inte en purulent infektion. Reaktionen avtar inom ett dygn. Prevalensen för en sådan inflammation efter en injektion är ca 1–6 procent (26).

Patienten kan få en kosmetisk biverkning om det rinner glukokortikoid genom instickshålet på hudceller i fettvävnaden under huden. Detta kan leda till hudatrofi och missfärgning. Denna biverkning försvinner inom några år. Hemartron är ett ovanligt följdtilstånd efter en injektion. Vid behov kan man evakuera blodet med en nål.

Det har rapporterats försvagade senor och rentav rupturer efter lokal kortikosteroidbehandling. Den största risken för ruptur efter en injektion förekommer i akillessenan, biceps-senan eller plantarfascian (30–31).

Injektionsnålen kan skada en nerv vid direkt kontakt. Vi presenterar här injektionstekniker där inga nerver eller blodkärl finns i vägen. Man kan se kalk i eller bredvid leden upp till flera år efter en injektion, men detta orsakar vanligen inga besvär.

En injektion i leden kan ge upphov till kortvariga biverkningar, som snabbt går över (1). Plasmans kortisonhalt minskar under 2–7 dagars tid. Suppressionen av binjurarna är mindre påtaglig jämfört med om man ger injektionen i muskel (32). En injektion av triamcinolon i knäleden minskar produktionen av anabola benmarkörer under två veckors tid, men påverkar inte resorptionen (33). Blodsockret kan stiga hos diabetiker i några dagar, men orsakar inte långvariga problem (34). En del kan få rodnad eller känna heta ett par timmar efter injektionen. Detta kan bero på systemisk absorption av preparatet eller på lokal retning på grund av kristaller i kortisonpreparatet (29).

Tabell V. Komplikationer vid glukokortikoidinjektioner.

- latrogen infektion
- Postinjection flare
- Kutan och subkutan atrofi
- Nervskada
- Senskada
- Systemiska biverkningar
- Avaskulär nekros
- Broskpåverkan

Man har också misstänkt att upprepade injektioner kan leda till osteonekros och en prevalens mellan 0,1–3 procent har rapporterats (35). Men de flesta undersökningar bedömer dock att osteonekrosen kan förklaras med den bakomliggande sjukdomen och/eller med högdos peroral kortison. Osteonekros uppstår i knä- och höftleder hos patienter som inte fått kortisoninjektioner i dessa leder. Saken är kontroversiell. Under årtionden har man trott att glukokortikoidinjektioner skadar broskvävnaden. På 1960- och 1970-talet kunde forskarna med djurförsök påvisa att injektionerna orsakade skadliga förändringar i broskvävnaden. Senare forskningsresultat hos primater har inte kunnat påvisa detta (36). De senaste decennierna har man däremot hävdat att glukokortikoidinjektioner rentav skyddar brosket och minskar uppkomsten av osteofyter (37). Glukokortikoidinjektioner ökar inte behovet av endoprotetiser (38).

Förberedelse och utrustning

Praxis för injektioner i rörelseorganen varierar i olika länder (39). Patienten måste informeras om det planerade ingreppet och behandlingen ska ges utan brådska. Patienten skall ligga på rygg så att han eller hon bättre slappnar av och injektionsområdet får stöd. Om patienten känner sig svag eller svimmar, ligger han eller hon redan färdigt. Ett patientbord med rörliga delar som kan lyftas och sänkas är att föredra. Patienten bör läggas på mage om man injicerar i nacke, rygg, plantarfascia, akillessena eller tårnas flexorer. Unga och känsliga personer kan ges lokalbedövning. Barn kan sövas ner eller ges en lindrig sedation.

Rengöring av huden med baktericid vätska är av stor vikt. Huden rengörs med 3–4 fuktiga sterila servetter med roterande rörelser börjande från mitten. Den sista fuktiga servetten kan man lämna kvar på huden i 1–2 minuter före injektionen. Skyddshandskar bör användas, speciellt om man är oerfaren. Det är också viktigt att undervisa assistenterna och lära dem att hantera mediciner och utrustning.

Om man inte lyckas aspirera, kan man rotera nålen 180 grader runt dess axel, då nålens spets kan vara fäst i synovian. Det går inte alltid att aspirera ledvätska från en led med gikt, men man kan ha så mycket ledvätska i själva nålen att gikt-kristallanalys kan utföras. Man får aldrig injicera kortikosteroid om det finns ett motstånd eftersom den

Tabell VI. Nålar, sprutor och doseringar vid glukokortikoidinjektioner.

Anatomiskt område	Nålens och sprutans storlek	Glukokortikoiddos	Upprepning
Myofasciala smärttillstånd	G23, 5 ml	1 ml och 2–5 ml 1 % lidokain	vid behov
Sakroiliakal led	0,7 x 100 mm, 5 ml	1 ml och 2 ml NaCl/1 % lidokain	vid behov
Käklöd	G27(0,4 x 19 mm), 1 ml	0,5 ml	vid behov
Axel			
Axelled/bicepssenskida	G21(0,8 x 40 mm), 5 ml	1 ml och 4 ml NaCl/ 1% lidokain	vid behov
Bursit/rotatorkuff	G23(0,6 x 30 mm), 5 ml	1 ml och 4 ml 1 % lidokain	vid behov
Akromioklavikularled	G27(0,4 x 19 mm), 1 ml	0,5 ml	vid behov
Sternoklavikularled	G27(0,4 x 19 mm), 1 ml	0,5 ml	vid behov
Armbåge			
Armbågsled	G23, 5 ml	1 ml och 3 ml NaCl/1 % lidokain	vid behov
Epikondylit	G23, 3 ml	1 ml och 2 ml 1 % lidocain	2–3 /månad
Bursit	G21, 5 ml	1 ml och 3 ml NaCl/1 % lidokain	vid behov
Handled			
Radiokarpalled	G27 (0,4 x 19 mm), 3 ml	1 ml och 3 ml NaCl/1% lidokain	vid behov
Dist.radioulnar led	G27 (0,4 x 19 mm), 1 ml	0,5 ml	vid behov
Karpometakarpal led I	G27(0,4 x 12 mm), 1 ml	0,4 ml	vid behov
Dorsal senskida	G27 (0,4 x 19 mm), 1 ml	0,7 ml	vid behov
de Quervains tenosynovit	G27 (0,4 x 19 mm), 1 ml	0,5 ml	vid behov
Karpaaltunnelsyndrom	G27 (0,4 x 19 mm), 1 ml	1 ml	vid behov
Ganglion	G18, 5 ml (tömning)	1 ml	vid behov
Finger			
DIP-led	G27 (0,4 x 12 mm), 1 ml	0,15 ml	vid behov
PIP-led, MCP-led	G27 (0,4 x 12 mm), 1 ml	0,3–0,4 ml	vid behov
Flexorsenskida i finger	G27 (0,4 x 19 mm), 1 ml	0,7 ml	vid behov
Höft			
Bursit/insertit	G23, 5 ml	1 ml och 4 ml 1% lidokain	3 x 4 /månad
Höftled	0,9 x 150 mm, 5 ml	1 ml och 3 ml NaCl/1 % lidokain	vid behov
Knä			
led	G18, 10 ml/ G23, 5 ml	1–1,5 ml och 5 ml NaCl/ 1 % lidokain	vid behov
Bakers cysta	G21, 5–10 ml	1 ml och 5 ml NaCl	vid behov
Insertit/pes anserius bursit	G23, 2–5 ml	1 ml och 2–3 ml 1 % lidokain	2–3/månad
Vrist			
Tibiotalarled	G21–23, 5 ml	1 ml och 3 ml NaCl	vid behov
Subtalarled	G23, 2 ml	1 ml och 2 ml NaCl	vid behov
Plantarifascit	G23, 2 ml	1 ml och 2 ml 1% lidokain	2–3/månad
Akillestendinit/senskida	G27(0,4x19 mm), 2–5 ml	1 ml och 2–5 ml 1% lidokain	2–3 x 4 / månad
Fot			
Små leder i fotbladet	G27(0,4 x 19 mm), 1 ml	0,5 ml	vid behov
MTP-led	G27 (0,4 x 19 mm), 1 ml	0,4 ml	vid behov
Mortons neurinom	G27 (0,4 x 19 mm), 2 ml	1 ml och 1 ml 1% lidokain	2–3/månad

injicerbara vätskan måste flyta fritt. Det är extra viktigt när vätska injiceras i senskidor.

Injektionsteknik med enbart palpation har undersökts mycket de senaste tjugo åren. Andelen korrekta injektioner i olika leder varierar mellan 29 och 100 procent (40). Små leder (finger-, käk- och akromioklavikularleden) injiceras med en Mantoux-spruta med 0,1–0,4 ml (Figur 1) vätska, dvs.

ungefär så mycket som det ryms i leden. I medelstora leder (vrist, armbåge, handled) är dosen ca 0,5–1 ml + 3–5 ml NaCl och i stora leder 1–1,5 ml + 5–10 ml NaCl. I medelstora leder används en 2 ml spruta med blå (G23) nål. En stor spruta och röd (G18) nål bör användas om knäet först ska tömmas (Figur 2) före kortikosteroidinjektionen (Figur 3).

Alla figurer återfinns på:

<https://www.dropbox.com/sh/gnmbc2c512o-sec1/AAC8MBXdWR3Lj3FQIRqxqZAUa?>

Eftervård

Patienten bör informeras om risken för kristallartrit (beroende på det kristalliserade kortisonpreparatet) timmarna (dygnet) efter injektionen. Patienten bör uppmanas att ta kontakt med läkaren om leden börjar värka de närmaste dagarna efter ingreppet och febern stiger (purulent komplikation). Stickstället ska hållas torrt ett dygn efter injektionen. Hur länge ska leden vara i vila? Det finns inga undersökta fakta om detta. En undersökning som gällde 24 timmars vila visar ingen tydlig positiv effekt, men en annan undersökning tyder på en viss nytta av vila (41–42). Immobilisering efter en injektion i armbågen var inte till någon nytta (43). Det är ändå uppenbart att kraftig motion efter injektionen pumpar ut läkemedel ur leden. Man bör därför rekommendera 1–2 dygns vila efter injektionen och sjukskrivning. Vila betyder att patienten stannar hemma och använder leden så lite som möjligt. Vi rekommenderar våra patienter att inte anstränga leden på 3–5 dagar.

Injektionsteknik för olika anatomiska områden (rekommenderade nålar, sprutor och doseringar se Tabell VI).

Ryggen, bröstkorgen och käkleden

I ryggen finns triggerpunkter och s.k. myofasciala smärtpunkter. Injektionerna riktas mot dessa och vid lokaliseringen används inga egentliga anatomiska landmärken. Exakta injektioner i ryggens fasettleder kan ges enbart med tillhjälp av avbildning.

Sakroiliakalleden kan hos åtminstone en mager patient kännas palpatoriskt med patienten liggande på mage. Nålen förs efter noggrann rengöring in i ledspringan och för att nå själva synovian bör den föras ytterligare 2 cm in i själva ledspringan (Figur 1).

Bröstkorgens sternoklavikularleder kan inflammeras, speciellt hos patienter med seronegativ spondylartrit.

Vid Tietzes syndrom är en eller flera kostokondralleder brevid bröstbenet ömmande och kan behandlas med en lösning innehållande bedövningsmedel och glukokortikoid. Vidare kan den manubrosternala leden inflammeras och även den behandlas med fördel på samma sätt.

Käkleden inflammeras vid olika inflammatoriska ledsjukdomar samt vid artros. Käkleden palperas samtidigt som patienten öppnar och stänger munnen och en identifieringspunkt kan markeras för det korrekta injektionsstället. Vid själva injektionen är munnen något öppen och injektionsstället finns ca 1–2 cm framför tragus och nålen förs ca 1,5 cm inåt (Figur 2).

Axeln

Vid injektion i glenohumeralleden befinner sig patienten på rygg, och det är då lätt att identifiera processus coracoideus åtminstone hos en mager individ. Handen försätts i lätt utåtrotation och nålen förs in helt och hållet bredvid processen i ledhålan (Figur 3). Bicepsmuskelnns långa senskida behandlas på samma sätt eftersom skidan har direkt kontakt med själva ledhålan. Det är relativt svårt att injicera direkt i senskidan, då den är svårpalpabel.

Vid inflammation av akromioklavikularleden palperas ledspringan lätt och nålen förs ca 1 cm in i leden (Figur 4). Vid subakromial-subdeltoidal bursit samt inflammation av rotatorkuffen palperas akromion och nålen förs från sidan in mot dess mitt genom själva deltamuskeln (Figur 5). Om bursan identifieras ("axelstopning") bör man först försöka tömma denna. I detta fall kan punktionen även göras anteriort.

Armbågsleden

Vid inflammation av armbågsleden placeras nålen dorsolateralt i fossa olecrani med armen placerad i 60–90 graders flexion (Figur 6). Efter injektion utförs flexion-extensionsrörelser ca 5 gånger för att säkerställa att preparatet sprids ut i leden.

Vid kronisk lateral epikondylit eller tennisarmbåge injiceras glukokortikoid-analgetikumblandningen i det sjuka stället, som utgörs av insertionsstället av den gemensamma extensionssenans laterala fäste (Figur 7). Armbågen är i lätt 90 graders pronation. Vid lokabehandling av medial epikondylit är patienten i liggställning (viloläge) med armen i utåtrotation. Nålen riktas distalt om den mediala epikondylen och injektionen utförs under själva muskelfascian. Man bör akta sig för att sticka i ulnarnerven som är belägen i närheten.

En fylld olekranonbursa töms och aspiratet undersöks. Om den inte består av var injiceras glukokortikoidlösning genom samma nål.

Handleden

Handleden är problematisk vad gäller injektioner eftersom den består av tre olika leder som i en frisk handled är separerade från varandra: radiokarpaleden, mediokarpaleden och den distala radioulnara leden. Hos en patient med inflammatorisk ledsjukdom (t.ex. reumatoid artrit) förstör inflammationen väggarna mellan leder och senor och det injicerade preparatet sprids till övriga ställen i handleden. Vid injektion av radiokarpaleden palperas caput radii och nålen injiceras i ledspringan distalt ca 0,5 cm något snett bredvid själva caput. Efter injektionen är det bra att massera och röra leden så att medicinen sprider sig till samtliga utrymmen i leden (Figur 8).

Vid injektion av den distala ulnarleden sticks nålen i svullnaden mot ulnae (Figur 9). Den första karpometakarpaleden inflammeras i synnerhet vid osteoartros. Vid injektion av denna led bör den näraliggande radialartären först identifieras (Figur 10). Handledens dorsala senskidor kan även inflammeras varvid injektionen är mer ytlig än vid en ledinjektion. I dessa fall riktas nålen i ca 45 graders vinkel utmed senan.

Karpaltunneln, befinner sig på volarsidan av handleden som vid senskideinflammationer hos en patient med t.ex. reumatoid artrit kan förorsaka en irritation eller kompression av medianusnerven med kraftiga radikulopatiska smärttillstånd, särskilt på nätterna, som följd. En glukokortikoidinjektion in mellan dessa senskidor botar effektivt medianuskompresionen. Nerven befinner sig mitt i handleden rakt under palmaris longussenan som inte bör punkteras. Man injicerar däremot in i kanalen ulnart om palmaris longussenan (Figur 11). Om patienten känner en smärta som strålar ut i de radialis fingrarna bör injektionen avslutas och nålens riktning ändras.

Ett typiskt ställe för ganglievävnad är handledens dorsala sida. Om dessa är störande kan de med fördel tömmas på sitt geléaktiga innehåll med en G20-nål och innehållet ersättas med glukokortikoid.

Vid de Quervains tenosynovit palperas det ömma stället i trakten av distala radius och nålen riktas nästan tangentiellt med huden in i senskidan (Figur 12).

Fingrarna

Vid injektion i DIP- och PIP-lederna bör nålen inte stickas in i leden utan längs benytan. Man trycker på leden med tumme och pekfinger så att ledvätskan trycks mot den

sida därifrån injektionen görs. Därmed är det lättare att få in nålen under ledkapseln (Figur 13 och 14).

Vid injektion i MCP-leden är leden i 45 graders flexion och fingret dras i distalriktning för att öppna leden. Nålen sticks bredvid extensionssenan in i leden (Figur 15).

Vid injektion i handens flexionssenor (tenosynoviter, triggerfinger), komprimeras fingret kraftigt med tumme och pekfinger så att smärtförminnelsen vid sticket är mindre. En böjd nål förs genom senan i trakten av proximala falanx och dras långsamt tillbaka genom att man samtidigt trycker ner kolven på sprutan. Då motståndet upphör är nålen mellan senan och senskidan. Om man samtidigt rör fingret försiktigt är det lättare att avgöra nålens position (Figur 16). Alternativt sticks en förböjd nål i ca 30 graders vinkel mot senskidan som punkteras och kortikosteroid injiceras in i själva senskidan utan märkbart motstånd. Om motstånd upplevs bör nålens riktning ändras.

