

Finska Läkaresällskapets Handlingar

Årg 176 Nr 1, 2016

Tema: Ögon- och öronsjukdomar

Specialredaktör: Erna Kentala

Christer Holmberg: Ledare	2
Petri Tommila, Seppo Lemberg, Juha Holopainen och Kari Krootila: Fantastiska ögonbilder	4
Jussi Paterno, Kirsi Ikäheimo, Kati Kinnunen och Kai Kaarniranta: Nya behandlingar vid synhotande makulasjukdomar	10
Matts Linder, Kai Krootila och Mika Harju: Trender inom modern starr- och glaukomkirurgi.....	15
Juha Holopainen och Jaakko Mattila: Meretojas sjukdom: Från molekyler till behandlade patienter	19
Sanna Leinonen: Behandling med adalimumab vid kronisk främre icke-infektiös uveit hos barn	23
Ville Sivonen och Riina Niemensivu: Hörselrehabilitering och nya apparater	26
Taru Ilmarinen och Leena-Maija Aaltonen: Humant papillomvirus vid cancer i huvud-halsregionen.....	29
Lena Hafrén, Petri Mattila och Elisabet Einarsdottir: Genetiska markörer vid återkommande mellanöre- inflammationer och sekretorisk otit hos barn	34
Valter Häyry: Immunologiska mekanismer vid huvud- och halscancer	39
Petteri Hyvärinen och Antti Aarnisalo: Tinnitus – patofysiologi och hantering	43
Mardy Lindqvist: Intervju med Hans Ramsay	48
Disputationer	52
Markku Tervo, Tapio Koisaari och Timo Tervo: Läkaren som övervakare av föräres hälsotillstånd.....	55
Axel Hansson: Erfarenheter av allmän TBE-vaccination på Åland.....	62
Styrelsens pris för bästa examensarbete	70
In memoriam	71
Finska Läkaresällskapets årsberättelse för 2015	74
Skattmästarens berättelse för år 2015	75
Bibliotekskommitténs berättelse för år 2015	77
Finska Läkaresällskapets stipendieutdelning 2016	78



Redaktion

Huvudredaktör

Christer Holmberg

Tfn 09 4717 2728

E-post christer.holmberg@hus.fi

Redaktörer

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

Språkgranskare

Margareta Gustafsson

Tfn 040 5848634

Finska Läkaresällskapet

Kanslisekreterare

Gerd Haglund

PB 82, 00251 Helsingfors

Tfn 09 4776 8090, fax 09 4362 055

E-post kansliet@fls.fi

Hemsida www.fls.fi

Besöksadress

Johannesbergsvägen 8

00250 Helsingfors

Finska Läkaresällskapets Handlingar

ISSN 0015-2501 (tryckt)

ISSN 2242-4318 (webbsida)

Utgives av Finska Läkaresällskapet

Oy Nord Print Ab, Helsingfors 2016

Sakta men säkert ...?

För tre år sedan kommenterade jag det dåvarande förslaget till vårdreform samt "Obamacare" (The Affordable Care Act), som då nyligen kommit igång i USA, och konstaterade om vårdreformen att vi "troligen får vara med om många turer i långdansen" innan vi får ett konkret beslut. Det har vi sannerligen fått uppleva när landskapsreformen och partiintressen vägt tyngre än social- och hälsovården. Nu har den arbetsgrupp som under Mats Brommels ledning granskat införandet av större frihet vid val av social- och hälsovårdstjänster lämnat sin halvtidsrapport. Gruppen presenterar fyra alternativa modeller som den enskilda patienten kan välja mellan, så kallade paket som kan erbjudas av den offentliga sektorn, privata sektorn eller en tredje sektor, men alla till ett fastslaget pris. De är följande: 1) ett eget vårdlag, 2) social- och hälsovårdscentral med befolkningsansvar, 3) mångservicecentral eller 4) en helt integrerad vårdcentral. Under de följande månaderna ska gruppen arbeta fram sin rekommendation och se på finansieringen som staten kommer att stå för. Det är glädjande att patienterna, eller klienterna, nu för första gången ställs i fokus, men vinterns erfarenheter ger inte anledning till alltför stor optimism om förhandlingsviljan i vårt land med tanke på hur detaljerna kommer att utformas. Trots allt är det ett steg i rätt riktning!

Obamacare ändrade inte hälsovårdens struktur i USA, utan reformen siktade på att få fler medborgare delaktiga av en sjukförsäkring utan att höja kostnaderna. Det är fortfarande för tidigt att säga något om kostnaderna men de verkar inte ha stigit även om antalet oförsäkrade har minskat från 18 till 9 procent de första åren. Trots det räknar man med 31 miljoner oförsäkrade amerikaner år 2023, av vilka 4,3 miljoner är barn och 1 miljon veteraner. År 2012 rapporterade fortfarande 80 miljoner att de inte går till läkare för att de inte har råd, och spädbarnsdödligheten är 2,6 gånger högre bland oförsäkrade än bland försäkrade nyfödda. Så trots att miljoner fler nu får en sjukförsäkring till rimligt pris även vid sjukdom har USA

fortfarande en mycket lång väg att gå. Republikanerna har hotat med att skrota reformen, vilket torde vara politiskt omöjligt eftersom miljoner människor fått det bättre. I praktiken betalar i dag de bättre bemedlade aningen mera medan de fattigare får bidrag för att kunna ta en sjukförsäkring.

I Ryssland har hälsovården gått framåt med stormsteg. Jag har besökt ryska sjukhus regelbundet under 30 år (närmast barnsjukhus, njuravdelningar och transplantationsenheter) och de senaste åren har man klart satsat på hälso- och sjukvård. Apparatur och know-how samt mediciner är i dag desamma som i väst, staten bekostar till exempel all immunosuppressionsbehandling och täcker transplantationskostnaderna. Sedan årsskiftet har en ny lag gjort det möjligt att ta tillvara organ från barn och den har avsevärt förbättrat förutsättningarna för organtransplantationer för de yngsta. Det största problemet är bristen på donatorer i ett land med så många folkslag, religioner och än så länge med mycket lite information till allmänheten om de goda vårdresultaten. Aktiva "västerländska" stödorganisationer saknas. Det är med andra ord svårare att få de anhörigas medgivande till att ta tillvara organ än hos oss. I Ryssland har man också en ny hälsovårdsreform på gång som i likhet med den nya undervisningsreformen väcker livlig diskussion. Den senare låter i mångt och mycket som ett eko av den finska diskussionen då små enheter stängs och större helheter bildas.

Årets första nummer av Handlingarna som handlar om ögon- och öronsjukdomar har koordinerats av Erna Kentala och ger oss en god bild av hur området utvecklats de senaste åren. Undersökningsmetoderna har utvecklats enormt. Vi vet i dag att åldersbetingade synstörningar kan påverkas av levnadsvanorna och att syn- och hörselskador kan skötas med allt mindre och effektivare ingrepp. Även barn som är hörselskadade från födelsen kan i dag tack vare ny teknik se fram emot ett kvalitativt sett bättre liv. Redaktionen tackar alla skribenter.



Sir Luke Fields, "The Doctor".

I samband med förnyande av körkort krävs det läkarintyg, där syn och hörsel kontrolleras, men Tervo och medarbetare visar i sitt inlägg att vi läkare även har ett större ansvar, och det är skrämmande att så många trafikolyckor förorsakas av nedsatta funktioner hos föraren. Inlägget är tänkvärt men gränsdragningen när man som läkare bör ingripa och inte rekommendera förnyat körkort är synnerligen svår att dra eftersom klara riskgränser att ta till saknas.

Axel Hansson redovisar för det arbete man utfört på Åland för att råda bot på kumlingesjukan. Resultaten av vaccinationsprogrammet är glädjande och förhoppningsvis kan man fortsätta på den inslagna vägen. Problemet är emellertid inte lokalt utan under de senaste åren har vi fått uppleva hur nya fästingar gjort intrång bland annat från öst och förorsakat svåra fall av encefalit, även med dödlig utgång. Det visar betydelsen av exakt diagnostik och flexibilitet i vaccinationsprogrammen.

I år har det gått 175 år sedan det första numret av Finska Läkaresällskapets Handlingar kom ut

bland annat med en utvidgad version av Elias Lönnrots avhandling. På den tiden dominerades innehållet av infektioner och kirurgiska ingrepp, områden som sedan dess utvecklats enormt. Nästa nummer av Handlingarna, 2/2016, blir ett "Jubileumsnummer" där vi belyser några ledamöters forskning samt hur läkekonsten utvecklats de senaste 175 åren med en titt på hur Sällskapet och den svenska studielinjen fungerar i dag ur vårt och kollegers perspektiv.

Trevlig sommar

Christer Holmberg

Fantastiska ögonbilder

PETRI TOMMILA, SEPPO LEMBERG, JUHA HOLOPAINEN OCH KARI KROOTILA

Optisk koherenstomografi av hornhinnan, synnerven och näthinnan (OCT) har väsentligt underlättat diagnostiken av ögonsjukdomar och ökat förståelsen för deras patofysiologi. OCT-avbildning är ofta av största betydelse som stöd för terapibeslut. Det räcker bara några minuter att ta bilden och den icke-invasiva undersökningen är lätt och säker för patienten. Allt detta har hänt under de senaste femton åren – en tidsperiod då OCT har gjort sitt för att stödja oftalmologins enorma utveckling. En angiografikamera som grundar sig på OCT-teknik (OCT-angiografi) och en OCT-apparat för främre segmentet som fogas till operationsmikroskopet är färskt exempel på de ständiga innovationerna inom ögonfotograferingen.

SKRIBENTERNA

Petri Tommila, MKD, är specialistläkare i oftalmologi och har verkat på näthinnepolikliniken vid HUCS, Kliniken för ögonsjukdomar ända sedan polikliniken inrättades. Hans forskningsområde är icke-kirurgiska näthinnesjukdomar. Näthinnepolikliniken finns i dag vid HUCS, Västra ögonsjukhuset.

Seppo Lemberg verkar som fotograf vid HUCS, Kliniken för ögonsjukdomar. Hans yrkeskunskap har varit av största vikt vid utvecklandet av bilddiagnostiska metoder för ögonsjukdomar samt för att följa upp den snabba tekniska utvecklingen. Han är för närvarande verksam vid näthinnepolikliniken vid HUCS, Västra ögonsjukhuset.

Juha Holopainen, professor i oftalmologi, är specialistläkare i oftalmologi och ögonkirurg. Han verkar som överläkare på enheten för främre segmentkirurgi vid HUCS, Kliniken för ögonsjukdomar och är dessutom professor i oftalmologi vid Helsingfors universitet. Hans forskningsområde är sjukdomar i ögats främre segment.

Kari Krootila, docent i oftalmologi och FEBO, är ögonkirurg och verkar som avdelningsöverläkare och ansvarig läkare vid enheten för främre segmentkirurgi vid HUCS, Kliniken för ögonsjukdomar. Hans forskningsarbete inriktar sig på kornea- och kataraktkirurgi.

Diagnostiken av ögonsjukdomar har gått betydligt framåt de senaste femton åren i och med att utvecklad avbildningsteknik ger allt bättre information om ögats olika strukturer. I synnerhet optisk koherenstomografi (OCT = optical coherence tomography) ger noggrannare diagnostik och underlättar de terapeutiska besluten samt uppföljningen av sjukdomar och behandling. OCT är icke-invasiv och att ta bilden räcker från några sekunder till några minuter (Figur 1). Den avbildade strukturen måste dock synas tillräckligt bra.

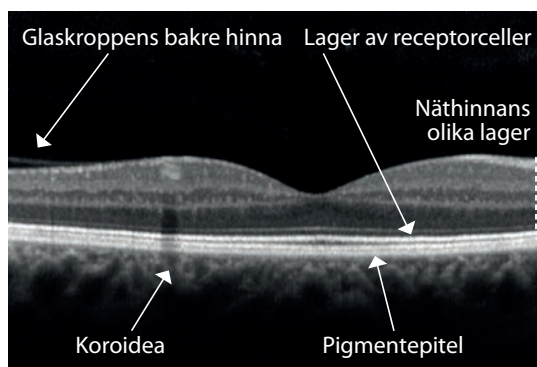
OCT används som primär undersökning vid sjukdomar i näthinnan (retina) och hornhinnan (kornea) samt vid diagnostik och uppföljning av glaukom. Denna artikel koncentrerar sig på OCT:s möjligheter vid näthinnesjukdomar och sjukdomar i ögats främre segment.

Tekniken vid OCT

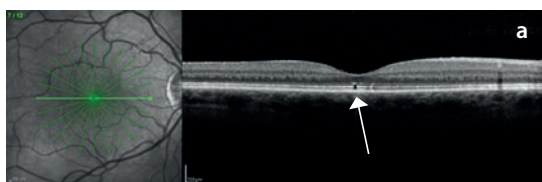
Grunden för OCT är reflektion av koherent infrarött ljus från ögats strukturer. De reflekterade ljusstrålarna antingen minskar eller ökar ljusets amplitud och bildar på så sätt ett optiskt snitt genom ögat. Av dessa snitt bildar datorn en genomskärningsbild av det avbildade objektet. Dagens OCT-apparater (tredje generationen) använder ett spektrum av ljus för avbildning i stället för en specifik våglängd. Det förbättrar bildupplösningen



Figur 1. Så här tas en OCT-bild.



Figur 2. I en OCT-bild av makula syns näthinnans olika lager samt pigmentepitelet, koroidea och glaskroppens bakre hinna.



Figur 3 (a+b). OCT-bilden visar tydligt en ljusskada i makula och hur den läks.

och ger betydligt mer information om det avbildade objektet. De OCT-apparater som används för att avbilda ögats bakre segment använder kortare våglängder, ca 830 nm, än våglängderna som används för det främre segmentet, nämligen 1310 nm. Vid avbildning av ögats främre segment är upplösningen i längdaxelns riktning 10 μm och transversalt 30 μm . Med kortare våglängder som används för avbildning av det bakre segmentet är motsvarande upplösningar 4 μm och 14 μm . Den stora mängden information gör det möjligt att behandla bilderna på många olika sätt, bland annat får man fram tredimensionella bilder och tomografibilder.

OCT vid diagnostik och behandling av sjukdomar i ögonbotten

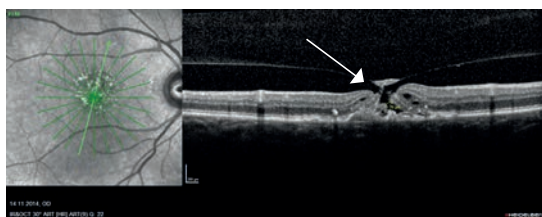
Vid avbildning av makula med OCT kan man förutom näthinnans olika delar också särskilja pigmentepitelet och koroidea (Figur 2). Den goda upplösningen gör det möjligt att exakt lokalisera sjukdomen till olika strukturer i makula och att upptäcka minimala strukturella förändringar. Ett typexempel på detta är ljusskada på området för det skarpa seendet i näthinnan. En sådan skada är svår att påvisa med någon annan undersökningsmetod än riktad OCT (Figur 3a). Den goda bildupplösningen gör det möjligt att följa upp ljusskador på makula (Figur 3b).

Avvikande kontakt mellan glaskroppens bakre hinna och näthinnan kan ge upphov till spänning i näthinnans yta, vilket leder till att det uppstår ett hål i makula (macula loch). Det är först med OCT (Figur 4) som den exakta mekanismen för uppkomsten av makulahålet har kunnat klarläggas. I dag kan man utgående från OCT-bilder bedöma operationsindikationerna vid makulatraktion (1).

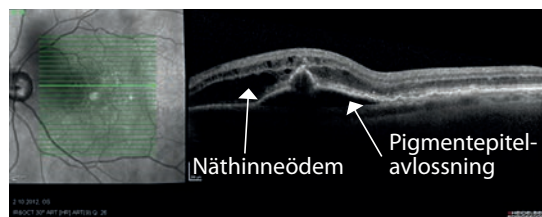
Åldersrelaterad våt makuladegeneration är en sjukdom där OCT-avbildning är en idealisk metod för diagnostik, bedömning av behandlingsbehovet och uppföljning av behandlingseffekten. Vid våt makuladegeneration sker nybildning av kärl (neovaskularisering, CNV) från koroidea in i näthinnan, och makula skadas när kärlen utvidgas och läcker vätska (Figur 5). Behandlingen av våt makuladegeneration går ut på att stoppa processen. Tack vare icke-invasiv och snabb OCT-avbildning av makula kan ett stort antal patienter behandlas och följas upp (Figur 6a och 6b).

Diabetesmakulopati är en annan sjukdom med stor patientvolym där OCT ger betydande fördelar. OCT-bilden gör det snabbare och lättare att bedöma behandlingsindikationerna och att följa upp effekten av behandlingen.

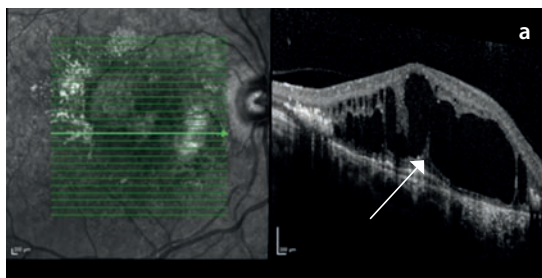
Med hjälp av OCT-bilden kan man exakt lokalisera den patologiska processen i ögonbotten. Behandlingsmetoderna vid näthinneblödningar beror i hög grad på i vilken av



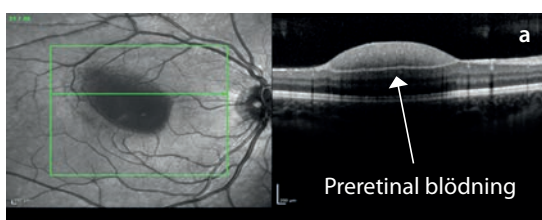
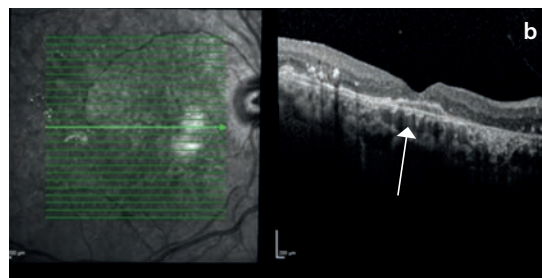
Figur 4. Spänning i glaskroppen gör att makula brister (macular hole).



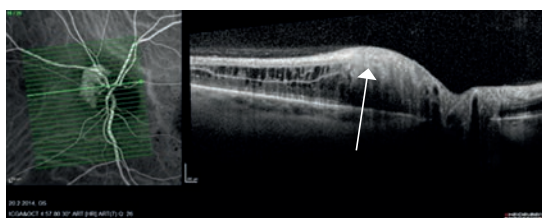
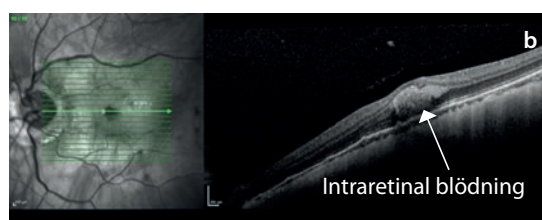
Figur 5. Vätskeläckage gör att näthinnan sväller och pigmentepitelet lossnar.



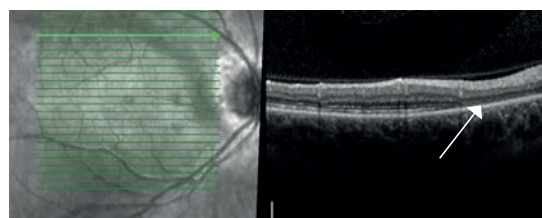
Figur 6 (a+b). Näthinneödem före och efter behandling.



Figur 7 (a+b). Preretinal och intraretinal makulablödning.



Figur 8. Intraretinal vaskulär anomali.



Figur 9. Skada på näthinnans yttre skikt orsakad av AZOOR.

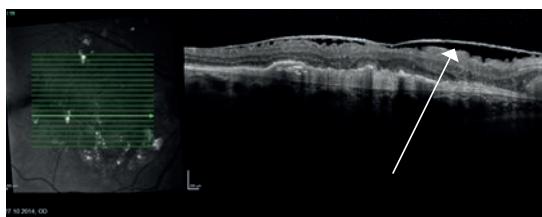
strukturerna makula blödningen har inträffat (Figurerna 7a och 7b). Diagnostiken av skadan och valet av behandlingsmetod underlättas om blodkärlsskador lokaliseras till rätt struktur i ögonbotten (Figur 8). AZOOR (acute zonular occult outer retinopathy) orsakar inflammation i näthinnans yttre skikt. Skada på de yttre skikten syns bra på OCT-bilden (Figur 9). Den epiretinala ärrhinnan växer på näthinnans yta och skadar ytstrukturerna i makula (Figur 10). Det kan ibland vara svårt att kliniskt skilja mellan retinoschis och näthinneavlossning. Med OCT är det lätt att se skillnaden (Figur 11).

Också koroidea under näthinnan syns vid OCT. Det kan ibland vara svårt att skilja mellan serös korioretinopati och våt makuladegenera-

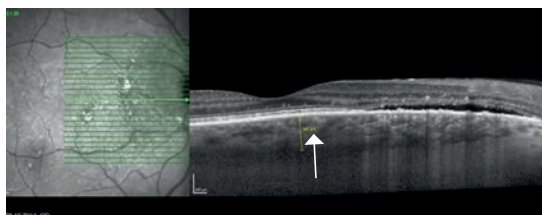
tion. Förtjockad koroidea som förekommer vid serös korioretinopati syns bra på OCT-bilden (Figur 12). En apigmenterad nevus i koroidea kan lätt mätas med OCT (Figur 13).

OCT-avbildning av strukturer i ögats främre segment

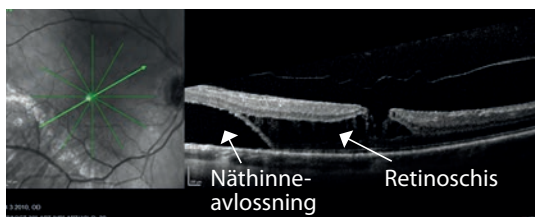
Med OCT-apparaten kan man avbilda tårfilmen på ögats yta, kornea och dess olika lager, de delar av sklera och konjunktiva som ligger nära kornea, främre kammaren, iris främre yta, kammurvinkeln och linsens främre yta (Figur 14a). Topografiavbildning kopplad till OCT-apparaten ger en tomografisk bild av kornea som visar dess tjocklek och avvikelser



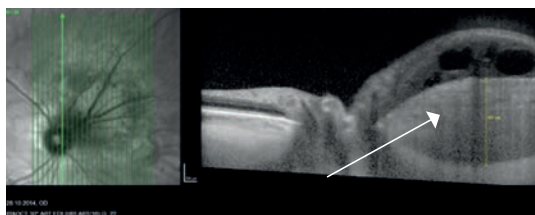
Figur 10. Åtstramande ärrhinna på näthinns yta.



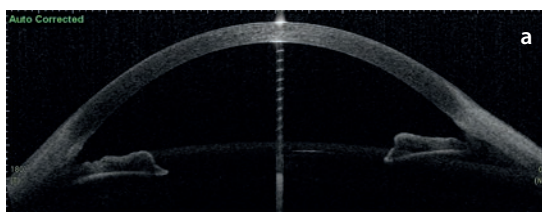
Figur 12. Förtjockning av koroidea i samband med serös korioretinopati.



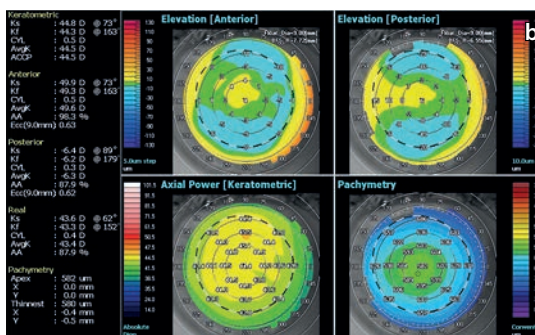
Figur 11. OCT-bilden visar skillnaden mellan näthinneavlossning och retinoschis.



Figur 13. Nevus i koroidea



Figur 14. a) På OCT-bilden syns kornea, kammarvinkeln, iris, främre kammaren och en del av linsens främre yta. b) På tomografi-bilden av kornea syns avvikelser i främre och bakre ytans form (övre raden), brytningsförmågan (vänster nere) och tjocklek (höger nere).

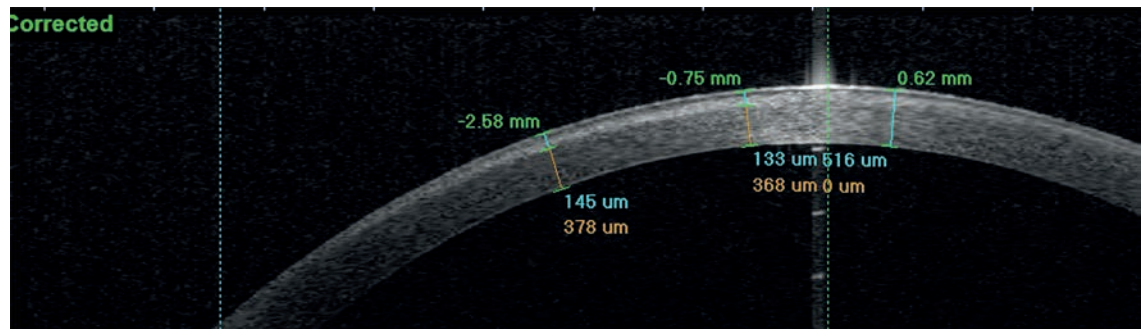


i främre och bakre ytans form (Figur 14b). OCT-avbildning av ögats främre segment går snabbt och man har därför kunnat avbilda och diagnostisera strukturella avvikelser i främre segmentet till och med hos nyfödda vid några dagars ålder (3).

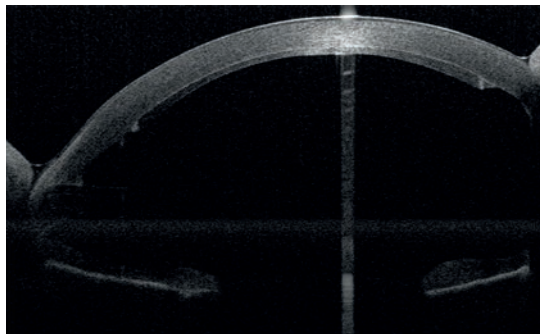
OCT-avbildning kan visa tjockleken av tårfilmen på kornea utgående från höjden av tårvätskepelaren mot kornea. Fördelen jämfört med andra undersökningsmetoder är att ögats yta inte vidrörs, vilket kan orsaka en reflektorisk förändring av tårvätskeproduktionen. Vid förändringar i sklera och konjunktiva nära korneas kant ger OCT information om hur utbredd och djup förändringen är, till exempel vid pterygium, eftertillstånd efter

operativa ingrepp på området och degenerativa förändringar vid gränsen mellan kornea och sklera.

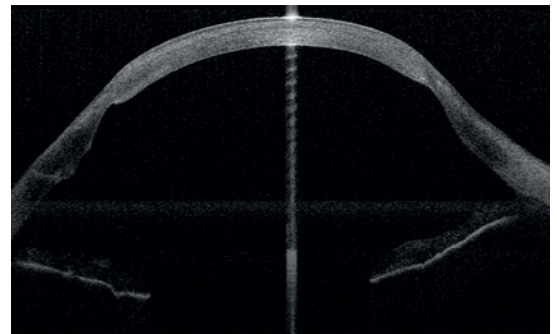
Kirurgiska och icke-kirurgiska sår på kornea avbildas bra med OCT. Bildundersökningen kan användas för att bedöma operationssårs längd och hållfasthet (4, 5). Vid diagnostik av ärrförändringar och sår i kornea och för att planera behandlingen är det till utomordentligt stor hjälp att lätt kunna mäta förändringarnas djup på OCT-bilden (Figur 15). Med OCT kan man få en bild av eventuell avlossning av korneas inre skikt, Descemets membran och endotelcellslagren, i samband med operationer. Efter operativ transplantation av endotelcellslagret kan man med OCT-avbildning bra



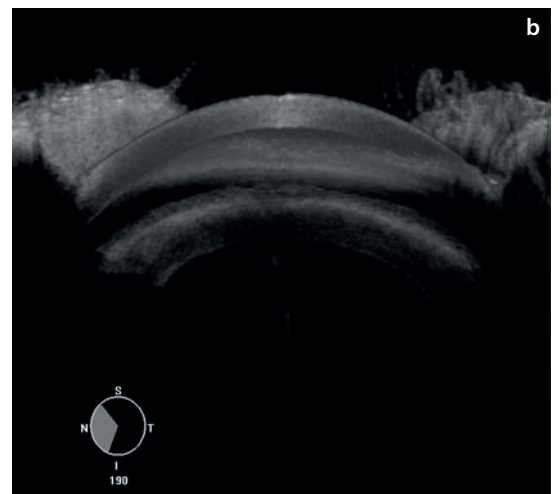
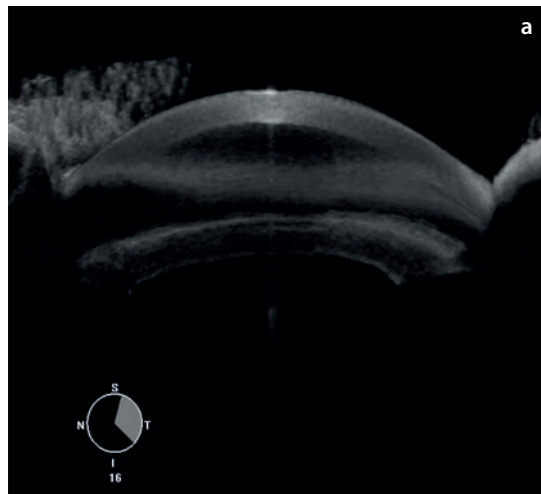
Figur 15. Grumling nedanför korneas främre yta. Förändringens djup är mätt från korneas yta (133–145 μm).