Höften

En höftledsinflammation kan hos en patient med reumatoid artrit vara helt symtomfri (44). Ett viktigt symptom som väcker misstanken är en begränsning av inåtrotationen av leden. En höftledsinjektion är svår att utföra utan ultraljudskontroll och ingreppet görs därför av en specialist (45). Vid trokanterbursit (nuvarande term GTPS, greater trochanter pain syndrome) ges injektionen med en lång s.k. lumbalnål i smärtområdet utan motstånd, varvid läkemedlet sannolikt når bursaområdet mellan muskelskikten. Patienten ska ligga på sin friska sida. En ischiogluteal bursit (kallas även hamstringssyndromet) behandlas lättast genom att be patienten lägga sig på sidan med böjda knän. Injektionen ges i smärtområdet mot den ischiala benprominensen.

Knät

Teknikerna vid knäinjektioner har undersökts utförligt (46). Vid injektion i knäleden befinner sig patienten i sängläge på rygg; ibland har injektioner även gjorts med patienten i sittande läge. Om knäleden inte innehåller rikligt med ledvätska, är det säkraste sättet att placera nålen (G23) i sin helhet försiktigt lateralt rakt under mittdelen av patella. Vid själva injektionen ska man trycka på patellans mediala kant för att öppna ledspringan (Figur 17). Om knäleden innehåller rikligt med ledvätska kan nålen (G18) även riktas mera proximalt mot

suprapatellarbursan. Då är det bäst att lägga ett stöd under knäleden som placerar knät i 30 grads flexion, varvid ledvätskan bättre förflyttas till suprapatellarbursan. Punktionsstället är omedelbart proximalt och lateralt om patellan, ca 2 cm nedan om patellakanten (Figur 18).

En bakercysta punkteras med patienten liggande på mage. Cystan bör vara stor för att den ska kunna palperas. Mindre cystastrukturer punkteras med hjälp av ultraljudskontroll.

En pes anserinusbursit behandlas med punktion av smärtområdet i övre delen av tibian. Vid en prepatellarbursit är vätskeansamlingen ovanpå patella subkutant. Vid injektion av insertit i quadricipssenan görs injektionen i smärtområdet i muskelfascian ovanför patella och vid inflammation av patellasenan eller vid behandling av "jumpers knee" görs injektionen i nedre delen av patellan i insertionsstället helt och hållet under själva senan.

Vristen

Då man injicerar i vristen bör man beakta nerverna och blodkärlen som finns framtill. Injektionen bör alltså göras antingen lateralt eller mediallyt. Nålen placeras på talus och förs därmed inte in i själva leden (Figur 19–20). Vid behandling av den nedre vristleden förs nålen däremot in i ledspringan under laterala malleolen. Då är det lönt att vrida eller försätta vristen i inversion för att öppna ledspringan (Figur 21). En plantarfasciit behandlas med injektion av glukokortikoid helst under själva fascian vid insertion i hälbenet. Stickriktningen är mediallyt från sidan och inte rakt genom fettdynan för att undvika atrofi av fettdynan (fettdynan fungerar som hälsens stötdämpare) (Figur 22). Vid en akilleshendinit injiceras glukokortikoidinjektionen med böjd nål in längs själva akillessenan utan påtagligt motstånd (Figur 23). I detta fall ligger patienten på magen med foten hängande utanför behandlingsbordet. Injektionen går inte in i själva senan. Injektion i en retrokalkaneal bursit sker i utrymmet mellan hälbenet och själva senan. Vid inflammationstillstånd i tibialis posterior- och peroneussenorerna injiceras glukokortikoid in i senskidorna.

Fotbladet

Inflammation i de små lederna i fotbladet är rätt svåra att diagnosticera och behandla med injektion på grundval av palpation.

Lederna i fotsulan blir lätt inflammerade vid reumatoid artrit. Det är rätt svårt att identifiera själva ledspringan i en svullen led

Kortikosteroidinjektioner – när och hur?



Figur 18. Punktionsstället är omedelbart proximalt och lateralt om patellan, ca 2 cm nedan om patellakanten.



Figur 26. Vid behandling av Mortons neuralgi ges injektionen dorsalt i fotbladet in i mellanrummet mellan själva metatarsalbenen till ett djup av 0,5 cm.

(Figur 24). Vid misstanke om gikt i stortåns basled är det av största vikt att erhålla ledvätska från leden. Den inflammerade och röda huden bedövas först med tunn nål (G27). Det är viktigt att inte kristalliserat bedövningsmedel injiceras i själva leden för detta kan provocera en giktattack. Innan aspirationen dras själva tån i distalriktning för att det ska vara lättare att få in nålen i ledspringan (Figur 25). Vid behandling av Mortons neuralgi ges injektionen dorsalt i fotbladet in mellan själva metatarsalbenen till ett djup av 0,5 cm (Figur 26).

Sammanfattning

Praxis vid glukokortikoidinjektioner, såsom indikationer, förberedelser, preparat, hygien-

aspekter, injektionstekniker och uppföljningsanvisningar varierar stort i olika länder (39). Mycket har undersökts men en hel del återstår. Rent allmänt kan det dock sägas att led- och mjukdelsinjektioner oftast är till stor nytta och att komplikationsriskerna oftast är obetydliga om ingreppen görs korrekt. Det rekommenderas dock att ingreppen i stor utsträckning utförs med beaktande av rådande kontraindikationer. Inläring och behärskning av injektionsteknikerna ökar yrkeskompetensen och gör att patienterna är nöjda.

Juhani Koski
f.koski@fimnet.fi

Oliver Michelsson
oliver@archibella.com

Dan Nordström
dan.nordstrom@hus.fi

Inga bindningar

Referenser

- Hollander JL. Hydrocortisone and cortisone injected into arthritic joints: comparative effects of and use of hydrocortisone as a local antiarthritic agent. *Jama* 1951;147:1629.
- McCarty DJ. Treatment of rheumatoid joint inflammation with triamcinolone hexacetonide. *Arthritis rheum* 1972;15:157–173.
- Weitoft T, Uddenfeldt P. Importance of synovial fluid aspiration when injecting intra-articular corticosteroids. *Ann Rheum Dis* 2000;59:233–235.
- Pascual E, Doherty M. Aspiration of normal or asymptomatic pathological joints for diagnosis and research: indications, technique and success rate. *Ann Rheum Dis* 2009;68:3–7.
- Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, Lottenburger T, Ellingsen T, Andersen LS, Hansen I, Skjødt H, Pedersen JK, Lauridsen UB, Svendsen A, Tarp U, Pødenphant J, Hansen G, Lindegaard H, de Carvalho A, Østergaard M, Hørslev-Petersen K. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine and intra-articular betamethasone compared with methotrexate and intra-articular betamethasone in early active rheumatoid arthritis: an investigator initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54:1401–09.
- Konai MS, Vilar Furtado RN, Dos Santos MF, Natour J. Monoarticular corticosteroid injection versus systemic administration in the treatment of rheumatoid arthritis patients: a randomized double-blind controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:214–221.
- Eder L, Chandran V, Ueng J, Bhella S, Lee KA, Rahman P, Pope A, Cook RJ, Gladman DD. Predictors of response to intraarticular steroid injection in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1367–73.
- Fernandez C, Noguera R, Conzales JA, Pascual E. Treatment of acute attacks of gout with a small dose of intraarticular triamcinolone acetonide. *J Rheumatol* 1999;26:2285–86.
- Hanly JG, Mitchell M, MacMillan L, Mosher D, Sutton E. Efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in patients with inflammatory spondyloarthropathy: results of a 6 month controlled study. *J Rheumatol* 2000;27:719–722.
- Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Intra-articular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD005328.
- Qvistgaard E, Christensen R, Torp-Pedersen S, Bliddal H. Intra-articular treatment of hip osteoarthritis: a randomized trial of hyaluronic acid, corticosteroid, and isotonic saline. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14:163–170.
- Joshi R. Intra-articular corticosteroid injection for the first carpometacarpal osteoarthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1305–06.
- Gaujoux-Viala C, Dougados M, Gossec L. Efficacy and safety of steroid injections for shoulder and elbow tendonitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1843–49.
- Coombs BK, Bisset L, Vicenzino B. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomized controlled trials. *Lancet* 2010;376:1751–67.
- Shbeeb MI, O'Duffy JD, Michet CJ Jr, O'Fallon WM, Matteson EL. Evaluation of glucocorticosteroid injection for the treatment of trochanteric bursitis. *J Rheumatol* 1996;23:2104–2106.
- Hui AC, Wong S, Leung CH, Tong P, Mok V, Poon D, Li-Tsang CW, Wong LK, Boet R. A randomized controlled trial of surgery vs steroid injection for carpal tunnel syndrome. *Neurology* 2005;64:2074–78.
- Anderson BC, Manthey R, Brouns MC. Treatment of de Quervain's tenosynovitis with corticosteroids: a prospective study of the response to local injection. *Arthritis Rheum* 1991;34:793–798.
- Peters-Velutamaningal C, Winters JC, Goenier KH, Meyboom-de Jong B. Corticosteroid injections effective for trigger finger in adults in general practice: a double-blinded randomized placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1262–66.
- Lapidus PW, Guidotti FP. Report on the treatment of one hundred and two ganglions. *Bull Hosp Jt Dis* 1967;28:50–57.
- Buchbinder R. Clinical practice: plantar fasciitis. *N Engl J Med* 2004;350:2159–66.
- Barnsley L, Lord SM, Wallis BJ, Bogduk N. Lack of effect of intraarticular corticosteroids for chronic pain in the cervical zygapophyseal joints. *N Engl J med* 1994;330:1047–50.
- Carette S, Marcoux S, Truchon R, Grondin C, Gagnon J, Allard Y, Latulippe M. A controlled trial of corticosteroid injections into facet joints for chronic low back pain. *N Engl J Med* 1991;325:1002–07.
- Zulian F, Martini G, Gobber D, Plebani M, Zacchello F, Manners P. Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1288–91.
- Eberhard BA, Sison MC, Gottlieb BS, Ilowite NT. Comparison of the intraarticular effectiveness of triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2507–12.
- Thumboo J, O'Duffy JD. A prospective study of the safety of joint and soft tissue aspirations and injections in patients taking warfarin sodium. *Arthritis Rheum* 1998;41:736–739.
- Ostenson A, Geborek P. Septic arthritis as a non-surgical complication in rheumatoid arthritis: relation to disease severity and therapy. *Br J Rheumatol* 1991;30:35–38.
- Geirsson AJ, Statkevicius S, Vikingsson A. Septic arthritis in Iceland 1990–2002: increasing incidence due to iatrogenic infections. *Ann Rheum Dis* 2008;67:638–643.
- McCarty DJ, Hogan JM. Inflammatory reaction after intra-synovial injection of microcrystalline adrenocorticosteroid esters. *Arthritis Rheum* 1964;7:359.
- Gottlieb NL, Riskin WG. Complications of local corticosteroid injections. *Jama* 1980;243:1547–48.
- Gray RG, Kiem IM, Gottlieb NL. Intratendon sheath corticosteroid treatment of rheumatoid arthritis-associated and idiopathic hand flexor tenosynovitis. *Arthritis Rheum* 1978;21:92–96.
- Acevedo JI, Beskin JL. Complications of plantar fascia rupture associated with corticosteroid injections. *Foot Ankle Int* 1998;19:91–97.
- Esselinckx W, Kolanowski J, Nagant de Deuxchaisnes C. Adrenocortical function and responsiveness to tetracosactrin infusions after intra-articular treatment with triamcinolone acetonide and hydrocortisone acetate. *Clin Rheumatol* 1982;1:176–184.

33. Emkey RD, Lindsay R Lyssy J, Weisberg JS, Dempster DW, Shen V. The systemic effect of intraarticular administration of corticosteroid on markers of bone formation and bone resorption in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:277–282.
34. Habib GS, Miari W. The effect of intra-articular triamcinolone preparations on blood glucose levels in diabetic patients: a controlled study. *J Clin Rheumatol* 2011;17:302–305.
35. Sparling M, Malleson P, Wood B, Petty R. Radiographic followup of joints injected with triamcinolone hexacetonide for the management of childhood arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:821–826.
36. Gibson T, Burry HC, Poswillo D, Glass J. Effect of intra-articular corticosteroid injections on primate cartilage. *Ann Rheum Dis* 1977;36:74–79.
37. Pelletier JP, Mineau F, Raynauld JP, Woessner JF Jr, Gunja-Smith Z, Martel-Pelletier J. Intraarticular injections with methylprednisolone acetate reduce osteoarthritic lesions in parallel with chondrocyte stromelysin synthesis in experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:414–423.
38. Roberts WN, Babcock EA, Breitbach SA, Owen DS, Irby WR. Corticosteroid injection in rheumatoid arthritis does not increase rate of total joint arthroplasty. *J Rheumatol* 1996 ;23(6):1001–04.
39. Mandl P, Naredo E, Conaghan PG, D'Agostino MA, Wakefield RJ, Bachta A, Backhaus M, Hammer HB, Bruyn GA, Damjanov N, Filippucci E, Grassi W, Iagnocco A, Jousse-Joulin S, Kane D, Koski JM, Möller I, De Miguel E, Schmidt WA, Swen WA, Szkudlarek M, Terslev L, Ziswiler HR, Ostergaard M, Balint PV. Practice of ultrasound-guided arthrocentesis and joint injection, including training and implementation, in Europe: results of a survey of experts and scientific societies. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:184–190.
40. Koski JM, Hermunen HS, Kilponen VM, Saarakkala SJ, Hakulinen UK, Heikkinen JO. Verification of palpation-guided intra-articular injections using glucocorticoid-air-saline mixture and ultrasound imaging (GAS-graphy). *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:247–252.
41. Chatham W, Williams G, Moreland L, Parker J W, Ross C, Alarcon S G, Alarcon G S. Intra-articular corticosteroid injections: should we rest the joints? *Arthritis Care Res* 1989;2:70–74.
42. Chakravarty K, Pharoah P D, Scott DG. A randomized controlled study of post-injection rest following intra-articular steroid therapy for knee synovitis. *Br J Rheumatol* 1994;33:464–468.
43. Weitoft T, Forsberg C. Importance of immobilization after intraarticular glucocorticoid treatment for elbow synovitis: a randomized controlled study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(5):735–737.
44. Koski JM, Anttila P, Hämäläinen M, Isomäki H. Hip joint ultrasonography: correlation with intra-articular effusion and synovitis. *Br J Rheumatol* 1990;29(3):189–192.
45. Leopold SS, Battista V, Oliverio JA. Safety and efficacy of intraarticular hip injection using anatomic landmarks. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(391):192–197.
46. Maricar N, Parkes MJ, Callaghan MJ, Felson DT, O'Neill TW. Where and how to inject the knee--a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43(2):195–203.

Summary

Joint injections – when and how to perform (without ultrasound back-up)

Joint aspirations/injections are rather simple, low-risk procedures that may be of considerable diagnostic and therapeutic significance for a patient with musculoskeletal complaints. Joint-aspiration procedures are always warranted for patients suspected of a purulent infection or a gouty inflammation. Corticosteroid injections are largely useful in cases of aseptic inflammatory conditions such as joint- or soft-tissue inflammation. These procedures are considered safe and harmless and may prove very useful if administered with caution and adequate anatomical knowledge according to practical guidelines at this link. They include, as well, detailed instructions regarding the most common injection techniques and loci, with illustrations. <https://www.dropbox.com/sh/gnmbc2c512osec1/AAC8MBXdWR3Lj3FQIRqxqZAUa?d>.

Urinvägsinfektioner hos vuxna - ett kroniskt gissel inom öppenvården och långvården

KIM PETTERSSON-FERNHOLM OCH AGNETA EKSTRAND

En urinvägsinfektion (UVI) innebär att det förekommer mikroorganismer i urinvägarna, som i normala fall är helt sterila. Vanligen är infektionen förorsakad av tarmbakterier och kan manifesteras i urinblåsan, de nedre urinvägarna eller i njurarna. Den kan vara akut eller kronisk, vilket innebär upprepade recidiv. Bakomliggande orsaker kan vara en avvikelse i urinvägarnas funktion eller anatomi. En UVI kan antingen vara helt symtomfri, framkalla typiska symtom från urinvägarna eller ibland endast ge allmänna symtom. Till antalet är urinvägsinfektioner de vanligast förekommande njursjukdomarna. Såväl läkarbesök och sjukfrånvaro som antibiotika förorsakar betydande kostnader för samhället trots att också upprepade UVI numera mycket sällan leder till svår njursvikt eller dialysbehandling.

Prevalens

Urinvägsinfektioner är efter infektioner i övre luftvägarna de vanligast förekommande infektioner som kräver behandling av läkare (1). Cirka 6 procent av besöken i den öppna vården på grund av infektioner är urinvägsinfektioner (2). I Finland behandlas årligen ca 250 000 urinvägsinfektioner i den öppna vården och ca 20 000 på sjukhus. Det finns inga exakta uppgifter om prevalens och mortalitet i urinvägsinfektioner, eftersom det saknas långtidsuppföljningar. Dessutom är de

diagnostiska kriterierna oklara. Gränsdragningen mellan symtomfri bakteriuri och en klar urinvägsinfektion med symtom är diffus.

Över en miljon urinprov tas årligen för diagnos och uppföljning av urinvägsinfektioner. Tilltagande ålder ökar risken för urinvägsinfektioner, och en fjärdedel av urinvägsinfektionerna förekommer hos personer över 65 år (3). Infektioner i urinblåsan och urinröret är betydligt vanligare än infektioner på njurnivå. Urinvägsinfektioner är mycket vanligare hos kvinnor än hos män och infektionsrisken ökar efter menopausen. Urinvägsinfektioner hos unga och medelålders män är däremot ovanliga och hör oftast ihop med katetrisering eller åtgärder i urinvägarna. Även hos män ökar risken med åldern (4).