Figur 16. Efter en endoteltransplantationsoperation syns transplantatet som en skilt bågformigt lager på korneas inre yta.



Figur 17. Förtunning av värdkornea på båda sidorna om korneatransplantatet.



Figur 18. Tredimensionell bild av trång (a) och öppen (b) kammarvinkel. Kammarvinkelns utsträckning mätt vid öppen (c) och trång (d) kammarvinkel.

kontrollera hur transplantatet fäster sig vid korneas mellersta del, stromat (Figur 16). Vid planering av eventuell reoperation efter tidigare korneatransplantationer kan man med OCT konstatera förändringar i värdkornea utanför transplantatet som har lett till ett otillfredsställande optiskt resultat (Figur 17). Utgående från bilden kan man planera storleken på transplantatet som används vid reoperationen.

Vid misstanke på glaukom kan man tredimensionellt undersöka hur öppen kammarvinkeln är och vinkelns utsträckning kan mätas på OCT-bilden (Figur 18).

OCT har underlättat och preciserat diagnosen och den terapeutiska beslutsgången vid ögonsjukdomar. Metoden har också möjliggjort en helt ny metod för uppföljning av behandlingar. Den moderna tekniska utvecklingen öppnar allt fler nya möjligheter att använda optisk koherenstomografi till nytta för ögonpatienterna.

Petri Tommila
petri.tommila@hus.fi

Seppo Lemberg
seppo.lemberg@hus.fi

Juha Holopainen
juha.holopainen@hus.fi

Kari Krootila
kari.krootila@hus.fi

Bindningar:
Petri Tommila: Inga bindningar

Seppo Lemberg:
Föreläsningsarvode: Santen Oy, Novartis Oy, Essmed Finland Oy
Teknisk sakkunnig: Velikuusamo Oy

Juha Holopainen:
Medicinsk sakkunnig: Croma Pharma
Advisory Board: Alcon, Allergan, Croma Pharma, Santen
Föreläsningsarvode: Alcon, Allergan, AMO, Santen Oy, Thea

Kari Krootila:
Föreläsningsarvode: Santen Oy, Alcon, AMO
Kongressresor: Zeiss
Sponsorerad forskning: AMO
Aktieinnehav: Orion Oyj, Silmäasema, Fennica Oy

Referenser

1. Duker JS, Kaiser PK et al. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology*. 2013;120:2611–9.
2. Elman MJ, Aiello P et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117:1064–77.
3. Majander AS, Lindahl P et al. Anterior segment optical coherence tomography in congenital corneal opacities. *Ophthalmology*. 2012;119:2450–57.
4. Wetterstrand O, Holopainen JM et al. Treatment of postoperative keratoplasty astigmatism using femtosecond laser-assisted intrastromal relaxing incisions. *J Refract Surg*. 2013;29:378–382.
5. Wetterstrand O, Holopainen JM et al. Femtosecond Laser-Assisted Intrastromal Relaxing Incisions After Penetrating Keratoplasty: Effect of Incision Depth. *J Refract Surg*. 2015;31:474–479.

Summary

Fantastic pictures of the eye

Development of optical coherence tomography (OCT) has brought a totally new non-invasive tool to the diagnosis, follow-up, and understanding of pathophysiology of many eye diseases. Convenient for the patient and requiring only a few minutes to perform, OCT is a good example of the immense innovative development in ocular imaging techniques; the latest fruit of this are OCT in combination with a surgical microscope.”

Nya behandlingar vid synhotande makulasjukdomar

JUSSI PATERNO, KIRSI IKÄHEIMO, KATI KINNUNEN OCH KAI KAARNIRANTA

Praxis inom oftalmologi har utvecklats kraftigt de senaste tio åren i och med nya intraokulära injektionsbehandlingar för åldersrelaterad makuladegeneration (AMD) och senare för diabetesretinopati (DR) och ventrombos i näthinna. Injektionsbehandlingarna för våt åldersrelaterad makuladegeneration har nästan tiodubblats de senaste fem åren. Tillväxttakten har som mest varit 40 procent om året. I år ges fler än 50 000 glaskroppsinjektioner i Finland. Antalet injektionsbehandlingar är redan större än antalet starroperationer. De patientgrupper som får injektionsbehandlingar blir kvar inom hälso- och sjukvården och belastar ögonkliniker allt mer, eftersom behandlingen inte botar sjukdomen utan bara dämpar aktiviteten. Injektionsbehandlingarna måste upprepas individuellt mellan en och tolv gånger om året. Behandlingseffekten följs upp med bilddiagnostik, och undersökningarna har fyrdubblats som en följd av injektionsbehandlingarna. Med injektionsbehandlingar går det att förhindra synskada på grund av makulasjukdom.

Åldersbetingad makuladegeneration

Åldersbetingad eller senil makuladegeneration är den vanligaste orsaken till synnedsättning i Finland och västvärlden. Globalt finns det cirka 50 miljoner patienter med makuladegeneration och av dem har cirka en tredjedel synnedsättning. I Finland finns uppskattnings-

vis 100 000 patienter med makuladegeneration. Varje år får knappt tusen patienter med makuladegeneration synnedsättning i Finland, och sjukdomen orsakar 60 procent av synskadorna hos personer i pensionsåldern.

Riskfaktorer för makuladegeneration är förutom åldern också genetiska orsaker, rökning, ateroskleros, hypertoni, hyperkolesterolemi, övervikt och ohälsosam kost. Den patofysiologiska processen bakom makuladegeneration kan börja redan i medelåldern, men fynd ses först efter en lång latensperiod och till sist uppkommer symtom. De vanligaste fynden är skador på pigmentepitel-, tapp- och stavcellerna i makula. Symtomen är oftast en mörk skugga i det centrala synfältet och förvrängning av räta linjer. Dessutom försämras färgseendet och kontrastkänsligheten. Makuladegeneration försvårar uttryckligen det skarpa seendet. Det perifera synfältet påverkas vanligen inte av sjukdomen. Grunden för diagnostiken av makuladegeneration är ögonbottenfynd vid biomikroskopering, fluoresceinangiografi (FAG) och optisk koherenstomografi (OCT, Figur 1).

Makuladegeneration indelas huvudsakligen i typerna torr (cirka 80 procent) och våt (cirka 20 procent). Symtomen är likartade vid båda typerna, men vid våt degeneration framskrider symtomen under loppet av dagar eller veckor. Det finns för närvarande ingen behandling för torr makuladegeneration; det som närmast

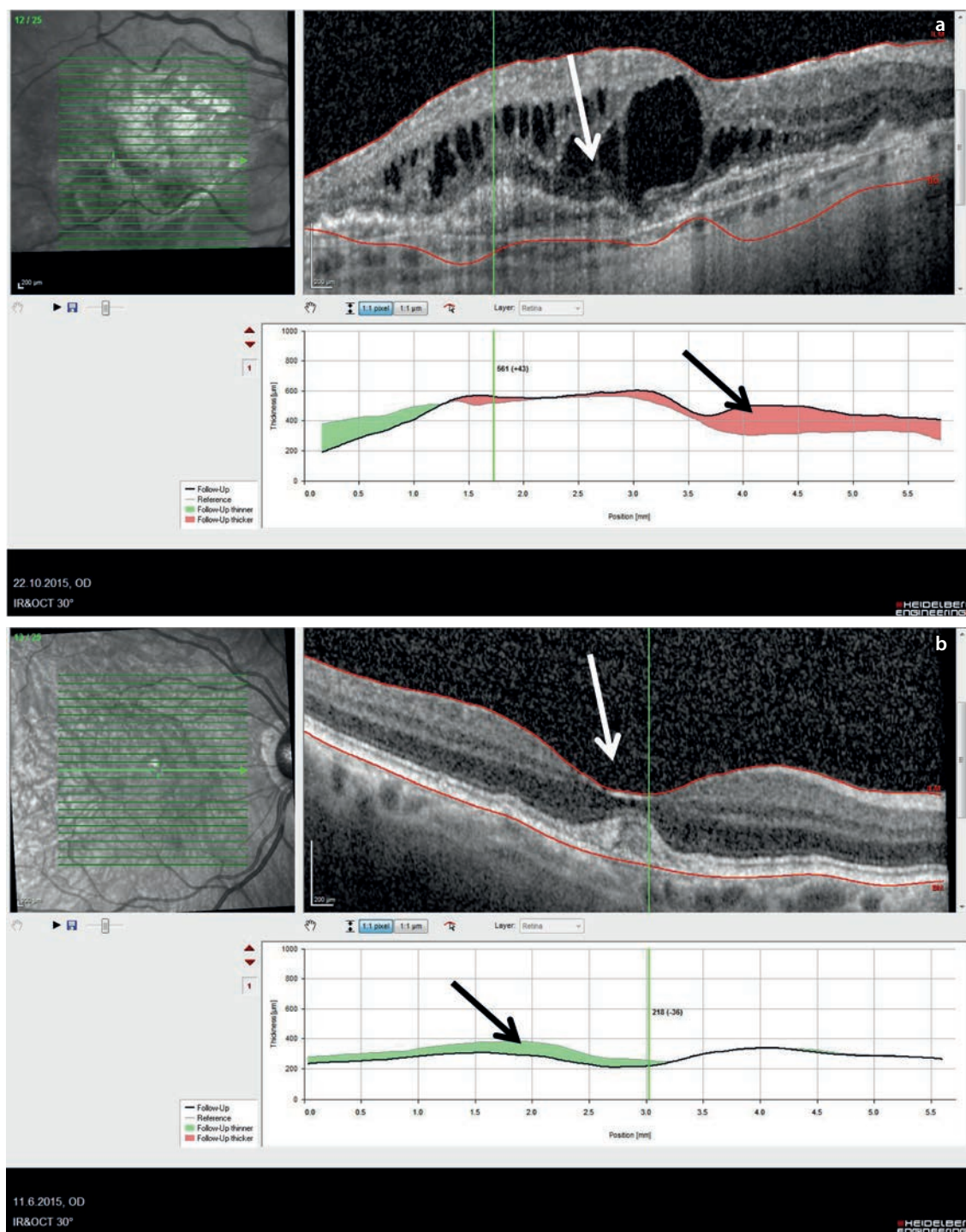
SKRIBENTERNA

Jussi Paterno, ML, är läkare under specialisering i oftalmologi vid Kuopio universitetssjukhus. Hans avhandlingsarbete gäller åldersrelaterad näthinnegeneration.

Kirsi Ikäheimo, ML, är specialistläkare i oftalmologi med bred erfarenhet av näthinnesjukdomar. Hon är verksam vid Kuopio universitetssjukhus och klinisk lärare vid Östra Finlands universitet.

Kati Kinnunen, MD, är specialistläkare i oftalmologi och biträdande överläkare på ögonkliniken vid Kuopio universitetssjukhus. Hon forskar i patogenesen vid näthinnesjukdomar hos diabetiker.

Kai Kaarniranta är professor i oftalmologi vid Östra Finlands universitet och överläkare på ögonkliniken vid Kuopio universitetssjukhus. Han forskar i patogenesen vid åldersrelaterad näthinnegeneration.

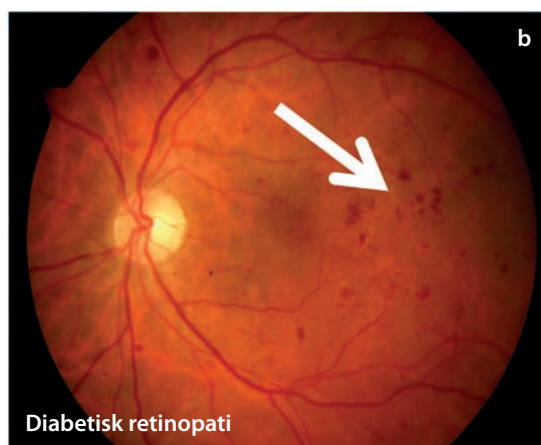


Figur 1. (a) OCT-bild av svullnad vid våt makuladegeneration. Den vita pilen visar makulasvullnad och den svarta pilen/röda färgen ökad svullnad i mikrometer sedan det förra besöket på ögonkliniken. **(b)** Den vita pilen visar normalisering av foveagropen och den svarta pilen/gröna färgen behandlingssvaret på anti-VEGF.

kommer i fråga är att eliminera riskfaktorerna. Våt makuladegeneration behandlas med läkemedel som dämpar kärtillväxten och som injiceras i glaskroppsrummet. Behandlingen gör att synförsämringen framskrider lång-

sammare och i vissa fall kan den återställa synskärpan. Det diagnostiska kriteriet för våt makuladegeneration är nya blodkärl som tränger in i näthinnan från koroidea. De blöder lätt in på näthinnans område för det

skarpa seendet och orsakar vävnadssvullnad och försämrad syn (Figurerna 1 och 2a). A och O vid diagnostiken är att särskilja mellan den torra och den våta typen. Patienter med våt makuladegeneration bör behandlas på ögon-



Figur 2. Ögonbottenfotografier av våt åldersbetingad makuladegeneration, diabetisk retinopati och ventrombos. Pilarna visar på typiska blödningar vid dessa makulasjukdomar.

klirik inom en månad från symtomdebuten. Tack vare de goda behandlingsresultaten har behandlingen av våt makuladegeneration genomgått stora omvälvningar de senaste åren, men de upprepade patientbesöken har på samma gång ökat belastningen på ögonkliniker. I Finland har våt makuladegeneration behandlats med glaskroppsinjektioner sedan 2006. För närvarande används tre hämmare av vaskulär endotelial tillväxtfaktor (VEGF): bevacizumab (Avastin), ranibizumab (Lucentis) och aflibercept (Eylea). Valet av läkemedel och doseringen bedöms individuellt och beror på behandlingssvaret. Vid behandlingen eftersträvar man bästa möjliga kostnadseffektivitet. Avastin är det läkemedel som används mest i Finland för behandling av våt makuladegeneration på grund av det fördelaktiga priset och de goda behandlingserfarenheterna. Priset på Lucentis och Eylea är för närvarande cirka 800 euro per injektion, medan en injektion bevacizumab kostar mindre än 50 euro. Trots det ökande antalet patienter med makuladegeneration minskar synskadorna till följd av makuladegeneration, vilket är den bästa indikatorn på behandlingseffekten. Patienterna är nöjda med behandlingen. Som regel förbättrar injektionsbehandlingen deras förmåga att klara sig i det dagliga livet i hemmet, och risken för intagning på institution på grund av synskada minskar. Intravitreal VEGF-hämmare är effektiva och säkra vid behandling av våt åldersrelaterad makuladegeneration. Dröjsmål med behandlingen ökar risken för synnedsättning. Det är viktigt att komma ihåg makuladegeneration som en orsak till synnedsättning hos äldre.

Diabetesretinopati

Diabetesretinopati (DR) är den vanligaste orsaken till synskada i åldern 20–64 år i västvärlden. Prevalensen av DR hos diabetiker är omkring 35 procent. Hos personer med typ 1-diabetes (T1D) konstateras sällan retinopatiförändringar de första fem åren efter insjuknandet. Vid typ 2-diabetes (T2D) förekommer retinopati ofta redan vid diagnostidpunkten, eftersom sjukdomen kan ha varit latent och diagnosen därför har fördröjts. Det som mest äventyrar synförmågan är, liksom vid makuladegeneration, svullnad i området för det skarpa seendet och proliferativ neovaskularisering i näthinnan.

DR indelas i två huvudklasser: proliferativ och icke-proliferativ retinopati. Icke-proliferativ retinopati har underklasserna

lindrig, måttlig och svår. Ofta förekommer DR-förändringarna bara på området för det skarpa seendet, och då används termen makulopati. Om DR-förändringarna framskrider och det finns tecken på att neovaskularisering kan utvecklas talar man om preproliferativ retinopati. Vid bakgrundsretinopati förekommer diabetiska förändringar i ögonbotten utanför området för det skarpa seendet. De första tecknen på diabetisk retinopati är mikroaneurysm, det vill säga utbuktningar i de små artärerna. Vid lindrig icke-proliferativ retinopati förekommer bara mikroaneurysm. När DR framskrider uppkommer blödningar som kan vara flammiga i nervfiberskiktet eller punktformade djupare inne i näthinnan (Figur 2b). Det förekommer också lipidansamlingar, exsudat eller formförändringar i artärer och vener. Lokala ischemiska processer, mikroinfarkter, kan ses som mjuka exsudat (bomullsexsudat). IRMA-kärl, det vill säga intraretinala mikrovaskulära förändringar, är avvikande kapillärer som uppkommer som följd av kronisk syrebrist. Vid svår icke-proliferativ retinopati ses förändringar överallt i näthinnan. Vid proliferativ retinopati (PDR) sker en nybildning av sköra blodkärl i synnerven. De kan orsaka blödningar i glaskroppen eller näthinnan, vilket kan försämra synen momentant. En lång sjukdomshistoria ökar risken att utveckla PDR. PDR är vanligare hos personer med typ 1-diabetes som har insjuknat vid ung ålder än hos typ 2-diabetiker. PDR konstateras hos 15–50 procent av typ 1-diabetiker som insjuknat före 30 års ålder och som har mer än 15 års sjukdomshistoria. Vid typ 2-diabetes är risken mindre än fem procent om personen inte har behövt ta insulin. Makulopati utvecklas hos 10–20 procent av typ 1-diabetiker under loppet av 15–20 år och hos en femtedel av typ 2-diabetiker inom tio år. Makulasvullnaden kan göra att synskärpan blir sämre, bokstäver och streck förvrängs och det kan till exempel vara svårt att känna igen ansikten. Dessutom kan störningar i färgseendet förekomma.

Fram till de senaste åren har laserbehandling varit grundstenen för behandlingen av DR. Med laser kan progressionen av retinopati motverkas och bestående synnedsättning förebyggas. Behandlingen av DR bör alltid också innefatta effektiv systembehandling så att glukoskontrollen, blodtrycket och kolesterolnivån optimeras. Ett problem med laserbehandling är den begränsade nyttan på makulaområdet. Laser är en koagulerande behandling som skadar ögonbotten och som

därigenom inte lämpar sig för användning nära fovea. DR förekommer dock ofta uttryckligen på området för det skarpa seendet och försämrar synskärpan. Laserbehandling är fortfarande förstahandsmetoden för att förhindra progression av preproliferativ och proliferativ DR.

Som vid våt makuladegeneration är centrala faktorer för patogenesen vid DR syresättningsproblem i vävnaderna och ett inflammatoriskt tillstånd som kan ha samband med ökad produktion av VEGF. Liksom vid våt makuladegeneration kan man med intravitreal VEGF-hämmare nu för tiden effektivt behandla vävnadsförändringar och svullnad också på området för det skarpa seendet och förhindra synnedsättning. Med de nya behandlingsmetoderna har fokus vid behandling av DR flyttats från laserbehandling av ögonbotten i riktning mot de mer fysiologiska injektionsbehandlingarna.

Också kortikosteroider används för att behandla makulasvullnad vid DR. I Finland används triamcinolon och dexametason. Triamcinolon är ett läkemedel i vätskeform som injiceras i glaskroppsrummet och dexametason är ett biodegraderbart implantat som långsamt frisätter läkemedel i glaskroppsutrymmet. Biverkningar av kortikosteroiderna är utveckling av starr och eventuellt förhöjt ögontryck.

Ventrombos

Ventrombos i näthinnan påträffas speciellt hos personer över 50 år. Ventromboserna indelas i gren- eller centralvenstromboser samt i en ischemisk och icke-ischemisk typ. Typiska fynd vid ventrombos är fläckvisa eller flammiga blödningar i näthinnan (Figur 2c). Ventromboser orsakar ofta ett svullnadstillstånd i makulaområdet, som snabbt kan försämra synen. Synen kan återställas till det normala antingen spontant eller efter nya injektionsbehandlingar. Som vid DR används kortikosteroider från fall till fall för att minska ventrombosbetingad makulasvullnad.

Anti-VEGF-injektioner vid behandling av makulasjukdomar

För behandling av makulasvullnad används ofta VEGF-hämmarna Avastin, Lucentis och Eylea. Det finns skillnader i deras molekylstruktur och molekylstorlek och i bindingsaktiviteten till VEGF. Avastin och Lucentis är antikropps-läkemedel, medan Eylea är ett

fusionsprotein. Behandlingssvaret varierar individuellt från patient till patient. Man känner inte till alla faktorer som inverkar på läkemedelseffekten hos enskilda patienter. Antalet injektioner är ofta mindre för DR- och ventrombospatienter än vid makuladegeneration. Injektionsbehandling ges till alla en gång i månaden i tre månader oberoende av vilket preparat som används. Därefter är målet att Avastin och Lucentis ska administreras individuellt. För Eylea är den officiella rekommendationen att efter de tre första månaderna ge injektioner med två månaders intervall fram till ett år, och att därefter också dosera Eylea individuellt. Behandlingssvaret följs upp med OCT-undersökning (Figur 2). Det individuella behandlingsbehovet gör att patienter med makuladegeneration, DR eller ventrombos behöver bestående kontakt med ögonkliniken. Makulasvullanden försvinner ofta med injektionsbehandling (Figur 2b), varvid synskärpan förbättras och de förvrängda linjerna som patienten upplever försvinner. Om svullnaden kommer tillbaka fortsätter man med injektionsbehandlingarna utifrån behandlingssvaret och byter vid behov läkemedel. Injektionen görs under droppbedövning. Den ges inom den specialiserade sjukvården antingen av en läkare eller av en sjukskötare med injektionsutbildning. Många års erfarenhet visar att anti-VEGF-injektioner är effektiva och säkra att använda. Komplikationer och biverkningar är mycket sällsynta.

Den ökande läkemedelsarsenalen ger bättre möjligheter att prova ut ett annat preparat för behandlingsresistenta fall av våt makuladegeneration. Effekten av kortikosteroider har visat sig vara dålig vid våt makuladegeneration, medan det är tvärtom vid DR och ventrombos. I dag kan vi behandla det känsliga makulaområdet, vilket tidigare inte var möjligt.

Sammanfattning

Makulasvullnad orsakad av våt åldersrelaterad makuladegeneration, DR eller ventrombos behandlas alla med samma anti-VEGF-läkemedel. Med beaktande av sjukdomarnas uppkomstmekanismer är detta mycket intressant. Var och en av sjukdomarna har specifika riskfaktorer, fynd och symtom, men gemensamt för dem är skadliga kärlbiologiska förändringar som yttrar sig på olika sätt i näthinnan. För närvarande utvecklas det nya läkemedel för näthinnesjukdomar och det pågår mycket forskning kring deras patogener. De närmaste åren är nya effektivare läkemedel att vänta för alla de makulasjukdomar som behandlas i artikeln.

Jussi Paterno
jussi.paterno@kuh.fi

Kirsi Ikäheimo
kirsi.ikaheimo@uef.fi

Kati Kinnunen
kati.kinnunen@kuh.fi

Kari Kaarniranta
kari.kaarniranta@uef.fi

Inga bindningar

Referenser:

1. Kaarniranta K, Seitsonen S, Paimela T, Meri S, Immonen I. Silmänpohjan ikärappeuman patogeneesi. Duodecim 2009;124:32–40.
2. Kaarniranta K. Väärystyvä kuva silmänpohjan ikärappeumassa – kuinka hoidetaan. Finlands Läkartidning 2009;64:3759–63.
3. Karttunen T, Kaarniranta K, Kinnunen K. Diabeettisen retinopatian uudet hoidot ja diagnostiikka. Diabetes ja lääkäri 2015;4:17–23.
4. Kinnunen K, Kaarniranta K. Silmänpohjan kostea ikärappeuma tulee hoitaa ajoissa. Finlands Läkartidning 2014; 37:2265_68.
5. Summanen P, Von Wendt G. Diabeettisen retinopatian luokiteltut. Duodecim 2007;123:2641–47.

Summary

Novel treatments in sight-threatening macular diseases

Clinical practice has greatly changed regarding age-related macular degeneration (AMD), diabetic retinopathy (DR), and retinal vein occlusion during the last ten years, due mainly to intravitreal injections. For example, the number of intravitreal injections is ten times as high as five years ago for wet AMD. During this year, patients with macular disease in Finland will receive more than 50 000 injections; this number is even higher than for cataract operations. Clinical load is constantly increasing, since injections have to be repeated in a patient-dependent manner. In macular diseases, however, intravitreal injections prevent blindness.

Trender inom modern starr- och glaukomkirurgi

MATTS LINDER, KARI KROOTILA OCH MIKA HARJU

Starroperation är den vanligaste operationen i Finland och globalt. Modern starrkirurgi är också ett mycket säkert ingrepp med låg komplikationsrisk. Förutom att ingreppet återställer synen är starroperation ett refraktivt kirurgiskt ingrepp, där man individuellt planerar vilken brytningskraft patientens ögon ska ha efter operationen. Moderna linser kan i vissa fall möjliggöra en helt glasögonfri tillvaro efter starroperation, men än så länge har den perfekta linsen inte kunnat framställas. Ny teknik har dock kommit ganska långt på vägen. Ett nytt segment inom glaukombehandling är så kallad minimalt invasiv glaukomkirurgi (MIGS) som kan utföras i samband med starroperationer. Med MIGS kan man i fortsättningen minska läkemedelsbehovet och öka livskvaliteten för glaukopatienter.

Linsalternativ vid starroperation

Från att ha varit en procedur där slutresultatet i fråga om synskärpa var ganska osäker har vi nu kommit fram till en situation där starroperationer i vissa fall görs enbart för att patienten ska bli kvitt glasögonen vid exempelvis myopi, astigmatism eller presbyopi. I takt med att utvecklingen gått framåt har patientens egna förväntningar på slutresultatet beträffande glasögonbehovet efter operationen ökat. Den vanligaste linstyp som implanteras vid en starroperation är en så kallad monofokal lins. Som namnet implicerar kan man bara åstadkomma ett skarpt fokus. Vanligtvis väljer man att justera fokus på distans, och patienten måste därmed använda närglasögon för att förflytta fokus närmare

vid närarbete, vid till exempel läsning. Hos tidigare närsynta är det vanligt att justera det postoperativa brytningsfelet från ungefär minus 2 till minus 2,5 diopter, vilket ger ett fokus på 40–50 centimeter. Patienten är då i regel tvungen att använda distansglasögon för andra uppgifter än närarbete.

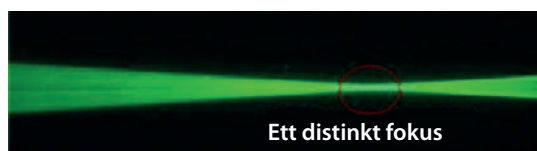
De flesta patienter som genomgår starr-operation har redan förlorat sin naturliga ackommodationsförmåga på grund av åldersförändringar i linsen, och många vill gärna få tillbaka den efter operationen. Det optimala vore att kunna erbjuda en kontinuerligt skarp syn ända från distans till närsyn efter operationen. Tyvärr finns det ännu ingen möjlighet att återställa ackommodationen, fastän vissa linstyper som bygger på ackommodation har

SKRIBENTERNA

Matts Linder, MD, specialist i oftalmologi, är verksam på enheten för främre segmentkirurgi och avdelningen för starrkirurgi vid HUCS, Kliniken för ögonsjukdomar.

Kari Krootila, docent i oftalmologi och FEBO, är ögonkirurg och verkar som avdelningsöverläkare och ansvarig läkare på enheten för främre segmentkirurgi vid HUCS, Kliniken för ögonsjukdomar. Hans forskningsarbete inriktar sig på kornea- och kataraktkirurgi.

Mika Harju, docent i oftalmologi, är verksam vid glaukomavdelningen vid HUCS, Kliniken för ögonsjukdomar.



TECNIS® Monofokal intraokulär lins



TECNIS® Multifokal intraokulär lins

Figur 1. Den monofokala linsen har ett distinkt fokus, jämfört med den multifokala linsen som kan ha två eller flera distinkta fokus. Synskärpan mellan fokus-punkterna kommer dock att vara relativt suddig på den multifokala linsen. (Bild AMO).

använts hos specifika patientgrupper, men de har inte visat sig vara speciellt framgångsrika. Den största utbredningen hittills har de så kallade multifokala linserna uppnått. I dem bryts det ljus som landar på näthinnan så att det härstammar från två eller tre fokus utanför ögat, och patienten ser i idealfallet skarpt på avstånd, intermediärt och på näravstånd. Områdena mellan fokuspunkterna kommer ändå att vara relativt suddiga, vilket är en klar begränsning hos dessa linser (Figur 1). Den multifokala linsen är på grund av sin funktionsprincip också alltid en kompromiss, där man vinner i djupet på fokus men förlorar i kontrast.

Ett bestående problem med i synnerhet multifokala linser är det så kallade dysfotopiska fenomenet. Dysfotopsier är i princip av patienten upplevda ljusfenomen förorsakade av linserna (1). De kan delas upp i två olika grupper, negativa och positiva dysfotopsier. De positiva dysfotopsierna upplevs som direkta ljusfenomen som exempelvis ringar eller utdragna stjärnmönster runt ljus. De negativa dysfotopsierna tar sig uttryck i skuggor i synfältet. De potentiella bieffekterna av vissa linser ställer högre krav på både patienten och patient-läkarrelationen eftersom patienten måste förstå både fördelarna och de potentiella nackdelarna. Vidare lämpar sig linserna inte sig för alla patienter, till exempel oregelbunden astigmatism eller diverse ögonpatologi omöjliggör användningen. Inplantering av linserna kräver individuell genomgång av lämpliga alternativ och de är därmed mera tidskrävande än en vanlig starroperation med monofokala linser, något som återspeglas i operationskostnaden. Den nyaste linstekniken försöker råda bot på de begränsningar som multifokala linser medför. Så kallad extended range of vision är en teknik som utnyttjar diffraktion, det vill säga hur ljuset bryts beroende på våglängden, och samtidigt korregerar kromatisk aberration för att förlänga brännpunkten i synen och förbättra kontrasten (Figur 2). Resultaten har hittills varit lovande, med en utmärkt fjärrsyn och även bra syn på intermediärt avstånd (75 cm) och läsavstånd. Fastän synskärpan på läsavstånd inte är lika bra som med multifokala linser har linserna ändå fördelen att ha en smidigare övergång från avstånd till närsyn. Med sådana linser klarar sig cirka 75–80 procent av patienterna helt utan glasögon, och resten behöver läsglasögon i viss mån (2). Den stora fördelen är dock att linserna i stort sett är fria från de dysfotopiska fenomen som är

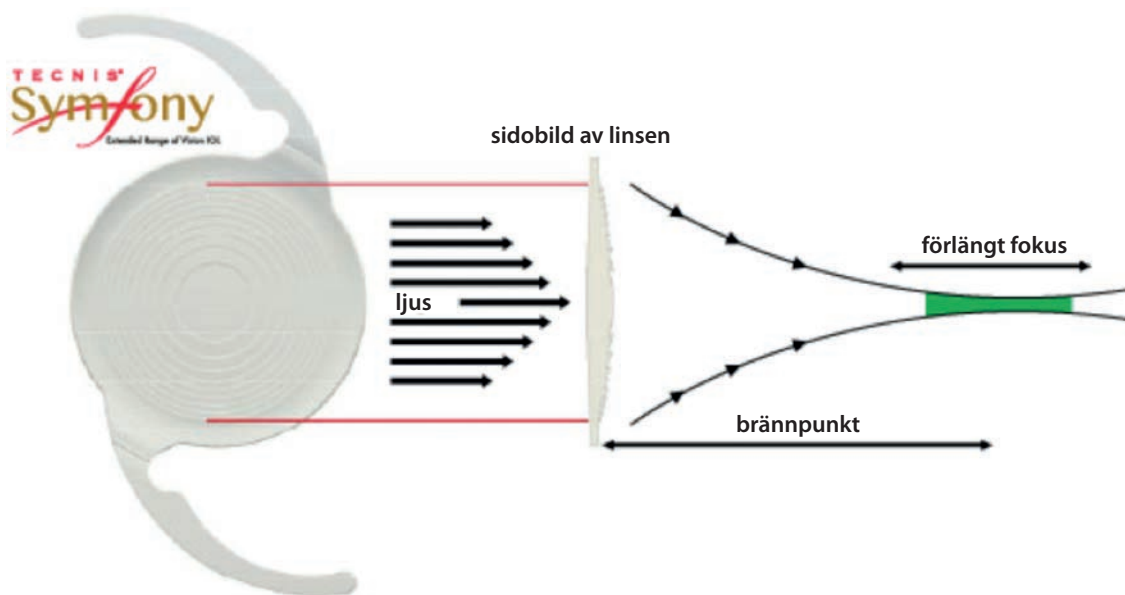
associerade med multifokala linser. För att förbättra närsynen kan man sikta på så kallad micro-monovision, där man tar sikte på cirka 0,75 dioptr myopi på det icke-dominanta ögat. På så sätt flyttar man fokuspunkten lite närmare betraktaren.

För tillfället implanterar den offentliga sektorn nästan uteslutande monofokala linser och i specialfall monofokala linser med astigmatismkorrigering när astigmatismen överstiger 2 dioptr.

En orsak till att en patient söker sig till privatsektorn för starrkirurgi är möjligheten att själv kunna påverka vilken sorts lins som implanteras i ögat. En annan orsak är att kriterierna för starroperation inom den offentliga sektorn kan vara för strikta för vissa patienter, som då väljer att operera sig redan i ett tidigare skede. I fråga om teknik och kompetens har vi i Finland en mycket konkurrenskraftig offentlig sektor. Kvalitetsmässigt finns det ingen orsak för patienten att favorisera det ena eller det andra alternativet. En faktor som kommer att spela en allt större roll i framtiden är möjligheten att få en speciallins implanterad. I den privata sektorn är i jämförelse med den offentliga sektorn en större del av implantaten så kallade premiumlinser, antingen multifokala eller astigmatismkorregerande linser. Om vårdreformen medför att "pengarna följer patienten" är det möjligt att det blir en ökad rörelse från den offentliga till den privata sektorn i jakt på premiumlinser. Den offentliga sektorn måste i så fall vara mer flexibel än den är idag. Delad finansiering i viss utsträckning, där patienten skulle stå för linskostnaden vid speciallinser, kunde vara ett fungerande alternativ. Ett sådant system existerar redan i cirka 50 procent av EU-länderna (3).

Starrkirurgi vid behandling av glaukom

På samma sätt som den refraktiva kirurgin står inför stora förändringar till följd av ny teknik står glaukomkirurgin inför liknande möjligheter och utmaningar. Den enda bevisligen effektiva behandlingen för att stoppa progression av glaukom är att sänka ögontrycket. Detta kan åstadkommas antingen med medicinering eller genom kirurgi. Kirurgin kan delas upp i noninvasiva polikliniska laseringrepp och filtreringskirurgi för att öka utflödet av kammarvätska från ögat. Filtreringskirurgin har utvecklats från den traditionella trabekulektomin till mer eleganta ingrepp, men fram till nyligen har det ändå krävts relativt



Figur 2. Tekniken Extended range of vision utnyttjar diffraktion och korregerar kromatisk aberration för att förlänga brännpunkten i synen och förbättra kontrasten. (Bild AMO).

invasiva operationer för att åstadkomma den önskade effekten. Man har därför reserverat de kirurgiska ingreppen för patienter med långt gången glaukom, som progredierar trots maximal trycksänkande mediciner.

Den starkaste påvisade effekten av starrkirurgi vid behandling av glaukom kommer från akut glaukom där kammarvinkeln är stängd. Den akuta situationen behandlas med mediciner och perifer laseriridotomi, där man gör ett litet hål i iris så att kammarvätskan kan flöda från de bakre delarna av ögat direkt till främre kammaren utan att passera pupillen, som är blockerad av den framt tryckta linsen. Genom starroperation kan man öka utrymmet i de främre delarna av ögat, vilket ger en mera öppen kammarvinkel med mindre behov av mediciner (4).

Mindre tydlig är starroperationens roll vid öppenvinkelglaukom där den trycknedsättande effekten är i medeltal 2–4 mmHg. Eftersom den ögontryckssänkande effekten av uteslutande starroperation är relativt liten, har det på senare tid utvecklats implantat som kan appliceras i samband med starroperation för att öka den ögontryckssänkande effekten. Utvecklingen har gått mot så kallad minimalt invasiv glaukomkirurgi (MIGS, minimally invasive glaucoma surgery). Karakteristiskt för dessa metoder är att man försöker göra så lite intrång i ögats normala vävnader som möjligt. En gemensam nämnare är att största

delen av procedurerna ökar utflödet av kammarvätska genom att kringgå den vanliga vägen för kammarvätska ut ur ögat. Det kanske vanligaste implantatet för tillfället är iStent (Glaucos), som kan appliceras i slutet av starroperationen i den öppna kammarvinkeln och som bildar en genväg genom trabekelverket rakt in i Schlemms kanal. Vid behov kan man öka effekten genom att implantera flera implantat bredvid varandra (5). En ny typ av implantat är XEN Gel Stent (AqueSys). Det är en 6 millimeter lång tub som injiceras med en nål från kammarvinkeln genom senhinnan och mynnar ut under bindehinnan.

Utöver de här implantaten kan man i samband med en starroperation behandla strålkroppen med endoskopisk laser (endoscopic cyclophotocoagulation, ECP). Lasern förstör delar av strålkroppen som producerar kammarvätska och sänker därmed ögontrycket.

En annan metod är att öppna Schlemms kanal från insidan av kammarvinkeln med en så kallad trabektomi (NeoMedix), där man i princip avlägsnar ett segment av trabekelverket. På så sätt når kammarvätskan kollektorkanalerna utan någon resistens från trabekelverket (6).

MIGS kommer säkerligen att öppna ett helt nytt segment för kirurgisk behandling av glaukom. I framtiden kommer man i allt större grad att kombinera starroperation på en glaukompatient med någon form av MIGS.

Där man tidigare reserverade filtrerande glaukomkirurgi för patienter med okontrollerbara tryck med medicinering kommer man i fortsättningen att med MIGS dels kunna minska behovet av medicinering, dels kunna undvika mer invasiv kirurgi. För att uppnå målet är det förstås viktigt att patientsäkerheten är oförändrad. Studier med exempelvis iStent har visat att kombinerade operationer vid starr tillsammans med iStent inte ökar riskerna jämfört med bara starroperation (7). De nya teknikerna kan potentiellt minska kostnaderna och biverkningarna av mediciner, men även öka följsamheten till behandlingen av glaukom.

Matts Linder
matts.linder@hus.fi

Kari Krootila
kari.krootila@hus.fi

Mika Harju
mika.harju@hus.fi

Bindningar:
Matts Linder: Inga bindningar

Mika Harju:
Föreläsningsarvode: Santen
Kongressresor: Allergan, Alcon, Novartis
Advisory Board: Alcon
Aktieinnehav: Näkökyky MH Oy (VD)

Kari Krootila:
Föreläsningsarvode: Santen Oy, Alcon, AMO
Kongressresor: Zeiss
Sponsorerat forskningsprojekt: AMO
Aktieinnehav: Orion Oyj, Silmäasema, Fennica Oy

Referenser

- 1) Hood CT, Sugar A. Subjective complaints after cataract surgery: common causes and management strategies. *Curr Opin Ophthalmol.* 2015;26:45–49.
- 2) Beatrice Cochener and the CONCERTO Study group. Clinical outcomes of a new extended range of vision iol: The international multicenter concerto study. Manuskrift.
- 3) Hawlina M. *Ocular Surgery News Europe Edition April 2015* | Healio.com/Ophthalmology.
- 4) Lam DS, Leung DY, Tham CC et al *Ophthalmology.* 2008;115:1134–40
- 5) Belovay GW, Naqi A, Chan BJ, et al. Using multiple trabecular micro-bypass stents in cataract patients to treat open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg.* 2012;38:1911–17.
- 6) Francis BA, Minckler D, Dustin L, et al. Combined cataract extraction and trabeculectomy by the internal approach for coexisting cataract and open-angle glaucoma: initial results. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34:1096–1103.
- 7) Samuelson TW, Katz LJ, Wells JM et al. *Ophthalmology.* 2011;118:459–467.

Summary

Trends in modern cataract and glaucoma surgery

The most common surgical procedure world-wide is cataract surgery. After surgery, modern lenses can ideally give the patient spectacle independence, but have limitations relating to post-operative side-effects such as glare and halos. The newer lenses have now proved to have clearly fewer of these unwanted side effects whilst giving the patient good vision throughout the focal range. A new segment in the management of glaucoma is called minimally invasive glaucoma surgeries (MIGS), a group of pressure-lowering procedures that can be combined with cataract surgery to lessen the burden of glaucoma medication.

Meretojas sjukdom: Från molekyler till behandlade patienter

JUHA HOLOPAINEN OCH JAAKKO MATTILA

Meretojas sjukdom är en av de vanligaste sjukdomarna inom det finländska sjukdomsarvet. En annan benämning för Meretojas sjukdom är korneadegeneration eller lattice corneal dystrophy type 2, trots att det inte är fråga om en "riktig" korneadegeneration. Ungefär 400–600 finländare lider av sjukdomen som är anrikad i Kymmenedalen. Nätliknande amyloidinlagringar i kornea är vanligen det första tecknet på sjukdomen, och ögonläkarna spelar därför en avgörande roll för tidig diagnos. Senare bildas lösa hudveck och patienten får funktionsstörningar i nerverna på alla nivåer i nervsystemet. Vår forskningsgrupp har flera forskningsprojekt på gång kring Meretojas sjukdom, och vi presenterar här de viktigaste.

Amyloidoser är en grupp sjukdomar där proteinfibriller som kallas amyloid ansamlas i vävnaderna. Amyloidoserna kan vara antingen ärftliga eller förvärvade och de kan förekomma både lokalt och systemiskt (1). Lokal inlagring av amyloid hör till normalt åldrande (2, 3), men om den är för riklig stör den vävnadens normala funktion. Meretojas sjukdom är en autosomt dominant nedärvd amyloidos som hör till det finländska sjukdomsarvet och där gelsolinamyloid (AGel) ansamlas i kroppen och orsakar funktionsstörningar bland annat i kornea och i nervsystemet. Avvikande gelsolin ansamlas i alla vävnader men orsakar inte funktionsstörningar på alla ställen. Uppskattningsvis 400–600 finländare lider av Meretojas sjukdom (4, 5), och det är en av

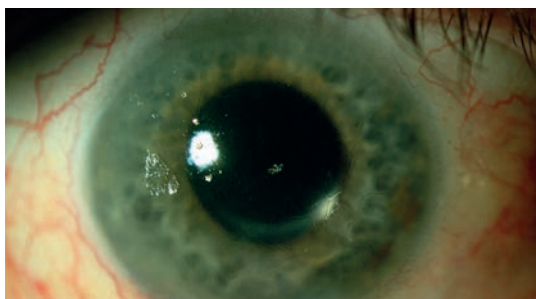
de vanligaste sjukdomarna i vårt finländska sjukdomsarv (6).

Vid Meretojas sjukdom ansamlas AGel i olika delar av ögat (Figur 1) (7–9). Den första förändringen är oftast en nätliknande degeneration som utvecklas i korneas yttre delar. Fördelningen av inlagringarna i olika lager av kornea är typisk för sjukdomen, och diagnosen Meretojas sjukdom kan ställas histologiskt på en provbit som tas vid korneatransplantation (8). För att säkerställa diagnosen finns numera ett specifikt gentest. När sjukdomen framskrider uppstår söndringar i korneas yta (erosioner), inflammation och nedsatt synskärpa, och sjukdomen kan till sist leda till korneabetingad blindhet (4, 5). Det som ligger bakom erosionstendensen är av allt att

SKRIBENTERNA

Juha Holopainen, professor i oftalmologi, är specialistläkare i oftalmologi och ögonkirurg. Han verkar som överläkare på enheten för främre segmentkirurgi vid HUCS, Kliniken för ögonsjukdomar och är dessutom professor i oftalmologi vid Helsingfors universitet. Hans forskningsområde är sjukdomar i ögats främre segment.

Jaakko Mattila, ML, är specialistläkare i oftalmologi vid HUCS, Kliniken för ögonsjukdomar, Västra ögonsjukhuset vid enheten för främre segmentkirurgi. Hans doktorsavhandling gäller Meretojas sjukdom.



Figur 1. Diagnosen Meretojas sjukdom ställs ofta först utifrån korneaförändringar. Till dem hör bland annat de trådiknande amyloidfibrillerna i det mellersta skiktet av kornea. Senare utvecklar patienten återkommande ytliga och djupa korneaerosioner och kornea kan vaskulariseras.

döma amyloidinlagring i Bowmans membran som ligger under korneas ytskikt (epitelet) samtidigt som innerveringen av kornea försämras och ögonen blir torra. Patienternas synförmåga är dock vanligen god fram till pensionsåldern (10).

Grumlingar i kornea som följd av kornea-degeneration behandlas kirurgiskt. Fram till nu har korneatransplantation varit den enda behandlingen för långt gången sjukdom. Våra tidigare forskningsresultat har dock visat att behandlingsresultaten vid korneatransplantation är dåliga eller begränsade hos patienter med Meretojas sjukdom (11). Detta har många orsaker. För det första har kornea avvikande sammansättning och uppbyggnad, vilket gör att korneatransplantatet bara i begränsad omfattning kan läkas och bli en del av patientens kornea. För det andra gör den nedsatta sensoriska innerveringen av kornea att ytepitelet ofta utsätts för dåligt läkande erosioner. Det orsakar ärrbildning i kornea, vilket leder till nedsatt syn. Patienterna lider redan tidigare av torra ögon, vilket försämrar transplantationsprognosen. En annan försämrande faktor är att det ofta har skett neovaskularisering i kornea före transplantationen. Sammanfattningsvis kan det konstateras att korneatransplantation bör uppskjutas så länge som möjligt, och om patienten har åtminstone något så när god synförmåga på det andra ögat kan det vara bra att helt avhålla sig från transplantation (11).

Det behövs mer forskning om patogenesen vid Meretojas sjukdom

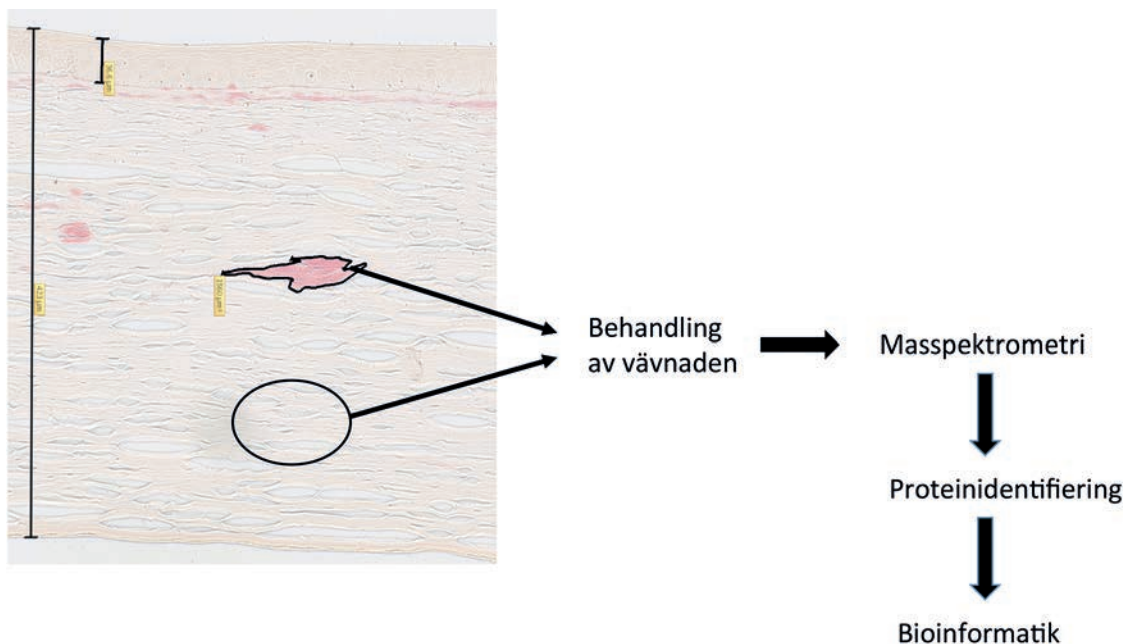
Histologin vid Meretojas sjukdom är fortfarande dåligt känd. Man vet att det avvikande gelsolinet ansamlas till fibrillartade långa strängar i korneas mellersta lager och att det strax under ytepitelet bildas ärrliknande vävnad (8–10). Tidigare histologiska studier har närmast fokuserat på att lokalisera amyloid som ansamlas i kornea, och inga kvantitativt inriktade histologiska studier har publicerats. Det är också oklart vilka histologiska faktorer som förutspår sjukdomens svårighetsgrad. Tillsammans med Johan Lundins och Nina Linders grupp (FIMM, Institutet för molekylärmedicin i Finland) har vi närmast oss korneapatologin vid Meretojas sjukdom på ett helt nytt sätt. Vi har nämligen samlat in alla korneaprover från patienter med Meretojas sjukdom som har opererats vid Ögonkliniken vid HUCS, och digitaliserat dem med webbmikroskop. På så sätt kan vi analysera

omfattande serier av korneaprover och vi kan dessutom lära datorn att med hjälp av maskinseende känna igen avvikande fynd. Tidigare har patologen bedömt dessa avvikelser i enskilda provbitar. Metoden ger förutom kvalitativ information om sjukdomens framskridande också kvantitativ information om histologiska förändringar i samband med sjukdomen. Denna information har betydelse ur behandlingssynpunkt och kan påverka valet av behandling. Målet med arbetet är att utveckla en histologisk klassificering för Meretojas sjukdom och att korrelera den med prognosen för korneatransplantation.

Från genfel till kunskap på proteinnivå

Genfelet vid Meretojas sjukdom har lokaliserats till mutationen G654A i kromosom 9 (12, 13). Genfelet gör att gelsolin spjälkas felaktigt och ansamlas i vävnaderna (14). Detta avvikande proteinfragment har isolerats dels ur plasma, dels också ur njurar och hjärta. Sammansättningen av korneainlagringarna har än så länge inte alls undersökts. Det är viktigt att känna till korneainlagringarnas exakta kemiska sammansättning, eftersom det kan hjälpa oss att förstå sjukdomens patogenes och på så sätt göra det lättare att utveckla nya behandlingsmetoder. För att klarlägga detta har vi inlett samarbete med docent Marc Baumanns grupp vid Helsingfors universitet.

Den ovan beskrivna histologiska approachen kan inte klargöra sjukdomens patogenes. Vi antar att åtminstone avvikande gelsolin ansamlas i kornea, men det är sannolikt att gelsolinet också samverkar med flera andra proteiner och att först denna samverkan ger upphov till avvikande utfällning av gelsolin. Än så länge har vi inte lyckats identifiera dessa proteiner. Masspektrometri är en metod där proteinerna i provet spjälkas kemiskt och spjälkningsprodukterna känns igen med hjälp av särskilda peptidbibliotek. Metoden lämpar sig dock inte som sådan för att klarlägga patogenesen vid Meretojas sjukdom, eftersom den kräver att prover ska kunna tas enbart från amyloidinlagringarna eller från den avvikande vävnaden. Därför har vi tillsammans med Baumanns grupp använt LCM-tekniken (laser capture microdissection) för att samla in prover. Med den tekniken färgas det histologiska provet på samma sätt som för vanliga mikroskopiprover. Sedan lärs datorn att känna igen avvikande och normala områden i kornea, till exempel amyloidinlagringar och normal stromastruktur,



Figur 2. Färgning med kongorött av ett histologiskt snitt av kornea, där amyloidinlagringarna framträder tydligt i en mörkare röd nyans. Maskinsyn kan användas för att identifiera de områden i kornea som färgas med kongorött, och de kan sedan direkt skäras ut ur vävnadssnittet med hjälp av laser. Ur samma snitt kan man också skära ut frisk korneavävnad som jämförelsematerial. Vävnadsproteinerna spjälkas enzymatiskt och proteinfragmenten identifieras med masspektrometri. Vanligen kan några hundra proteiner identifieras med metoden. Resultatet är att man får fram proteinskillnaderna mellan frisk och sjuk vävnad.

och de snittas ut med laser. Metoden ger en snittprecision på 5–15 mikrometer. De snittade proven analyseras med masspektrometer. Fördelen med metoden är att vi kan få fram enbart den avvikande vävnaden ur provet, och bruset i provet blir litet (Figur 2). Vi tror att denna information kan hjälpa till att klarlägga patogenesen vid Meretojas sjukdom och medverka till att det utvecklas läkemedel som kan hindra inlagring av amyloid.

Fototerapeutisk keratektomi vid behandling av Meretojas sjukdom

In vitro-undersökningarna ovan leder inte direkt till patientbehandling, och det är därför viktigt att försöka förbättra behandlingsresultaten med till buds stående metoder. Som redan nämnts är transplantation, antingen partiellt eller genom hela kornea, den enda behandlingen för långt framskriden grumling av kornea. Tyvärr har resultaten av behandlingarna varit begränsade, och det är viktigt att mindre invasiva behandlingsmetoder kan tas fram (11). Ytliga ärr på kornea och dystrofi av Bowmans membran har redan länge behandlats med fototerapeutisk keratektomi

(PTK). Metoden grundar sig på excimerlaser och liknar metoden som används vid refraktiv korneakirurgi. Syftet är inte att ändra refraktionen utan att avlägsna ärrvävnaden från korneas yta. PTK har inte använts vid behandling av Meretojas sjukdom, men vi har inlett ett forskningsprojekt där vi försöker återställa patienternas synförmåga genom att med excimerlaser avlägsna ärrvävnaden från kornea. De preliminära forskningsresultaten är lovande och hittills har vi inte sett några komplikationer hos patienterna. Hos patienter med Meretojas sjukdom måste man också räkna med utdragna erosioner och åtgärder som eventuellt behövs för att åtgärda detta. Tidigare behandling med PTK utgör inte ett hinder för senare korneatransplantation. Fördelen med PTK ligger i att behandlingen inriktas specifikt på kornea hos patienter med Meretojas sjukdom. Det huvudsakliga problemområdet och en del av ärrbildningen kan sannolikt avlägsnas med PTK.

Sammanfattning

Meretojas sjukdom inverkar i hög grad på patienternas livskvalitet. Hos cirka tre fjärdedelar

av patienterna kommer de första symtomen från ögonen och visar sig i snitt vid cirka 40 års ålder (15). Synförmågan försämras som följd av Meretojas sjukdom, men patienterna lider dessutom av torra ögon och inflammationer och de har eventuellt ökad risk för glaukom. Alla forskningsprojekt inom vår grupp koncentrerar sig på centrala problem för synhälsan. Vi tror att våra forskningsresultat har klinisk relevans och att de kan förbättra nuvarande behandlingspraxis.

Juha Holopainen
juha.holopainen@hus.fi

Jaakko Mattila
jaakko.mattila@hus.fi

Bindningar:
Juha Holopainen:
Medicinsk sakkunnig: Croma Pharma
Advisory Board: Alcon, Allergan,
Croma Pharma, Santen
Föreläsningsarvode: Alcon, Allergan, AMO,
Santen, Thea

Jaakko Mattila: Inga bindningar

Referenser

- (1) Benson MD. Inherited amyloidosis. *J Med Genet* 1991;28:73–78.
- (2) Calkins E, Binette JP, Wright JR, Matsuzaki M, Ozdemir I. Some clinical observations on the nature of amyloid. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1970;81:34–42.
- (3) Goffin YA, Thoua Y, Potvliege PR. Microdeposition of amyloid in the joints. *Ann Rheum Dis* 1981;40:27–33.
- (4) Meretoja J. Familial systemic paramyloidosis with lattice dystrophy of the cornea, progressive cranial neuropathy, skin changes and various internal symptoms. A previously unrecognized heritable syndrome. *Ann Clin Res* 1969;1:314–324.
- (5) Kiuru S. Gelsolin-related familial amyloidosis, Finnish type (FAF), and its variants found worldwide. *Amyloid* 1998;5:55–66.
- (6) Kiuru-Enari S, Haltia M. Hereditary gelsolin amyloidosis—40 years of Meretoja disease. *Duodecim* 2010;126:1162–71.
- (7) Haltia M, Ghiso J, Prelli F, Gallo G, Kiuru S, Somer H, et al. Amyloid in familial amyloidosis, Finnish type, is antigenically and structurally related to gelsolin. *Am J Pathol* 1990;136:1223–28.
- (8) Kivela T, Tarkkanen A, McLean I, Ghiso J, Frangione B, Haltia M. Immunohistochemical analysis of lattice corneal dystrophies types I and II. *Br J Ophthalmol* 1993;77:799–804.
- (9) Kivela T, Tarkkanen A, Frangione B, Ghiso J, Haltia M. Ocular amyloid deposition in familial amyloidosis, Finnish: an analysis of native and variant gelsolin in Meretoja's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3759–69.
- (10) Meretoja J. Comparative histopathological and clinical findings in eyes with lattice corneal dystrophy of two different types. *Ophthalmologica* 1972;165:15–37.
- (11) Mattila JS, Krotila K, Kivela T, Holopainen JM. Penetrating keratoplasty for gelsolin type lattice corneal dystrophy (LCD2). *Ophthalmology* 2015;122:457–463.
- (12) Ghiso J, Haltia M, Prelli F, Novello J, Frangione B. Gelsolin variant (Asn-187) in familial amyloidosis, Finnish type. *Biochem J*. 1990;272:827–830.
- (13) Maury CP, Kere J, Tolvanen R, de la Chapelle A. Finnish hereditary amyloidosis is caused by a single nucleotide substitution in the gelsolin gene. *FEBS Lett*. 1990;276:75–77.
- (14) Maury CP. Gelsolin-related amyloidosis. Identification of the amyloid protein in Finnish hereditary amyloidosis as a fragment of variant gelsolin. *J Clin Invest* 1991;87:1195–8.
- (15) Nikoskinen T, Schmidt EK, Strbian D, Kiuru-Enari S, Atula S. Natural course of Finnish Gelsolin amyloidosis. *Ann Med* 2015;47:506–511.

Summary

Meretoja syndrome: From molecules to treated patients

Meretoja syndrome is one of the most common diseases in the Finnish disease heritage. Approximately 400 to 600 Finns suffer from this syndrome, most of them living in the Kymenlaakso area. The syndrome's usual first sign is a lattice-like amyloid deposition in the cornea; ophthalmologists therefore play a crucial role in early diagnosis. Later, the skin loses its elasticity, and the patients suffer from malfunctioning nerves at all levels of the nervous system. Our research group has several projects underway involving Meretoja syndrome; here we present the most important.

Behandling med adalimumab vid kronisk främre icke-infektiös uveit hos barn

SANNA LEINONEN

Patienter med kronisk främre icke-infektiös pediatrik uveit har hög risk att förlora synen. Systematisk anti-reumatisk terapi minskar risken för försämrad syn. Under 2014 behandlades 30 barn med uveit (53 ögon) på Helsingfors universitetscentralsjukhus med adalimumab och testades för anti-adalimumabantikroppar. Adalimumab kontrollerade uveiten i 83,1 procent av ögonen. Immungenicitet för adalimumab leder till att anti-adalimumabantikroppar bildas i 9 av 30 patienter. Tre av patienterna hade aktiv uveit. Anti-adalimumabantikroppar var vanligare hos patienter som saknade samtidig behandling med metotrexat. Remission uppnåddes bara hos patienter utan anti-adalimumab antikroppar.