Hos kvinnor är asymptomatisk bakteriuri ett förhållandevis vanligt symtom och förekommer hos ca 3 procent av unga, vuxna kvinnor. Prevalensen ökar med åldern och förekommer redan hos cirka hälften av personer över 80 (5). Även hos män ökar prevalensen med åldern och är ca 10 procent hos ålderstigna män som bor hemma samt rentav 20 procent hos män som bor på ålderdomshem (6). Man bör dock minnas att det bara lönar sig att screena symtomfria gravida kvinnor.

Patofysiologi

De flesta okomplicerade urinvägsinfektioner hos friska kvinnor förorsakas av tarmbakte-

SKRIBENTERNA

Kim Pettersson-Fernholm, MD, är specialist i inre medicin och nefrologi och arbetar som specialistläkare i nefrologi vid HUCS samt som avdelningsöverläkare i nefrologi på Västra Nylands sjukhus. Hans forskning har främst fokuserat på diabetisk njursjukdom.

Agneta Ekstrand är docent i inre medicin, specialist i inre medicin och nefrologi samt avdelningsöverläkare i nefrologi vid HUCS. Hennes forskning har främst fokuserat på diabetes och peritonealdialys.

rier, som kommer in i urinblåsan via uretra från koloniserad slemhinna. Hematogen spridning med t.ex. *Staphylococcus aureus* hänför sig ofta till generaliserad infektion med denna patogen eller till följd av obstruktion i urinvägarna. Risken för okomplicerad cystit ökas av samlag, användning av spermicider, behandling med antibiotika, vissa genetiska orsaker, brist på östrogen efter menopausen och avvikande immunologisk respons. Urinvägsinfektion hos män är ovanlig. Risken ökar med stigande ålder. Urinvägsinfektion hos män hör vanligen ihop med prostatahyperplasi, katetrisering, cystoskopi eller andra åtgärder. Hos barn är den vanligaste orsaken till urinvägsinfektion anomalier i urinvägarna, t.ex. en medfödd uretraklaff. Predisponerande faktorer för komplicerade infektioner är urinobstruktion, katetrisering, vesikoureteral reflux, neutropeni, sänkt immunförsvar och diabetes (7).

Diagnos

Hos friska vuxna kvinnor (18–65 år) kan diagnosen ställas utifrån symtom och utan laboratorieundersökningar om symtomen är typiska och när det inte finns belägg för könssjukdom såsom gonorré, klamydia eller annan gynekologisk infektion (8). I övriga patientgrupper ska diagnosen, förutom på symtomen, basera sig på bakterieodling, vilket också är fallet vid pyelonefritmisstanke. Om symtomen inte är typiska för UVI kan man under jourtid även använda kemisk screening eller partikelräkning av urinen, varvid urinens leukocyt- och bakteriefynd stöder infektionsdiagnosen medan odlingssvaret och symtomen i sista hand är avgörande för diagnosen. Ett uppföljningsprov är nödvändigt enbart om symtomen persisterar samt hos gravida (9, 10).

Typiska symtom vid cystit är täta urinträngningar och sveda vid urinering. Liknande symtom kan förekomma vid könssjukdomar, andra gynekologiska infektioner och prostatit. Vid pyelonefrit kan en del av patienterna ha urineringsymtom, men oftast förekommer feber över 38 °C och smärta i ryggen eller flanken. Hos äldre kan enbart illamående, försämrat allmäntillstånd och desorientering vara tecken på pyelonefrit. CRP-värdet är oftast förhöjt när infektionen spritt sig till njurnivån.

Man bör poängtera att urinprovets kvalitet ofta är helt avgörande. Det är viktigt att urinprovet är taget, förvarat och transporterat på rätt sätt eftersom det annars lätt kan konta-

mineras (11). Helst bör det tas på morgonen efter att urinen har varit i blåsan minst fyra timmar och göras ”midstream”. Vid jourdiagnostik används kemisk screening och urinceller som hjälp. Noggrannare anvisningar om provtagning finns att läsa på laboratoriernas hemsidor.

De vanligaste bakterierna som förorsakar urinvägsinfektioner ses i Tabell I.

Behandling vid okomplicerad cystit

Behandling med antibiotika påbörjas utan laboratorieundersökningar om symtomen är typiska. Vid atypiska symtom är det bäst att göra en bakterieodling av urinen. De primära behandlingsalternativen (Tabell II) är nitrofurantoin, pivmecillinam eller trimetoprim (8). Känsligheten mot de två förstnämnda och fluorokinoloner är fortfarande bra bland de stammar av *E.coli*, som har odlats från urinen. Cirka 20 procent av stammarna är numera resistent mot trimetoprim. Nitrofurantoin kan dock i sällsynta fall förorsaka en akut eller kronisk lungreaktion eller leverskada och bör inte användas om den beräknande glomerulärfiltrationen (GFR) är under 50 ml/min/1,73 m³. Fluorokinoloner är effektiva läkemedel, men de bör inte användas vid okomplicerad cystit utan sparas för svårare infektioner. De ska alltså användas endast i specialfall, t.ex. när en engångsdos är att rekommendera eller vid allergier. Fluorokinoloner kan även användas när infektionen inte har gått över med annan medicinering eller vid recidiv.

Kefalosporiner (kefalexin) används om läkemedlen ovan är kontraindicerade. Amoxicillin rekommenderas vid infektion förorsakad av enterokocker. Sulfa-trimetoprim kan också användas, t.ex. när läkemedlen ovan är kontraindicerade eller vid infektionsrecidiv (12). Om cystiten är komplicerad är behandlingstiden längre (7 dagar) och medicineringen väljs på grundval av resistensbestämning. I regel är dock behandlingstiden vid en okomplicerad cystit tre dagar.

Pyelonefrit

En patient med pyelonefrit vid gott allmäntillstånd kan behandlas hemma med peroral antibiotika. Det finns tyvärr endast ett fåtal undersökningar där man har jämfört peroral behandling med intravenös behandling eller där man har jämfört flera olika behandlingstider. Förstahandsalternativet vid peroral behandling är en fluorokinolon i tio dagar. Vid

behandling med andra mediciner (Tabell II) rekommenderas fjorton dagars behandling eftersom det inte finns tillförlitliga uppgifter om effekten av en kortare behandling. Om inte en gynnsam effekt av behandlingen uppnås inom 1–2 dygn är sjukhusbehandling indicerad.

Patienter med hög feber eller dåligt allmäntillstånd bör tas in på sjukhus. Behandlingen kan vara en fluorokinolon peroralt, men oftast påbörjas intravenös kefuroxim som kan bytas till peroral medicinering när man har uppnått en tydlig klinisk respons på behandlingen, och när man vet svaret från urinodlingen. Tredje generationens kefalosporiner rekommenderas inte vid behandling av en pyelonefrit, som har börjat hemma. Om det finns speciella skäl att ge antibiotika intramuskulärt eller intravenöst enbart en gång dagligen kan man välja keftriaxon (13). Om patienten inte svarar på behandlingen, bör man göra radiologiska tilläggsundersökningar (ultraljud av urinvägarna, eventuellt datortomografi) för att klargöra eventuella komplikationer eller orsaker till dålig behandlingsrespons (anatomiska avvikelser, hydronefros, residualurin, njursten, abscess m.fl.).

UVI hos män

Hos män yngre än 55 år är UVI till den grad ovanlig att man alltid bör utreda eventuella predisponerande orsaker, vilket oftast innebär en urologisk konsultation. Vid okomplicerad cystit rekommenderas trimetoprim eller en fluorokinolon i 7–14 dagar (14). Om patienten är febril bör man påbörja behandlingen primärt med en fluorokinolon, eftersom den har bra penetrans i prostatan och bitestiklarna (15). Alternativt kan man påbörja kefuroxim intravenöst och övergå till en fluorokinolon när allmäntillståndet förbättrats. Akut prostatit är sällsynt och är oftast en följd av en prostatabiopsi, och bör åtföljas av en kur som varar minst två veckor. Vid recidiv bör behandlingstiden förlängas till 4–6 veckor och om prostatiten återkommer rekommenderas en 2–3 månaders fluorokinolonkur, varefter det kan rekommenderas att sätta in trimetoprim profylaktiskt.

Diabetiker

Asymptomatisk bakteriuri torde inte försämra njurfunktionen, påverka mängden albuminuri, eller öka antalet kliniskt manifesta urinvägsinfektioner eller sjukhusbesök hos diabetiker (16). En eventuell behandling steri-

Tabell I. De vanligaste bakterierna som förorsakar urinvägsinfektioner (%) (7).

Organism	Okomplicerad	Komplicerad
Gramnegativa bakterier		
<i>Escherichia coli</i>	70–95	21–54
<i>Proteus mirabilis</i>	1–2	1–10
<i>Klebsiella</i>	1–2	2–17
<i>Citrobacter</i>	< 1	5
<i>Enterobacter</i>	< 1	2–10
<i>Pseudomonas aerinosa</i>	< 1	2–19
Andra	< 1	6–20
Grampositiva bakterier		
<i>Koagulas neg. Stafylokock</i>	5–20	1–4
<i>Enterokock</i>	1–2	1–23
<i>Streptokock</i>	< 1	1–4
<i>Stafylokock aureus</i>	< 1	1–2
Andra	< 1	2

Tabell II. Behandling av cystit och pyelonefrit hos en vuxen kvinna (8).

Nivå	Läkemedel	Dygnsdos	Behandlingstid
Cystit	Nitrofurantoin	75 mg x 2	3 dygn
	Pivmecillinam	200 mg x 3 eller	3 dygn
		400 mg x 2	3 dygn
	Trimetoprim	160 mg x 2 eller	3 dygn
Pyelonefrit		300 mg x 1	3 dygn
	Fluorokinolon		10 dygn
	Levofloxacin	250–500 mg x 1	
	Ofloxacin	200 mg x 2	
	Ciprofloxacin	500 mg x 2	
	Kefuroxim i.v.	750–1500 mg x 3	

liserar inte urinen utan den koloniserar snabbt med ny bakterieflora (17). Det finns inga bra studier om den optimala behandlingen hos diabetiker; följaktligen bör UVI hos kvinnor med diabetes behandlas på samma sätt som hos icke-diabetiker. Vid recidiv rekommenderas längre behandlingstid om patienten har kronisk njursvikt eller om urinflödet är onormalt. Det är dock anmärkningsvärt att de patogena bakteriernas procentuella fördelning är densamma som hos icke-diabetiker och diabetes ökar heller inte andelen resistent bakterier (18).

Polycystisk njursjukdom eller kronisk njursvikt

Vid UVI och kronisk njursvikt måste man känna till patientens glomerulära filtrations-

hastighet (GFR). Om GFR är mindre än 50 ml/min/1,73 m², bör man undvika nitrofurantoin. Vid GFR under 30 ml/min/1,73 m² bör man reducera trimetoprim- och sulfadosen och vid GFR under 10 ml/min/1,73 m² är de kontraindicerade. Doseringen av fluorokinoloner måste likväl reduceras enligt GFR. Om patienten använder ciklosporin bör man oberoende av GFR-nivån inte använda aminoglykosider. Pyuri eller bakteriuri är vanlig hos symptomfria dialyspatienter och behandlas vid manifest UVI enligt resistensbestämningar. Det lönar sig att använda RenbaseR (finns på Terveysportti) eller någon motsvarande databas vid val av mikrobmedicin för dialyspatienter. Den exakta doseringen framgår av databaserna. Hos patienter med polycystisk njursjukdom förekommer pyuri hos ungefär hälften (19). Vid febril UVI hos denna grupp är cystainfektioner vanliga och de är oftast förorsakade av gramnegativa stavar. Då bör man välja en fluorokinolon med tillräckligt stor penetrans i cystorna.

Njurtransplanterade patienter

UVI är den vanligaste infektionen hos njurtransplanterade patienter. Det finns för närvarande inga studier som förordar behandling av asymtomatisk bakteriuri i denna patientgrupp, med undantag av de tre första månaderna efter transplantationen då behandling bör sättas in (20). Vid okomplicerad UVI bör behandlingstiden vara 5–7 dagar och vid akut pyelonefrit bör man fortsätta behandlingen med intravenös mikrobmedicin minst 48 timmar efter att febern sjunkit. Den totala behandlingstiden bör vara fjorton dagar och vid recidiv rentav sex veckor. Vid behandlingsresistens eller vid upprepade recidiv bör man även överväga att reducera den immunsuppressiva medicineringen. Profylaktisk antibiotika rekommenderas endast för patienter med ureterstent samt vid onormal urinblåsa (21).

Åldringar

Asymtomatisk bakteriuri ökar inte mortalitetsrisken bland äldre (22). En eventuell behandling minskar inte dödligheten, reducerar inte prevalensen av UVI eller urininkontinens. Vid okomplicerad UVI används samma mikrobmedicin som hos unga, och en behandlingstid på 3–6 dygn är lika effektiv som 7–14 dygn om det inte finns några anomalier i urinvägarna. Hos åldringar på långvården är

symtomen ospecifika och man bör i allmänhet inte diagnostisera en UVI förrän övriga orsaker utesluts. Hos patienter i denna grupp med tydliga symptom, feber och bakteriuri kan endast 50 procent bekräftas serologiskt, och av febrila patienter på långvården har bara 10 procent UVI vid avsaknad av symptom (23). Ett negativt urinprov kan dock pålitligt utesluta en UVI. Vid val av mikrobmedicin bör man beakta den epidemiologiska situationen på vårdnheten och eftersträva en så smalspektrig antibiotika som möjligt.

Kateterbaserad UVI

Hos patienter med kateter har över hälften pyuri och hos nästan samtliga kan man påvisa bakteriuri efter att katetern varit i användning över en månad. Vid klinisk manifest UVI bör mikrobmedicineringen fortgå minst en vecka. På grund av att resistenta bakterier förekommer frekvent, bör behandlingen alltid utgå från genomförd resistensbestämning. Medicineringen bör fortgå minst en vecka och vid en febril kateterinfektion 10–14 dygn som vid pyelonefrit. Diagnostiseringen av en svampinfektion hos en patient med kateter är komplicerad eftersom det oftast är fråga om en symptomfri kandidos som inte kräver behandling. Patienter med symptom bör behandlas med systemisk flukonazol samt med amfoterisin B som införs i urinblåsan (24).

Det bör noteras att en urinkateter är en stark riskfaktor för UVI och att en kateter alltid måste avlägsnas efter att den inte längre är absolut nödvändig. Här bör man betona att systemet ska vara slutet och att steril teknik vid appliceringen är absolut nödvändig. Å andra sidan rekommenderas inga antiseptiska medel eller gel som innehåller mikrobmedicin vid appliceringen. Utbyte av kateter med jämna mellanrum rekommenderas inte heller, men en kateter med helsilikon måste bytas ut med tre månaders mellanrum för att undvika kalcifiering av katetern. Vid ett kortvarigt behov av kateter kan upprepade engångskatetriseringar eller en urinblåskateter minska förekomsten av bakteriuri (25). Det finns inga belägg för huruvida dessa metoder eller användning av antiseptiska medel eller gel som innehåller mikrobmedicin å andra sidan kan minska prevalensen av kliniskt manifest UVI.

Det finns inga högkvalitativa studier om patienter med långvarigt behov av kateter, som talar för användningen av en viss katertyp. Användningen av blöjor rekommenderas

deras framför permanent katetrisering, och det har inte kunnat påvisas någon påtaglig nytta med systemisk mikrobmedicinprofylax eller antiseptiska medel.

Patienter på sjukhus

Om patienten insjuknat i en UVI på sjukhus är mortalitetsrisken och risken för bakteremi ökad jämfört med att patienten insjuknat hemma (26). Det handlar ofta om resistenta bakterier och andelen infektioner som är förosakade av *E. coli* är mindre, medan andelen pseudomonas, enterokocker, stafylokocker och kandida är klart större (27). I detta sammanhang är det speciellt viktigt att göra en resistensbestämning, men behandling med kefalosporiner och fluorokinoloner har gett lika bra behandlingsresultat och behandlingstiden är vanligen 7–14 dygn.

Gravida

Eftersom sannolikheten för felaktigt positiva urinprov hos gravida kvinnor är stor måste man här fästa extra stor uppmärksamhet vid korrekt provtagning. Hos gravida kvinnor med dysuri är urinodlingen negativ hos en tredjedel. Asymtomatisk bakteriuri är i själva verket bara en aning vanligare hos gravida jämfört med icke-gravida, men här bör man notera att upp till 40 procent övergår i manifest cystit eller pyelonefrit under graviditet. Trots att övertygande uppföljningsstudier saknas bör asymtomatisk bakteriuri hos gravida behandlas aktivt med nitrofurantoin (75 mg x 2), pivmecillinam (200 mg x 3) eller amoxicillin (500 mg x 3) i tre dagar. Behandlingen måste föregås av adekvat resistensbestämning, som beaktas vid ett eventuellt recidiv då ytterligare en tre dagars kur rekommenderas. Om bakteriuri fortfarande kan påvisas efter 2–3 veckor bör nitrofurantoin (50 mg x 1) övervägas, eller alternativt metenaminhippurat (1 g x 1), under resten av graviditeten. Vid akut pyelonefrit bör man särskilt beakta valet av mikrobmedicin för gravida och patienten bör behandlas 10–14 dagar på sjukhus.

Behandling vid recidiv

Man bör överväga profylaktisk behandling om UVI recidiverat minst tre gånger under ett års tid. Behandlingen måste pågå 6–12 månader och effekten stäcker sig inte längre än under själva behandlingen. Som första-handsmedel bör nitrofurantoin 50–75 mg

eller trimetoprim 100 mg till natten väljas. Även metenaminhippurat kan användas med dosen 1 g x 2. Effekten är sannolikt bättre än vid placebo men sämre än vid mikrobmedicin (28). Fluorokinoloner bör användas endast om de övriga mikrobmedicinerna varit ineffektiva eller vid eventuella biverkningar. Hos kvinnor med återkommande UVI efter samlag har en engångsdos nitrofurantoin (50–75 mg) eller trimetoprim (100–300 mg) visat sig vara effektiv (29).

Övrig behandling av UVI

Det finns vissa belägg för att tranbärssaft, eller alternativt tranbär-långonsaft, kan förhindra recidiv nästan lika effektivt som trimetoprim (30). Även lokalbehandling med östrogener efter klimakteriet har visat sig ha en viss effekt (31). Å andra sidan rekommenderar man inte systemisk östrogenbehandling på grund av motstridiga forskningsresultat och biverkningar. Trots inrotade uppfattningar och erfarenheter hos lekmän har det inte vetenskapligt kunnat påvisas att rikligt vätskeintag, tät tömning av urinblåsan, aktiv behandling av förstoppning, undvikande av kyla, C-vitamin, tömning av urinblåsan efter samlag, eller användning av spermicider eller pesssar minskar prevalensen av UVI.

Uppföljning och fortsatta undersökningar

Man behöver inte genomföra radiologiska undersökningar eller konsultera en urolog om en kvinna har upprepade cystiter eller en enskild pyelonefrit (32). Fortsatta undersökningar är dock nödvändiga när en akut pyelonefrit recidiverar eller inte till en början reagerar på adekvat behandling. Detsamma gäller när det verkar finnas ett hinder för urinflödet. Om patienten har buksmärter eller en ovanligare patogen (*Proteus* eller kandida) bör man i första hand göra en ultraljudsundersökning av njurarna. Vid oklara fall kan man även göra en datortomografiundersökning med kontrastmedel eller en magnetundersökning.

Sammanfattning

De flesta urinvägsinfektioner diagnostiseras i ett tidigt skede och adekvat antibiotikabehandling kan inledas. Stigande infektioner till njurnivå, pyelonefrit, är ovanliga och förekomsten av kronisk pyelonefrit har sjunkit

betydligt. Denna diagnos är i dag en mycket ovanlig orsak till kronisk njursvikt (33).

Kim Pettersson-Fernholm
kim.pettersson-fernholm@hus.fi

Agneta Ekstrand
agneta.ekstrand@hus.fi

Bindningar:

Kim Pettersson-Fernholm: Utbildnings- och forskningssamarbete med flera företag inom läkemedelsbranschen.

Agneta Ekstrand: Har varit konsult för Roche och deltagit i kursresor finansierade av Fresenius Medical Care, Baxter och Roche.

Referenser

1. Rautakorpi UM, Huikko S, Honkanen P ym. The Antimicrobial Treatment Strategies (MIKSTRA) program: a 5-year follow-up of infection-specific antibiotic use in primary health care and the effect of implementation of treatment guidelines. Clin Infect Dis 2006;42:1221–30 «PMID: 16586379»PubMed
2. Lumio J, Rautakorpi UM, Vuento R. Infektiopotilaan tutkiminen ja hoito. Duodecim 1996;112:495–508 «http://www.duodecimlehti.fi/web/guest/etusivu/artikkeli? tunnus=duo60109 »4
3. Rautakorpi UM, Klaukka T, Honkanen P ym. Antibiotic use by indication: a basis for active antibiotic policy in the community. Scand J Infect Dis 2001;33:920–6 «PMID: 11868766»PubMed
4. Kunin CM. Detection, prevention and management of urinary tract infections. Ed 4, Philadelphia, Lea and Febiger 1987, s. 245–297.
5. Melillo KD. Asymptomatic bacteriuria in older adults: when is it necessary to screen and treat? Nurse Pract 1995;20:50–54, 62, 65–66.
6. Boscia JA, Kaye D. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. Infect Dis Clin North Am 1987; 1(4):893–905.
7. Johnson RJ, Feehally J. Comprehensive Clinical Nephrology 2002.
8. Käypä hoito – suositus Virtsatieinfektio. Suomalaisen Lääkäriseudun Duodecimi, arbetsgrupp; 2013.
9. Bent S et al. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? JAMA 2002; 287:2701–10.
10. Medina-Bombardó D et al. What is the predictive value of urinary symptoms for diagnosing urinary tract infection in women? Fam Pract 2003; 20:103–107.
11. Kouri T, Anttinen J, Icen A ym. Suositus virtsan perustutkimuksia varten. Moodi (erillisjulkaisu 7), Helsinki: Bioclin Oy, 1999
12. Safrin S, Siegel D, Black D. Pyelonephritis in adult women: inpatient versus outpatient therapy. Am J Med 1988;85:793–798 «PMID: 3195603»PubMed

13. Karachalios GN, Georgiopoulos AN, Kintziou H. Treatment of acute pyelonephritis in women with intramuscular ceftriaxone: an out-patient study. Chemotherapy 1991;37:292–6 «PMID: 1790728»PubMed
14. Lipsky BA. Prostatitis and urinary tract infection in men: what's new; what's true? Am J Med 1999;106:327–334.
15. Wagenlehner FM, Weidner W, Sörgel F, ym. The role of antibiotics in chronic bacterial prostatitis. Int J Antimicrob Agents 2005;26:1–7.
16. Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M. Manitoba Diabetes Urinary Tract Infection Study Group. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. N Engl J Med 2002;347:1576–83.
17. Dalal S, Nicolle L, Marrs CF, ym.: Long-term Escherichia coli asymptomatic bacteriuria among women with diabetes mellitus. Clin Infect Dis. 2009;49:491–497.
18. Meiland R, Geerlings SE, De Neeling AJ, Hoepelman AI. Diabetes mellitus in itself is not a risk factor for antibiotic resistance in Escherichia coli isolated from patients with bacteriuria. Diabet Med. 2004;21:1032–4.
19. Sklar AH, Caruana RJ, Lammers JE, Strauser GD. Renal infections in autosomal dominant polycystic kidney disease. Am J Kidney Dis. 1987;10:81–88.
20. Giral M, Pascuariello G, Karam G, ym.: Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome. Kidney Int. 2002;61:1880–6.
21. Wilson CH, Bhatti AA, Rix DA, Manas DM. Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 19:CD004925.
22. Nicolle LE, Henderson E, Bjornson J, ym.: The association of bacteriuria with resident characteristics and survival in elderly institutionalized men. Ann Intern Med. 1987;106:682–686.
23. Orr PH, Nicolle LE, Duckworth H, ym.: Febrile urinary infection in the institutionalized elderly. Am J Med. 1996;100:71–77.
24. Kauffman CA. Candiduria. Clin Infect Dis. 2005;15:41;Suppl 6:S371–6.
25. Niël-Weise BS, van den Broek PJ. Antibiotic policies for short-term catheter bladder drainage in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2005;20:CD005428.
26. Krieger JN, Kaiser DL, Wenzel RP. Urinary tract etiology of bloodstream infections in hospitalized patients. J Infect Dis. 1983;148:57–62.
27. Koivula I, ym.: Virtsatieinfektio ja niiden torjunta. Kirjassa: Infektioiden torjunta sairaalassa, toim. Kujala P ym. Helsinki:Suomen Kuntaliitto 2005:281–287.
28. Albert X, Huertas I, Pereiró II, ym.: Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. Cochrane Database Syst Rev. 2004:CD001209.
29. Stapleton A, Latham RH, Johnson C, Stamm WE. Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. JAMA 1990; 8:264:703–706.
30. McMurdo ME, Argo I, Phillips G, ym.: Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. J Antimicrob Chemother. 2009;63:389–395.
31. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, ym.: Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2008;16:CD005131.
32. Sandberg T, Stokland E, Brolin I, ym.: Selective use of excretory urography in women with acute pyelonephritis. J Urol. 1989;141:1290–4.
33. Finlands njursjukdomsregister (SMTR), årsrapport 2014.

Summary

Urinary tract infections among adults – a chronic scourge in non-institutional care and long-term care

Urinary tract infections (UTI) always include microorganisms in the urine, a milieu that should normally be completely sterile. The bacteria usually originate from the intestine and can be localized in the urethra, urinary bladder, or in the kidney. UTIs can be acute, or they may become chronic with several relapses; thorough investigations sometimes reveal an anomaly causing abnormal urinary drainage. UTIs may cause general symptoms, but more commonly the urinary-tract symptoms are typical. This disease entity is common and can cause a considerable health burden and high costs, although progression to end-stage renal disease or dialysis treatment is nowadays rarely seen.

Med nyfikenhet som drivkraft

Frej Fyhrquist fortsätter leta efter pusselbitar

– Nyfikenheten är min drivkraft. Det känns fräscht att gå in i nya biologiska och mentala landskap, säger professor emeritus Frej Fyhrquist, som tretton år efter pensioneringen fortfarande nästan dagligen åker från hemmet i Bobäck till Medicinska forskningsinstitutet Minerva i Helsingfors. Forskning har alltid varit hans passion och inspirationen visar inga tecken på att avta.

När han i dag ser tillbaka ler han åt att inremedicinare i hans ungdom trodde det var möjligt att lära sig praktiskt taget allt.

– I dag får man ödmjukt medge att det inte går att behärska alla subspecialiteter.

Det har skett en stor uppsjälkning, vilket är en utmaning, som kräver vida utblickar och stor erfarenhet.

– Det måste finnas någon som tar hand om patienten som helhet, men det finns kolleger som är så subspecialiserade att de inte tittar över skranket till nästa specialitet. Några har kanske bred kunskap, men den är inte alltid tillräckligt djup.

Under Fyhrquist tidiga år i yrket fanns det i princip två slags jourhavande läkare; inremedicinska och kirurgiska.

– Då fanns det inte kardiologer som kunde göra ballongutvidgningar av kransartärer och man hade inte tillgång till reumatologer, nefrologer etc.

Inremedicinarna måste själva ta hand om patienterna och sortera patientmaterialet rätt. Det är åt det hållet han tror vi är på väg än en gång.

– Dagens klyftor mellan specialiteter kan överbryggas med akutmedicin, alltså specialister med uppgift att snabbt skapa sig en bild av nya fall och slussa dem till rätt ställe.

I dag upplever patienter att det är svårt hitta rätt i vårdlabyrinten. Fyhrquist påpekar att det inte är patientens sak. Det är den första läkare patienten möter som ska staka ut vårdlinjen.

– En svår konst, så misstag sker, men med utbildning och planering kan förbättringar åstadkommas.

Många framsteg

Samtalet kretsar kring hela spektret av undersöknings- och behandlingsmöjligheter som inre medicinen begåvats med



Professor emeritus Frej Fyhrquist fortsätter att forska. Han fascinerar av möjligheten att hitta nya pusselbitar, som kompletterar förståelsen av hur vi fungerar.

under cirka 50 år. Framstegen bygger i stor utsträckning på bättre farmakologisk behandling, säger Fyhrquist. Samtidigt har diagnoser och behandlingar förfinats och blivit mer målinriktade. Nu håller ytterligare ett steg på att tas: Genterapier är på kommande.

Men framsteg har inte bara skett till följd av medicinska landvinningar.

– Kylskåpet till exempel, är en av de viktigaste orsakerna till minskad förekomst av stroke och hjärtinfarkt i Finland. Vi kan äta mer färska grönsaker och fisk, som har betydligt längre hållbarhet i kyl.

På grund av kylskåpen konsumerar vi också mindre salt, och dödlighet inte bara i sjukdomar som stroke och magsäckscancer utan också i hjärt- och blodkärlsjukdomar korrelerar med saltintaget.

– Saltkonsumtionen har gått ned i ungefär samma takt som kylskåp blivit vanliga, från cirka 15 gram per man per dygn på 1960-talet till cirka hälften, påpekar Fyhrquist. För kvinnor är utgångssiffrorna lite lägre, men minskningen i samma klass.

– Mekanismerna är inte helt klara, men nya rön, som publicerats i Nature, tyder på att saltet inte bara försämrar immuniteten utan också kan stimulera tillväxtfaktorer.

Nya verktyg

Personligen tror Fyhrquist att inre medicinen i dag knappast står på tröskeln till några dramatiska förändringar. Däremot räknar han med att fler subspecialiteter utkristalliseras, och den som han alltså väntar sig extra mycket av är akutologin med sina "sorteringsspecialister".

Samtidigt är han övertygad om att ny informationsteknologi snart kommer att förbättra diagnoserna.

– Läkaren matar då in allt från egna iakttagelser och sådant som patienten berättar till laboratorieprov, radiologiska undersökningar osv. Datorn ger sedan den sannolikaste diagnosen, men också tips om andra som bör övervägas. Dessutom listar programmen osannolika diagnoser.

– Informationsteknologin i Finland har redan kommit långt, och min hälsning till systemutvecklarna är att de ska skynda på, så att vi behåller tätplaceringen.

Hur pengarna ska räcka till för allt mer förfinad vård är ett växande problem, men Fyhrquist är inte orolig.

– Enligt global patentlagstiftning upphör läkemedelspatent cirka 10 år efter att

ett läkemedel kommit ut på marknaden. Därefter lanseras fem till tio gånger billigare varianter. Så har skett med de mest använda blodtrycksmedicinerna, de viktigaste värk- och psykiatrinerna, antibiotika etc.

Även om nya simularmediciner med dyra monoklonala antikroppar i vissa fall behövs inom inre medicin så är priset på de flesta läkemedel inget stort problem. Och undantagen?

– För de fattiga är också "billiga" mediciner ett problem. Därför ska ett välfärdssamhälle se till att ingen lider brist på terapi av ekonomiska skäl.

Tanke slog rot

I dag kan inre medicinens subspecialiteter rädda liv och lindra lidande på ett helt annat sätt än förr. Annat var det på IV Medicinska kliniken i Helsingfors, där Fyhrquist arbetade som ung licentiat på 1960-talet. Att jobba med dialyspatienter då var så dystert, att han tackade nej när man föreslog att han skulle specialisera sig i nefrologi.

Via sin doktorsavhandling om renin-angiotensinsystemet kom han dock in på njursjukdomar, för en dag råkade han som ung amanuens sitta långt bak i ett rum där professor Bertel v. Bonsdorff samtalande med kolleger och utbrast: Någon borde nog lära sig att mäta det där reninet!

– Det ska jag lära mig, tänkte jag då.

Angiotensin, förklarar han, är ett kraftigt blodtryckshöjande hormon, genom vilket reninet verkar – egentligen via en kaskad av biokemiska händelser.

Tiden var också mogen. En ny känslig teknik, radioimmunologisk bestämning, hade precis lanserats. Nu kunde man mäta koncentrationer jämförbara med en sockerbit upplöst i Hagalunds simhall.

Mätmetoder har alltid intresserat honom. När han på 1980-talet själv var chef för kliniken och i Science läste om det första syntetiskt framställda erythropoietinet, så skrev han redan samma kväll till fabriken och bad att få ett milligram av hormonet.

– Det fick jag, och vi kunde inleda erythropoietinmätningar.

En hypotes han då arbetade med var att erythropoietinet (epo) hade kopplingar till renin-angiotensinsystemet. Den höll inte, så Fyhrquist lämnade småningom epo-forskningen.

Men teamet kopplades in i samband med det famösa världsmästerskapet i Lahtis 2001, där skidåkare åkte fast för

Hemohes, som troligen använts för att dölja dopning med epo.

– Vi hittade förhöjt epo, men det var omöjligt att bevisa dopning, för människor kan ha olika nivåer. Dessutom försvinner tillfört epo snabbt ur kroppen.

Driftiga föregångare

Frej Fyhrquist poängterar att utvecklingen inom finländsk inre medicin ofta berott på driftiga personer. Han nämner först och främst professor Bertel v. Bonsdorff.

– Jag har ett minne av att jag som ung amanuens satt på Colombia kafé på Maria sjukhus när jag hörde v. Bonsdorff vid ett bord i närheten säga till Börje Kuhlback, som då var en ung assistent, att nu borde du sätta igång med den där nefrologin!

Senare fick Kuhlback en fyraårig assistenttjänst för att utveckla njursjukvården vid IV Medicinska kliniken, vilket ledde till en njuravdelning.

Professor Otto Wegelius som tog initiativet till sjukhusets reumaavdelning är ett annat exempel. Claes Friman blev den första läkaren på den nya avdelningen. Där utbildades sedan en lång rad reumatologer.

– I dag håller våra specialiteter toppnivå och i många fall tål våra kliniker jämförelse med världens bästa.

Forskning lockade

När han själv i tiden sökte professuren i inre medicin vid Helsingfors universitet var det framför allt för att få tid att forska.