Incidensen för uveit hos barn i Finland är 4,3/100 000 och prevalensen 27,9/100 000. Den vanligaste formen av uveit hos barn är kronisk främre och icke infektiös (1). Upp till 18 procent av de pediatrika uveitpatienterna har låg synskärpa (2, 3). Det finns en positiv korrelation mellan dåligt visuellt resultat och okulära komplikationer, nämligen intraokulära operationer och ett ökat antal celler i den främre kammaren. Även en mild uveit med 1–5 celler/1 mm² i den främre kammaren har förknippats med risk för att förlora synen (4). Antireumatisk medicinering minskar risken för låg synskärpa (5). Standardbehandlingen för uveit börjar med insättning av kortikosteroider och antireumatiska mediciner såsom metotrexat, azatioprin eller mykofenolat. Om uveiten fortfarande är aktiv med icke-biologisk medicinering, tillsätter man ett biologiskt läkemedel, exempelvis adalimumab (6). Två tredjedelar av patienterna med uveit uppnår ett kontrollerbart stadium i sin sjukdom med adalimumab (7). Immunisering som leder till uppkomst av anti-adalimumabantikroppar

(AAA) är en känd orsak till att behandlingen misslyckas. Uppkomsten av antikroppar kan orsaka ett primärt misslyckande eller ett sekundärt misslyckande efter en god primär respons, som förloras i ett senare stadium av behandlingen. AAA minskar halten av adalimumab i serum och försämrar behandlingseffektiviteten genom att de neutraliserar läkemedlets effekt eller genom att de ökar clearance för adalimumab, eller båda (8, 9). Allmänt taget har man föreslagit att den terapeutiska nivån ska ligga på 5–10 µg adalimumab/ml i serum (10), men vi vet inte vilken nivå som är tillräcklig vid behandling av uveit hos barn. AAA har påträffats hos upp till 24 procent av pediatrika patienter med adalimumabbehandling. Uppkomsten av antikroppar är mindre frekvent hos patienter som samtidigt behandlas med metotrexat (9, 11). I uveit relaterad till juvenil idiopatisk artrit har AAA förknippats med flera förekommande frekventa aktiva uveiter (12).

Material och metoder

På Helsingfors universitetscentralsjukhus tillsetts ett biologiskt läkemedel, exempelvis adalimumab till behandlingen av kronisk främre icke-infektiös uveit hos barn vid följande tillfällen: 1) när patienten har en aktiv uveit definierad som ≥ 6 celler/mm² i den främre kammaren i tre månader, 2) om patienten haft fyra eller flera relaps inom 12 månader och 3) om patienten utvecklar en synhotande

SKRIBENTEN

Sanna Leinonen ML, är specialistläkare i oftalmologi vid HUCS och Centrala Tavastlands centralsjukhus med ansvar för uveit, speciellt i samband med barnreuma.

komplikation relaterad till uveiten. Åtföljande behandling med metotrexat kombineras med adalimumab. Azatioprin och mykofenolat används när patienten inte tolererar metotrexat. Initialdosen för adalimumab är 24 mg/m² varannan vecka. Om man inte får kontroll över uveiten inom tre månader efter insatt behandling med adalimumab, ökar man dosen eller doseringsintervallet till var sjunde eller var tionde dag eller bådadera. Man mäter dalvärdet av adalimumab i serum samt antikropps-nivån när man planerar att avsluta behandlingen, till exempel vid en remission eller om en remission är nära samt när behandlingen misslyckas primärt eller sekundärt. Behandlingen avslutas när man kan påvisa anti-adalimumabantikroppar (≥ 12 arbiträra enheter (AU)/ml) med låg ($< 0,05 \mu\text{g/ml}$) eller omätbara ($< 0,01 \mu\text{g/ml}$) dalvärden för adalimumab. När dalvärdet är $\geq 0,5 \mu\text{g/ml}$ trots att nivån av AAA är $\geq 12 \text{ AU/ml}$, ökar man dosen och behandlingen fortsätter om uveiten fortfarande är aktiv ≥ 6 celler/1 mm². Då behandlingen med adalimumab sätts ut på grund av behandlingssvikt väljer man ett annat biologiskt läkemedel för de patienter som har en aktiv uveit med ≥ 6 celler/1 mm² i den främre kammaren.

Tabell I. Egenskaper hos de 30 patienter med uveit som fick behandling med adalimumab.

Alla patienter (n = 30)

		Intervall
Juvenil idiopatisk artrit (antal patienter)	26	
Tubulointerstitiell nefrit (antal patienter)	1	
Idiopatisk uveit (antal patienter)	3	
Debut av JIA (år)	3,9	1,0–11,6
Debut av uveit (år)	5,6	1,6–11,9
Ålder då man utfört adalimumab mätningarna (år)	13,4	4,4–23,8
Metotrexat (antal patienter)	22	

Resultat

År 2014 behandlades 37 patienter med kronisk främre icke-infektiös pediatrik uveit med adalimumab. Vi hade tillgång till nivåvärden för antikropparna samt dalvärden i serum för adalimumab hos 30 patienter (53 ögon med uveit) som behandlades med adalimumab kontinuerligt i minst sex månader (Tabell I). Av ögonen gick 49,1 procent i remission, och 34,0 procent hade mild uveit (< 6 celler/1 mm²), medan resten hade en aktivare uveit med minst 6 celler/1 mm² eller fler i den främre kammaren. De patienter som behandlades med adalimumab 2014 fick inga biverkningar av läkemedlet.

Hos nio patienter (30 procent) med 16 ögon med uveit påträffade man anti-adalimumabantikroppar på 12 AU/ml eller högre (Tabell II). Alla patienter med AAA hade en mild eller en aktiv uveit. Endast patienter utan AAA stannade i remission. Tre patienter av nio och två av 21 hade en aktiv uveit utan anti-adalimumabantikroppar.

Förekomst av anti-adalimumabantikroppar var förknippad med avsaknad av samtidig behandling med metotrexat, när fem av åtta patienter utan och fyra av 28 patienter med åtföljande metotrexatbehandling hade anti-adalimumabantikroppar (Fishers exakta test, $p = 0,03$).

Patienter utan AAA hade ett dalvärde på minst 6,9 μg adalimumab/ml i serum med standarddoseringen $\geq 24 \text{ mg/m}^2$ varannan vecka. Ett lågt dalvärde för adalimumab påträffades hos patienter som fick en lägre dos $< 24 \text{ mg/m}^2$ varannan vecka och hos patienter med AAA $> 12 \text{ AU/ml}$. Patienter med AAA-nivåer $> 62 \text{ AU/ml}$ hade omätbara dalvärden för adalimumab ($< 0,010 \mu\text{g/ml}$). Patienter med AAA $\leq 62 \text{ AU/ml}$ hade dalvärden på 3,4–9,8 $\mu\text{g/ml}$ när adalimumab doserades varje vecka.

Tre patienter med AAA och omätbara adalimumab dalvärden hade en mild uveit. Man avslutade deras adalimumabbehandling och fortsatte med kortisonögon droppar och icke-

Tabell II. Anti-adalimumabantikroppar, dalvärden för adalimumab i serum och uveitaktivitet.

	Antikroppar och dalvärden för adalimumab $< 0,010 \mu\text{g/ml}$		Antikroppar och dalvärden för adalimumab $\geq 0,50 \mu\text{g/ml}$		Inga antikroppar, dalvärden för adalimumab $\geq 5,0 \mu\text{g/ml}$	
	Aktiv uveit	Mild uveit eller remission	Aktiv uveit	Mild uveit eller remission	Aktiv uveit	Mild uveit eller remission
Ögon (53)	5	8	0	3	4	33

biologisk antireumatisk medicinering. Under de påföljande sex månaderna progredierade uveiten inte. Fyra patienter med en mer aktiv uveit och låga eller omätbara dalvärden för adalimumab fick en annan biologisk medicinering. Aktiviteten hos uveiten hos de resterande två patienterna stannade upp på < 6 celler/ 1 mm^2 med ett dalvärde på $\geq 3,4\mu\text{g/ml}$ och adalimumab varje vecka.

Diskussion

Anti-adalimumabantikroppar påvisades hos 30 procent av patienterna i vår lilla uppföljning 2014. Uppkomsten av antikroppar var förknippad med ett lågt dalvärde för adalimumab, aktiv eller mild uveit och avsaknad av åtföljande behandling med metotrexat. Denna och tidigare studier tyder på att adalimumab-behandling kunde förbättras genom samtidig behandling med metotrexat, och att uppföljning av adalimumab-antikroppar kunde vara informativt. Det behövs mer forskning för att lägga fast en terapeutisk dos och dalvärdet för adalimumab när vi behandlar kronisk anterior icke-infektiös uveit hos barn.

Sanna Leinonen

sanna.leinonen@hus.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Päivönsalo-Hietanen T, Tuominen J, Saari KM. Uveitis in children: population-based study in Finland. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:84–88.
2. Kotaniemi K, Sihto-Kauppi K. Occurrence and management of ocular hypertension and secondary glaucoma in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: An observational series of 104 patients. *Clin Ophthalmol* 2007;1:455–459.
3. Chen CS, Robertson D, Hammerton ME. Juvenile arthritis-associated uveitis: visual outcomes and prognosis. *Can J Ophthalmol* 2004;39:614–620.
4. Thorne JE, Woreta F, Kedhara SR, Dunna JP, Jabs DA. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: incidence of ocular complications and visual acuity loss. *Am J Ophthalmol* 2007;143:840–846.
5. Gregory AC, Kempen JH, Daniel E, Kaçmaz RO, Foster CS, Jabs DA, et al. Risk factors for loss of visual acuity among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SITE study. *Ophthalmology* 2013;120: 186–192.
6. Heiligenhaus A, Michels H, Schumacher C, Kopp I, Neudorf U, Niehues T, et al. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2012;32: 1121–33.
7. Kotaniemi K, Säilä H, Kautiainen H. Long-term efficacy of adalimumab in the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Ophthalmol* 2011;5:1425–9.
8. Wang SL, Hauenstein S, Ohrmund L, Shringarpure R, Salbato J, Reddy R, et al. Monitoring of adalimumab and antibodies-to-adalimumab levels in patient serum by the homogeneous mobility shift assay. *J Pharm Biomed Anal*. 2013;5:39–44.
9. Garcês S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1947–55.
10. Pouw MF, Kriekkaert CL, Nurmohamed MT, van der Kleij D, Aarden L, Rispens T, et al. Key findings towards optimising adalimumab treatment: the concentration-effect curve. *Ann Rheum Dis* 2015;74:513–518.
11. Imagawa T, Takei S, Umebayashi H, Yamaguchi K, Itoh Y, Kawai T, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of adalimumab in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Clin Rheumatol*. 2012;31:1713–21.
12. Murias S, Alcobendas R, Pascual-Salcedo D, Remesal A, Peralta J, Merino R. Anti-adalimumab antibodies in paediatric rheumatology patients: a pilot experience. *Rheumatology* 2014;53:2124–6.

Summary

Adalimumab in treating chronic, anterior, noninfectious paediatric uveitis

Patients with chronic, anterior, noninfectious paediatric uveitis are at high risk for vision loss, but systemic anti-rheumatic therapy reduces the risk of poor visual outcome. In Helsinki University Hospital, 30 patients with paediatric uveitis (53 uveitic eyes) were treated in 2014 with adalimumab and tested for anti-adalimumab antibodies. Adalimumab controlled the uveitis in 83.1% of eyes. Immunogenicity of adalimumab led, however, among 30 patients, to anti-adalimumab antibody formation in 9, 3 of whom showed active uveitis. Anti-adalimumab antibodies were more common among patients without concomitant methotrexate treatment. Uveitis remission was observable only among patients without anti-adalimumab antibodies.

Hörselrehabilitering och nya apparater

VILLE SIVONEN OCH RIINA NIEMENSIVU

Målet med hörselrehabilitering är att stödja, upprätthålla och främja livskvaliteten, välbefinnandet, tryggheten och arbetsförmågan hos personer med hörselskada. För spädbarn och småbarn är målet att trygga en så normal tal- och språkutveckling som möjligt.

Hörselrehabilitering och kriterier

Hörselrehabilitering är sammanhållen medicinsk rehabilitering, där patienten stöds av ett multiprofessionellt team. Till teamet hör vanligen en specialistläkare i öron-, näs- och halssjukdomar, en audionom, en sjukskötare, en talterapeut, en psykolog, en rehabiliteringshandledare, en medicintekniker och en öroninsatsstillverkare. Dessutom har hörcentralerna vid en del universitetssjukhus en teknikansvarig ingenjör eller en fysiker. Hörselrehabilitering innefattar val, utprovning och inställning av hörapparat och användarvägledning samt vid behov sammankomster med och bedömningar av specialmedarbetarna.

Behovet av hörselrehabilitering är individuellt och beror i stor utsträckning på personens omgivning. Finlands audiologiska förening definierar kriterierna för hörselrehabilitering så att en person är berättigad till rehabilitering med hörapparat om medeltalet för hörseltrösklarna för det bästa örats talområde (0,5, 1, 2 och 4 kHz) är ≥ 30 dB HL (hearing level)

vid tonaudiometri av hög kvalitet. För barn kan rehabilitering med hörapparat övervägas redan om hörseln är nedsatt med i medeltal ≥ 20 dB HL. Tabell I visar hur hörselnedsättning klassificeras enligt hörseltröskelns medeltal för det bättre örat (better-ear hearing level, BEHL). 0 dB HL motsvarar hörseln i medeltal hos unga personer med normal hörsel.

Vid sidan av tonaudiometri är det viktigt att utreda vilken funktionsnedsättning hörselskadan orsakar, det vill säga hur hörselnedsättningen påverkar förmågan att uppfatta och förstå tal. Vid talaudiometri lyssnar personen på tal antingen med eller utan bakgrundsbrus, och det antecknas hur många procent av talet som upprepades felfritt. Med bakgrundsbrus undersöks ofta hur förhållandet mellan tal och brus (det så kallade signal-brusförhållandet eller bruseffekten) påverkar hur bra talet uppfattas. Dessutom görs andra undersökningar som klarlägger var i hörselsystemet felet finns. Utgående från alla dessa undersökningar väljs den hörapparat som bäst lämpar sig för typen av hörselskada och svårighetsgrad. I början av hörselrehabiliteringen är det också viktigt att utreda hur livet, studierna och förmågan att klara sig i arbetet påverkas av hörselskadan. Det är väsentligt att patienten är motiverad för hörapparatrehabilitering och förbinder sig till den.

I Finland är apparaterna kostnadsfria om rehabiliteringskriterierna uppfylls. Målet med hörselrehabiliteringen är att uppnå hörsel med båda öronen (binaural hörsel). Rekommendationen är alltså att förbättra hörseln på båda öronen med hörapparat. Hos barn befinner sig hörselsystemet i en känslig utvecklingsfas och man försöker därför alltid efter behov prova ut apparater för båda öronen. För vuxna övervägs det individuellt om de behöver en eller två apparater med beaktande av hörselsituationen

SKRIBENTERNA

Ville Sivonen, DI och FD är verksam som ingenjör vid Hörselcentret vid HUCS. Hans specialintresse är binaural hörsel och rehabilitering med kokleaimplantat och hörapparater, speciellt tekniska hjälpmedel för bullriga miljöer.

Riina Niemensivu, MD, är specialistläkare i otorinolaryngologi samt audiolog vid Öron-, näs- och halskliniken och audiologiska avdelningen vid HUCS. Hennes specialintresse är hörselskadade, tinnituspatienter och patienter med balansproblem. Hennes avhandling och forskning behandlar barn med yrsel och balansproblem.

och omgivningen. Med två apparater är det lättare att höra i svåra och bullriga miljöer än med en apparat. Med två hörande öron är det dessutom lättare att orientera sig i ljudvärlden och bedöma varifrån ljuden kommer.

Typer av hörapparater

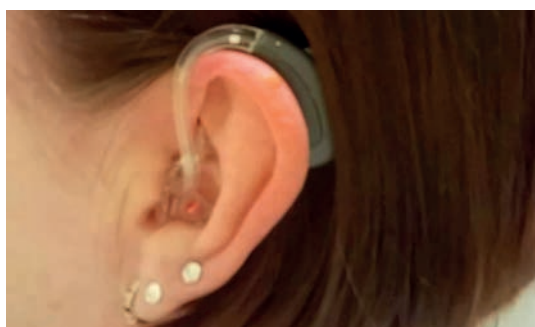
Hörselnedsättningens svårighetsgrad och typ inverkar på valet av hörapparat. Valet av lämplig apparat påverkas också av patientens hörselbehov, kognitiva förmåga, fingerfärdighet och behov av andra hörselhjälpmedel. Det finns olika typer av traditionella hörapparater som förstärker ljudet. Bakom-örat-apparaten placeras som namnet säger bakom örat och ljudet leds till örat genom en individuell öroninsats. Öroninsatsens uppgift är att hindra att hörapparatens ljud läcker ut ur hörselgången. En bra öronsnäcka är bekväm att ha och den minskar tjutande från hörapparaten, det vill säga rundgång. En hörapparat kan också utprovas med öppen ingång som inte täpper till hörselgången. Då finns det en liten tipp vid örongångens öppning dit ljudet leds från hörapparaten bakom örat via en tunn slang. Med öppen ingång förstärks huvudsakligen ljudets höga frekvenser och denna typ av apparat lämpar sig bara för en del av patienterna. Ibland kan örondelen vara inne i örongången och ljudet leds då direkt dit. Förutom bakom-örat-modellerna finns conchaapparater som är gjorda efter en modell av örat och som placeras i gropen i ytterörat, och kanalapparater som placeras djupare in i örongången. Valet av lämpligaste typ av hörapparat påverkas också av behovet av ljudförstärkning och hur mycket apparaten eller öronsnäckan kan tillsluta örongången hos den enskilda patienten.

De nya hörapparaterna gömmer en mängd modern teknik. Apparaterna är numera digitala. De omvandlar alltså den akustiska ljudsignalen som mikrofonen fångar upp till digital form. Efter ljudbehandlingen omvandlas signalen tillbaka till akustisk form och

leds in i örongången. De digitala signalprocessorerna är mycket effektiva och de kan utföra flera ljudbehandlingsfunktioner på samma gång. Ljudet behandlas i enskilda kanaler, vilket innebär att det utifrån patientens hörselnedsättning bearbetas olika på olika frekvensområden. Ljudbehandlingstekniken möjliggör kanalspecifik ljudkompression, effektiv eliminering av rundgång, dämpning av bakgrundsbrus och riktad mikrofonfunktion. Den riktade mikrofonfunktionen dämpar ljud som kommer från sidorna och bakifrån. Detta förbättrar signal-brusförhållandet hos ljud som kommer framifrån från en talare, och det blir mycket lättare att förstå tal i en omgivning med bakgrundsbrus. De nya hörapparaterna fungerar adaptivt, det vill säga de anpassar sig för olika hörselmiljöer. Adaptionen gör att hörapparatens riktade mikrofonfunktion kan registrera ljud från alla riktningar i tyst miljö och vara mera känslig för ljud framifrån i en



Figur 1. En conchaapparat och en bakom-örat-apparat med tunnslangstipp.



Figur 2. En traditionell bakom-örat-apparat.

Hörselnedsättningens svårighetsgrad	WHO (dB HL)	EU (dB HL)
Lindrig	20–40	20 < BEHL < 40
Medelsvår	41–60	40 < BEHL < 70
Svår	61–80	70 < BEHL < 95
Mycket svår	80	BEHL > 95

Tabell 1. Klassificering av hörselnedsättningens svårighetsgrad enligt en arbetsgrupp inom Världshälsorganisationen (World Health Organization, WHO) och Europeiska unionen (EU). Klassificeringen baserar sig på den hörseltröskelnivå som används vid audiometri (dB hearing level, dB HL). Klassificeringen görs enligt det bästa örats hörselområde (0,5–4 kHz BEHL).

miljö med bakgrundsbrus utan att användaren behöver byta program i apparaten.

För svår hörselnedsättning vid höga frekvenser finns i dag också apparater med så kallad frekvensförflyttning. Apparaterna förflyttar ljudenergin från höga frekvenser till ett frekvensområde som patienten kan höra bättre. Det finns olika tekniker för frekvensförflyttning, där höga frekvenser antingen komprimeras eller förskjuts till exempel en oktav nedåt för att förstärkas på ett hörbart frekvensområde. Det tar tid för användaren att vänja sig vid de förstärkta ljuden med en frekvensförflyttande än med en vanlig hörapparat.

Specialapparater och implantat

En specialapparat blir aktuell när det inte längre går att förbättra hörseln med en vanlig hörapparat. En benförankrad hörapparat (bone-anchored hearing aid, BAHA) kan provas ut för en patient som till exempel saknar örongångar eller har mycket små ytteröron. Också kronisk otit kan göra det svårare att använda sig av vanliga hörapparater, och då får man bättre rehabiliteringsresultat med en benförankrad apparat. En så kallad CROS-apparat kan användas för att minska den skuggeffekt som huvudet orsakar vid ensidig dövhet. Ljuden leds från den döva sidan till det hörande örat. Om också det enda hörande örat har nedsatt hörsel kan man pröva en BiCROS-apparat, som utöver egenskaperna ovan också förstärker ljudet i det hörande örat.

Rehabilitering med kokleaimplantat kan sättas in för medfött döva, svårt hörselskadade barn eller för vuxna som har blivit döva efter det att talet och språket har utvecklats. Kokleaimplantatet består av ett implantat som opereras in under huden och en elektrodkedja som förs in i innerörat. Talprocessorn finns bakom örat. Den tar emot ljud från omgivningen och förmedlar dem till implantatet som stimulerar hörselnerven elektriskt. De som har kokleaimplantat är betydligt färre än de som har vanliga ljudförstärkande hörapparater. Den åldrande befolkningen gör att antalet personer som använder antingen hörapparat eller kokleaimplantat ökar.

Summary

Hearing aids help hearing impaired people manage their communication world, to maintain and support working performance and well-being

The choice of a hearing aid depends on the type and severity of hearing loss. The two main types of hearing aids are behind-the-ear and in-the-ear devices. All modern hearing aids are digital and include advanced signal processing capabilities. Today's assistive listening devices are often wireless and easy to use. In addition to conventional acoustic hearing aids, bone-anchored hearing aids and cochlear implant technology may be effective for people with more difficult types of hearing loss.

Hjälpmedel

Idén med hjälpmedel som kopplas till hörapparaterna är att fånga upp ljudet med en mikrofon så nära talarens mun som möjligt och sedan överföra det elektroniskt direkt till hörapparaten. I en bullrig hörselmiljö, till exempel en skolklass, kan talets signal-brusförhållande i hörapparaten förbättras betydligt, ofta med flera tiotal decibel. Hjälpmedelstekniken har grundat sig på elektromagnetisk induktion vid hörapparaternas så kallade T-läge, eller i FM-apparater på att talet förmedlas med radiofrekvens till hörapparaten med hjälp av en särskild sändare och mottagare. I moderna hörapparater finns ofta en inbyggd mottagare för digitala, trådlösa hjälpmedel. Den digitala tekniken gör att ljudkvaliteten i nya hjälpmedel för hörapparater är mer störningsfri än med T-läge eller FM-apparater. Vissa hörapparatmodeller är så avancerade att de med hjälp av trådlös teknik kan styra applikationer som utvecklats för smarttelefoner. De digitala hjälpmedlen är dock än så länge tillverkarsspecifika. Därför är T-läget, som fungerar mellan flera olika apparater, fortfarande ett viktigt sätt att koppla hjälpmedel till hörapparater.

Sammanfattning

Hörapparattekniken har gått framåt med stormsteg. Apparaterna är numera mycket lätta och rätt diskreta och de innehåller en massa smart teknik. Utvecklingsarbetet är fortfarande livligt, och försöker svara på människornas önskemål om diskreta och bra hörapparater.

Ville Sivonen
ville.sivonen@hus.fi

Riina Niemensivu
riina.niemensivu@hus.fi

Bindningar:

Ville Sivonen:

Kongresser: Advanced Bionics/Phonak, Cochlear, GN ReSound, Med-El

Föreläsningsarvode: Oticon Finland.

Riina Niemensivu: Inga bindningar

Humant papillomvirus vid cancer i huvud-halsregionen

TARU ILMARINEN OCH LEENA-MAIJA AALTONEN

Humant papillomvirus (eng. human papillomavirus, HPV) är en viktig etiologisk faktor vid skivepitelcancer i orofarynx. HPV-positiv cancer i orofarynx förekommer hos yngre patienter än rökningssrelaterad HPV-negativ cancer och prognosen är bättre än för HPV-negativ cancer. Inverterat papillom i näsan och bihålorna och recidiverande papillomatos i larynx är sällsynta benigna sjukdomar, som maligniseras hos en del av patienterna. HPV-vaccin har ingått i Finlands nationella vaccinationsprogram sedan 2013 och kan i fortsättningen minska prevalensen för cancer i huvud och hals associerad med HPV-infektion.

Humant papillomvirus

Infektioner orsakade av humant papillomvirus uppträder på många olika sätt i kroppen. HPV-typer med låg risk för cancer orsakar benigna papillom i övre luftvägarna, kondylom på könsorganen och vårtor på huden. HPV-typer med hög cancerrisk är den viktigaste etiologiska faktorn för cancer i livmoderhalsen. I huvud-halsregionen orsakar HPV en betydande del av cancerfallen i orofarynx och särskilt i tonsillerna (1). Proteiner som produceras av de onkogen HPV-typerna (E6 och E7) hämmar verkan av tumörsuppressorerproteinerna p53 och pRb i värdcellen. Detta gör att celldelningscykeln och reparationsmekanismerna i DNA störs och det uppstår mutationer i värdcellen. Tonsillerna täcks av ett retikulärt flerskiktigt skivepitel som bildar kryptaliknande fördjupningar. Det har inte kunnat påvisas någon orsak till att HPV ger upphov till cancer just i svalgtonsillerna, men mera sällan på andra ställen i de övre luftvägarna (2–3). Man har antagit att tonsillvävnadens kryptaliknande, oenhetliga ytstruktur är en bra grogrund för HPV-infektionen. Prevalensen för HPV-infektion i livmoderhalsen är störst hos kvinnor i åldern 20–24 år för att sedan avta. HPV-infektioner i munhålan visar ingen likadan prevalenstopp utan de förekommer klart jämnare i olika åldersgrupper. I en systematisk översikt uppskattas det att prevalensen för HPV-infektion i munnen är cirka 4,5 procent (4). Det har inte gått att påvisa något liknande förstadium till cancer i svalgtonsillerna som vid cancer i livmoderhalsen. I en finländsk studie var sex procent av benigna svalgtonsiller hos

tonsillektomipatienter HPV-positiva (5). Ett stort antal sexpartner ökar risken för cancer i orofarynx, men HPV-infektioner sprids också på andra sätt än vid sexkontakter (6–7). HPV-typer med hög risk för cancer hittas i munnen och svalget hos både barn och vuxna.

Cancer i huvud-halsregionen

I Finland konstateras årligen cirka 800 nya fall av cancer i huvud-halsregionen (8). Till denna grupp hör cancer i munhålan, näsan och bihålorna, larynx, nasofarynx, orofarynx, hypofarynx och spottkörtlarna. Den vanligaste cancertypen är skivepitelcancer och de viktigaste riskfaktorerna är rökning och stort alkoholbruk.

Prevalensen för cancer i orofarynx har ökat både i Finland och i andra utvecklade länder

SKRIBENTERNA

Taru Ilmarinen, ML, är specialistläkare vid HUCS, Kliniken för öron-, näs- och halssjukdomar. Hennes specialintresse är sjukdomar i huvud-halsregionen som har samband med HPV-infektioner.

Leena-Maija Aaltonen, docent, är avdelningsöverläkare vid HUCS, Kliniken för öron-, näs- och halssjukdomar med ansvar för behandlingen av laryngologiska patienter. Fokus i hennes forskningsarbete ligger bland annat på tidig upptäckt av cancer i huvud-halsregionen, HPV-infektioner i svalget och struphuvudet och på etiologi och behandling vid larynxcancer.

de senaste åren, trots att rökningen har minskat på befolkningsnivå. Yngre patienter än tidigare utan riskfaktorer drabbas nu för tiden av cancer i orofarynx (9). HPV-infektion har konstaterats vara den viktigaste riskfaktorn i denna patientgrupp.

I en färsk metaanalys samlades information om HPV-diagnostik hos 12 000 patienter med cancer i huvud-halsregionen. Undersökningarna hade gjorts i 44 länder mellan 1990 och 2012. Av orofarynxcancerarna var 45,8 procent HPV-positiva, och hos 80 procent av dessa hade HPV typ 16, med stor risk för cancer, identifierats (10). Andelen HPV-positiva cancerfall varierar länderna emellan. Detta kan förklaras dels av att det finns skillnader i prevalensen av HPV-infektioner, dels av att rökning är vanligare i vissa länder och då utgör en viktigare riskfaktor än HPV. I Nordamerika är andelen HPV-positiva cancerfall speciellt stor.

Det faktum att HPV påvisas i cancervävnaden betyder inte i sig att HPV också har orsakat cancer. I 80 procent av de HPV-positiva fallen av cancer i orofarynx kan man påvisa en transkriptionellt aktiv HPV-infektion med hög risk, som yttrar sig som E6/E7-mRNA-positivitet i cancervävnaden. Mer än en femtedel av cancerarna i munhålan och larynx är HPV-positiva, men HPV bedöms vara en etiologisk faktor i färre än 10 procent av fallen (11–12). HPV-association är sällsynt också vid cancer i hypofarynx (13).

Cancer i orofarynx

Till orofarynx hör mjuka gommen, svalgtonsillerna, tungbasen samt svalgets posteriora och laterala vägg från mjuka gommen till tungbasen. Den åldersstandardiserade incidensen för cancer i orofarynx är för män 2,3 och för kvinnor 0,8 per 100 000 personer om året. Cancer i orofarynx orsakade av HPV har i typiska fall spritt sig till lymfkörtlarna på halsen, när diagnosen ställs. Det är därför vanligt att en smärtfri knöl på halsen är det första symtommet på sjukdomen som patienten upptäcker (14). Den tidiga metastaseringen till halsens lymfkörtlar kan eventuellt förklaras med den livliga trafiken av lymfatiska celler genom tonsillvävnaden. En primärtumör i orofarynx är ofta dåligt differentierad och vanligen mindre än HPV-negativa cancertumörer i orofarynx.

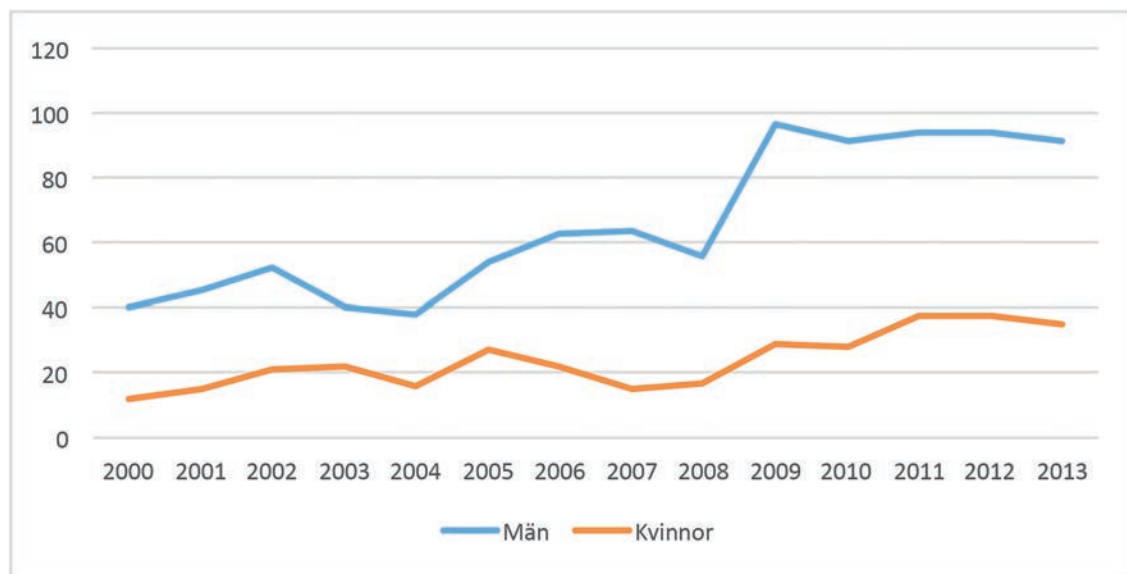
Det finns olika sätt att undersöka sambandet mellan orofarynxcancer och HPV. Onkoproteinet E7 som produceras av HPV hämmar retinoblastomproteinets funktion, vilket leder till ökad produktion av proteinet p16 i värdcel-

len. Vid etiologisk utredning av cancer i orofarynx används därför den immunhistokemiska undersökningen p16-färgning som indirekt indikator för HPV-association. Trots att p16-färgning inte helt vattentätt indikerar HPV-association har flera studier påvisat ett samband mellan p16-positivitet och bättre prognos (15). p16-färgning är billig, lätt tillgänglig och enkel att tolka. Vid andra former av cancer i huvud-halsregionen har p16-positivitet inte något signifikant samband med prognosen.

Påvisande av nukleinsyra (DNA eller mRNA) från HPV är en mer specifik metod än p16-färgning, speciellt om man i tumörvävnaden kan påvisa DNA eller mRNA, som kodar för proteinerna E6 och E7 i högrisktyperna av HPV. mRNA som kodar för E6/E7 i HPV visar att HPV är transkriptionellt aktiv. In situ-hybridisering (ISH) är en metod som kan bestämma var i cellen det förekommer nukleinsyra från HPV. Det finns ingen enhetlig praxis för att påvisa HPV-association vid cancer i huvud-halsregionen, men en kombination av p16-färgning och PCR eller ISH verkar vara det bästa alternativet (16).

Cancer i orofarynx kan behandlas kirurgiskt, med strålbehandling eller cytostatika eller med en kombination av dessa. Kirurgisk behandling omfattar avlägsnande av primärtumören med marginal av frisk vävnad och avlägsnande av lymfkörtlarna på halsen. Robotkirurgi via munnen kan vara ett alternativ vid operativ behandling av vissa cancertumörer i orofarynx (17). Beroende på primärtumörens storlek och på hur mycket den har metastaserat till halsen kan man efter operationen ge strålbehandling eller en kombination av strål- och cytostatikabehandling. Enbart strålbehandling eller kombinerad strål- och cytostatikabehandling kan också vara ett alternativ till kirurgi. Om kemoradioterapi ges som enda kurativ behandlingsform brukar cytostatikabehandling kombineras med samtidig (eng. concomitant) strålbehandling. Intensitetmodulerad strålbehandling (IMRT) gör det möjligt att rikta stråldosen exakt mot det önskade området och minimera dosen i omgivande strukturer, såsom spottkörtlarna, käkbenet och muskulaturen i orofarynx. I Finland liksom på annat håll i världen är cisplatin den mest använda typen av cytostatika (18).

Prognosen för orofarynxcancer associerad med HPV-infektion är bättre än för HPV-negativ cancer. I en amerikansk studie av patienter med HPV-positiv orofarynxcancer, som fick cisplatinbaserad kombinerad kemo- och strålterapi, var 82 procent vid liv tre år efter



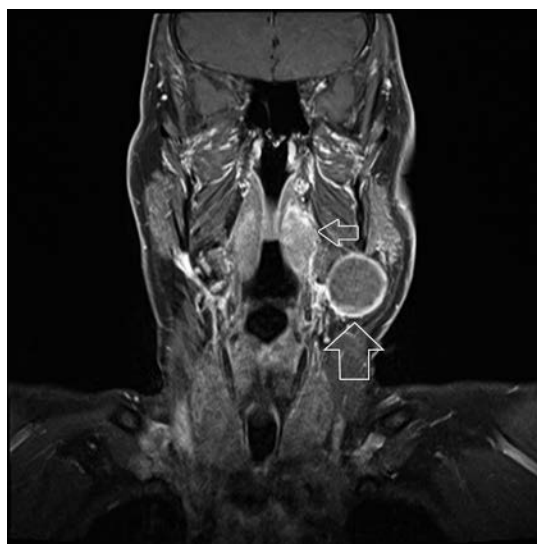
Figur 1. Nya fall av cancer i orofarynx i Finland 2000–2013. Källa: Finlands cancerregister.

diagnosen, medan överlevnaden var bara 53 procent bland de HPV-negativa patienterna. När patientgrupperna standardiserades för ålder, rökning, primärtumörens storlek och halsmetastasering var dödsrisken 58 procent mindre hos de HPV-positiva. Nyligen presenterades en modell för att uppskatta prognosen för patienter med cancer i orofarynx (19). Modellen är fritt tillgänglig via internet och avser att vara till hjälp för att planera individuell behandling för patienten (20). Trots att kemoradioterapi har gett effektiva resultat i HPV-associerad cancer behöver man ofta planera individuellt anpassad terapi som beaktar åldern, rökningshistoria, grundsjukdomar och utbredningen av cancer.

Både kirurgisk behandling och kombinerad kemo- och strålterapi för med sig biverkningar. Om primärtumören är omfattande kan kirurgisk resektion göra det svårare för patienten att svälja och tala. Kemo- och strålterapi kan ge torra slemhinnor, smärta, sväljningssvårigheter och förändringar i blodstatus. Cancerbehandlingarna försämrar ofta väsentligt patientens livskvalitet och långtidsbiverkningarna är extra framträdande hos unga patienter i arbetsför ålder, som eventuellt är vid liv flera årtionden efter cancerbehandlingen. Därför har det föreslagits att HPV-positiv cancer i orofarynx kunde behandlas mindre aggressivt. Globalt sett pågår flera kontrollerade studier som klargör hur mindre intensiv behandling (deeskalering) inverkar på prognosen för HPV-positiv cancer i orofarynx. I dessa studier har en del av patienterna randomiserats till exempelvis

lägre stråldos eller cytostatikabehandling som avviker från det sedvanliga protokollet (21, 22). Många experter har konstaterat att de lättare behandlingarna inte rutinmässigt kan rekommenderas förrän deras effekt har visats i högkvalitativa studier. En del av patienterna med HPV-positiv cancer har dessutom en rökningshistoria som inverkar negativt på prognosen.

Vid cancer i orofarynx orsakad av HPV konstateras fjärrmetastaser vanligen senare



Figur 2. Hos en 53 år gammal man konstaterades p16-positiv skivepitelcancer i vänstra tonsillen. Magnetbilden visar primärtumören i tonsillen som delvis framhävs av kontrastmedlet (den mindre pilen) och en vätskefylld, nekrotisk metastas i en lymfkörtel (den större pilen).

Tabell I. Typiska drag för HPV-positiv och HPV-negativ cancer i orofarynx.

HPV +	Risken ökar av stort antal oralsexpartner
	Patienterna i medeltal yngre
	Primärtumören ofta liten
	I vanligen färre mutationer i tumörcellerna
	Tumören dåligt differentierad
	Vanligen spridd till halsens lymfkörtlar vid diagnostidpunkten
	Prognosen bättre än medeltalet
HPV -	Rökning och alkoholbruk typiska riskfaktorer
	Patienterna i medeltal äldre
	Vanligen rikligt med mutationer i tumörcellerna
	Prognosen sämre än medeltalet

än vid HPV-negativ cancer. Enligt litteraturen kan metastaser också förekomma på ovanliga anatomiska områden, som hjärnan, huden och de intraabdominala lymfkörtlarna (23). Därför anses det att uppföljningen av patienter med HPV-positiv cancer i orofarynx inte bör avslutas tidigare än vanligt, trots att prognosen är god. I Tabell I jämförs egenskaperna hos HPV-positiv och HPV-negativ cancer.

Cancer i näsan och bihålorna

Cancer i näsan och bihålorna är mycket ovanlig. Symtomen, som kan vara nästäppa och tryckkänsla, behandlas ofta länge som allergi eller sinuit. Det är därför vanligt att primärtumören redan har hunnit bli stor när sjukdomen upptäcks. Hos de flesta patienterna förekommer dock inte metastasering till halslymfkörtlarna vid diagnostidpunkten. Också största delen av dessa cancrar är skivepitelcancer. Man vet att arbetsrelaterad exponering för damm från ädelträ är en riskfaktor för adenokarcinom i näsan och bihålorna, som är den näst vanligaste cancertypen (24).

Inverterade papillom är sällsynta godartade tumörer i näsan och bihålorna. Typiskt för dem är ett tillväxtsätt som omformar och förstör omgivande strukturer samt lokala recidiv efter kirurgisk behandling. HPV-infektionens roll vid patogenesen för inverterade papillom är oklar, men HPV har påvisats i cirka 38 procent av dem (25). Vid godartade inverterade papillom är HPV-typer med låg cancerrisk vanligast, medan högrisk-HPV utgör majoriteten vid dysplastiska och maligna tumörer. Uppskattningsvis maligniseras färre än 5–15 procent av de inverterade papillomen, och risken ökar av rökning (27). Indirekta markörer för HPV-infektion, såsom positivt p16,

är inte tillförlitliga vid etiologisk utredning av inverterade papillom.

Behandlingen för cancer i näsan och bihålorna beror på hur utbredd sjukdomen är och hur mycket den bedöms angripa de omgivande strukturerna. HPV-association påverkar inte behandlingen och dess inverkan på prognosen är oklar.

Malignisering av papillomatos i larynx

Vid papillomatos i larynx orsakar lågrisk-HPV-typerna 6 och 11 godartade papillom, vanligen i stämbanden. Den årliga incidensen är mindre än 1/100 000. Kirurgisk behandling eftersträvar att upprätthålla tillräckligt bra röstskvalitet och öppen luftväg. Det finns ingen kurativ behandling för papillomatos i larynx. Sjukdomsgången är svår att förutsäga: för vissa patienter räcker det med att avlägsna ett enstaka papillom från stämbanden, medan sjukdomen recidiverar tätt hos andra och det kan krävas totala operationer under livstiden. Papillomatos i larynx maligniseras hos mindre än fem procent av de insjuknade (28, 29). Så vitt man vet skiljer sig prognosen vid maligniserad larynxpapillomatos inte från prognosen vid andra typer av skivepitelcancer i larynx, och utgående från tillgängliga forskningsresultat går det inte att ge några evidensbaserade riktlinjer för val av behandlingsform.

HPV-vacciner

HPV-vaccinet har hört till det nationella vaccinationsprogrammet i Finland sedan 2013. Flickor i åldern 11–12 år får en kostnadsfri serie vaccinationer med preparatet Cervarix. Vaccinet utvecklar neutraliserande antikroppar mot kapsidproteinet L1 hos högrisk-

HPV-typerna 16 och 18. Den huvudsakliga indikationen för HPV-vaccinet är att förhindra förstadiet till cancer i livmoderhalsen, slidan och de yttre genitalierna. Det har dock konstaterats att vaccinet också minskar förekomsten av högrisk-HPV-infektioner på munnens slemhinnor (30). Därför kan det hända att vaccinet i framtiden minskar förekomsten av HPV-associerad cancer i huvud-halsregionen. HPV-vaccinens eventuella inverkan på förekomsten av dessa cancerformer kommer antagligen att ses först om flera decennier, när de vaccinerade åldersklasserna uppnår sen vuxenålder.

Taru Ilmarinen
taru.t.ilmarinen@hus.fi

Leena-Maija Aaltonen
leena-maija.aaltonen@hus.fi

Inga bindningar

Referenser

- Gillison ML, Castellsague X, Chaturvedi A, et al. Eurogin roadmap: Comparative epidemiology of HPV infection and associated cancers of the head and neck and cervix. *Int J Cancer* 2014;134:497–507.
- Kim SH, Koo BS, Kang S, et al. HPV integration begins in the tonsillar crypt and leads to the alteration of p16, EGFR and c-myc during tumor formation. *Int J Cancer* 2007;120:1418–25.
- Marur S, D'Souza G, Westra WH, et al. HPV-associated head and neck cancer: A virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol* 2010; 11:781–789.
- Kreimer AR, Bhatia RK, Messegue AL, et al. Oral human papillomavirus in healthy individuals: A systematic review of the literature. *Sex Transm Dis* 2010;37:386–391.
- Chen R, Sehr P, Waterboer T, et al. Presence of DNA of human papillomavirus 16 but no other types in tumor-free tonsillar tissue. *J Clin Microbiol* 2005;43:1408–10.
- Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, et al. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: A pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology (IN-HANCE) consortium. *Int J Epidemiol* 2010; 39:166–181.
- Rautava J, Willberg J, Louvanto K, et al. Prevalence, genotype distribution and persistence of human papillomavirus in oral mucosa of women: A six-year follow-up study. *PLoS One* 2012;7:e42171.
- <http://www.cancer.fi/syoparekisteri/se/>
- Mehanna H, Beech T, Nicholson T, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer—systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck* 2013;35:747–755.
- Ndiaye C, Mena M, Alemany L, et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014;15:1319–31.
- Uppile NS, Shaw RJ, Jones TM, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck outside the orofarynx is rarely human papillomavirus related. *Laryngoscope* 2014;124:2739–44.
- Young RJ, Urban D, Angel C, et al. Frequency and prognostic significance of p16(INK4A) protein overexpression and transcriptionally active human papillomavirus infection in laryngeal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2015;112:1098–104.
- Combes JD, Franceschi S. Role of human papillomavirus in non-oropharyngeal head and neck cancers. *Oral Oncol* 2014;50:370–379.
- McIlwain WR, Sood AJ, Nguyen SA, et al. Initial symptoms in patients with HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140:441–447.
- Petrelli F, Sarti E, Barni S. Predictive value of human papillomavirus in oropharyngeal carcinoma treated with radiotherapy: An updated systematic review and meta-analysis of 30 trials. *Head Neck* 2014;36:750–59.
- Chai RC, Lambie D, Verma M, et al. Current trends in the etiology and diagnosis of HPV-related head and neck cancers. *Cancer Med* 2015;4:596–607.
- Smith RV, Schiff BA, Garg M, et al. The impact of transoral robotic surgery on the overall treatment of oropharyngeal cancer patients. *Laryngoscope* 2015; Suppl 10:S1–S15.
- Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92:4–14.
- Rietbergen MM, Witte BI, Velazquez ER, et al. Different prognostic models for different patient populations: Validation of a new prognostic model for patients with oropharyngeal cancer in western europe. *Br J Cancer* 2015;112:1733–6.
- <http://www.predictcancer.org/Main.php?page=OrofarynxInfo>
- Masterson L, Moualel D, Liu ZW, et al. De-escalation treatment protocols for human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis of current clinical trials. *Eur J Cancer* 2014;50:2636–48.
- Mirghani H, Amen F, Moreau F, et al. Oropharyngeal cancers: Relationship between epidermal growth factor receptor alterations and human papillomavirus status. *Eur J Cancer* 2014;50:1100–11.
- Trosman SJ, Koyfman SA, Ward MC, et al. Effect of human papillomavirus on patterns of distant metastatic failure in oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with chemoradiotherapy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;141:457–462.
- Binazzi A, Ferrante P, Marinaccio A. Occupational exposure and sinonasal cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2015; 15:15:49,015-1042–2.
- Syrjanen K, Syrjanen S. Detection of human papillomavirus in sinonasal papillomas: Systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2013;123:181–192.
- Govindaraj S, Wang H. Does human papilloma virus play a role in sinonasal inverted papilloma? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;22:47–51.
- Hong SL, Kim BH, Lee JH, et al. Smoking and malignancy in sinonasal inverted papilloma. *Laryngoscope* 2013;123:1087–91.
- Dedo HH, Yu KC. CO(2) laser treatment in 244 patients with respiratory papillomas. *Laryngoscope* 2001;111:1639–44.
- Ilmarinen T, Hagstrom J, Haglund C, et al. Low expression of nuclear toll-like receptor 4 in laryngeal papillomas transforming into squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;151:785–790.
- Herrero R, Quint W, Hildesheim A, et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in costa rica. *PLoS One* 2013; 17;8(7):e68329.

Summary

Human paillomavirus (HPV) in head and neck cancer

Tobacco smoking and alcohol abuse are the most important risk factors for head and neck squamous cell carcinoma (SCC). A considerable proportion of new oropharyngeal SCC cases in many developed countries are associated, however, with high-risk human papillomavirus (HPV) infection. Patients with HPV-associated oropharyngeal SCCs are typically younger, without traditional risk factors. The primary tumor is typically small, but neck lymph node metastases are often present at diagnosis. HPV-associated oropharyngeal cancer is associated with a more favourable prognosis, although in a minority of patients, sinonasal inverted papillomas and laryngeal papillomas are benign neoplasms which undergo malignant transformation.

Genetiska markörer vid återkommande mellanöreinflammationer och sekretorisk otit hos barn

LENA HAFRÉN, PETRI MATTILA OCH ELISABET EINARSDOTTIR

Mellanöreinflammationer är en av de vanligaste infektionerna hos barn och den vanligaste orsaken till att barn ordinerar antibiotika. Långvarig vätska i mellanörat som en följd av mellanöreinflammation är den vanligaste orsaken till hörselnedsättning hos barn. I tvilling- och familjestudier har man påvisat att ärftlighet är en viktig riskfaktor för mellanöreinflammationer. Kandidatgenstudier har främst gällt gener som är involverade i de inflammatoriska processerna. Som vid många andra komplexa sjukdomar har resultaten varit magra och svåra att replikera. Ett fåtal helgenomstudier har gjorts på rätt små kohorter, men vägen att hitta flera riskgener för mellanöreinflammationer har bara börjat. Genom riskgenerna kunde man i framtiden hitta högriskpatienterna, förebygga mellanöreinflammationer och hitta nya behandlingar.

Mellanöreinflammationer är en av de vanligaste sjukdomarna bland barn och den vanligaste orsaken till antibiotikabehandling hos barn (1). De uppkommer oftast som en följsjukdom av virala övre luftvägsinfektioner, då mikrober kommer till mellanörat via örontrumpeten, som förenar nässvalget till mellanörat. Om symptomen är kraftiga behandlas de med antibiotika för att förhindra allvarliga komplikationer och för att lindra symtomen. När mellanöreinflammationerna är återkommande eller förorsakar långvarig

vätska i mellanörat (sekretorisk mellanöreinflammation, limöra) kan de behandlas kirurgiskt med insättning av trumhinnerör och eventuellt adenotomi (skrapning av nässvalgtonsillen)(2). Dessa ingrepp är bland de vanligaste orsakerna till narkos av barn.

Det finns olika överlappande fenotyper av mellanöreinflammationer. De vanligaste är akut mellanöreinflammation (AOM, acute otitis media), återkommande akut mellanöreinflammation (RAOM, recurrent acute otitis media) och sekretorisk otit (limöra, COME, chronic otitis media with effusion). Vid AOM har man vätska i mellanöra samt akuta infektionssymtom. Om AOM återkommer fler än tre gånger på sex månader eller fler än fyra gånger på ett år talar man om RAOM. Som definition på COME används ofta vätska i mellanöra i mer än tre månader.

Riskfaktorerna för mellanöreinflammationer beror både på faktorer hos värden och på miljöfaktorer. En vanlig riskfaktor är exponering för mikrober i stora familjer eller i stora dagvårdsgrupper. På samma sätt påverkar klimatet och årstiden exponeringen för mikrober. Passiv rökning är en annan riskfaktor; antagligen medför det irritation på svalgets slemhinna och påverkar eventuellt mikrobfloran i svalget. Amning kan vara en skyddande faktor, medan överdriven användningen av

SKRIBENTERNA

Lena Hafrén, ML, är otorinolaryngolog vid HUCS. Vid sidan av kliniskt arbete forskar hon i genetiska associationer vid mellanöreinflammationer hos barn.

Petri Mattila, docent, är otorinolaryngolog och klinisk mikrobiolog vid HUCS samt klinisk lärare vid HU.

Elisabet Einarsdottir, docent, är genetiker vid Karolinska Institutet i Sverige och Folkhälsans forskningscentrum i Helsingfors. Hon arbetar med olika genetiska projekt både i Sverige och i Finland.

napp har visat sig vara en riskfaktor. AOM och RAOM är vanligast hos barn under två år, vilket antagligen beror på att immunförsvaret inte är fullt utvecklat, och även på anatomiska faktorer så som att örontrumpeten är kort och oftare öppen hos småbarn.

De flesta barn har sporadiska mellanöreinflammationer, men ungefär 20 procent av barn har återkommande akuta mellanöreinflammationer eller sekretorisk mellanöreinflammation. Ärftlighet är en viktig riskfaktor för mellanöreinflammationer (3).

Genetiska studier kan förbättra den kliniska behandlingen av sjukdomar. Om man kan finna de genetiska riskfaktorerna för mellanöreinflammationer kan man förbättra förståelsen av patofysiologin av denna högprevalenta entitet och på så sätt eventuellt utveckla nya behandlingsformer. Information om riskgenerna kunde även användas för att upptäcka högriskpatienterna och för att sätta in preventiva åtgärder och behandlingar i rätt patientgrupp.

Forskningsmetoder

Tvilling- och familjestudier

Tvillingstudier är det klassiska sättet att studera ärftlighet. I genetiska termer är ärftlighet (h^2 , heritability) variansen av fenotypens variation som beror på genotyp. Identiska tvillingar har samma genom, medan icke-identiska tvillingar har samma genom till ungefär 50 procent. Tvillingar har emellertid samma miljöfaktorer, varvid det är möjligt att beräkna h^2 . Tvillingstudier på mellanöreinflammationer har gjorts i Norge, USA och Storbritannien (4–8).

I den norska frågeformulärbaserade studien med 4 247 tvillingar var ärftligheten 66–72 procent (8). I den prospektiva tvillingstudien i Pittsburgh, Pennsylvania, där det deltog 168 par tvillingar och sju trillinggrupper, var ärftligheten 72–73 procent (5, 7). I Storbritannien samlade man in information om 1 689 tvillingar och beräknade att ärftligheten för akuta mellanöreinflammationer var 57 procent (6).

Ärftligheten kan även beräknas från släktträd, vilket har gjorts i vår familjekohort på Öron-, näs- och halskliniken på HUCS (Helsingfors universitetscentralsjukhus). Ärftligheten för RAOM var 39 procent ($p = 7,3 \times 10^{-9}$), för COME 22 procent ($p = 4,6 \times 10^{-3}$) och för alla mellanöreinflammationer 48 procent ($p = 1,5 \times 10^{-11}$) (9).

Kopplingsanalyser

Kopplingsanalyser kan användas för att hitta genetiska regioner som disponerar för ett

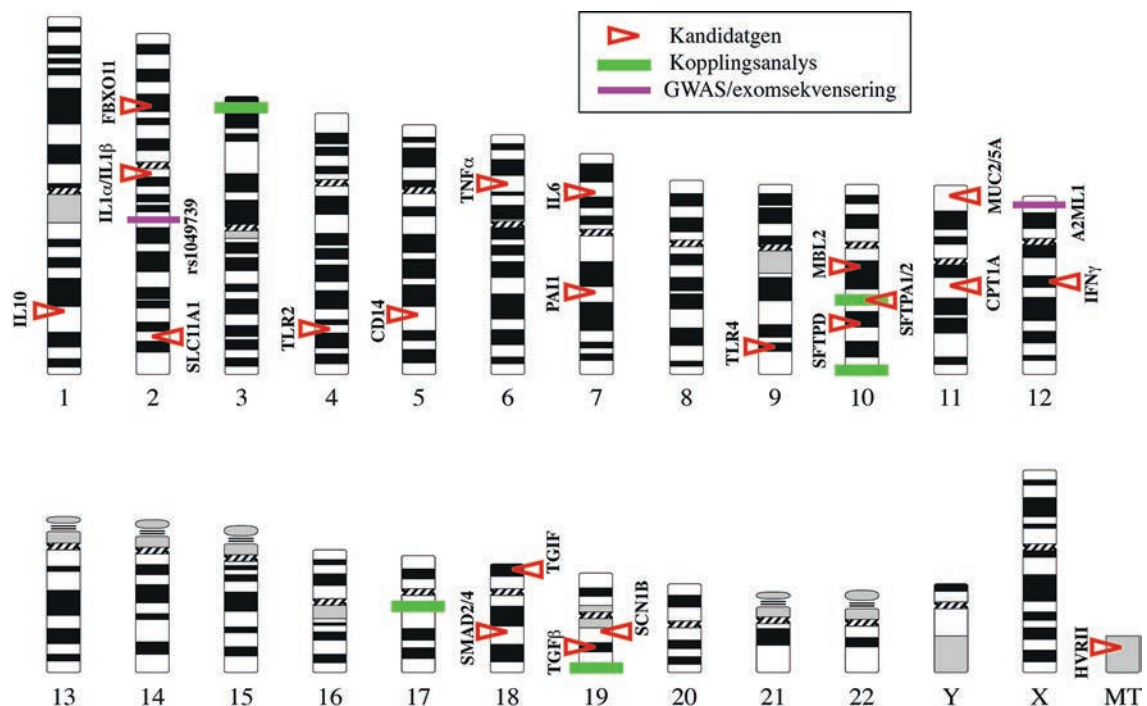
anlag. Regionerna hittas genom att genotypa markörer i släkter med åtminstone två individer med det undersökta anlaget. Traditionellt beräknar man att ett LOD-värde (logarithm of odds) på 3 eller högre är signifikant (10). Kopplingsanalyser är särskilt väl lämpade för identifiering av ovanliga eller ytterst ovanliga riskanlag ($< 5\%$ frekvens). Kopplingsanalyser på mellanöreinflammationer har gjorts i USA på två familjekohorter. I Minnesotakohorten upptäcktes koppling till COME och/eller RAOM på kromosom 10q26.3 (LOD 3,78) och 19q13.42-q13.43 (LOD 2,61) (11,12). I Pittsburghkohorten hittade man koppling till 17q12 (LOD 2,85) och 10q22.3 ($p = 2,6 \times 10^{-4}$) (13).

Kandidatgener

I kandidatgenstudier jämförs allelfrekvenserna bland patienter med ett visst anlag med friska kontroller. Ofta jämför man enskilda nukleotidpolymorfier (SNP, single nucleotide polymorphism). Valet av kandidatgen eller region baserar sig på en hypotes om dess roll i patogenesen av det undersökta anlaget eller sjukdomen. Det har gjorts ett antal kandidatgenstudier för mellanöreinflammationer och de positiva resultaten finns samlade i Figur 1. De flesta av studierna har koncentrerat sig dels på det ospecifika immunförsvaret, dels på cytokiner. Det ospecifika, dvs. medfödda, immunförsvaret är kroppens första försvar mot patogener och det är fullt utvecklat vid födseln. Det har en viktig immunfunktion innan det adaptiva immunsystemet har utvecklats. Till det ospecifika immunförsvaret hör att fungera som barriär, identifiera främmande material, aktivera komplementsystemet och starta inflammatoriska reaktioner. Cytokiner däremot är intercellulära signaleringsmolekyler som bland annat reglerar immunsvaret.

Generna MBL (Mannose-binding lectin), TLR (Toll-like receptor), CD14, och surfaktanter från det ospecifika immunförsvaret har associerats med benägenhet för återkommande mellanöreinflammationer och sekretorisk otit. Bland cytokinerna har man påvisat association mellan OM och flera interleukiner (IL), nämligen IL6, IL10, IL1 α , IL1 β , samt TGF β 1 (Transforming growth factor beta-1), IFN γ (interferon gamma), TNF α (Tumor necrosis factor alpha), och cytokinreceptorn CX3CR1 (Chemokine, CX3C motif, receptor 1) (14). Dessutom har också FBXO11 (F-box only protein 11), SMAD2 och SMAD4 i TGF β 1-banan associerats till RAOM samt COME.