– Det var en illusion. Som professor skulle man vara läkare och administratör och skaffa pengar och kontakter, och allt det där blev bara värre med åren.

Forskat har han trots allt alltsedan år 1969. Inriktningen har visserligen ändrats, först från fokus på hela organismen till studiet av molekyler. Nu är han framför allt intresserad av kromosomernas ändar, telomererna, och arbetsplatsen heter Medicinska forskningsinstitutet Minerva, som han ledde åren 1989–2004.

– Kring år 2002 råkade jag läsa en artikel av Carol Greider och Elisabeth Blackburn – båda Nobelpristagare 2009 – om telomerernas roll som biologisk klocka.

För varje celldelning förkortas telomererna, vilket i slutändan leder till celldöd. Kopplingen till blodkärlsjukdomar är att endotelcellernas

telomerer har central betydelse för kärlets funktion; de påverkar elasticitet, kväveoxidproduktion och därmed också oxidation och antioxidation, inflammation etc. Oxidation leder till exempel till telomerförkortning och försnabbad celldöd.

Nu ingår Fyhrquist i en forskningsgrupp som studerar telomerernas roll vid hjärt- och kärlsjukdomar. De här studierna omfattar cirka 3 000 patienter. Dessutom analyseras data från friska personer i samarbete med Åbo och Tammerfors universitet.

– Vi letar efter pusselbitar, svar på frågor som varför och hur.

I det så kallade STRIP-projektet följer man med 1 000 barn i Åbotrakten som fått intervention i form av rådgivning om kost och motion. Undersökningen bygger på att DNA med sina telomerer djupfrystes när försökspersonerna var 5 år. Nu fyller de snart 20, så snart får man fingervisningar om det går att påverka telomerernas längd med goda levnadsvanor.

Tammerforsprojektet däremot mäter hemodynamik. Fyhrquist anar en koppling mellan telomerlängd, snabb puls

och häftig sympaticusaktivering, vilket skulle förklara varför sådana personer dör tidigare.

Lärostrid

Själv kom han tidigt in på frågor kring blodtryck. Tillsammans med professorskollegan Heikki Karppanen tog han år 1989 initiativ till Finlands blodtrycksförening och fungerade länge som dess ordförande. Nu har föreningen cirka 600 medlemmar och även annan sjukvårdspersonal än läkare välkomnas som medlemmar.

– Vi utbildar läkare och sprider information om blodtrycksbehandlingar. Det har minskat användningen av betablockerare, som är relativt dåliga blodtrycksmediciner med flera biverkningar; de ökar bland annat risken för diabetes och försämrar cirkulationen i perifera blodkärl.

Om det här har en häftig lärostrid utkämpats. I 15–20 år fick blodtrycksföreningens representanter mothugg av kardiologer, som talade sig varma för betablockerare.

Själv förespråkar Fyhrquist blodtrycksbehandling framför allt med

blockerare av renin-angiotensinsystemet.

– För 15–20 år sedan ordinerades omkring 90 procent av blodtryckspatienterna betablockerare. Nu är andelen nere i 15–20 procent och resten använder läkemedel som blockerar renin-angiotensinsystemet och kalciumkanalerna, uppgifterna baserar sig på Folkpensjonsanstaltens statistik.

Fyhrquist kommenterar konflikten med ett känt Schopenhauercitat: ”Was dem Herzen widerstrebt, lässt der Kopf nich ein”, på svenska ungefär, att det som hjärtat förhåller sig motsträvt till tar man inte till sig ...

Ett fint yrke

Frej Fyhrquist säger att moster Elsa i Hangö antagligen var den som gav honom den första impulsen att studera medicin. Hon var sjuksköterska och deklarerade ofta att läkare, det är nog ett av de finaste yrken en människa kan ha.

Han har aldrig ångrat sitt val. Dels har han gillat patientkontaktarna, dels har han fascinerats av forskningen, vilket resulterat i långt över 300 publikationer.

– Vi var bland annat först i världen att visa att hjärtats förmakspeptid, ANP, cirkulerar i humant blod och kan användas för att diagnostisera hjärtsvikt. Rönet publicerades i Lancet 1985. I dag mäts hjärtats natriuretiska hormon för att diagnostisera hjärtsviktens svårighetsgrad överallt i världen. Man är lite stolt över ett sådant guldskrud, för forskning är lite som att vaska guld, resultatet blir mycket slagg och rätt lite guld.

Text: Mardy Lindqvist

Foto: Karl Vilhjálmsson

Vem och vad

- Frej Fyhrquist föddes 4.4.1938 i Hangö, doktorerade 1971 och verkade som professor i inre medicin vid Helsingfors universitet 1987–2003. Han har handlett 19 doktorander.
- Familj: Hustru Nita och två vuxna, forskande döttrar.
- Personlighet i tre ord: Talför, realist, naturvän.
- Främsta fritidsintresse: Trädgårdsskötsel
- Har många arbetsrelaterade anekdoter, men lyfter gärna fram den, då han som 23-årig medicine kandidat tjänstgjorde som t.f. överläkare på ”psyket” på Centrallasarett i Boden i Sverige.
- Jag gav elchocker på förmiddagarna och äktenskapsrådgivning på eftermiddagarna. Sådant är lyckligtvis omöjligt i dag!

Tiina Paunio, innehavare av den svenskspråkiga professuren i psykiatri

Tiina Paunio är född i Lempäälä 1966. Hon avlade studentexamen 1986 vid gymnasiet Messukylän lukio i Tammerfors och blev medicine licentiat 1993 och medicine doktor 1995 vid Helsingfors universitet. Hon utförde sina postdoktorala studier åren 1996–1998 vid LGN/CNRS, Hôpital Pitié-Salpêtrière i Paris. Efter att ha kommit tillbaka till Finland började hon sin kliniska karriär och arbetade samtidigt som projektkoordinator för ett internationellt vetenskapligt samarbete kring psykosjukdomar. År 2002 bildade hon en egen forskningsgrupp vid Institutet för hälsa och välfärd (THL). Hon blev specialist i psykiatri 2007 och utnämndes till docent i experimentell psykiatri 2002, till klinisk lärare 2007 och docent i klinisk psykiatri 2009 vid Helsingfors universitet. Åren 2010–2014 verkade hon som vikarierande svenskspråkig professor i psykiatri vid Helsingfors universitet och som överläkare vid Kompetenscentret för psykosociala behandlingsformer vid Helsingfors universitetscentralsjukhus. Från och med 2015 är hon också vice prefekt för Clinicum för medicinska fakulteten vid Helsingfors universitet.

Tiina Paunios forskning har kretsat kring genetisk etiologi och epidemiologi av psykiatriska sjukdomar, i synnerhet psykosor och affektiva störningar och sömnstörningar. I sin forskning har hon undersökt sambandet mellan neuropsykologiska förändringar kopplade till psykosor å ena sidan och mellan sömnstörningar och affektiva störningar å andra sidan, samt bakomliggande genetiska faktorer och deras interaktion med omgivningen. Utöver genetisk och epidemiologisk forskning på Institutet för hälsa och välfärd och Helsingfors universitet är hon involverad i klinisk forskning på Arbetshälsoinstitutet. Denna

forskning handlar om interventioner vid psykosomatiska stressreaktioner och vid sömnstörningar som har samband med stressymtom. Forskningsprojekten har fått ekonomiska bidrag från Finlands Akademi, Europeiska unionens ramprogram, statsbidrag (specialstatsandel), utvecklingscentralen för teknologi och innovationer (Tekes) och Arbetarskyddsfonden, Finska Läkaresällskapet och en rad privata organisationer.

Tiina Paunio har publicerat artiklar i många ansedda vetenskapliga tidskrifter inom medicin. Hon har varit handledare för flera doktorander och opponent vid ett flertal doktorsdisputationer. Dessutom har hon varit sakkunnig för många inhemska och utländska vetenskapliga tidskrifter och verkat som forskningsråd bland annat för Vetenskapsrådet i Sverige och Finska Medicinstiftelsen. Hon har suttit med i organisationskommittéer för ett flertal internationella vetenskapliga möten om psykiatri, genetik och sömnstörningar, bland annat World Congress of Psychiatric Genetics och Nordic Congress of Psychiatry. Vidare är hon medlem i ett flertal inhemska och utländska vetenskapliga konsortier och hon sitter i styrelsen för European Society of Sleep Research och Psykiatriföreningen i Finland. Tiina Paunio utnämndes till representant för Helsingfors universitet i Nationella konsensuskommittén för psykoterapiutbildningen i Finland. Som ordförande i planeringskommittén för psykoterapiutbildningen har hon spelat en viktig roll i planeringen av ett helt nytt utbildningsprogram vid Helsingfors universitet.

Medicine doktorn, docent Tiina Paunio har utnämnts till svenskspråkig professor i psykiatri från och med den 1 februari 2014.



**Nina Kaseva**

Barnkliniken, HUCS
Institutet för hälsa och välfärd,
enheten för förebyggande av
folksjukdomar

Disputation 19.12.2014
Helsingfors universitet

**Inverkan av prematuritet i
vuxenåldern – fysisk aktivitet,
näring och stressrespons**

Bakgrund

Stora framsteg har gjorts inom neonatalvården de senaste årtiondena. Detta har lett till ett ökande antal överlevande unga vuxna bland dem som fötts för tidigt med mycket liten födelsevikt (≤ 1500 g). Av okänd orsak uppvisar för tidigt födda unga vuxna riskfaktorer för ett flertal kroniska sjukdomar, bl.a. för hjärt- och kärlsjukdomar, osteoporos och diabetes. Syftet med avhandlingsprojektet var att utreda mekanismerna bakom sambandet mellan prematuritet och hälsa i vuxenåldern med fokus på 1) fysisk aktivitet, 2) näring och 3) stressrespons.

Deltagare och metoder

Avhandlingsarbetet består av fem delstudier. Deltagarna kommer från en kohort unga vuxna födda som små prematurer i Nyland åren 1978–1985 (the Helsinki Study of Very Low Birth Weight Adults). Från kohorten har olika delgrupper deltagit i delstudierna i denna avhandling. Vi mätte fysisk aktivitet med hjälp av ett frågeformulär (94 för tidigt födda och 101 kontrollpersoner) samt objektivt med accelerometer (57 för tidigt födda och 47 kontrollpersoner). Kostvanorna undersöktes genom att deltagarna (151 prematurer och 156 kontrollpersoner) antecknade allt de åt och drack under tre dygn. För att mäta stressresponsen deltog 54 för tidigt födda och 40 kontrollpersoner i ett standardiserat stresstest (Trier Social Stress Test). I samband med detta registrerades pulsen och det togs upprepade blod- och salivprov för ACTH-, kortisol-, glukos-, insulin-, adrenalin- och noradrenalinbestämningar.

Resultat

1) Baserat på frågeformuläret konditionstränade prematurgruppen ungefär 50 procent mindre: den årliga frekvensen, totaltiden, totalvolymen och

energikonsumtionen för konditionsträning var klart lägre. Vi kunde inte påvisa några sådana skillnader i fysisk aktivitet grupperna emellan med accelerometerregistrering. 2) Unga vuxna som fötts för tidigt konsumerade klart mindre bär, frukt, grönsaker och mjölkprodukter. Deras dagliga kalcium- och D-vitaminintag var betydligt mindre än kontrollgruppens. 3) De som fötts för tidigt visade en lägre hypotalamus-hypofys-binjure-axelrespons efter psykosocial stress jämfört med vuxna födda efter fullgången graviditet. Detta åtföljdes av en lägre insulinrespons. Vi fann inga tecken på högre stressrespons förmedlad av det sympatiska nervsystemet hos för tidigt födda. Hos för tidigt födda kvinnor var noradrenalinresponsen efter stress lägre.

Slutsatser

För tidigt födda unga vuxna konditionstränar klart mindre och de har ohälsosammare kostvanor än individer födda efter fullgången graviditet. Dessa faktorer inverkar väsentligt på hälsa och välbefinnande, speciellt i denna högriskgrupp. Dessa resultat kan delvis förklara den förhöjda risken för insjuknande i kroniska sjukdomar hos för tidigt födda individer.

Något oväntat fann vi en lägre hypotalamus-hypofys-binjure-axel-respons efter stress i prematurgruppen. Det sympatiska nervsystemets stressrespons var likartade i båda grupperna, förutom den lägre noradrenalinresponsen hos för tidigt födda kvinnor. Resultaten förstärker tidigare tecken på att stressresponsen programmeras i livets tidiga skeden.

Sammanfattningsvis har denna studie utökat kunskap kring eventuella mekanismer bakom sambandet mellan för tidig födsel och sjukdomsrisker i vuxenåldern.



Nina Tolonen

Nefrologiska kliniken,
Invärtesmedicin, HUCS
Folkhälsans forskningscentrum
Forskningsprogrammet
för diabetes och obesitet,
Forskningsprogramenheten,
Helsingfors universitet

Disputation 23.1.2015
Helsingfors universitet

**Lipidprofilens betydelse för
mikro- och makrovaskulära
komplikationer hos
typ 1-diabetiker**

Bakgrund

Hjärt- och kärlsjukdomar är den vanligaste dödsorsaken bland typ 1-diabetiker, och den för tidiga dödligheten är särskilt hög hos patienter med diabetisk njursjukdom, nefropati. Diabetisk ögonsjukdom, retinopati, är den vanligaste orsaken till blindhet bland den arbetsföra befolkningen i västvärlden. Tidig identifiering och effektiv behandling av riskfaktorer har en avgörande betydelse för att minska förekomsten av följsjukdomar vid typ 1-diabetes.

Målsättning

Att undersöka sambandet mellan lipidprofiler och diabetisk nefropati, retinopati och kranskärslsjukdom (första hjärtinfarkten, ballongvidgning eller bypassoperation av hjärtats kranskärl) i en stor landsomfattande kohort av patienter med typ 1-diabetes.

Patienter och metoder

Denna avhandling är en del av den pågående FinnDiane-studien (Finnish Diabetic Nephropathy Study), som är en landsomfattande multicenterstudie med målsättningen att identifiera både genetiska och kliniska riskfaktorer för utvecklingen av följsjukdomar vid typ 1-diabetes. Studie I (N = 2 927) och III (N = 1 465) var tvärsnittsstudier. Vid uppföljningen verifierades progression av njursjukdom genom en granskning av alla tillgängliga patientjournaler (studie II, N = 2 304), och uppgifter om kranskärslsjukdom söktes i Finlands patient- och dödsorsaksregister (studie IV, N = 3 520).

Resultat

De rekommenderade lipidvärdena i internationella behandlingsöversikter uppfylldes dåligt, speciellt gällande målsättningen för LDL-kolesterolnivån. Förhöjda triglyceridvärden och apolipoprotein (Apo) B-nivåer var oberoende riskfaktorer för utveckling av begynnande njursjukdom (mikroalbuminuri) samt

progression till nefropati (makroalbuminuri). Förhöjda totalkolesterolkoncentrationer var en oberoende riskfaktor för progression till terminal njursvikt. Låga HDL- och HDL2-kolesterolnivåer var associerade med proliferativ diabetisk retinopati (PDR) och triglycerider samt triglycerid/HDL-kolesterolförhållandet med lindrig icke-proliferativ diabetisk retinopati (NPDR). Hos patienter med måttlig till svår NPDR eller PDR var korrelationerna mellan lipider och albuminutsöndring i urinen (AER) starka, men bland patienter utan retinopati kunde inga signifikanta korrelationer observeras. De starkaste lipidprediktorerna för insjuknande i kranskärslsjukdom hos typ 1-diabetiker var ApoB, triglycerider, icke-HDL-kolesterol, ApoB/ApoA1-kvoten samt triglycerid/HDL-kolesterolkvoten.

Slutsatser

En ofördelaktig lipidprofil var associerad med samtliga av de tre undersökta diabeteskomplikationerna, dvs. diabetisk nefropati, retinopati och kranskärslsjukdom. Förhöjda triglycerid- och ApoB-nivåer förutspådde både progression av njursjukdom och insjuknande i kranskärslsjukdom. Betydligt lägre koncentrationer av triglycerider än den för tillfället rekommenderade nivån (< 1,7 mmol/l) ökade risken för progression av njursjukdom och insjuknande i kranskärslsjukdom bland typ 1-diabetiker. När patienterna delades in i grupper på basen av kön, grad av njursjukdom eller glukoskontroll förutspådde inte total- och LDL-kolesterolnivåerna kranskärslsjukdom hos kvinnor, patienter med normalt AER eller patienter med HbA1c under 8,3 procent. Förhållandet mellan de aterogena och antiaterogena lipiderna var betydligt bättre prediktorer för kranskärslsjukdom hos dessa patienter. Behandlingsöversikter för typ 1-diabetiker bör eventuellt revideras för att den potentiellt ökade risken för kranskärslsjukdom ska upptäckas.

**Maarit Nevalainen**

Clinicum, Medicinska fakulteten
Avdelningen för allmänmedicin
och primärhälsövård

Disputation 12.12.2014
Helsingfors universitet

**Att växa till allmänläkare
– att tolerera osäkerhet
och möta risken för
medicinska misstag**

**Growing to be a general
practitioner: Tolerance of
uncertainty and facing the
risk of medical errors**

Målsättningen med min avhandling var att undersöka medicinstuderandes och hälsovårdscentralläkares känslor av osäkerhet, upplevelser av medicinska misstag, hur de klarar av dem och deras inställning till en karriär som allmänläkare.