Andra gener som har associerats till benägenheten för mellanöreinflammationer är



Figur 1. Ett sammandrag av riskgener och riskregioner inom genomet för mellanöreinflammationer (modifierad efter referens 18).

muciner (MUC), vissa HLA-typer (Human leukocyte antigen), SCN1B (Sodium channel subunit beta-1), SERPINE1 (Serpin peptidase inhibitor, clade E, member 1, även PAI1), SLC11A1 (Solute carrier family 11, Member 1) (15), CPT1A (Carnitine palmitoyltransferase I, lever) (16), TGIF (Transforming growth factor-beta-induced factor) (17) och HVRII-regionen i mitokondriellt DNA. (18)

De flesta kandidatgenstudierna har bestått av rätt små kohorter, vilket riskerar att ge otillräcklig kraft för att hitta signifikanta resultat i denna högfrekventa fenotyp. Resultaten har inte alltid kunnat replikeras i andra kohorter och populationer, vilket gör att resultaten är osäkra. Studier på FBXO11 och TLR4 har dock varit väl genomförda med tillräckligt stora kohorter och med finkamning av regionen och positiva replikationer i andra kohorter och populationer (17, 19).

GWAS

Associationsstudier på helgenom (GWAS, genome-wide association study) utgår inte från en hypotes om kandidatgen, utan man genotyper hundratusentals till miljontals polymorfier (SNP) på hundra- till tusentals patienter och kontroller. GWAS-studier är väl lämpade för att identifiera relativt vanliga

riskanlag för komplexa sjukdomar (> 5 % frekvens). För mellanöreinflammationer finns det två publicerade GWAS-studier.

Den första GWAS-studien på mellanöreinflammationer publicerades 2012 av Rye et al. Studien gjordes på 416 australiska patienter med mellanöreinflammationer och 1 075 kontrollpatienter. Inga signifikanta resultat ($p < 10^{-8}$) uppnåddes, och när toppresultaten undersöktes i en annan australiensisk, och i en nordamerikansk kohort, kunde resultaten inte replikeras. (20)

I den andra GWAS-studien på mellanöreinflammationer, som var en nordamerikansk familjestudie på 143 familjer med totalt 373 patienter med besvärliga mellanöreinflammationer, fick man inte heller helgenomsignifikanta resultat. Genom att ytterligare studera de bästa resultaten i en annan nordamerikansk kohort uppnådde man ändå ett helgenomsignifikant resultat för SNP rs10497394 i en intergenisk region på kromosom 2 (21, 22).

Sekvensering

Exomsekvansering och helgenomsekvansering har de senaste åren använts mer och mer inom genetisk forskning i och med att kostnaderna har sjunkit. Med hjälp av dem

Termer	
Nukleotid	Organisk molekyl som är en byggsten i exempelvis DNA. Den består av en kvävebas (adenin, guanin, cytosin eller tymin i DNA), en sockermolekyl (dextros i DNA) och en (i DNA) eller flera fosfatgrupper.
SNP (Single-nucleotide polymorphism)	Enbaspolymorfi, en variation i DNA-sekvensen av en nukleotid (adenin, guanin, cytosin eller tymin). Största delen av variationerna är normala variationer, påverkar inte det protein som kodas och är inte orsaker till sjukdomar.
Genotyp, genotypning	Genotyp är en människas karakteristiska genetiska kod (DNA-sekvens) i en viss genetisk variant. Ofta används genotyp som referens för en specifik gen eller genetisk markör (till exempel SNP). Vid genotypning bestämmer man genotypen.
Kopplingsanalys	Kopplingsanalyser kan användas för att hitta genetiska regioner som disponerar för ett anlag. Regionerna hittas genom att man genotyper markörer i släkter med åtminstone två individer som har det undersökta anlaget och identifierar regioner som de drabbade delar.
Sekvensering	En genetisk forskningsmetod för att bestämma nukleotidsekvensen i DNA eller RNA. Vid <i>exomsekvensering</i> bestäms endast nukleotidsekvensen i de proteinkodande delarna av DNA, medan man i <i>helgenomsekvensering</i> även bestämmer sekvensen i övriga delar av genomet.

kan man även upptäcka mycket ovanliga, nya genetiska varianter. Än så länge har denna storskaliga sekvensering mestadels bara använts i ovanliga, icke-komplexa sjukdomar och till dags dato har bara en studie med denna slags DNA sekvensering publicerats inom mellanöreinflammationer. Genom att exomsekvensera två syslingar från ett filippinskt isolat, där prevalensen av mellanöreinflammationer är nästan 50 procent, hittade man en variant av A2ML1 (α -macroglobulin-like 1) som kandidatvariant för mellanöreinflammationer. Resultaten kunde bekräftas i 51 andra personer i samma isolat (LOD 7,5) och variationen visade sig bero på en duplikation (p.Ser829Trpfs*9). A2ML1 uttrycks i mellanörat hos möss, och den sjukdomsassocierade varianten är ovanlig, men den består i bärare med starkt ökad risk för mellanöreinflammationer (23).

Kohorter för mellanöreinflammation

HUCS har samlat in en kohort med familjer av finsk härkomst, där det finns barn med RAOM och/eller COME. Kohorten omfattar cirka 700 familjer, bestående av indexpatienter, deras syskon och föräldrar, cirka 2 500 patienter. Finländare är genetiskt rätt homogena, vilket förväntas göra det lättare att hitta riskgener i genetiska studier. Övriga stora kohorter med mellanöreinflammationer finns i USA (Minnesota och Pittsburgh), Australien (Western Australian Family Study of OM och Western Australian Pregnancy Cohort (Raine) Study) och i Storbritannien (Oxford).

För andra komplexa sjukdomar har det inrättats internationella konsortier för att det ska gå att mer effektivt hitta riskvarianter och inom mellanöreinflammationer finns ett inofficiellt samarbete genom organisationen Otigen. HUCS-gruppen samarbetar med de andra europeiska och nordamerikanska grupperna. För att kunna uppnå entydiga resultat i konsortier är det viktigt att kriterierna för fenotypen är lika. Detta har delvis försumats i studierna om mellanöreinflammationer och det är eventuellt en av orsakerna till att resultaten i en kohort inte har kunnat replikeras i en annan kohort. Ett annat tillvägagångssätt att undersöka komplexa sjukdomar är att studera isolerade populationer där en viss fenotyp är överrepresenterad. Genom att hitta genetiska varianter där kan man hitta genetiska riskfaktorer som även påverkar benägenheten för fenotypen i andra populationer.

Sammanfattning

Mellanöreinflammationer är komplexa sjukdomar och tvilling- och familjestudier har bevisat att den genetiska uppsättningen är en riskfaktor. Den genetiska riskfaktorn är komplex och består sannolikt av både vanliga varianter med låg risk effekt (till exempel varianter inom TLR4) och ovanliga varianter med hög risk (till exempel varianter inom A2ML1). I kandidatgenstudier har man hittat en del riskgener med hjälp av associationsanalys, men resultaten har inte alltid kunna replikeras. GWAS-studierna har än så länge

inte uppnått helgenomsignifikans ($p < 10^{-8}$). De kända genetiska riskfaktorerna varierar mellan olika kohorter och populationer. De flesta genetiska studier på mellanöreinflammationer har gjorts på RAOM och COME. I utvecklingsländer är kronisk suppurativ mellanöreinflammation vanlig (CSOM, chronic suppurative otitis media). Trots det finns det väldigt få studier om dessa. Målet med de genetiska studierna om mellanöreinflammationer är att hitta riskvarianter och att använda dem för att karakterisera högriskpatienter med effektivare prevention och behandling som mål.

Lena Hafrén
lena.hafrén@hus.fi

Petri Mattila
petri.mattila@hus.fi

Elisabet Einarsdóttir
elisabet.einarsdottir@ki.se

Inga bindningar

Referenser

- Freid VM, Makuc DM, Rooks RN. Ambulatory health care visits by children: Principal diagnosis and place of visit. *Vital Health Stat* 1998;13:137:1–23.
- Mellanöreinflammationer (akuta) (online). God medicinsk praxis-rekommendationerna. Arbetsgrupp stiftad av Finska Läkarföreningen Duodecim, Barnläkarföreningen i Finland r.f., Finsk förening för otorhinolaryngologi, huvud- och halskirurgi r.f., och Allmänmedicinska föreningen i Finland r.f. Helsingfors: Finska Läkarföreningen Duodecim, 2010 (citerad 26.11.2015). Tillgång via webbplatsen: www.käypähoito.fi
- Rovers MM, Schilder AG, Zielhuis GA, Rosenfeld RM. Otitis media. *Lancet* 2004;363:465–473.
- Kvaerner KJ, Tambs K, Harris JR, Magnus P. Distribution and heritability of recurrent ear infections. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106:624–632.
- Casselbrant ML, Mandel EM, Fall PA, Rockette HE, Kurs-Lasky M, et al. (The heritability of otitis media: A twin and triplet study. *JAMA* 1999;282:2125–30.
- Rovers M, Haggard M, Gannon M, Koeppen-Schomerus G, Plomin R. Heritability of symptom domains in otitis media: A longitudinal study of 1,373 twin pairs. *Am J Epidemiol* 2002;155:958–964.
- Casselbrant ML, Mandel EM, Rockette HE, Kurs-Lasky M, Fall PA, et al. The genetic component of middle ear disease in the first 5 years of life. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery* 2004;130:273–278.
- Kvestad E, Kvaerner KJ, Roysamb E, Tambs K, Harris JR, et al. Otitis media: Genetic factors and sex differences. *Twin Research* 2004;7:239–244.
- Hafren L, Kentala E, Jarvinen TM, Leinonen E, Onkamo P, et al. Genetic background and the risk of otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011;76:41–44.
- Dawn Teare M, Barrett JH. Genetic linkage studies. *Lancet* 2005;366:1036–44.
- Daly KA, Brown WM, Segade F, Bowden DW, Keats BJ, et al. Chronic and recurrent otitis media: A genome scan for susceptibility loci. *Am J Hum Genet* 2004;75:988–997.
- Chen WM, Allen EK, Mychaleckyj JC, Chen F, Hou X, et al. Significant linkage at chromosome 19q for otitis media with effusion and/or recurrent otitis media (COME/ROM). *BMC Med Genet* 2011;12:124.
- Casselbrant ML, Mandel EM, Jung J, Ferrell RE, Tekely K, et al. Otitis media: A genome-wide linkage scan with evidence of susceptibility loci within the 17q12 and 10q22.3 regions. *BMC Med Genet* 2009;10:85.
- Nokso-Koivisto J, Chonmaitree T, Jennings K, Matalon R, Block S, et al. Polymorphisms of immunity genes and susceptibility to otitis media in children. *PLoS One* 2014;9:e93930.
- Rye MS, Wiertsema SP, Scaman ES, Thornton R, Francis RW, et al. Genetic and functional evidence for a role for SLC11A1 in susceptibility to otitis media in early childhood in a western Australian population. *Infect Genet Evol* 2013;16:411–418.
- Gessner BD, Gillingham MB, Wood T, Koeller DM. (2013) Association of a genetic variant of carnitine palmitoyltransferase 1A with infections in Alaska native children. *J Pediatr* 163:1716–21.
- Rye MS, Wiertsema SP, Scaman ES, Oommen J, Sun W, et al. FBXO11, a regulator of the TGFβ pathway, is associated with severe otitis media in western Australian children. *Genes Immun* 2011;12:352–359.
- Hafren L, Kentala E, Einarsdóttir E, Kere J, Mattila PS. Current knowledge of the genetics of otitis media. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12:582–589.
- Hafren L, Einarsdóttir E, Kentala E, Hammaren-Malmi S, Bhutta MF, et al. Predisposition to childhood otitis media and genetic polymorphisms within the toll-like receptor 4 (TLR4) locus. *PLoS One* 2015;10:e0132551.
- Rye MS, Warrington NM, Scaman ES, Vijayasekaran S, Coates HL, et al. Genome-wide association study to identify the genetic determinants of otitis media susceptibility in childhood. *PLoS One* 2012;7:e48215.
- Allen EK, Manichaikul A, Chen WM, Rich SS, Daly KA, et al. Evaluation of replication of variants associated with genetic risk of otitis media. *PLoS One* 2014;9:e104212.
- Allen EK, Chen WM, Weeks DE, Chen F, Hou X, et al. A genome-wide association study of chronic otitis media with effusion and recurrent otitis media identifies a novel susceptibility locus on chromosome 2. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2013;14:791–800.
- Santos-Cortez RL, Chiong CM, Reyes-Quintos MR, Tantoco ML, Wang X, et al. Rare A2ML1 variants confer susceptibility to otitis media. *Nat Genet* 2015;47:917–920.

Summary

Genetic markers in recurrent and secretory otitis media in children

Otitis media (OM) is a complex disease with strong heritability. Its genetic background is complex and likely to be a mix of common risk variants of low effect size and rare variants of high-risk effect. A number of risk genes have been proposed as risk factors for OM through candidate-gene association studies, although published GWAS studies have failed to achieve genome-wide significance ($p < 10^{-8}$). The aim of genetic studies of OM is to gain deeper understanding of the genetic variants and thus to identify and characterize those at high risk; this allows development of optimal treatment strategies.

Immunologiska mekanismer vid huvud- och halscancer

VALTTERI HÄYRY

Mortaliteten i huvud- och halscancer är fortfarande stor trots framgångar i kirurgi, strålbehandling och kemoterapi. Dödligheten beror nästan uteslutande på lokal och lokoregional spridning och recidiv. Vår kunskap om immunförsvaret vid cancer har ökat betydligt och lovande nya behandlingsformer baserade på immunologisk modifikation har tillkommit. Det immunologiska försvaret mot tumörer är en mycket komplicerad homeostas, där tumörfrämjande och tumörhämmande mekanismer konkurrerar med varandra. Cancerceller utnyttjar immunförsvarets signalmekanismer för att omvandla tumördödande immunceller, främst CD8+ T-lymfocyter och NK-celler, till inaktiva eller ofullständigt aktiverade celler. CD4+ T-lymfocyter och myeloiska suppressorceller rekryteras till tumören och ger upphov till en kronisk, ineffektiv inflammation där. Processen avspeglas i perifert blod där leukocytfördelningen och aktiviteten är onormal. Genom större kunskap om de här mekanismerna öppnas möjligheten till bättre diagnostik, känsligare uppföljning efter onkologisk behandling och helt nya, kompletterande behandlingsmetoder.

Huvud- och halscancer är ett samlingsbegrepp för tumörer i övre luftvägarna och innefattar tumörer i munhålan, tungan, svalget, tonsillerna, stämbanden och struphuvudet. Denna översiktsartikel behandlar immunologiska synpunkter vid epidermoida tumörer (karcinom) i tungan, svalget, tonsillerna och struphuvudet. Även tumörer av andra slag, exempelvis melanom och adenom i näsan och dess bihålor eller tumörer i spottkörtlarna, räknas som huvud- och halscancer, men de immunologiska mekanismerna skiljer sig från skivepitelcancer.

Idag består behandlingen vid huvud- och halscancer av kirurgi, strålbehandling och cytostatika. Hörnstenen i kirurgisk behandling är, förutom resektion av primärtumören, utrymning av halsens lymfkörtlar. Strålbehandling kombinerad med kemoterapi är alternativ till kirurgisk behandling eller tillämpas i kombination med kirurgi. Behandlingen anpassas efter tumörens läge och spridningsgrad och risken för regionala metastaser vid diagnostillfället. Om tumören har spridit sig till halsens lymfkörtlar försämras den förväntade överlevnaden avsevärt i jämförelse med en tumör utan spridning. Enligt en nyligen publicerad finsk studie har lite mer än hälften (60 %) av patienterna avancerad sjukdom (stadium II–IV) vid diagnostillfället (1).

De viktigaste kända riskfaktorerna för huvud- och halscancer är rökning, alkoholmissbruk och HPV-infektion (humant papillomvirus). Intressant nog har alla dessa riskfaktorer en påverkan på immunförsvaret (2). Således kan dessa carcinogen både orsaka mutationer och försämra det naturliga försvaret mot cancer.

Immunceller och deras betydelse i huvud- och halscancer

En av immunförsvarets uppgifter är att leta och förstöra maligna celler, så kallad immunologisk övervakning. Vi vet att patienter med nedsatt immunförsvar på grund av aids eller av iatrogena orsaker löper större risk att utveckla tumörer. Sannolikt hinner immunförsvaret förstöra majoriteten av maligna

SKRIBENTEN

Valtteri Häyry, MD, är specialist i otorinolaryngologi och arbetar som postdoktoral forskare vid Karolinska Institutet, enheten för ÖNH-sjukdomar, Institutionen för klinisk vetenskap, intervention och teknik (CLINTEC). Hans forskar i tumörimmunologi och metastasering av huvud- och halscancer.

celler i munnen och svalget innan de ens har chansen att utvecklas till begynnande tumörer. En central mekanism i detta är T-cellernas förmåga att känna igen muterade proteiner som presenteras på MHC klass I-receptorer på epitelcellernas yta (2). Processen kräver dock att flera förutsättningar uppfylls. Först måste den muterade peptiden vara immunogen, det vill säga binda till MHC-molekylen. Det har uppskattats att bara en tiondedel av alla muterade peptider i en tumörcell uppfyller kravet (3). Efter att CD8+ T-cellen har bundit till MHC-molekylen med sin T-cellsreceptor krävs ytterligare signaler via koreceptorer för att aktivera den cytotoxiska CD8+ T-cellen, som sedan dödar sin målcell. Förutom de cytotoxiska CD8+-lymfocyterna är CD4+ T-lymfocyter viktiga i immunreaktionen mot cancer. Th1 CD4+ T-hjälparceller har en överväldigande antitumoral effekt i de flesta typer av tumörer (4). En annan typ av CD4+ lymfocyter, nämligen regulatoriska T-celler (Treg), hämmar CD8+ och NK-celler och är viktiga vid immunologisk tolerans mot autoantigener. Regulatoriska T-celler är även viktiga för att bromsa och dämpa kronisk inflammation (4).

Utöver T-celler finns det ofta rikligt med makrofager (tumor associated macrophages) i huvud- och halscancer. Makrofager delas upp i subtyperna M1 och M2, varav M2-cellerna utsöndrar bland annat TGF β och är antiinflammatoriska. Deras roll är viktig i sår-läkningen då de främjar angiogenes och ombyggnad av vävnadens stroma (2, 4). Tumörer utsöndrar cytokiner som lockar mono- och polymorfonukleära myeloida hämmarceller till tumören (MDSC). Cellerna kan inducera mognad och proliferation av regulatoriska T-celler och bidrar till immunsuppression i tumörmiljön (5). NK-celler har förmågan att döda tumörceller genom att de känner igen avsaknad av MHC-1-receptorn på till exempel en epitelcell som ett tecken på att cellen inte utgör en normal del av kroppsegen vävnad. Man vet ganska lite om B-cellernas funktion i huvud- och halscancer, men det finns beskrivet att B-cellerna är både färre och mognare i tumörerna jämfört med intilliggande frisk vävnad i orala tumörer (6).

Mekanismer som tumören använder för att vilseleda immunförsvaret

Tumörcellerna försöker aktivt omvandla den tumörhämmande immunreaktionen (som liknar en akut infektion) till en kronisk inflammation, som gynnar tumörcellernas tillväxt

och spridning. För att undvika cytotoxiska T-celler uttrycker många huvud- och halstumörer PD-1-ligand, ett protein som binder till motsvarande PD1-receptor på CD8/4+ T-cellernas yta. Hos friska celler förmedlar PD-1 en hämmande signal till T-cellen för att förebygga autoimmunitet. I tumören innebär detta att lymfocyterna aktiveras ofullständigt och går i apoptos.(7)

Tumörceller kan även nedreglera sitt uttryck av antigenpresenterande MHC-molekyler och således bli osynliga för immunförsvaret (2, 5). Nedreglering av HLA-A har hittats i 20 procent och en uppreglering av den hämmande HLA-G-molekylen i 30 procent av huvud- och halstumörer av Russell et al. (8). Trots att NK-celler kan effektivt döda tumörceller som saknar MHC-receptorer blir NK-cellerna kraftigt hämmade av tumören genom nedreglerat uttryck av den NK-cellsaktiverande receptorn NKG2D och genom utsöndring av TGF- β från tumören, som också hämmar NK-celler (4, 8).

Ungefär hälften av orala tumörer uttrycker dödsreceptorn FAS (CD95) eller dess ligand FASL. Trots att detta egentligen är en signalväg som cytotoxiska lymfocyter utnyttjar för att döda sina målceller, har man visat att tumörcellerna kan vända det mot lymfocyterna och inducera apoptos av cytotoxiska celler i stället (9).

Histopatologiska synpunkter

Lymfocytreaktionen i en tumör kan kvantifieras enligt ett graderingssystem utvecklat av Brandwein-Gensler et al. (lymphocyte host response), och den utgör en del av den histopatologiska diagnostiken (histological risk model) som är ett prediktivt mått på överlevnad och risken att utveckla recidiv eller metastaser (Figur 1). Den tillämpas vid orala (och orofaryngeala) karcinom. Förekomst av ett tydligt infiltrat av lymfocyter omkring tumören är förknippad med bra prognos jämfört med fall där lymfocytreaktionen har uteblivit. Den gynnsamma effekten är troligen förknippad med förekomsten av cytotoxiska CD8+-celler som ligger omkring tumören, men inte innanför den (10).

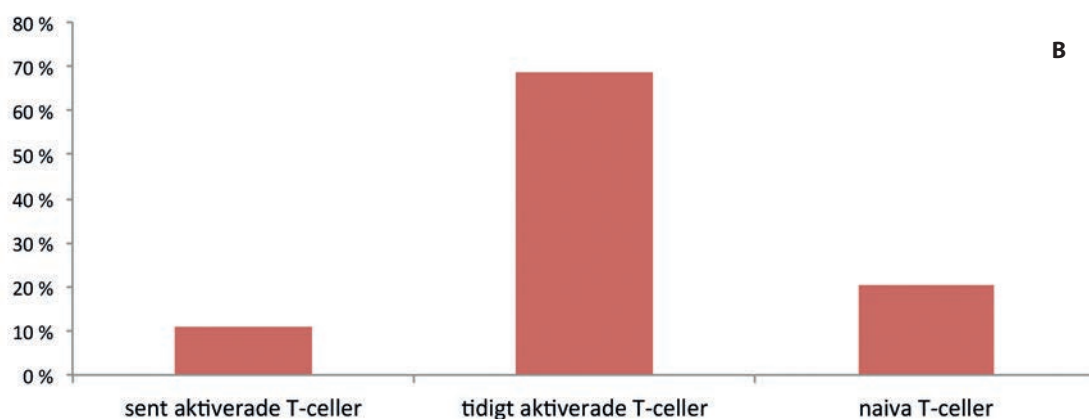
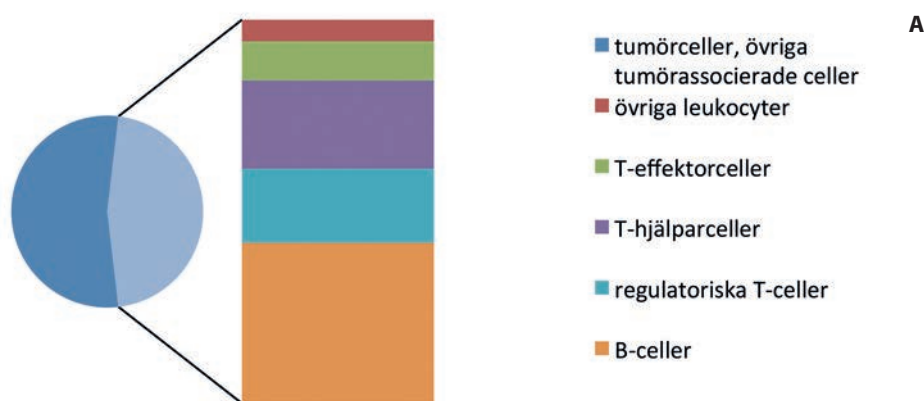
Regulatoriska T-celler hämmar inflammation och har i experimentella sammanhang visats främja tumörcellernas tillväxt och spridning. Ett högt antal regulatoriska T-celler i primärtumören utgör ett negativt prognostiskt tecken i flera andra tumörformer, medan det i huvud- och halscancer

innebär bättre prognos (4). Det kan vara ett paradoxalt fynd, men det är möjligt. Det hänger samman med att regulatoriska T-celler styr en komplicerad balans mellan pro- och antitumorala immunologiska signalvägar och det är därför inte enbart antalet regulatoriska T-celler utan också deras aktivitet som är avgörande för ett framgångsrikt försvar. Det har även föreslagits att transkriptionsfaktorn FoxP3 som används för att identifiera regulatoriska T-celler inte är tillförlitlig vid huvud- och halscancer (11). Den gynnsamma prognostiska effekten av FoxP3+-regulatoriska T-celler förefaller vara likadan i HPV-negativa och HPV-positiva tumörer (8). Även ett högt antal M2-makrofager i primärtumören har kopplats till

sämre prognos, dock främst i HPV-negativa tumörer (12). Avsaknad av dödsreceptorn FAS på tumörcellerna från orala tumörer är förknippad med sämre överlevnad och fem gånger så hög risk för metastaser som vid tumörer som uttrycker receptorn (9).

Immunologiska markörer i perifert blod

En tumörrelaterad inflammation avspeglas även i perifert blod hos huvud- och halscancerpatienter. Det kan ha betydelse vid behandlingen. Antalet lymfocyter i blodet sjunker hos mer än hälften av huvud- och halscancerpatienter efter kemoradioterapi och förblir kraftigt nedsatt upp till ett år ef-



Figur 1. Flödescytometrisk analys av beståndsdelarna i en tungcancertumör. Tumören var högaggressiv och hade skickat metastaser till halsen. En panel av leukocyt- och lymfocytmarkörer tillämpades och totalt cirka 5 000 celler från tumören analyserades. Panel A visar andelen olika lymfocyter. Lägg märke till att ungefär hälften av alla celler i tumören är leukocyter. Panel B visar aktiveringsgraden av T-lymfocyterna i tumören, där tidig aktivering innebär att lymfocyten har påträffat tumörantigen men ännu inte är mogen att agera mot tumören. Sen aktivering syftar på mogna effektorceller och hjälparceller som har förmågan att verka cytotoxiskt. Naiva T-celler har inte aktiverats. Resultaten är från författarens egen forskning.

ter att behandlingen påbörjades. Dessutom är ett totalt lymfocytantal motsvarande $0,5 \times 10^9$ celler/liter eller mindre förknippat med klart sämre prognos hos patienter med HPV-negativa tumörer (13). Schuler et al. har visat att CD4+-T-celler är allmänt känsliga för kemoradioterapi men att regulatoriska T-celler är resistenta mot cisplatin. De resistenta regulatoriska T-cellerna kan kvarstå i blodet upp till tre år efter behandlingen (14).

I en studie av 273 huvud- och halscancerpatienter med tumörer i struphuvudet, svalget, munhålan, men även i näsan eller bihålorna, och tumörer i spottkörtlarna undersöktes neutrofil-lymfocytkvoten (NLR) före behandling i perifert blod. En kvot på $\geq 4,2$ var förknippad till sämre prognos och ökad risk för tumörrecidiv oberoende av TNM-klassifikation (15). Vår forskningsgrupp har likadana observationer (16). Fynden ger stöd för hypotesen att ett välfungerande adaptivt immunförsvar skyddar mot tumörrecidiv efter genomgången onkologisk behandling. Man har också påvisat att huvud- och halscancerpatienter har ett ökat antal myeloida hämmande celler (MDSC) i blodet och att de har förmågan att hämma T-lymfocyter (5).

Adjuvant immunologisk behandling av huvud- och halscancer

Det finns flera molekyler, främst humaniserade monoklonala antikroppar, som blockerar hämmande koreceptorer vid cancer och som har visat lovande resultat i behandlingen av bland annat melanom (17). Det finns idag inga avslutade studier om huvud- och halscancer men preliminära resultat visar att till exempel pembrolizumab har gynnsam effekt vid avancerad huvud- och halscancer (18). Immunomodulerande behandlingar är generellt väl tolererade, men det finns en liten men viktig risk för allvarliga komplikationer och död (17).

Valtteri Häyry
valtteri.hayry@ki.se

Inga bindningar

Summary

Immunological mechanisms in head- and neck cancer

Head- and neck squamous cell carcinoma frequently presents with a tumor-associated immune response. This review discusses the different pro- and antitumor mechanisms in conjunction with different components of the immune system and includes discussion of mechanisms of tumor immunoevasion and prognostic factors.