Denna studie bestod av tre olika material och både kvalitativa och kvantitativa metoder har använts.

Studie I består av 22 studerandes inlärningsdagböcker och skrivelser om på förhand givna tema under deras första kliniska år. Studierna II och III baserar sig på svaren från en tvärsnittsundersökning för femte kursens studerande under deras huvudsakliga kurs i allmänmedicin. Studie IV analyserar svar från dels yngre, dels erfarna läkare på en elektronisk enkät.

Svaren från tredje och fjärde kursens studerande pekade på en utvecklingstrend baserad på deras upplevelser av osäkerhet och deras rädslor relaterade till misstag. Studerandena var oroad över sina professionella färdigheter och sin trovärdighet inför patienterna. Dessutom kände de sig förvirrade inför möjligheten att läkarvetenskapen kunde vara otillförlitlig, eftersom de upptäckte motsägelsefulla uppgifter i patientjournalerna. De var också rädda för att begå misstag. Men redan under det första kliniska studieåret började de känna sig mer självsäkra när de hanterade ansvar.

Studerande från femte kursen representerade tydligt två grupper utifrån hur de tolererade osäkerhet och hur rädda de var för att begå misstag. De som tolererade osäkerhet bättre var oftare män, och de hade arbetat en längre tid som

vikarierande läkare. Av dem som tolererade osäkerhet dåligt var 100 procent rädda för att göra misstag, medan 86 procent av dem som tolererade osäkerhet bättre var rädda. De som tolererade osäkerhet dåligt ansåg dock att arbetet som allmänläkare är för svårt och innebär för mycket ansvar. Den här gruppen verkade tolerera icke-medicinska problem lite bättre.

Ungefär tre fjärdedelar av studerande på femte kursen ansåg att arbete som allmänläkare är attraktivt, varierande och utmanande. Å andra sidan ansåg omkring två tredjedelar av dem att allmänläkares arbete är för stressigt. Majoriteten av studerandena ansåg att det viktigaste målet i en allmänläkares arbete är att sälla fram patienter med allvarliga sjukdomar och remittera dem till den specialiserade sjukvården.

I den fjärde studien tolererade 6 procent av de yngre läkarna och 1 procent av de erfarna läkarna osäkerhet dåligt. 70 procent av de yngre och 30 procent av de erfarna läkarna var rädda för att begå misstag. De yngre läkarna medgav oftare sina misstag än de erfarna läkarna, men de erfarna läkarna bad oftare sina patienter om ursäkt för sina misstag. De yngre läkarna använde i högre grad elektroniska databaser och konsulterade kollegerna på arbetsplatsen mer än de erfarna läkarna.

Förmågan att tolerera osäkerhet verkar utvecklas gradvis under de medicinska studierna och utvecklingen fortsätter också efter slutförda studier. Studerande är medvetna om risken att begå misstag och nästan alla är rädda för att begå misstag. Också erfarna läkare är i viss mån rädda för att begå misstag.

DISPUTATIONER



Rahul Raj

Neurokirurgiska kliniken, Hucs
Enheten för intensivvård, Hucs
Forskningsprogramenheten för
molekylär neurologi

Disputation 19.12.2014
Helsingfors universitet

Prognosmodeller för traumatisk hjärnskada

Traumatisk hjärnskada är den största orsaken till död och invaliditet hos den unga befolkningen och ett starkt växande problem hos den äldre befolkningen. Traumatisk hjärnskada anses vara den mest komplexa sjukdomen i vårt mest komplexa organ, vilket gjort det svårt att utveckla exakta prognosmodeller för de här patienterna. Avsaknaden av prognosmodeller för riskberäkning och patientklassificering har gjort att vården och behandlingen inte nämnvärt utvecklats de senaste decennierna.

I den här avhandlingen visar vi att prognosen hos patienter med traumatisk hjärnskada skiljer sig signifikant från övriga svårt sjuka och skadade patienter vårdade på intensivvårdsavdelning. Patienter med traumatisk hjärnskada är alltså en unik patientgrupp som kräver egna specifika prognosmodeller. För detta ändamål utvecklade vi flera nya prognosmodeller (t.ex. Helsinki CT score, IMPACT-APACHE II) som visade sig fungera betydligt bättre än tidigare modeller. Genom att använda de nya hjärnskadespecifika prognosmodellerna

kan vi bättre övervaka behandlingen och förbättra vår förståelse och behandlingen av patienter med traumatisk hjärnskada. Tillämpningen av prognosmodeller sträcker sig dock utöver vården av den enskilda patienten. Modellernas största potential ligger i att förbättra kvaliteten av framtida forskning och utveckla nya behandlingsstrategier.

Avhandlingen består av fem delpublikationer och undersöker tre intensivvårdsspecifika, en traumaspecifik och tre hjärnskadespecifika prognosmodeller. Modellerna testades på cirka 12 000 patienter med medelsvår till svår traumatisk hjärnskada vårdade på intensivvårdsavdelning under tidsperioden 2003–2012 i Finland och Tyskland. Ålder, medvetandegrad, smärtreaktion och pupillernas ljusreaktion var de faktorer som starkast bidrog till patienternas prognos, medan tillägg av fynd från datortomografi av huvudet endast marginellt bidrog till prognosen. Genom att tillämpa våra nya prognosmodeller på andra patientmaterial kan man ytterligare bekräfta modellernas tillförlitlighet.

DISPUTATIONER



Robert Boldt

Brain Research Unit, O.V. Lounasmaa
Laboratory, Aalto-universitetet
Biomedicinska institutionen/Fysio-
logi, Helsingfors universitet

Disputation 11.12.2014
Helsingfors universitet

Anatomiska och funktionella hjärn- nätverk hos seende och synskadade

Hörseln är möjligen vårt viktigaste sinne. Med hjälp av hörseln kan vi bl.a. undvika faror och enkelt skilja tal från oljud. I den första delen av avhandlingen fick försökspersonerna lyssna till en radiopjäas medan de undergick funktionell magnetresonanstomografi. Vi fann två olika hjärnnätverk som

behandlade pjäsen. Det ena reagerade på både tal och andra ljud, medan det andra registrerade enbart tal.

Synskadade klarar sig väl i vardagslivet och detta anses vara ett bevis för att hjärnan har förmåga att anpassa sig till begränsningar i sin normala funktion. I den andra delen av avhandlingen jämfördes personer som var synskadade sedan barndom med seende. Föga överraskande framgick det att seende reagerade starkare på tal med den vänstra hjärnhalvan. Intressantare var däremot att tidigt synskadade reagerade lika starkt med båda hjärnhalvorna på tal.

Hos blinda behandlas naturligtvis inte synintryck i syncortex. Med funktionell magnetresonanstomografi kan man undersöka adaptationsmekanismerna i synskadade personers hjärnor. I den tredje delen av avhandlingen påvisades det att synskadade hade

större individuella skillnader i tal- och hörselcortex. Syncortex hade däremot större individuella skillnader hos seende. Det kan tyda på att de ökade individuella skillnaderna speglar hjärnans adaptationsmekanismer.

En orsak till våra bristfälliga kunskaper om frontallobens sammansättning kan ligga i frontallobens stora individuella variationer. Vätskediffusions-MR kan påvisa anatomiska nervbanor på individuell nivå. I den fjärde delen av avhandlingen utvärderades anatomiska nervbanor på individnivå. Sedan användes transkranieell magnetstimulering för att aktivera utvalda nervbanor mellan frontalloben och känselcortex medan vi observerade försökspersonernas förmåga att särskilja antalet känselstötter. Försökspersoner kunde inte urskilja antalet känselstötter om ett visst område av frontalloben stimulerades.

J.W. Runebergs pris 2015

J.W. Runebergs pris utdelades på Finska Läkaresällskapets årsmöte till ledamoten Jorma Keski-Oja, som är professor i cancerbiologi vid Helsingfors universitet.

Jorma Keski-Oja föddes i dåvarande Gamlakarleby. Han studerade medicin vid Helsingfors universitet, blev medicine kandidat 1971, medicine licentiat 1973 och disputerade 1977 med en avhandling om fibronektin, ett viktigt protein i den extracellulära vävnaden. Hans handledare var Antti Vaheri och undertecknad hade möjligheten att verka som sakkunnig. Jorma blev docent i cellbiologi 1980 och i hud- och könssjukdomar 1995. Han meriterade sig alltså både inom grundforskning och inom klinisk medicin. Han skötte både biträdande professurer och professurer i hud- och könssjukdomar vid Helsingfors universitet på 1990-talet, men 1998 blev han professor i cellbiologi och 1999 i cancerbiologi. Vi har således att göra med en synnerligen mångsidig forskare. Han har haft flera förtroendeuppdrag inom medicinska organisationer och är medlem både i Suomalainen Tiedeseuran och i Finska Vetenskaps-Societeten.

Jorma Keski-Oja har publicerat över 160 originalpublikationer och ett stort antal översiktsartiklar. Hans arbeten har citerats över 15 000 gånger och hans Hirsch-index är 63. Han har skrivit 45 artiklar som är citerade fler än 100 gånger.

Hans tidiga forskning behandlade bindväv och dess molekyler samt förändringar vid malign transformation. Han var postdoktoral forskare vid NIH i George Todaros grupp 1978-1980 och då inriktade sig hans forskning alltmera mot tillväxtfaktorer. Åren 1985-1987 var han "visiting associate professor" vid Vanderbilt University, där han forskade tillsammans med Harold Moses vid samma institution som Nobelpristagaren Stanley Cohen, som upptäckte den första tillväxtfaktorn "nerve growth factor" eller NGF. Nu fokuserade Keski-Oja sin forskning mot TGF- β , en synnerligen viktig molekyl, som fått stor betydelse för vår förståelse av malign transformation. Men TGF- β är aktiv vid flera olika medicinska tillstånd. Ett viktigt fynd var att TGF- β förekommer i en latent form som kräver aktivering för att verka. Inhibitorn för plasminogen-aktivatorn regleras bl.a. av TGF- β . Ett av hans viktigaste fynd var upptäckten av "Latent transforming growth factor β -1 binding protein" eller LTBP-molekylerna. Dessa molekyler binder TGF- β t.ex. till endotelceller och hindrar att det lösliga proteinet utsöndras av misstag. Interaktionen mellan TGF- β och LTBP-molekyler har han sedan karakteriserat i detalj. Han har också gjort stora insatser inom regleringen av proteolys, som ofta är ökad vid cancer. Utmärkande för Jorma Keski-Oja är att han under sina fyrtio år som forskare har hållit sig



Jorma Keski-Oja

inom bindvävsområdet och i detalj utrett bindvävens betydelse vid regleringen av cellers tillväxt. Endast långsiktig forskning leder till viktiga resultat.

Förutom sin omfattande insats inom forskningen har Jorma Keski-Oja handlett ett stort antal verkligen framstående elever. Flera av dem verkar nu utomlands och många är professorer. Bland hans elever märks Marikki Laiho, Katri Koli, Jouko Lohi, Jussi Taipale, Kaisa Lehti och Sara Wickström.

Carl G. Gahmberg

STYRELSENS PRIS



Maria Jansson

**Apoptos av endotelceller
som orsak till hyperpermeabilitets-
störningen vid ovariellt hyper-
stimuleringsyndrom**

Styrelsens pris för bästa examens-
arbete på svenska delades ut till ML
Maria Jansson på Finska Läkaresäll-
skapets årsmöte.

Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) är den allvarligaste komplikationen som kan drabba kvinnor i samband med provrörsbefruktning. Sjukdomsbilden kan variera från allt mellan lätt magont och svullen buk till potentiellt fatala tromboembolier. Syndromet karakteriseras av hyperpermeabilitet av blodkärlen och därigenom hemokoncentration samt stora vätskeansamlingar i kroppens tredje rum. Mekanismerna bakom hyperpermeabilitetsstörningen är till stora delar fortfarande outredda, även om till exempel vaskulär endotelcellstillväxtfaktor (VEGF) och dess inverkan på endotelcellernas täta fogar tros vara en möjlig komponent.

Målet med de fördjupade studierna var att utreda ett möjligt samband mellan apoptos av endotelceller och hyperpermeabilitetsstörningen vid OHSS. Endotelcellsapoptos har visat sig höra samman med ökad vaskulär permeabilitet vid till exempel hemorragisk chock och preeklampsi, men dess eventuella roll vid OHSS har aldrig utretts.

I studien undersöktes det om serum från kvinnor med kraftiga OHSS-symtom inducerade endotelcellsapoptos i högre grad än serum taget från motsvarande kvinnor vid en efterkontroll, alternativt serum från friska kontroller. Till OHSS-gruppen valdes serum från nio kvinnor som utvecklat åtminstone medelsvår OHSS vid fertilitetsbehandlingen och till

kontrollgruppen serum från fem kvinnor som trots förhöjda riskfaktorer genomgick behandlingen utan komplikationer. Apoptosen testades dels med en färdig apoptosatts, som mätte kaspasaktiviteten vid celldöd, dels med DAPI-färgning. Med hjälp av apoptosattsens kunde det klart påvisas att apoptosen var högre i OHSS-proverna än i såväl efterkontrollerna som den friska kontrollgruppen. Även i DAPI-färgningen framkom högre apoptos bland OHSS-proverna än hos efterkontrollerna. Däremot kunde någon statistiskt signifikant skillnad inte uppvisas mellan OHSS-proverna och de friska kontrollerna. Också laboratorievärden hos OHSS-patienterna och kontrollgruppen analyserades, men någon korrelation mellan förhöjd apoptos och avvikande laboratorievärden hittades inte.

En kaspasinducerad apoptos av endotelceller är enligt denna studie möjlig som bidragande orsak till hyperpermeabilitetsstörningen vid OHSS. Fokus inom forskningen bakom patogenesen av OHSS har i dagsläget legat på att utreda inverkan av till exempel VEGF, men även endotelcellsapotos kunde alltså vara ett intressant kapitel, särskilt med tanke på dess roll i övriga sjukdomar där motsvarande hyperpermeabilitetsstörningar förekommer.

De fördjupade studierna gjordes vid Kvinnokliniken, HUCS, och handledare var MD Hanna Savolainen-Peltonen och docent Tomi Mikkola.

IN MEMORIAM



Yrjö T. Konttinen
28.9.1952–10.12.2014

Professorn i inre medicin vid Helsingfors universitet Yrjö T. Konttinen avled den 10 december 2014 i sviterna av en plötslig sjukdomsattack. Han rycktes bort mitt i sin gärning endast 62 år gammal.

Yrjö Konttinen föddes i Helsingfors i en läkarfamilj. Han tog studenten vid Helsingin normaaliylseo 1971 och blev medicine licentiat 1977 vid både Helsingfors och Uppsala universitet. Han specialiserade sig i inre medicin och reumatologi vid det som kom att bli hans intellektuella hem, IV medicinska kliniken vid Unionsgatan 38 i Helsingfors. Han doktorerade 1981 med en avhandling om immunkompetenta celler vid reumatiska sjukdomar och utnämndes till docent i inre medicin 1986. Åren 1982–1984 vistades han som postdoktoral forskare vid University of California och 1989–1991 som gästforskare vid New York University Medical School. Senare följde perioder som gästprofessor i Kanada och Frankrike.

Åren 1999–2003 verkade Yrjö Konttinen som svenskspråkig professor i oral medicin vid Helsingfors universitet. År 2003 utnämndes han till den svenskspråkiga professuren i inre medicin och till överläkare vid kliniken för allmän invärtesmedicin vid Helsingfors universitetscentralsjukhus. Han anlitades sedan 2000 som forskningskonsult vid Invalidstiftelsens ortopediska sjukhus Orton och var från och med 2007 biträdande chef för det nationella doktorsprogrammet för rörelseorganens sjukdomar och biomaterial.

Professor Konttinen blev en internationellt erkänd auktoritet inom områdena

reumatologi, inflammationsforskning, ledimplantat och biomaterial. Hans forskarintresse spirade redan under studietiden och fick näring i den gynnsamma vetenskapliga miljö som hade skapats på IV medicinska kliniken under ledning av Yrjös lärare och mentor professor Otto Wegelius. På Biomedicum i Helsingfors byggde Yrjö med tiden upp en internationell och multidisciplinär spetsforskningsgrupp och en omfattande expertis i fråga om biomaterial och biokompatibilitet, cellkulturer, histologi och immunhistologi samt epidemiologi. Hans publikationslista omfattar mer än 700 vetenskapliga arbeten och han har handlett 45 doktorander, en beundransvärd gärning den akademiska återväxten till fromma.