Referenser

1. Väisänen JA, Syrjälä AM, Pesonen PR, Pukkila MJ, Koivunen PT, Alho OP. Characteristics and medical-care-seeking of head and neck cancer patients: a population-based cross-sectional survey. *Oral Oncol* 2014;50:740–745.
2. Duray A, Demoulin S, Hubert P, Delvenne P, Saussez S. Immune suppression in head and neck cancers: a review. *Clin Dev Immunol*. 2010;2010:701657.
3. Yadav M, Jhunjhunwala S, Phung QT, et al. Predicting immunogenic tumour mutations by combining mass spectrometry and exome sequencing. *Nature*. 2014;515:572–576.
4. Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:298–306.
5. Chikamatsu K, Sakakura K, Toyoda M, et al. Immunosuppressive activity of CD14+ HLA-DR- cells in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Sci*. 2012;103:976–983.
6. Andrade MC, Ferreira SB, Gonçalves LC, et al. Cell surface markers for T and B lymphocytes activation and adhesion as putative prognostic biomarkers for head and neck squamous cell carcinoma. *Hum Immunol*. 2013;74:1563–74.
7. Swanson MS, Sinha UK. Rationale for combined blockade of PD-1 and CTLA-4 in advanced head and neck squamous cell cancer—review of current data. *Oral Oncol*. 2015;51:12–5.
8. Russell S, Angell T, Lechner M, et al. Immune cell infiltration patterns and survival in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck Oncol*. 2013;5:24.
9. de Carvalho-Neto PB, dos Santos M, de Carvalho MB, et al. FAS/FASL expression profile as a prognostic marker in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *PLoS One*. 2013;8:e69024.
10. Maleki S, Schlecht NF, Keller C, Diaz J, Moss J, Prystowsky MB, Macian F, Brandwein-Gensler M. Lymphocytic host response to oral squamous cell carcinoma: an adaptive T-cell response at the tumor interface. *Head Neck Pathol*. 2011;5:117–122.
11. Whiteside T, föreläsning, 1st International Symposium on Tumor-Host Interaction in Head and Neck Cancer, 22–24.1.2015, Essen, Tyskland
12. Balermipas P, Rödel F1, Liberz R, et al. Head and neck cancer relapse after chemoradiotherapy correlates with CD163+ macrophages in primary tumour and CD11b+ myeloid cells in recurrences. *Br J Cancer*. 2014 Oct 14;111(8):1509–18.
13. Campian JL, Sarai G, Ye X, Marur S, Grossman SA. Association between severe treatment-related lymphopenia and progression-free survival in patients with newly diagnosed squamous cell head and neck cancer. *Head Neck*. 2014;36:1747–53.
14. Schuler PJ, Harasymczuk M, Schilling B, Saze Z, Strauss L, Lang S, Johnson JT, Whiteside TL. Effects of adjuvant chemoradiotherapy on the frequency and function of regulatory T cells in patients with head and neck cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19:6585–96.
15. Rassouli A, Saliba J, Castano R, Hier M, Zeitouni AG. Systemic inflammatory markers as independent prognosticators of head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2015;37:103–10.
16. Millrud CR, Månsson Kvarnhammar A, Uddman R, Björnsson S, Riesbeck K, Cardell LO. The activation pattern of blood leukocytes in head and neck squamous cell carcinoma is correlated to survival. *PLoS One*. 2012;7(12):e51120.
17. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013 Jul 25;39(1):1–10.
18. Tanguy Y, Seiwert, Robert I. et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients (pts) with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Preliminary results from KEYNOTE012 expansion cohort. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr LBA6008)

Tinnitus – patofysiologi och hantering

PETTERI HYVÄRINEN OCH ANTTI AARNISALO

Tinnitus är en förnimmelse av ljud i avsaknad av yttre ljudkälla. Bilddiagnostiska undersökningar av nervsystemet och magnetencefalografiska metoder har gett nya insikter i patofysiologin vid tinnitus. Vid tinnitus förändras nervfibrerna i det perifera auditiva systemet medan det centrala auditiva systemet uppvisar förändringar i den tonotopiska organisationen. Största delen av de vanligaste behandlingarna för tinnitus omfattar strukturerad rådgivning och den bästa evidensen finns för kognitiv beteendeterapi. Nya patofysiologiska insikter har resulterat i innovativa hjärnbaserade behandlingar som direkt riktar in sig på korrelat till tinnitus på nervnivå.

Vad är tinnitus?

Tinnitus är en förnimmelse av ljud i avsaknad av en motsvarande yttre ljudkälla och kan därför klassificeras som ett fantomfenomen. Ljudets akustiska natur kan variera. Det kan vara uni- eller bilateralt. Objektiv tinnitus är ett mycket mer sällsynt fenomen som kan beskrivas som ett ljud som uppstår i kroppen. I typiska fall härrör sig dessa objektiva ljud från myotoniska sammandragningar av musculus tensor tympani eller från avvikande blodflöde. Subjektiv tinnitus, som är den vanligaste formen, saknar specifika ljudkällor i kroppen.

Epidemiologin är inte väl känd. I Norge rapporterade 21 procent av männen och 16 procent av kvinnorna att de hade tinnitus. Fyra procent av männen och två procent av kvinnorna sade sig ha kraftig tinnitus (1). Hörselskada, tilltagande ålder och manligt kön har identifierats som de viktigaste riskfaktorerna för tinnitus (2).

Patofysiologi

Skador på koklea orsakar avvikande auditivt input. Sådana skador orsakar förvrängning av den tonotopiska kartan i hörselbarken och utlöser neuroplastiska förändringar i de centrala auditiva signalvägarna (3, 5).

Dessutom kan onormal somatosensorisk afferent input från hals- och ansiktsregionen samverka med aktivitet i de centrala auditiva signalvägarna och bidra till uppkomsten av tinnitus (4).

Vid sidan av dessa så kallade nedifrån-upp-mekanismer vid tinnitus förekommer också

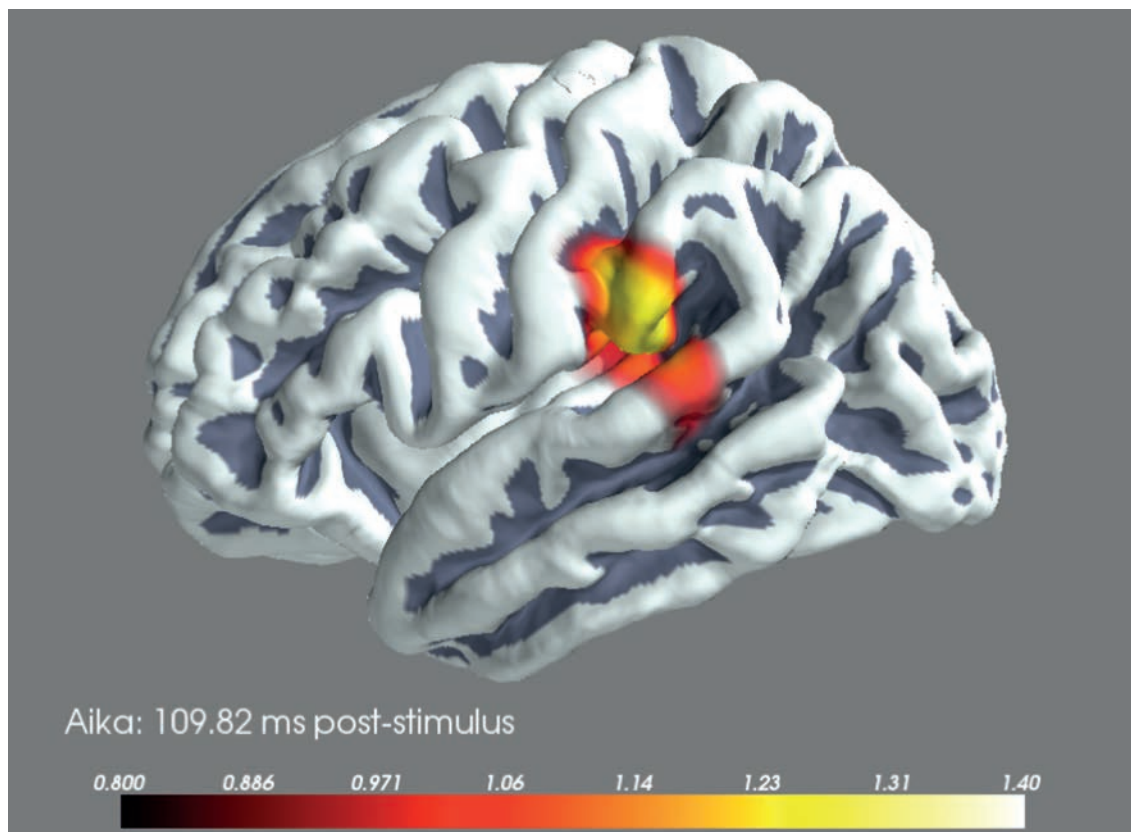
förändringar i uppifrån-ned-kontrollen av den auditiva processeringen. Förändringar i icke-auditiva strukturer och förändrade kopplingar mellan auditiva och icke-auditiva strukturer har observerats vid tinnitus (6). De berörda strukturerna är ofta sådana som styr perceptionell, emotionell och kontextuell behandling av auditiva signaler, och de har samband med den stressreaktion som orsakar det största lidandet vid tinnitus (7, 8).

Magnetencefalografi och bilddiagnostiska undersökningar av nervsystemet används i stor utsträckning för att utreda elektrofysiologin vid tinnitus (Figur 1). Patienter med normala audiogram kan visa tecken på kokleaskada (9, 10). Vid så kallad dold hörselnedsättning kan hörseltrösklarna vara

SKRIBENTERNA

Petteri Hyvärinen, DI, är doktorand vid Högskolan för teknikvetenskaper vid Aalto-universitetet och skriver sin doktorsavhandling i en forskningsgrupp vid HUCS, Kliniken för öron-, näs- och halssjukdomar, huvud-halskirurgi och samarbetar med Biomag-laboratoriet vid HNS Bilddiagnostikcentrum.

Antti Aarnisalo är biträdande professor och specialistläkare i otorinolaryngologi. Han arbetar på HUCS, Kliniken för öron-, näs- och halssjukdomar, huvud-halskirurgi, som audiologichef. Hans nuvarande forskningsprojekt är inriktade på utveckling av tal i brustester, lyssnande med båda öronen med kokleaimplantat och på tinnitus.



Figur 1. Magnetencefalografi (MEG) använder mycket känsliga magnetometrar för att registrera magnetfält som alstras av hjärnans naturliga elektriska strömmar. Figuren visar aktivering av hörselbarken efter auditiv stimulering (N100-svar).

opåverkade, trots att till exempel intensitetsdiskriminering och förmågan att höra med bakgrundsbrus är nedsatta som följd av förlust av auditoriska nervfibrer (11). Fynden hjälper till att överbrygga klyftan mellan tinnitus och en närbesläktad hörselstörning, hyperakusi. På kortexnivå har magnetencefalografiska och elektroencefalografiska studier visat ökad och mera synkroniserad gammabandsaktivitet i hörselbarken hos tinnituspatienter (12, 13). Auditiv gammaaktivitet har ett starkt samband med upplevd tinnitusstyrka (14).

Tinnitus är ett centralt auditivt fenomen som inte är en ren hörselförnimmelse. Det finns rikligt med förbindelser till icke-auditiva hjärnområden, vilket förklarar de kliniska yttringarna av tinnitus.

Finns det olika slags tinnitus?

Tinnitus kan kliniskt indelas i undergrupper efter orsak, egenskaper, inverkan faktorer och samtidigt andra symtom. Entydiga kliniska kriterier för att särskilja olika typer av tinnitus saknas dock fortfarande, och bild-

diagnostiska kriterier lämpar sig eventuellt bättre för att differentiera undergrupperna (15). Exempel på föreslagna undergrupper är bland annat tinnitus med temporomandibulär dysfunktion, posttraumatisk tinnitus och tinnitus med hyperakusi.

Kan vi göra något åt tinnitus?

Individuell och multiprofessionell handläggning behövs. Patientbedömningen omfattar ingående anamnes, hörselundersökning, kvantifiering av tinnitusintensiteten och identifiering av utlösande faktorer, samtliga symtom och komorbiditet. Objektiv vaskulär tinnitus kräver ofta specialiserat omhändertagande. Om en specifik bakomliggande avvikelse kan identifieras bör den också behandlas specifikt. I handläggningen av tinnitus bör det alltid ingå omfattande, insiktsfulla och empatiska stödsamtal. Till buds stående möjligheter att handlägga tinnitus innefattar kognitiv beteendeterapi och liknande metoder, ljudterapi, hörapparater och på senare tid också hjärnstimulering.

Graden av evidens är låg för de flesta handläggningsstrategierna (16).

Målet med stödsamtalen är att underlätta habituering till förnimmelsen av fantomljöd och att bättre klara av följderna, såsom emotionell oro, sömnsvårigheter och dålig koncentrationsförmåga. Genom information försöker vi få patienterna att förstå sitt tinnitussymtom. Det är också viktigt att säkerställa följsamhet och att ge realistisk information om målsättningen med andra möjliga handläggningsstrategier (16).

Kognitiv beteendeterapi (KBT)

KBT är en form av psykoterapi som avser att minska tinnitusproblemet genom att förändra maladaptiva kognitiva, känslomässiga och beteendemässiga reaktioner på tinnitus genom kognitiv omstrukturering och modifiering av beteendet. KBT omfattar psykoedukation, avslappningsövningar, mindfulnessbaserade övningar, tekniker för uppmärksamhetskontroll, övningar med sinnebilder och exponering för svåra situationer. KBT ger bättre livskvalitet och förbättrar utfallet på depressionsskalor. En multiprofessionell approach med strukturerad rådgivning, element från KBT och så kallad tinnitus retraining therapy har visat betydande effekt på svårighetsgraden, på lidandet den orsakar och på den hälsorelaterade livskvaliteten (17). Metaanalyser tyder klart på att alla program för handläggning av tinnitus bör omfatta element av KBT.

Tinnitus retraining therapy (TRT)

TRT är en specifik kombination av strukturerad rådgivning och ljudterapi. Metoden beskrevs först av Jastreboff och Hazell (18). TRT eftersträvar habituering genom att använda strukturerad rådgivning till att omklassificera tinnitussignalen till ett neutralt stimulus och genom att använda ljudterapi för att minska tinnitusintensitet. En färsk metaanalys från Cochrane pekar på bristen på randomiserade kliniska prövningar av hög kvalitet.

Hörapparater

Hörselnedsättning utlöser ofta tinnitus. Hörapparater kan i viss mån kompensera bristen på auditiv input i det frekvensomfång där skadan ligger. Apparaterna har dock tekniska begränsningar, särskilt för patienter som har tinnitus och hörselnedsättning på höga frekvenser.

Patienter med tinnitus under 6 kHz verkar ha nytta av hörapparater. Evidens från kli-

niska prövningar angående nyttan av hörapparater vid tinnitus saknas fortfarande. Är det sedvanliga sättet att prova ut hörapparater, alltså för att förbättra talförståelsen, också det bästa sättet att undertrycka tinnitus? Det finns inget självklart svar på den frågan. Hörapparater som lineärt transponerar frekvensen en oktav hade uttalat positiv effekt på tinnitus (20). Alternativa förstärkningsmetoder kan vara effektivare för att undertrycka tinnitus än sedvanliga metoder.

Kokleaimplantat

Det är välkänt att kokleaimplantat minskar volymen vid tinnitus och på så sätt lindrar det lidande som tinnitus för med sig (21). Kokleaimplantat erbjuder betydande och långvarig suppression av tinnitus hos patienter med sensorineural hörselnedsättning genom att de återupprättar input till det centrala auditiva systemet.

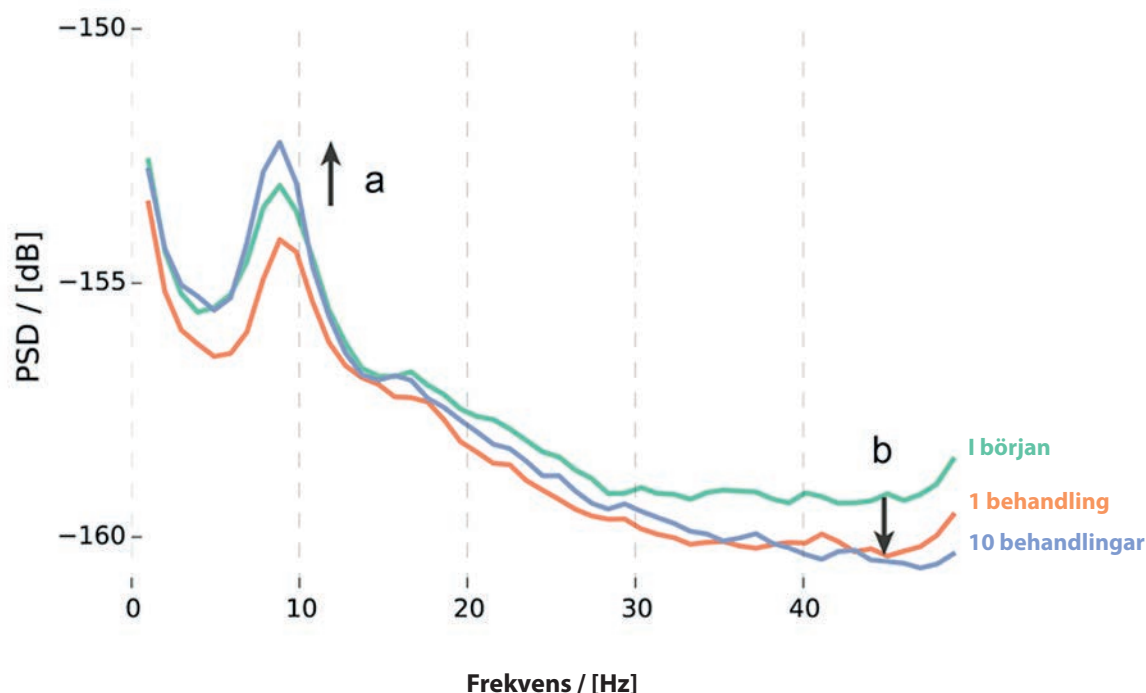
Ljudterapi

Ljudterapi kan ges med ospecifikt bakgrundsljud eller med specifikt individuellt anpassat ljud (16). Bakgrundsljud kan ges med ljudkällor som bärs bakom örat eller genom att generera ljud i omgivningen. Det finns också hörapparater med integrerade ljudgeneratorer. Trots att ljudstimulering är en etablerad behandling finns det inte tillräcklig evidens för effekten från kontrollerade studier (16).

Det finns två nya sätt att ge ljudterapi. Vid individuellt anpassad avskuren musik avlägsnas frekvenserna kring tinnitustonhöjden från frekvensspektret. Detta antas minska den tinnitusrelaterade aktiviteten i hörselbarken genom att underlätta lateral inhibering (22). En annan metod vid tonal tinnitus är att ge auditiva stimuli som korta toner över och under tinnitustfrekvensen med målet att återställa den tinnitusrelaterade neuronala synkronin (23). Båda dessa individuellt anpassade metoder bör anses vara experimentella eftersom inga större randomiserade kontrollerade studier finns.

Auditiv perceptionsträning

Syftet med auditiv träning, som frekvensdiskriminering, intensitetsdiskriminering eller auditiv objektidentifiering och lokalisering, är att återställa tinnitusrelaterade neuroplastiska förändringar (16). De har använts både inom och utanför frekvensområdet för tinnitus.



Figur 2. Effekten av transkraniell direktströmsstimulering på den spontana aktiviteten i hörselbarken. Efter behandlingen ökade (a) alfabandet (8–12 Hz) och gammabandet (> 30 Hz) minskade (b). Effekt på gammabandet kunde ses redan efter den första behandlingen.

Hjärnstimulering

Neuronaktivitet kan moduleras fokalt med terapeutisk icke-invasiv hjärnstimulering. Målet med behandlingarna är att normalisera den tinnitusrelaterade onormala neuronaktiviteten med elektromagnetisk stimulering. Upprepad transkraniell magnetisk stimulering använder korta rytmiska magnetiska pulser som ges via en slinga på hjässan för att modulera aktivitet i cortex. Gynnsamma effekter har påvisats, men effektstorlekarna är små, den individuella variationen stor och behandlingseffektens varaktighet ofta begränsad (24). Stimulering av vagusnerven i kombination med auditiv stimulering har visat lovande preliminära resultat (25, 26). Nya stimuleringsmetoder, som olika versioner av transkraniell elektrisk stimulering, undersöks för närvarande (Figur 2). Hjärnstimulerings-tekniker är etablerade som behandling för depression (27). När det gäller tinnitus har tidigare lovande resultat från pilotstudier dock inte gått att omvandla till förbättring på lång sikt i kontrollerade prövningar. Det behövs således fortfarande mycket forskning innan dessa experimentella behandlingar kan bli en del av daglig klinisk praxis.

Sammanfattning

De senaste åren har i synnerhet neurologisk bildiagnostik och MEG-tekniker gett mer ingående förståelse för de patofysiologiska mekanismerna bakom olika typer av tinnitus (28). Tack vare detta har nya innovativa behandlingsprinciper kunnat tas fram. För de flesta av dem gäller att ytterligare utveckling och forskning krävs innan de kan anses vara etablerad behandling. När man behandlar patienter med tinnitus måste man beakta att patienterna är individer, att symtomen är heterogena och att olika terapeutiska ansatser samverkar på ett komplicerat sätt.

Petteri Hyvärinen
petteri.hyvarinen@aalto.fi

Antti Aarnisalo
antti.aarnisalo@hus.fi

Petteri Hyvärinen: Inga bindningar
Antti Aarnisalo: Utbildningsresor: MEDEL, Cochlear, GN Resound
Föreläsnings- och sakkunnigarvoden: FPA, Finska Hörselförbundet, FINE (Försäkrings- och finansrådgivningen)

Referenser

1. Krog NH, Engdahl B, Tambs K. The association between tinnitus and mental health in a general population sample: results from the HUNT Study. *J Psychosom Res.* 2010;69:289–298.
2. Hoffman HJ, Reed GW. Epidemiology of tinnitus. In: Snow JB, Editor. *Tinnitus: theory and management.* London:BC Decker, 2004, pp.16–41.
3. Norena AJ and Elgoyhen JJ. Enriched acoustic environment after noise trauma reduces hearing loss and prevents cortical map reorganization. *J Neurosci.* 2005;19:25:699–705.
4. Roberts LE, Eggermont JJ, Caspary DM, Shore SE, Melcher JR, Kaltenbach JA. Ringing ears: the neuroscience of tinnitus. *J Neurosci.* 2010; 10;30:14972–9.
5. Yang S, Weiner BD, Zhang LS, Cho SJ, Bao S. Homeostatic plasticity drives tinnitus perception in an animal model. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;6;108:14974–9.
6. De Ridder D, Elgoyhen AB, Romo R, Langguth B. Phantom percepts: tinnitus and pain as persisting aversive memory networks. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;17;108:8075–80.
7. Rauschecker JP, Leaver AM, Mühlau M. Tuning out the noise: limbic-auditory interactions in tinnitus. *Neuron.* 2010;66:819–826.
8. De Ridder D, Vanneste S, Langguth B, Llinas R. Thalamocortical Dysrhythmia: A Theoretical Update in Tinnitus. *Frontiers in Neurology.* 2015;6:124. doi:10.3389/fneur.2015.00124.
9. Schaette R. Tinnitus in men, mice (as well as other rodents), and machines. *Hearing Research.* 2014 311:63–71. doi: 10.1016/j.heares.2013.12.004
10. Weisz N, Hartmann T, Dohrmann K, Schlee W, Norena A. High-frequency tinnitus without hearing loss does not mean absence of deafferentation. *Hearing Research.* 2006;222:108114.
11. Epp J, Hots J, Verhey JL, Schaette R. Increased intensity discrimination thresholds in tinnitus subjects with a normal audiogram. *J Acoust Soc Am.* 2012;132:EL196–201.
12. Weisz N, Moratti S, Meinzer M, Dohrmann K, Elbert T. Tinnitus perception and distress is related to abnormal spontaneous brain activity as measured by magnetoencephalography. *PLoS Med.* 2005;2:e153.
13. van der Loo E, Gais S, Congedo M, Vanneste S, Plazier M, Menovsky T, Van de Heyning P, De Ridder D. Tinnitus intensity dependent gamma oscillations of the contralateral auditory cortex. *PLoS One.* 2009;4:e7396.
14. Zöbay O, Palmer AR, Hall DA, Sereda M, Adjamian P. Source Space Estimation of Oscillatory Power and Brain Connectivity in Tinnitus. *PLoS One.* 2015;10:120–123.
15. Schecklmann M, Lehner A, Poepl TB, Kreuzer PM, Hajak G, Landgrebe M, Langguth B. Cluster analysis for identifying sub-types of tinnitus: a positron emission tomography and voxel-based morphometry study. *Brain Res.* 2012;16;1485:3–9.
16. Langguth B. Treatment of tinnitus. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;23:361–368.
17. Cima RF, Maes IH, Joore MA, Scheyen DJ, El Refaie A, Baguley DM, Anteunis LJ, van Breukelen GJ, Vlaeyen JW. Specialised treatment based on cognitive behaviour therapy versus usual care for tinnitus: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;26;379:1951–9.
18. Hazell JW, Jastreboff PJ. Tinnitus. I: Auditory mechanisms: a model for tinnitus and hearing impairment. *J Otolaryngol.* 1990;19:1–5.
19. Phillips JS, McFerran D. Tinnitus Retraining Therapy (TRT) for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;17:CD007330.
20. Peltier E, Peltier C, Tahar S, Alliot-Lugaz E, Cazals. Long-term tinnitus suppression with linear octave frequency transposition hearing aids. *PLoS One.* 2012;7:51915.
21. Baguley DM, Atlas MD. Cochlear implants and tinnitus. *Prog Brain Res.* 2007;166:347–355.
22. Okamoto H, Stracke H, Stoll W, Pantev C. Listening to tailor-made notched music reduces tinnitus loudness and tinnitus-related auditory cortex activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;19;107:1207–10.
23. Tass PA, Adamchic I, Freund HJ, von Stackelberg T, Hauptmann C. Counteracting tinnitus by acoustic coordinated reset neuromodulation. *Restor Neurol Neurosci.* 2012;30:137–159.
24. Meng Z, Liu S, Zheng Y, Phillips JS. Repetitive transcranial magnetic stimulation for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;5:CD007946.
25. Kreuzer PM, Landgrebe M, Resch M, Husser O, Schecklmann M, Geisreiter F, Poepl TB, Prasser SJ, Hajak G, Rupprecht R, Langguth B. Feasibility, safety and efficacy of transcutaneous vagus nerve stimulation in chronic tinnitus: an open pilot study. *Brain Stimul.* 2014;7:740–747.
26. Hyvärinen P, Yrttiaho S, Lehtimäki J, Ilmoniemi RJ, Mäkitie A, Ylikoski J, Mäkelä JP, Aarnisalo AA. Transcutaneous vagus nerve stimulation modulates tinnitus-related beta- and gamma-band activity. *Ear Hear.* 2015;36:76–85.
27. Nitsche MA, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A. Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): a review. *Experimental Neurology.* 2009;219:14–19.
28. Elgoyhen AB, Langguth B, De Ridder D, Vanneste S. Tinnitus: perspectives from human neuroimaging. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16:632–642.

Summary

Pathophysiology and management of tinnitus

Tinnitus is perception of sound in the absence of a corresponding external acoustic stimulus. Neuroimaging and magnetoencephalographic methods have provided new insights into its pathophysiology. In tinnitus, auditory-nerve fibre functions are changed in the peripheral system, and the central auditory system shows changes in its tonotopic organization. The most widely used treatments for tinnitus involve counselling, and the best evidence supports cognitive behavioural therapy. New pathophysiological insights have prompted the development of innovative brain-based treatment approaches to directly target the neuronal correlates of tinnitus.

Allt bättre möjligheter att reparera syn och hörsel

Implantat i innerörat är det största genombrott som jag har upplevt på nära håll i min specialitet, säger Hans Ramsay, ledande överläkare för huvud- och halskirurg vid Helsingfors universitets centralsjukhus.

I Finland gjordes de första implantat-operationerna strax efter att han börjat på Öronkliniken år 1983 och han var själv med som assistent. Därefter har utvecklingen varit snabb och i takt med att implantaten blivit allt mer sofistikerade har möjligheterna att rehabilitera döva förbättrats i sådan utsträckning att de flesta barn som föds döva nu kan leva ett normalt liv – höra normalt och gå i vanliga skolor. Undantagen beror främst på att det förutom medicinska orsaker finns familjer, där man fortfarande anser att dövhet är ett naturligt tillstånd och därför tackar nej till den här typen av operation.

– I dag ges implantat på dövfödda barn dubbelsidigt, alltså på båda öronen, före 1 års ålder.

Det har lett till att flera dövskolor i Finland fått lov att stänga på grund av brist på barn.

Elektrod kompenserar

Banbrytare var professor William House, som år 1961 i Los Angeles förde in enkla elektroder på två döva patienter.

Idén är enkel, för hörsel innebär att ljudvågor når örat, vilket får trumhinnan att vibrera. Sedan går vibrationen vidare till hörselbenen och slutligen till innerörats vätska. Vätskans vibration stimulerar slutligen nervceller, så att ljudenergin övergår i elektricitet och det är som känt elektricitet som nerverna förmedlar, konstaterar Ramsay.

House tänkte att eftersom ett dövt öra inte kan registrera vibrationer, så försöker vi operera in en elektrisk tråd, en elektrod, som stimulerar hörselnerven direkt. Med en apparat bakom örat, som sedan tar emot ljudenergi på samma sätt som en hörapparat, för-

vandlas ljudenergin till elektricitet och den leds alltså in i innerörat med den lilla ledningen. Experiment visade att metoden fungerade. House-implantat användes även under de första operationerna i Helsingfors.

I dag är öronimplantaten miljonbusiness och det finns många producenter. Apparaterna liknar över huvud taget inte de första primitiva enkanalsmodellerna utan är datorstyrda och digitala och har många kanaler och avancerade programmeringsmöjligheter, konstaterar Ramsay. Utan datateknikens utveckling hade den här utvecklingen inte varit möjlig.

Viktig inlärningsprocess

Här finns dock en intressant poäng: Trots att tekniken har utvecklats oerhört och moderna implantat har minst tolv kanaler så använder en del av de tidiga ”enkanalspatienterna” fortfarande sina ursprungliga apparater.

– Förklaringen är att en stor del av resultatet handlar om hur hjärnan lär sig tolka signalerna, säger Ramsay, och har den blivit van vid en viss sorts signaler är det riskabelt med en ny strategi.

Det är också anledningen till att man vill göra implantationerna så tidigt som möjligt, för ju äldre patient, desto mindre hjärnplasticitet. Medan ett barn före ett års ålder kan lära sig nästan vad som helst har äldre personers hjärnor svårare att öva upp förmågan att tolka impulserna.

Dagens förfinade teknik ger bredare ljudspektrum, bättre programmeringsmöjligheter och dessutom möjligheter att byta kanal ifall en del av innerörat inte skulle reagera på den kanal som man först provat. Det ger ökad rörelsefrihet

och chans att prioritera olika egenskaper enligt patientens behov, förklarar Ramsay.

Hjälp för dövfödda och olycksdrabbade

Enigt Finlands dövas förbund föds det årligen 50–60 döva barn i Finland och cirka 80 procent av dem förses med implantat. Öronkliniken i Helsingfors implanterar årligen 10–15 barn.