Bland Yrjös senaste arbeten märks de som gör gällande att artros skulle vara en autoinflammatorisk sjukdom. Detta baserar sig på upptäckten att alarminer, d.v.s. denaturerade och lösliga komponenter i brosket, aktiverar Toll-liknande receptorer, vilket i sin tur kan ge upphov till ett inflammatoriskt tillstånd. Ända sedan doktorsavhandlingen var Sjögrens syndrom föremål för Yrjös speciella intresse. Nyligen kunde Yrjös grupp visa att patienter med Sjögrens syndrom har onormalt låga halter av histamin 4-receptor och ett avvikande dihydrotestosteronsvar. I samband med östrogenbristen hos dessa ofta postmenopausala kvinnor ökar apoptosbenägenheten hos de tubuloacinära cellerna i spottkörtlarna, vilket i sin tur leder till muntorrhet. När det gäller reumatoid artrit identifierade och undersökte Yrjö effekterna av de nyligen upptäckta immunologiskt aktiva cytokinerna A-F inom interleukin-17-gruppen. Han studerade deras inverkan på polariseringen och aktiveringen av makrofager med påföljande cytokinsyntes och uppreglering av inflammationsprocessen i ledhinnan. Resultaten har lett till fördjupade insikter i sjukdomsmekanismerna vid reumatoid artrit. Tack vare att Yrjö var engagerad som forskningskonsult på Orton föll det sig naturligt för honom att ge sig in på studier av biomaterial, implantat och ledproteser. Protoser av olika typ ger upphov till ett relativt likartat immunsvar som innebär ökad produktion av bl.a. substanserna bFGF, PDGF, IGF-I och VEGF. Tillsammans gynnar dessa benformationen, vilket leder till stabilisering av protesen. Yrjö visade att den teori som går ut på att nedsatt cytokinsvar är orsaken till lossningen av ledproteser är felaktig. Lossningsprocessen är sannolikt så multifaktoriell att den inte kan förklaras av enbart imbalans i cytokinproduktionen.

För sina förtjänster inom reumatologisk forskning belönades Yrjö Konttinen med flera pris av vilka de mest uppmärksammade är Otto Wegelius-priset av Finska Läkaresällskapet 2000 och Medcare-stiftelsens forskarpris 2011.

Som innehavare av den svenskspråkiga professuren i inre medicin var Yrjö Konttinen med sitt konstruktiva synsätt en av de bärande krafterna inom den medicinska grundutbildningen på svenska. För sin egen undervisning gick han in med samma ambition och grundlighet som var utmärkande för hans insatser inom vetenskapen.

Yrjö Konttinen anlitades flitigt som föreläsare samt som opponent och sakkunnig för doktorsavhandlingar både i Finland och utomlands. Han delade med sig av sin expertis till många internationella vetenskapliga tidskrifter. År 2011 invaldes han som ledamot av Finska Vetenskaps-Societeten. Åren 2001–2003 var han ordförande för Reumatologföreningen i Finland. Han anlitades som medicinsk expert av Reumaförbundet i Finland, på vars kurser han höll talrika föreläsningar för reumatiker och för allmänheten. Genom de många patientbroschyrer Yrjö författade har han väsentligt bidragit till att öka kännedomen om reumatiska sjukdomar också utanför de medicinska kretsarna.

Yrjö deltog flitigt i Finska Läkaresälls-kapets månadsmöten och andra evenemang. Så sent som i november 2014 höll han ett uppskattat föredrag om biomaterial och mekanismer vid ledprotesavlossning, områden där hans forskning har nått världsrykte.

Upptäckarglädje, nyfikenhet, flit och inspiration var honnörsorden i Yrjös professionella liv. Han var lycklig över förmånen att få arbeta med aldrig sinande vetenskapliga frågeställningar i en dynamisk miljö. Han var en hjälpsam och generös natur som brydde sig om sina elever och kolleger.

Yrjös närmaste är hans hustru Margaretha, också hon läkare, deras dotter Liisa, provisor och tandläkarstuderande, och sonen Lars, läkare i tredje led. I sin fulltecknade almanacka hade Yrjö ändå rum för familjen och för de tre barnbarnen. I allt som Yrjö företog sig engagerade han sig helt och fullt. När han en gång hade bestämt sig för att segra i löptävlingen Läkartian gick han så målmedvetet in för det att han lyckades vid första försöket.

Dan Nordström
Tom Pettersson
Peter Maury
Claes Friman

IN MEMORIAM



Anna-Lisa Söderholm 22.8.1941–30.12.2014

Professor Anna-Lisa Söderholm, f. Stenström, avled i Helsingfors den 30 december 2014 i sviterna av en plötslig hjärnblödning en vecka tidigare. Hon var 73 år, född i Stockholm den 22 augusti 1941. Sin livsgärning gjorde hon dock i Finland.

Anna-Lisa hittade tidigt sin livspartner i sin ungdomskärlek diplomekonomen Harry Söderholm och bröllopet ägde rum redan 1961.

Anna-Lisa tog studenten vid Läroverket för gossar och flickor i Helsingfors 1959 och blev odontologie licentiat vid Helsingfors universitet 1964.

Som praktiserande tandläkare blev Anna-Lisa redan tidigt intresserad av speciellt kirurgi. Hennes ambitioner begränsade sig inte bara till den tandkirurgi hon som tandläkare kunde utföra, utan hon ville även utöka sina färdigheter till en mer omfattande, sjukhusbaserad kirurgi. Hon insåg dock att detta innebar fortsatta grundstudier. Sålunda avlade hon även en medicinsk grundexamen och blev medicine licentiat år 1985. Omedelbart efter detta påbörjade hon sin specialistläkarutbildning inom käkkirurgi på Kirurgiska sjukhuset i Helsingfors. Under hela den femåriga specialistutbildningen bedrev hon idogt forskning om bl.a. muncancer och speciellt de cancerformer som kräver omfattande kirurgiska ingrepp i underkäken, nämligen mandibulär cancer. Anna-Lisas doktorsavhandling ”Bone resection in the treatment of cancer

of the mandibular region”, som handlade om rekonstruktion av käkdefekter, röntte omedelbart stor uppmärksamhet i internationella vetenskapliga kretsar. Av extra stor betydelse blev hennes banbrytande arbeten om möjligheten att utnyttja s.k. rekonstruktionsplattor samt integrering av titanskruvar i ansiktsskelettet efter operativ cancerbehandling. Även rehabilitering av cancerpatienter efter kirurgiska och onkologiska behandlingar stod henne varmt om hjärtat.

Anna-Lisa var en av initiativtagarna till den multiprofessionella verksamhetsmodellen för muncancerpatienter som än i denna dag med framgång tillämpas på Kirurgiska sjukhuset. Ett stort antal cancerpatienter uppskattade storligen hennes outtröttliga arbete visavi rehabilitering av tal-, tugg- och sväljningsförmåga efter omfattande operativa ingrepp och strålbehandling.

Som avdelningsöverläkare vid HUCS/HNS klinik för mun och käksjukdomar åren 1996–2005 hade Anna-Lisa även stort behandlingsansvar för patienter med svåra traumatiska käk- och ansiktsskador. I detta sammanhang kom Anna-Lisa i kontakt med kvinnor som utsatts för våldshandlingar. Detta väckte hennes intresse för att hjälpa dem och resolut som hon var ordnade hon ett seminarium som fyllde auditoriet i Riksdagshuset med inbjudna personer, som på ett eller annat sätt i sitt arbete kunde tänkas komma i kontakt med misshandlade kvinnor. Föreläsare inbjöds från bl.a. Sverige, där man på 1990-talet hade kommit längre och hade större insikter i dessa frågor.

Eftersom en stor del av patienterna fick och fortfarande i denna dag får sina skador genom våldshandlingar utnyttjade social- och hälsovårdsministeriet Anna-Lisa Söderholms sakkunskap. Hon verkade som expert inom sitt område inom flera av ministeriet tillsatta kommittéer. Av dem kan här nämnas våldssektionen inom delegationen för jämställdhetsärenden och en projektarbetsgrupp som arbetade med våld mot kvinnor. Tillsammans med Sirkka Perttu skrev hon boken ”Väkivaltaa kokeneiden auttaminen, opas ammattihenkilöstölle”. En annan publikation hette ”Väld i nära relationer, dess följder, vård, omhändertagande och prevention”.

Anna-Lisa Söderholm var medlem av den etiska kommittén inom det kirurgiska verksamhetsområdet på HNS 2000–

2005. Hon var också ordförande för den utvecklings- och koordinationskommitté som ansvarade för krisarbete vid Tölö sjukhus ända till sin pensionering 2005. Anna-Lisas insatser inom käkkirurgin belönades bl.a. med ett hedersmedlemskap i den finska föreningen för oral och maxillofacial kirurgi 2006. Föregående år blev hon av republikens president förlänad hederstiteln professor.

Anna-Lisa var ytterst aktiv även inom föreningslivet. Hon deltog i ett flertal evenemang som arrangerats av FLS, men hon var inte funktionär och innehade inga styrelseposter inom Sällskapet. Inom Odontologiska Samfundet i Finland innehade hon emellertid många olika poster för att sedan vara dess ordförande 1986–1988. Hon tilldelades OSF:s förtjänststecken, Pehr Gaddss pris och Per von Bonsdorffs medalj i silver. Hedersmedlem blev hon år 2007. Också inom Finlands Tandläkarförbund var Anna-Lisa Söderholm verksam i många sammanhang, t.ex. som styrelsemedlem 1982–2004. Hon fick Tandläkarförbundets förtjänststecken i silver 1994. Det Anna-Lisa åtog sig, det skötte hon väl.

Anna-Lisa och hennes man Harry Söderholm var noga med att komma ihåg sina vänner. Många är de gånger vi fick njuta av glad samvaro i olika sammanhang då födelsedagar och jubileer firades.

Äktenskapet med Harry Söderholm välsignades med två barn, Fredrik och Sonja. Barnen och barnbarnen bildade trots allt stammen i familjens liv. Familjens gemensamma intresse var skärgårdslivet, och sommarstugan i Nagu var mycket viktig för dem alla.

Christian Lindqvist
Ilse Stenholm
Clas-Henrik Bengs

Kolleger och vänner

Finska Läkaresällskapets årsberättelse för 2014

Given på Sällskapets årsmöte den 30 januari 2015 av sekreteraren Ulla Wiklund.

Finska Läkaresällskapets 179:e verksamhetsår har avslutats.

Antalet medlemmar i Sällskapet i slutet av året var 1054, av dessa var 15 inhemska hedersledamöter, 1009 ordinarie ledamöter, 10 inhemska kallade ledamöter, 2 utländska hedersledamöter samt 18 utländska kallade ledamöter.

Följande 35 personer har invalts till ledamöter av Sällskapet under år 2014:

Johanna Arola, Robin Bergroth, Kajsa Björkman, Maaret Castrén, Isabella Cedercreutz, Marja-Liisa Eloranta, Sofia Eriksson, Daniela Gotthardt, Petra Grahn, Charlotta Gustafsson, Liisa Hakaste, Annina Haverinen, Oskari Heikinheimo, Otto Helve, Kristiina Hersio, Anna Höckerstedt, Matilda Juusola, Karin Kullberg, Anna Kärki, Nina Mars, Natalia Martamo, Minna Mutka, Katarina Mårtensson, Anna Nissfolk, Laura Olkkonen, Elmo Saarentaus, Andreas Saloranta, John Shaw, Dan Sucksdorff, Sofia Takolander, Bo Tjellström, Heli Tolppanen, Magnus Tötterman, Mats Victorzon och Hanna Wilkman.

Följande medlemmar har avlidit under året: Sällskapets hedersledamöter Bror-Axel Lamberg och Filip Pettersson samt de ordinarie medlemmarna Herman Adlercreutz, Nils Colliander, Pirkko Eklund, Alf Forsén, Gisela Gästrin, Yrjö Kontinen, Gustaf Lilius, Mårten Näsman, Alexander Pingoud, Anna-Lisa Söderholm, Thomas Tallberg, Georg von Hellens och Peggy Österberg.

Styrelsen har under år 2014 haft följande sammansättning: Ordförande Marianne Gripenberg-Gahmberg, vice ordförande Tom Pettersson, sekreterare Ulla Wiklund, skattmästare Björn Eklund, ledamöter Lauri Elonen, Johanna Mandelin, Markus Skrifvars och Viveca Söderström-Anttila. Styrelsen har sammanträtt nio gånger. Thorax ordförande Daniela Gotthardt har representerat Thorax på styrelsemötena.

Pris- och stipendienämnden har arbetat under ordförandeskap av Carl G. Gahmberg med Vineta Fellman, Ilmo

Leivo, Dan Nordström och Carina Wallgren-Pettersson som medlemmar.

Revisorer för 2014 års verksamhet är Rabbe Nevalainen, CGR och Paul Grönroos.

Redaktionen för Finska Läkaresällskapets Handlingar har bestått av: huvudredaktör Christer Holmberg, samt redaktörerna Minna Kylmälä, Oliver Michelsson, Patrik Schroeder, Hannah Söderholm, Viveca Söderström-Anttila och Pia Österlund.

Finska Läkaresällskapets Handlingar har under året utkommit med två temainummer.

Sällskapet har i ledningsgruppen för Läkardagarna 2015 representerats av Johanna Mandelin och Ulla Wiklund och i Vetenskapliga samfundens delegation av Krister Höckerstedt. Sällskapet har varit representerat i Pro Medicos styrelse av Ulla Wiklund. Viveca Söderström-Anttila har representerat Sällskapet i Institutet för hälsa och välfärds program "Patientsäkerhet genom kunskap och färdighet".

Susanne Ekblom-Kullberg har varit Sällskapets kontaktperson beträffande översättningen av patientversioner av Duodecims God medicin praxis. Översättningarna har finansierats av Sällskapet. Under år 2014 har 7 patientversioner översatts.

Olof Lindfors har varit bibliotekarie för Sällskapet. Övriga medlemmar i bibliotekskommittén har varit Ulf Göran Ahlfors, Ralph Gräsbeck och Eric Ivar Wallgren.

Programkommittén har bestått av Sällskapets ordförande Marianne Gripenberg-Gahmberg, vice ordförande Tom Pettersson, sekreterare Ulla Wiklund samt Marit Granér, Paul Grönroos, Emma Högnäs, Minna Kylmälä, Christoffer Lankinen, Carola Saloranta och Kaj Tallroth.

Klubbmästarens åligganden har skötts av Lauri Elonen.

Sällskapets kansli har skötts av Gerd Haglund.

Under år 2014 har Sällskapet samlats till åtta möten, varav fyra under våren och fyra på hösten. Mötena har hållits

på Ständerhuset, Borgå sjukhus och i Annexet på Johannesbergsvägen 8.

På Sällskapets årsmöte den 31 januari 2014 utdelades Maaliskuun 19 päivän 1916 rahastos pris till Markus Mäkinen för boken "Patologia" och styrelsens pris till Marie Lundberg. Årsmötets supé avnjöts på Börsklubbens restaurang.

Till Sällskapets pris- och stipendienämnd hade inlämnats 104 ansökningar om forskningsunderstöd för år 2014. Sammanlagt 1 060 080 euro utbetalades och fördelades på 77 stipendiemottagare. Därtill har Sällskapets styrelse under år 2014 beviljat 18 resestipendier på sammanlagt 14 251 euro ur Anita Frisks fond.

Under året har Sällskapets verksamhetsfond understötts genom inköp av 198 gratulations- och kondoleansadresser.

Vid de interna mötena har Sällskapets medlemmar åhört 17 vetenskapliga föredrag. Av föredragshållarna var 14 medlemmar av Sällskapet och 3 inbjudna föredragshållare. Antalet åhörare har i medeltal varit 45 personer per möte. Efter mötena har man samlats till gemensamma supéer, varav en tillsammans med Odontologiska Samfundet och en med Medicinarklubben Thorax.

I maj arrangerade Kaj Tallroth en ultraljudskurs för 20 kandidater. Kursen var mycket uppskattad.

Trädgårdsfesten den 7 juni samlade ca 60 deltagare i olika åldrar. Sånggruppen Raka bananer skötte musikunderhållningen.

Sällskapets traditionella kräftskiva för ledamöterna avec arrangerades i Annexet fredagen den 5 september. Kräftskivan samlade ca 75 deltagare. Orkestern Jösta skötte underhållningen.

Höstutflykten den 29 september gick till konstnärsvillorna vid Tusby träsk, 30 personer deltog i utflykten.

Både på våren och hösten arrangerades klubbkvällar för Sällskapets medlemmar. I maj besöktes Finlands naturcentrum Haltia i Noux. I oktober höll Sakari Reitamo ett mycket intressant föredrag om Antarktis djur och natur.

Ulla Wiklund, sekreterare

Skattmästarens berättelse för verksamhetsåret 1.1–31.12.2014

År 2014 var igen ett år då Finlands ekonomi och den finska börsen gick i otakt. Recessionen fortsatte. Börsåret var dock trots sin volatilitet tillfredställande, OMXH steg med 5,7% (7337–7850). Ränteläget var fortfarande historiskt lågt och deflation hotade. Därtill präglades marknaden av Rysslands politiska agerande i Ukraina.

Sällskapet

Publikationsverksamhet

Utgifter

Under året utkom två nummer av Handlingarna. Kostnaderna för redaktionellt arbete, tryckning och distribution uppgick till **32 002** (33 292).

Intäkter

Intäkterna var **4 900** (2 500).

Administration

Utgifter

Kostnaderna för styrelsen och mötesverksamheten inklusive traktering uppgick till **23 827** (20 517).

Lönekostnaderna var **40 997** (41 143) och övriga kanslikostnader **49 518** (44 113).

Kostnader för städning av Villan och Annexet **8 090** (8 127).

Kostnaderna uppgick således sammanlagt till **122 432** (113 900).

Intäkter

Medlemsavgifterna för år 2014 har varit 65 € för medlemmar bosatta i Nyland, 50 € för övriga samt en frivillig avgift om 20 € för pensionärer.

Medlemsavgifterna inbringade **35 427** (38 209).

Bidraget från fonderna uppgick till **88 000** (83 000) och bidraget från Janssons fond uppgick till **36 000** (36 000).

Räkenskapsårets underskott: 3 739 (16 313).

Fastighetsbolaget Johannesbergsvägen 8

Styrelsen för fastighetsbolaget har bestått av ordförande Björn Eklund, samt medlemmar Ulla Wiklund och Thorax representant Richard Lundell. Under verksamhetsperioden har styrelsen sammanträtt två gånger. Revisor har varit CGR Rabbe Nevalainen med suppleant från AltumAudit Ab. Fred Packalén från Freddis Ab har varit disponent och Seppo Pakkala fastighetsskötare. Bolagsstämman för perioden 1.7.2013–30.6.2014 hölls 17.11.2014. Med ett vederlag på 17 €/m² för Villan och gårdshuset samt 6 €/m² för Annexet nåddes ett resultat på **-325 €** (-2 560 €).

Övre delen av Villans entrégavel har målats och Annexets fasadplåt har förnyats.

Fonderna

Förvaltningen av de fria fonderna har skötts av Nordea Private Wealth Management under överinseende av det Ekonomiska rådet (ER). Rådets sammansättning har bestått av VH Magnus Savander, EM Anders Svartbäck och EM Dag Wallgren samt bankens representant VH, EM Stefan von Knorring. Sällskapets representanter var Marianne Gripenberg-Gahmberg, Kaj Tallroth och Björn Eklund (ordf.). ER sammanträdde under året 4 gånger.

Fondernas portfölj hade 31.12.2014 ett marknadsvärde på **79 309 603** (75 318 732) en ökning på 5,2 % (17,0 %).

Nämndvärda nyinvesteringar har inte gjorts.

Utgifter för fondernas ordinarie verksamhet

Personalkostnader **3 300** (2 800), stipendier **1 046 430** (1 146 341), kansli, förvaltning samt övriga kostnader **120 515** (102 069).

Utgifter för placeringsverksamheten, som omfattar förvaltningskostnader, kostnader för fastighetsskötsel, nedskrivningar och försäljningsförluster av värdepapper och kursförluster var sammanlagt **1 344 922** (482 699).

Intäkter

Adresser och donationer inbringade **9 325** (15 998).

Intäkterna från placeringsverksamheten, som omfattar räntor, dividender, hyror, försäljningsvinster av värdepapper, vinstandelar och kursvinster var sammanlagt **4 328 649** (5 367 417).

Över/underskott av placeringsverksamheten: 2 983 727 (4 884 717).

Villan

Hysesintäkterna för Villan uppgick till **31 675** (34 395).

Utgifterna omfattande bl.a. hyresvederlag, reparationer och gårdsunderhåll var **91 702** (96 888).

Annexet

Hysesintäkterna för Annexet uppgick till **17 100** (15 910).

Utgifterna för Annexet uppgick till **22 492** (22 985).

Verksamhetsperiodens resultat: 1 757 385 (3 579 846).

Summorna är avrundade till jämna €. Siffrorna för föregående verksamhetsperiod anges inom parentes.

Helsingfors, den 5 mars 2015

Björn Eklund, skattmästare

Bibliotekskommitténs berättelse för år 2014

Under år 2014 har bibliotekskommittén sammanträtt till 7 arbetsmöten. Det under år 2013 sammanställda registret över de antika böckerna har sedan sommaren 2014 varit tillgängligt på Sällskapets hemsidor. Registret är upplagt enligt författare, tema och språk. Titelbladen och i vissa fall sidor av speciellt intresse är skannade: Det faktum, att det arbetsdryga primära katalogiseringsarbetet blivit slutfört, förklarar det låga antalet möten under år 2014. En del böcker har i korthet recenserats och dessa recensioner ingår i registret.

Bibliotekskommittén avser att fortsätta recensionsarbetet och kommer också i mån av behov att företaga sådana justeringar av registret, som kan visa sig nödvändiga.

Finska Läkaresällskapets Handlingar har under år 2014 skickats till 23 olika bibliotek och institutioner i utlandet. I utbyte har erhållits tidskrifter, som i huvudsak uppbevaras i Biblioteket för hälsovetenskaper i Mejlans.

Till slut vill Bibliotekskommittén tacka Sällskapets kanslisekreterare Gerd Haglund, som tålmodigt bistått kommittén på många sätt och alldeles speciellt som webmaster.

Helsingfors, den 20 januari 2015

Ulf Göran Ahlfors
Ralph Gräsbeck
Olof Lindfors (bibliotekarie)
Eric Ivar Wallgren

Finska Läkaresällskapets forskningsstipendier 2015

FORSKARE SOM EJ DOKTORERAT

ML Tom Asklöf 5.000

Arbetsförmåga och utgifter relaterade till ryggbesvär i Finland 1990–2010.

ML Robert Boldt 3.300

Funktionella och anatomiska hjärn-
nätverk.

ML Annina Haverinen 5.000

Syntetiskt och naturligt östrogen i
kombinerade preventivpiller – verkan
på insulinkänslighet, inflammationsmar-
körer, blodets koagulationssystem och
livmoderslemhinnan (SYLVI-studien).

ML Kethe Hermunen 11.000

Tumörmarkörer för bedömning av
behandlingsrespons och prognos vid
kolorektal cancer.

ML Nina Kaseva 9.000

Inverkan av moderns graviditetsdiabetes
och övervikt – kardiovaskulära riskfak-
torer hos barnet i vuxen ålder.

ML Alireza Raissadati 11.000

Överlevnadsprognos, morbiditet och
mortalitet bland barn som blivit opere-
rade för kongenitala hjärtfel i Finland.

MK Rahul Raj 12.000

Prognos efter traumatisk hjärnskada.

ML Leena-Maija Soveri 5.000

Nya behandlingar vid tarmcancer- med
betoning på livskvalitet, prognostiska
och prediktiva faktorer.

ML Agnes Stenius-Ayoade 11.000

HIPAVA – Finländska bostadslösa –
morbiditet, mortalitet samt servicean-
vändning.

ML Dan Sucksdorff 5.000

A study of parental psychiatric and
neurologic disorders related to bipolar
disorder in the offspring.

ML Pauli Vähämurto 5.000

Spridning av extranodala lymfom till det
centrala nervsystemet och biologiska
prognostiska faktorer.

SUMMA 82 300

YNGRE FORSKARE, SOM DOKTORERAT (för högst 7 år sedan)

MD Erik Sebastian Forsblom 13.500

Staphylococcus aureus bakteremi.
Moderna biomarkörer för sjukdomens
progression och prognos.

Docent Daniel Gordin 5.000

Subkliniska riskfaktorer för hjärncir-
kulationsstörningar hos patienter med
typ 1- diabetes: En longitudinell upp-
följningsstudie.

MD Susann Karlberg 6.000

Mulibrey nanism – undersökning av
endokrinopatierna, leversjukdomen och
åldrandet.

ML Minna Kylmälä 6.000

Diagnostik av begynnande diabetes-kar-
diomyopati med hjärtultraljud. En sub-
studie till FinnDiane – IDEAL studien.
Identifiering av tidiga patogenetiska
mekanismer för sena komplikationer
vid diabetes.

MD Johan Lassus 9.000

Acute kidney injury in cardiogenic
shock. Study on the incidence, pre-
dictors and prognosis of different
definitions using functional and injury
markers -The Card-Shock Study.

MD Marie Lundberg 700

BMI-1 expression and prognosis in head
and neck squamous cell carcinoma.

MD Fredrik Åberg 10.000

Prognostiska faktorer för långtidsmorbi-
ditet och -mortalitet efter levertransplan-
tationer.

SUMMA 50 200

FORSKARE SOM DOKTORERAT

Prof. Leif C. Andersson 20.000

Antizyme inhibitor-2 (AZIN2) vid inva-
sion och metastasering av cancer.

Prof. Sture Andersson 20.000

D-vitamin intervention i spädbarnsål-
dern.

Docent Nils Bäck 5.000

Endosomal trafikering av sekretionsgra-
nulamembran i neuroendokrina celler.

Prof. Tom Böhling 20.000

Merkel cells carcinom – från mutationer till klinik.

Prof. Olli Carpen 20.000

Forminer som biomarkörer och mål för riktad cancerbehandling.

Prof. Christian Ehnholm 10.000

Angiopoietin-liknande proteiner: biomarkörer och behandlingssmål vid fetma och kardiovaskulära sjukdomar.

Docent Ove Eriksson-Rosenberg 10.000

Fettsyratransport i mitokondrier – nya koncept och mekanismer.

Prof. Vineta Fellman 25.000

Interventioner med syfte att förbättra mitokondriefunktionen – translationella studier i experimentella modeller av GRACILE syndromet.

Prof. Caj Haglund 25.000

Utvecklande av nya cancermarkörer och evaluering av kliniska användbarheten.

Prof. Klaus Hedman 20.000

Människans nyligen funna DNA-virus: Diagnostik och klinisk betydelse.

Prof. Eija Kalso 20.000

Opioidtolerans och hyperalgesi: betydelsen av glia och av opioidernas farmakokinetik.

Prof. Jorma Keski-Oja 10.000

Netrinernas roll i glioblastom cellproliferation och invasion.

Docent Sari Kiuru-Enari 11.300

Ärftlig gelsolinamyloidos: Från patient via patomekanismer till behandling.

Docent Hannele Laivuori 10.000

Identifiering av riskgener för preeklampsi.

Prof. Marjatta Leirisalo-Repo 10.000

Etiologi, patogenes, behandling, livskvalitet, kostnader och prognos vid inflammatoriska ledsjukdomar.

Prof. Ilmo Leivo 15.000

Nya diagnostiska och prognostiska biomarkörer i huvud- och halscancer.

Prof. Dan Lindholm 15.000

Metaboliska effekter av kaspaser och nya rön om cytokin-medierad reglering av cellmetabolismen i hepatocyter och vid lipoapoptos.

Prof. Johan Lundin 10.000

Morfologisk och molekylär analys av tumörer med hjälp av datorseende.

Docent Dan Nordström 20.000

Homeostatisk och patologisk osteoklastogenes.

Prof. Pertti Panula 15.000

Histamin H3 receptorn och dopamin i alkoholbeteende och motoriska sjukdomar: på väg till ny behandling.

Prof. Tom Pettersson 15.000

IgG4-relaterad sjukdom och komplexitetsystemet.

Prof. Annamari Ranki 15.000

Sammanhang mellan mikrobiota och autoimmunitet, APECED som modell.

Docent Heikki Repo 5.000

Systematisk inflammation. Patogenes med särskilt beaktande av leukocyternas intracellulära signaleringsprofil.

Prof. Per Rosenberg 20.000

Perioperativ intravenös infusion av lidokain i samband med abdominalkirurgi – studier om smärtlindringens och den antiinflammatoriska effektens förhållande till patienternas tillfrisknande.

Docent Markus Skrifvars 10.000

Intensivvård av patienter som genomgått hjärt-lungräddning. Prodromala symptom, etiologiska orsaker, långtidsöverlevnad samt nya vårdmöjligheter.

Prof. André Sourander 11.000

Kraftfamiljer i Finland. Tidigt, familjecentrerat ingripande i och förebyggande av barns mentala problem.

Prof. Ulf-Håkan Stenman 20.000

Prognostiska metoder för prostatacancer.

Docent Ilkka Tikkanen 8.000

Faktorer som styr hjärtats regeneration vid hjärtsjukdomar: ett translationellt forskningsprojekt på nya målmolekyler för kardiovaskulära mediciner.

Docent Tiinamaija Tuomi 10.000

Mekanismer bakom insulinbrist hos diabetiker, som insjuknar i vuxen ålder.

Prof. Bjarne Udd 20.000

Welanders distala myopati (WDM) - utredning av den molekylärbiologiska patogenesen.

Docent Carina Wallgren-Pettersson 10.000

Nemalinmyopati och liknande sjukdomar: molekylärgenetik, patogenetiska mekanismer, diagnostiska metoder och potentiell behandling.

Prof. Karl Åkerman 10.000

Neuregulin 3 samt mGluR5 receptor signalering via TRPC jonkanaler i neuronala stamcellers migrering.

Docent Pia Österlund 5.000

Dietär behandling för att minska gastrointestinala biverkningar förorsakade av cytostatika. (Fas II FODMAP studie).

SUMMA 470 300

DOKTORANDSTIPENDIUM

**Prof. Kristiina Aittomäki/
ML Reetta Soininen 11.000**

Reproduktionsgenetik.

**Prof. Sture Andersson/
ML Jenni Rosendahl 22.000**

D-vitamin intervention i spädbarnsål-dern.

**Prof. Christian Ehnholm/
MSc Anna Tikka 22.000**

Angiopietinliknande proteiner; biomarkörer och behandlingsmål vid fetma och kardiovaskulära sjukdomar.

**Prof. Vineta Fellman/
M.Sc Jayasimman Rajendran
22.000**

Interventioner med syfte att förbättra mitokondriefunktionen – studier av komplex III defekt i mus- och bananflugemodell.

**Prof. Jukka Finne/
FM Maria Skog 22.000**

Polysialinsyrans roll i mesenkymala stamcellers migration och differentiering.

**Prof. Carl G. Gahmberg/
FM Sonja Paetau 22.000**

Leukocyttadhesion och signalering.

**Prof. Caj Haglund/
ML Alli Laitinen 11.000**

Prognosmarkörer i ventrikeltcancer.

**Docent Irma Järvelä/
MSc Anju Philips 22.000**

Molekylärgenetisk orsak till utvecklingsstörningar.

**Prof. Eija Kalso/
OL Viljami Jokinen 22.000**

Opioidtolerans och hyperalgesi: betydelsen av glia och av opioidernas farmakokinetik.

**Prof. Juha Kere/
ML Lena Hafrén 22.000**

Ärftlighetsfaktorer hos barn med melanöreinflammationer.

**Prof. Jorma Keski-Oja/
FM Yizhou Hu 16.800**

Roll av netrin-4 i glioblastoma cellproliferation och invasion.

**Prof. Jorma Keski-Oja/
FM Irene Ylivinkka 5.000**

Netrin-4:s roll i glioblastoma cellproliferation och invasion.

**Prof. Dan Lindholm/
MSc Dan Duc Pham 11.000**

Metaboliska effekter av kaspaser och nya rön om cytokin-medierad reglering av cellmetabolismen i hepatocyter och vid lipoapoptos.

**Prof. Dan Lindholm/
MSc Hai Thi Do 11.000**

Metaboliska effekter av kaspaser och nya rön om cytokin-medierad reglering av cellmetabolismen i hepatocyter och vid lipoapoptos.

**Docent Kaj Metsärinne/
ML Roosa Lankinen 15.000**

Kronisk artärsjukdom, livskvalitet och mortalitet hos patienter med svår njursvikt.

**Docent Yrjänä Nietosvaara/
ML Noora Vallila 7.500**

Suprakondylära humerusfrakturer hos barn.

**Prof. Pertti Panula/
MSc Shamsiat
Abdurakhmanova 22.000**

Histaminets roll i hjärnans utveckling, neurogenes och Gilles de la Tourettes syndrom.

**Docent Tom Silfvast/
ML Johannes Björkman 11.000**

Prehospitalt mini-EEG: användbarhet och diagnostiskt värde.

**Docent Markus Skrifvars/
ML Ilmar Effendijev 11.000**

Incidens, etiologi och prognos efter hjärtstillestånd på intensivvårdsavdelningar i Finland 2003-2013.

**Docent Tarja Stenberg/
Stud. Olena Ventskovska
11.000**

Depression och sömn.

**Prof. Ulf-Håkan Stenman/
ML And Demir 11.000**

Laboratoriediagnostik av störd pubertetsutveckling.

**Prof. Bjarne Udd/
Stud. Lydia Sagath 5.000**

Genetiska faktorer vid inklusionskroppsmysit (s-IBM).

**Docent Carina Wallgren-Pettersson/FM Jenni Laitila
22.000**

Nemalinmyopatis molekylärgenetik och patogenetiska mekanismer.

**Docent Pia Österlund/
FM Richard Forsgård 11.000**

Prediktion och objektiv evaluering av gastrointestinala biverkningar förorsakade av cytostatika för tarmcancer.

SUMMA 368 300

STORSTIPENDIUM

Prof. Johan Eriksson 50.000

Långtidseffekter av livsstilsintervention under graviditeten bland kvinnor med hög risk för graviditetsdiabetes.

SUMMA 50 000

**FORSKNING
UTOMLANDS**

MK Matilda Juusola 1.000

Mechanism of beta cell dysfunction and death in type 1 diabetes.

Docent Tatu Mäkinen 10.000

Minimalinvasiv operation av höftledsprotes - prospektiv, randomiserad multicenterstudie.

ML Heli Tolppanen 7.500

Biomarkörer för riskstratifiering vid kardiogen chock.

SUMMA 18 500

LINDA GADDS STIPENDIUM

Ph.D. My Blomqvist 40.000

An educational intervention trial to maintain good oral health and dental care in children with congenital heart disease (CHD).

Prof. Jukka Meurman 20.000

Orala infektioner och systemsjukdomar – 30-års uppföljningsstudie.

SUMMA 60 000