De vuxna patienterna är betydligt fler, 60–70 per år.

– Hos vuxna är tilltagande hörselnedsättning den vanligaste implantationsindikationen när hörapparater inte längre hjälper. Men dövhet kan också utvecklas snabbt. Till exempel en hjärnhinneinflammation kan orsaka dövhet på en vecka och en skallbasfraktur, som någon ådragit sig till exempel genom att halka och slå huvudet kan resultera i dövhet på ett ögonblick.

– Beslut att implantera fattas på basis av ett stort undersökningsbatteri, bland annat magnetundersökningar för att säkerställa anatomiska förutsättningar. En psykologisk utvärdering görs också för att utvärdera hjärnans kapacitet för den nödvändiga inlärningsprocessen. Det betyder att till exempel en person med långt framskriden Alzheimer inte kan komma i fråga, men annars existerar inga åldersgränser och den äldsta av HUCS patienter med implantat är faktiskt kring 85.

Ont om öronmediciner

Den tekniska utvecklingen har alltså bokstavligen revolutionerat hörselvården, och också hörapparaterna är fina i dag. Däremot finns det väldigt lite rent

medicinsk behandling för inneröresjukdomar, påpekar Ramsay,

- Lokalbehandling existerar över huvud taget inte och systembehandling med tabletter är också oftast ineffektiv.

Innerörat är ett väl dolt organ djupt inne i skallen. Det är inte bara svåråtkomligt utan snäckan i innerörat är också ett av människokroppens mest komplexa organ. Man har helt enkelt inte kommit åt att utforska de sjukdomsprocesser tillräckligt noga som eventuellt kunde åtgärdas medicinskt.

Dessutom är innerörat oerhört känsligt. Man kan inte, som till exempel vid degeneration av ögonbottarna, injicera medicin i innerörat.

- Vad man än gör förstör man mer än botar, påminner Ramsay. Därför har man inte heller kunnat testa några lokal-läkemedel av den här typen.

I egenskap av öron-, näs- och halsspecialist konstaterar han även att framstegen när det gäller allergier och infektionssjukdomar inom specialiteten inte heller har varit revolutionerande.

- Man kan visserligen behandla till exempel hörsnuva, kroniska mellanöre- och bihåleinfectioner rätt effektivt, men stora genombrott i behandlingen har inte skett på länge.

Patientvänligare

Dagens barn och unga har oftare allergiska sjukdomar än tidigare, vilket syns på läkarmottagningarna. För de akuta öroninfectionerna är besöksfrekvensen däremot ganska oförändrad, men behandlingsstrategin har förändrats rejält.

- När jag var ung läkare på 1980-talet skulle varje infekterat mellanöra punkteras och vid upprepade, akuta infektioner skulle adenoiden, gomtoncillen,



Den tekniska utvecklingen har revolutionerat hörselvården och tekniken behövs, för innerörat är inte bara svåråtkomligt utan också ett av kroppens mest komplexa organ, så för sjukdomar där finns det egentligen ingen bot, konstaterar Hans Ramsay.

Ungefär 80 procent av alla finländska barn som föds döva får i dag implantat som gör att de kan fungera som hörande. Implantat i innerörat är också det största medicinska genombrott som Hans Ramsay har upplevt på nära håll under sin tid som öronspecialist.

Patienterna med öron-, näs- och halssjukdomar är i alla åldrar, men av patienterna med ögonproblem har omkring 50 procent fyllt 65 år.

opereras bort. I dag är behandlingen mer konservativ. Man undviker antibiotika när det är möjligt och punkterar sällan. Rör i öronen sätts in bara om infektionerna fortsätter länge eller innebär en klar risk för hörselskada.

Det här har gjort behandlingarna mycket barnvänligare. Ramsay, som också har lite privat mottagning, märker det mycket konkret. Medan barn förr skrek av skräck för det obehag som de upplevt under tidigare punkteringar och nästan klamrade sig fast sig vid dörrkarmarna när de skulle in till doktorn, så är de lugna och samarbetsvilliga i dag, konstaterar han.

För vuxna märks en konservativare behandlingstrend bland annat i form av färre bihåleoperationer. Och när de görs är de mindre invasiva.

– Tidigare öppnades bihålorna under läppen och slemhinnorna rensades ut. I dag förs ett endoskop in genom näsan och bihålan putsas lokalt, vilket är mycket behagligare.

Leder många funktioner

Ramsay som administrerar huvud- och halskirurgin på HUCS noterar att patienterna inom öron-, näs- och halsspecialiteten är i alla åldrar, medan uppskattningsvis cirka 50 procent av patienterna med ögonproblem är äldre än 65 år.

Ögonpatienterna gynnas av att starr-operationer och ögonbottensbehandlingar har utvecklats oerhört. Det har lett till förhöjd livskvalitet och förbättrade möjligheter för äldre att klara sig hemma längre. Inom öron- näs- och halsspecialiteten har de viktigaste framstegen, i samarbete med andra specialiteter, däremot gjorts i cancervården, där nya cancerläkemedel, sofistikerade strålbehandlingsmetoder och bättre operationstekniker, bland annat robotkirurgi, har förbättrat både överlevnad och livskvalitet.

– Öronkliniken har tillsammans med främst käkkirurger, plastikkirurger och onkologer ett gemensamt ansvar för regionens huvud- och halscancervård och vid operationer i nedre svalget och

struphuvudet är det öronläkarna som har huvudrollen.

Administrativt samordnar Ramsay alltså allt från neurologi och neurokirurgi till ögon-, öron- och käkkirurgi. Den viktigaste uppgiften är att säkerställa jämlika och tillräckliga förutsättningar för alla dessa specialiteter, så att resurserna fördelas rättvist och i enlighet med vårdbehoven.

– Till vardags handlar det om att lösa problem, som till exempel när Ögonkliniken operationsavdelning nyligen måste utrymmas till följd av undermålig inomhusluft. Det krävde en lång rad omställningar, bland annat att Öronkliniken sedan januari verkar på Kirran, så att Ögonkliniken kan använda Öronkliniken tidigare operationssalar i Mejlans.

Undantagstillståndet fortsätter sannolikt tills hela fastigheten vid Haartmansgatan är grundrenoverad och för det finns det ännu ingen definitiv tidtabell.

– Men jag har lyckan att verka i en omgivning där samarbetet fungerar. Här existerar inga frågor som inte kan diskuteras.

God standard

På Ramsays område håller Finland god internationell standard.

– Vi satsar det som krävs. Visserligen finns det länder som satsar mer, till exempel på vuxnas implantat.

Det finns till och med länder som ger implantat till personer som bara är döva på ena örat. I Finland ges implantat enbart till döva och hos fullvuxna bara på ena sidan, eftersom den extra nyttan av ett andra implantat bedöms som ganska marginell i relation till kostnaderna. Med ett oimplanterat öra lämnar man samtidigt dörren öppen för eventuell ny och bättre teknologi.

– Vi försöker alltså se till att de pengar som satsas ger maximal hälsonytt.

Mikrokirurgi lockade

Att Hans Ramsay en gång valde öron-, näs- och halssjukdomar som specialitet

beror framför allt på att han var intresserad av kirurgi. Inom öron-, näs- och halsspecialiteten valde han sedan underavdelningen öron- och skullbaskirurgi, som blev hans arbetsfält i cirka tjugo år.

– Efter ett par år inom allmänskirurgin med mycket jourarbete och ett patientklientel, som orsakade en hel del nattvak, var jag mogen för lite ”eleganter” operationer, förklarar han och valde en nisch som passade honom bättre.

Öronkirurgin blev hans favoritområde, bland annat för att man där arbetar med mikrokirurgi. För en person som alltid gillat naturvetenskap och som intresserade sig för bland annat insekter i barndomen var det naturligt att operera med mikroskop, förklarar han.

– På Öronkliniken har jag sedan arbetat sedan mars 1983, så jag brukar säga att här har jag varit längre än i något av mina hem.

Så länge Ramsay opererade gjordes operationerna på Öronkliniken operationsavdelning, utom den dag i veckan då han ingick i det neurokirurgiska operationsteamet på Tölö sjukhus inom ramen för det skullbaskirurgiska samarbetet.

– Den här delen av skullbaskirurgin handlar i praktiken nästan enbart om tumörer på balans- och hörselnerven, acusticusneurinom. Neurokirurgen öppnar då skallen och avlägsnar det parti av tumören som ligger i skallhåligheten. Öronläkaren borrar sedan upp den inre örongången och opererar ut den del av tumören som finns där hörselnerven går in i tinningbenet. I Helsingfors har vi länge förespråkat den här typen av samarbete och själv hade jag i många år ett gott samarbete med docent Göran Blomstedt. På andra håll i världen finns det kliniker där motsvarande operationer görs antingen av öronläkare eller av neurokirurger, men resultaten där är sämre.

Sedan år 1997 arbetar Ramsay med administration på heltid och som administrativ överläkare sedan 2007. Han säger att han trivs bäst med praktiskt arbete. Tyngdpunkten i den forskning han ägnat sig åt har också varit klinisk.

– När jag specialiserade mig på öronkirurgi lanserades en operation för Menières sjukdom, saccus dekompression. Den anses åstadkomma en tryckminskning i innerörat och min forskning gick ut på att utvärdera de kliniska resultaten av den här operationen. Resultaten blev aldrig riktigt övertygande. Jag har alltså mest sysslat med klinisk forskning inom otologin, med några snedsprång till cancerforskning, och min huvudsyssla har alltid varit på sjukhus. Privat mottagning har jag haft i mindre skala, sedan 20 år, men som bisyssla efter arbetstid.

En stor del av öron-, näs- och halsspecialisterna finns i den privata sektorn, där de gör ett viktigt jobb, konstaterar han.

Många frågetecken

Hur den planerade vårdreformen påverkar den här vårdsektorn är oklart, men det är inte omöjligt att arbetsfördelningen mellan sjukhusen förändras på grund av ökad statskontroll, resonerar Hans Ramsay.

– För vissa långt specialiserade operationer som är färre än 100 per år i hela landet och kräver mycket resurser kan nya riktlinjer bli aktuella. Som exempel nämner han vissa ovanliga implantatio-

ner, till exempel sådana som görs direkt i hjärnstammen då patienten helt har mist sitt inneröra eller sin hörselnerv. Mer rutinartade implantationer kan däremot göras på vilket universitetscentralsjukhus som helst.

Också rätten att välja vårdplats kan få följder på sikt.

– Redan nu kommer patienter till oss från olika delar av landet, för allt fler väljer vårdplats på basis av kösituation och sjukhusläkarnas renommé.

Allmänt tillgängliga data om vårdresultaten på olika sjukhus finns däremot ännu inte.

– Själva har vi har inga problematiska köer just nu och patienterna får högklassig vård här, säger Ramsay. Ett exempel på HUCS ökade resurssatsning är att Ögonkliniken sedan några år har ett helt nytt sjukhus, Västra ögonsjukhuset, och att vårdtiderna på öronsidan också har förkortats.

Hittills har patienter i Finland kunnat få den vård de behövt, till exempel inneröreimplantat som går löst på cirka 20 000 euro.

– Men naturligtvis oroar jag mig för vad som händer om samhällets pengar tar slut och vi verkligen tvingas börja hårdprioritera.

Ju kärvare läge, desto viktigare tycker han också att det är med medicinsk sakkunskap när stora beslut fattas.

– Därför borde läkare ha större beredskap och intresse för administration och sjukhusledning. Om läkarna bara ägnar sig åt läkaryrket så kommer någon annan och tar över ledarskapet, varnar han.

Vem och vad

Hans Ramsay är född år 1953, har gått i skola i Grankulla och bor i Esbo.

Till familjen hör fru och tre barn och fritiden tillbringar han helst med familjen.

Intresserad av mångsidig konditionsidrott; skidåkning, cykling, löpning, tennis.

Beskriver sig som tålmodig och lugn. Är en person som trivs för sig själv.

”En hundpromenad i skogen är speciellt lyckad om jag inte möter en enda människa.”

Text: Mardy Lindqvist

Foto: Cata Portin

**Otto Hemminki**

Biomedicinska institutionen

Disputation 13.11.2015
Helsingfors universitetOpponent: Ruben Hernandez
Handledare: Akseli Hemminki**Onkolytiskt adenovirus serotyp 3
verkar vara en lovande
behandling vid spridd cancer**

Onkolytiska virus är en möjlig behandlingsform vid spridd cancer, vilket visas av T-Vec-virus som fick försäljningstillstånd vid årsskiftet. Virus kan modifieras så att förökningen av dem begränsas till cancervävnad, vilket gör onkolytiska virus säkrare än naturliga virus. Man kan vid behov lägga till gener till virus så att de börjar producera till exempel molekyler som ytterligare aktiverar immunförsvaret. Aktivering av immunförsvaret verkar vara av största vikt för att uppnå ett gott behandlingsresultat. Adenovirus har visat sig vara väl lämpat för detta och det finns tusentals publikationer om serotyp 5.

I avhandlingen granskas i synnerhet egenskaperna hos serotyp 3 vid immunterapi av cancer. Veterligen är detta det första onkolytiska icke-serotyp 5-adenoviruset som har använts för att behandla patienter. Avhandlingens första delarbete grundar sig på prekliniska arbeten med onkolytiskt adenovirus typ 3, medan det andra delarbetet fokuserar på rapportering av behandlade patienter. I det tredje delarbetet granskar jag möjligheten att använda magnetavbildning och magnetspektroskopi vid onkolytisk immunterapi. Det fjärde delarbetet gäller patienter som har behandlats

med onkolytiskt adenovirus med en insatt gen som gör att virus producerar cytokin GM-CSF, som aktiverar immunförsvaret.

Allt som allt kan det konstateras att onkolytiskt adenovirus typ 3 verkar vara en lovande behandlingsmetod vid spridd cancer. Bland de patienter som behandlades med serotyp 3 ($n = 25$) och som hade förhöjda tumörmarkörer före behandlingen ($n = 15$) sjönk markörnivån eller förblev oförändrad hos 73 procent. Dessutom konstaterades en klar minskning av tumörmassan vid bildundersökning hos några patienter. Liknande observationer gjordes också hos patienter som behandlades med virus försett med cytokin GM-CSF. Behandlingarna gav inga allvarliga biverkningar. De vanligaste biverkningarna var att patienterna fick förkylningsliknande symtom under några dagar efter behandlingen. Prekliniska bildundersökningar och en enstaka patient gav en fingervisning om att magnetavbildning och magnetspektroskopi kan vara till nytta för att bedöma resultatet av onkolytisk immunterapi.

Min avhandling kan läsas i sin helhet via Helsingfors universitets E-thesis-service.



Samuel Sandboge

Folkhälsans forskningscentrum
Institutet för hälsa och välfärd

Disputation 21.8.2015
Helsingfors universitet

Handledare: professor Johan Eriksson,
Opponent: professor Tom Pettersson

Avhandlingen har getts ut i serien
"Dissertationes Scholae Doctoralis
Ad Sanitatem Investigandam
Universitatis Helsinkiensis"

**Tidig tillväxt och vuxen hälsa:
Fokus på vilometabolism,
icke-alkoholrelaterad fettlever,
hypertoni och regionala
skillnader i födelsestorlek**

Bakgrund

Enligt DOHaD-hypotesen (Developmental Origins of Health and Disease) har ett flertal folksjukdomar sitt ursprung i fosterlivet och tidig barndom. En ogynnsam fostermiljö leder ofta till liten födelsestorlek, vilket i sin tur är kopplat till ökad sjukdomsrisk. Denna risk påverkas vidare av barndomens tillväxtmönster. Dessutom finns i flertalet fall en regional variation i folksjukdomars prevalens.

Syften

Avhandlingens huvudsyfte var att studera sambanden mellan tidig tillväxt å ena sidan och hypertoni, NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease), kroppsmansättning respektive ämnesomsättning i vila å andra sidan. Vidare studerades sambanden mellan fruktosintag och NAFLD samt regionala skillnader i födelsestorlek mellan Helsingfors och Åland.

Deltagare och metoder

Helsingfors födelsekohortstudie består av 13 345 män och kvinnor födda 1934–1944. Omfattande uppgifter finns tillgängliga avseende bland annat moderns och födelsens karaktäristika samt upprepade kroppsstorleksmätningar under barndomen. Sammanlagt 2 003 individer deltog i en klinisk studie 2001–2004, varav 1 083 dessutom deltog i en uppföljningsstudie 2006–2008. Det åländska materialet innehåller 1 697 födselar från åren 1937–1944.

Resultat

En snabbare relativ viktökning än förväntat efter elva års ålder, det vill säga en högre uppnådd vuxenvikt än vad som skulle förväntats utifrån vuxenlängd samt vikt- och längdmått innan elva års ålder, var positivt associerad till mängden kroppsfett och fettprocenten i vuxen ålder.

Individer som tillhörde kohortens lägsta BMI-tertil som tvååringar och senare var obesa som vuxna befanns ha en oddskvot på 18,5 (95 % konfidensintervall 10,1; 33,6) för NAFLD jämfört med de från samma barndoms-BMI-tertil som var normalviktiga som vuxna.

Förekomsten av NAFLD var negativt associerad till fruktosintag, oberoende av kost- och livsstilsfaktorer, kön och ålder.

Systoliskt blodtryck (SBT) vid en genomsnittlig ålder av 66,4 år var negativt associerat till längdtillväxt mellan två och elva års ålder. Däremot var relativ viktökning efter elva års ålder positivt associerad till SBT vid en genomsnittlig ålder av både 61,5 och 66,4 år.

Den genomsnittliga födelsevikten på Åland var 87 gram (95 % konfidensintervall 61; 111) högre än i Helsingfors 1937–1944.

Slutsatser

En snabbare ökning av kroppsvikten än väntat efter elva års ålder var positivt associerad till mängden kroppsfett, NAFLD och hypertoni. Medan snabb tidig tillväxt i denna kohort finländare födda 1934–1944 sannolikt är ett tecken på en fördelaktig uppväxtmiljö, verkar relativ viktökning efter elva års ålder vara kopplad till fetma och relaterade tillstånd. I motsats till tidigare studier noterade vi ett inverst samband mellan fruktosintag och NAFLD. Detta beror sannolikt på att fruktosintaget i vår studie var relativt lågt och i första hand kom från frukt snarare än från läskedrycker. Vi fann vidare en liten skillnad i födelsestorlek mellan Åland och Helsingfors under åren 1937–1944. Även om detta inte räcker för att förklara skillnaderna i hälsa och medellivslängd mellan Åland och resten av Finland antyder våra resultat att regionala skillnader i hälsa förekom också under denna period, vilket torde motivera ytterligare studier av åländsk hälsa ur ett livstidsperspektiv.

**Laura Tapiovaara**

Institutet för klinisk forskning

Disputation 19.2.2016
Helsingfors universitetOpponent: Marjo Renko
Handledare: Anne Pitkäranta
och Riitta Korpela**Probiotika i övre luftvägarna:
smittsamhet, effekt och
säkerhet**

Övre luftvägsinfektioner hör till mänsklighetens vanligaste sjukdomar. Forskning har antytt att vissa probiotiska bakterier minskar risken att insjukna i övre luftvägsinfektioner och att de också lindrar sjukdomssymtomen. I en del studier har vissa probiotika också minskat antalet akuta mellanöreinflammationer hos barn. Man känner dåligt till hur probiotika fäster sig på slemhinnan i de övre luftvägarna och hur de eventuellt inverkar på och samverkar med patogener. Eftersom probiotika är levande bakterier är det nödvändigt att utvärdera hur säkra preparaten är. Många probiotika har ansetts vara säkra, men också allvarliga infektioner har beskrivits. I avhandlingen undersöktes det hur den probiotiska bakterien *Lactobacillus rhamnosus* GG (L. GG) fäster sig på slemhinnorna i övre luftvägarna i adenoiden och mellanöresekretet. Det undersöktes också hur L. GG inverkar på patogener i de övre luftvägarna: rhino- och enterovirus och bakteriepatogener. Vidare undersöktes det vilka eventuella biverkningar L. GG och fyra andra probiotika har jämfört med placebo.

I en randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad studie undersöktes 40 barn som använde antingen L. GG- eller placebo-preparat innan adenoidektomi. Samtidigt togs eventuellt mellanöresekret tillvara. L. GG hittades i både adenoidvävnad och mellanöresekret, men användningen av L. GG invercade inte på rhinovirus- eller enterovirusfynden vid PCR-analys jämfört med placebo. Också bakteriefynden undersökta med mikroarray var likadana i båda grupperna. Inga skillnader konstaterades hel-

ler i barnens upplevda symtom utifrån symtomdagböcker.

I en annan randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie framkallades rhinovirusinfektion hos 59 försökspersoner, och inverkan av L. GG på rhinoviruskoncentrationen i prover från nasofarynx undersöktes. Dessutom undersöktes det hur försökspersonernas upplevda förkylningssymtom korrelerade med viruskoncentrationen. Ingen statistiskt signifikant skillnad i rhinoviruskoncentration mätt med kvantitativ PCR konstaterades mellan levande eller död L. GG och placebo. En positiv korrelation påvisades mellan upptäckt virusmängd och symtom: ju större mängd virus, desto kraftigare symtom.

I det fjärde delarbetet öppnades originaldata från sex randomiserade och placebokontrollerade probiotikastudier som vår forskningsgrupp gjort tidigare och biverkningarna av probiotika och placebo undersöktes. Alla observerade inverkningsindikatorer indelades enligt kända kriterier för biverkningar. Sempelstorleken var 1 909 friska barn, unga vuxna och äldre personer som använde L. GG, en probiotikakombination eller placebo. Vid metaanalys konstaterades inga skillnader i upplevda biverkningar mellan grupperna.

Slutsatsen är att L. GG fäster sig i slemhinnorna i övre luftvägarna, men att den inte har någon inverkan på virus- eller bakteriefynden i övre luftvägarna eller på förekomsten av kliniska symtom. Rhinovirusmängden i nasofarynx korrelerade positivt med förkylningssymtomens svårighetsgrad. Slutsatsen är också att det är säkert att använda de undersökta probiotpreparaten.

Läkaren som övervakare av förarens hälsotillstånd

MARKKU TERVO, TAPIO KOISAARI OCH TIMO TERVO

Hälsotillståndet som orsak till trafikolyckor

Heltäckande information om orsakerna till alla trafikolyckor finns inte att tillgå, eftersom en betydande del av skadorna ersätts direkt från försäkringen och fokus vid en eventuell utredning ligger på skuld- och skadestandsfrågor. Så är emellertid inte fallet vid utredning av olyckor med dödlig utgång. Det har stiftats en särskild lag (24/2001) om detta. Finländsk praxis skiljer sig från de övriga EU-staterna och möjliggör noggrann utredning av förarens hälsotillstånd utöver rena skuldfrågor. Detta betyder att undersökningskommissionen får reda på eventuella brister i den medicinska övervakningen av förarens hälsotillstånd och kan anteckna dem i sin undersökningsrapport i syfte att initiera förbättringar. Enligt en färsk utredning kunde upp till 10 procent av dödsfallen i trafikolyckor undvikas, förutsatt att läkarna följer gällande lagstiftning (1). Det är nästan 40 procent av de hälsorelaterade trafikolyckorna, vilket innebär att läkarna innehar en nyckelroll vad gäller framtida trafiksäkerhetsåtgärder.

Sett i ett vidare perspektiv är förarens tillstånd (sjukdomar, läkemedel, berusningsmedel, trötthet, psykiskt tillstånd (se Figur 1) den viktigaste (direkta eller indirekta) orsaken till motortrafikolyckor med dödlig utgång (2). På senare år har förarens tillstånd stått för 60–69 procent av fallen. Samma förare gör sig dessutom ofta skyldiga till annan risktagning. I de fall där olycksfallsrisken beror på hastigheten är (fortkörning eller för hög situationshastighet; 40–44 procent av olycksfallen) två av tre förare högriskförare. Detta innebär att även andra åtgärder än automatisk hastighetsövervakning behövs, exempelvis övervakning av förarens hälsotillstånd, utveckling av den automatiska övervakningen, större polis närvaro på vägarna och eventuellt ändringar i lagstiftningen.

Av de hälsorelaterade olycksfallsorsakerna är sjukdomsattacker underrepresenterade i statistiken (10–13 procent) (3). En betydande

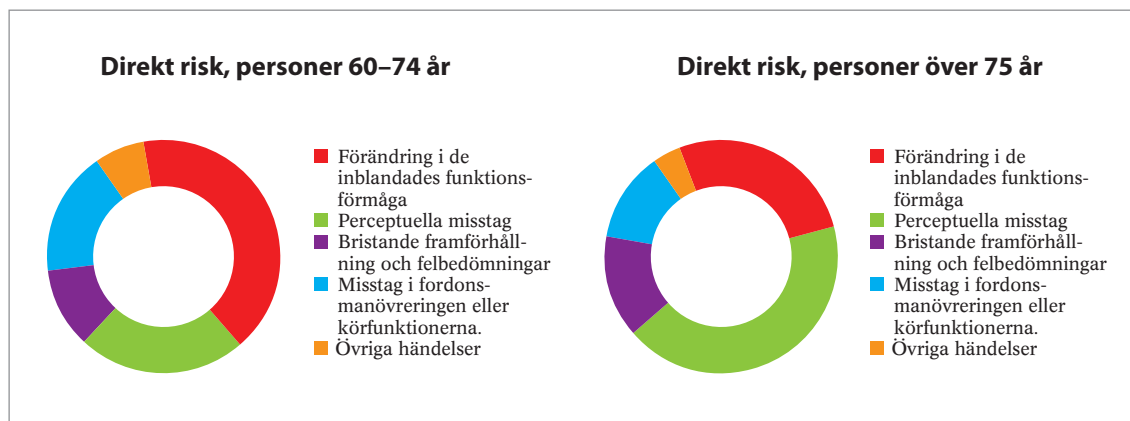
andel av dessa fall utreds vid sedvanlig utredning av dödsorsaken och fallen statistikförs inte som trafikolyckor. Vid en närmare utredning i Nyland framkom det att upp till 25 procent av dödsfallen vid bilkörning berodde på (främst kardiella och cerebrala) sjukdomsattacker (4). Även diabetes, andra cirkulatoriska sjukdomar, hjärt-lungsjukdomar och beroendestörningar orsakar dödsolyckor i trafiken. Komorbiditet är ett mycket vanligt problem, som än så länge inte har beaktats i tillräckligt hög grad i de medicinska kraven i EU:s direktiv om körkort. Nu har det emellertid gjorts en första utredning om komorbiditet hos oss i Finland (3). Med en stigande ålder ökar antalet sjukdomar och bruket av läkemedel, vilket i sin tur ökar trafikriskerna. Något överraskande sjunker andelen olycksfall orsakade av sjukdomsattacker hos de allra äldsta förarna, medan perceptuella och funktionella fel eventuellt orsakade av demens hos dessa personer blir vanligare som direkt orsak till olycksfall (Figur 1).

SKRIBENTERNA

Tapio Koisaari, DI, är kontaktchef vid Trafikförsäkringscentralen.

Markku Tervo, JM och EM. I sina juridikstudier specialiserade han sig på medicinsk rätt och biorätt. Han skrev sin JM-avhandling om det nationella hälsoarkivet (Kanta) och dess tillämpningsmöjligheter för bedömningen av förarens hälsotillstånd. Han arbetar med rådgivning inom företags- och finansieringsarrangemang på Initia Corporate Finance.

Timo Tervo är docent i oftalmologi vid Helsingfors universitet och arbetar som avdelningsöverläkare vid HUUS, Kliniken för ögonsjukdomar. Sedan 2014 har han varit Finlands första professor inom trafikmedicin och är läkarmedlem i Kommissionen för undersökning av trafikolyckor i Nyland.



Figur 1. Risker för dödliga olyckor hos förare över 60 år. Här jämförs incidensen av sjukdomsattacker eller oförmåga att styra fordonet (d.v.s. förändring i de inblandades funktionsförmåga) med perceptuella misstag samt bedömnings- eller hanteringsfel. Notera speciellt det ökade antalet misstag och fel hos äldre (5).

Vid suicidala trafikolyckor är motparten oftast en långtradare, och den viktigaste bakgrundsriskerna är depression (oftast med vårdkontakt) eller någon annan psykiatrisk störning, eventuellt med en komorbid beroendestörning. Det har förekommit förare som gjort tiotals självmordsförsök trots medicinering. Lejonparten av dessa olyckor syns inte i officiell internationell statistik och leder således knappast till reformförslag. I finländsk statistik är trafiksjälvmorden däremot synliggjorda. Andra hinder för att förbättra övervakningen av förarens hälsotillstånd är brister i läkarutbildningen och det starka skyddet för privatlivet i den allmän-europeiska lagstiftningen. Via utredningen av flygolyckan med German Wings fick vi ett exempel på hur sårbart systemet är.

Enligt en färsk utredning har alkoholförgiftningarna (som fortfarande står för ett större antal dödsfall än trafikolyckor) minskat, men ett rikligt bruk av sömnmedel, bensodiazepiner och smärtstillande medel är fortfarande ett allmänt problem ur trafiksäkerhetssynpunkt. Samtidigt har läkemedelsmissbruk blivit vanligare, vilket även har setts vid olycksfallsutredningar (5–7). Vidare kan det här nämnas att temat för nr 1/2015 av Fimeas tidskrift SIC! var missbruk av läkemedel i berusningssyfte (8). – Nu har de första utredningarna och rättsprocesserna gällande läkares agerande i körkortsfrågor inletts.

Läkare får otillräckligt stöd av lagstiftningen vid övervakning av de medicinska kraven

Lagstiftningen om övervakning av hälsokraven för förare har flyttats från vägtrafiklagen till körkortslagen, som i huvudsak trädde i kraft 2013. De medicinska kraven för körkort baserar sig på direktivet om körkort (2006/126/EG) och de infördes på nationell nivå den 1 januari 2016 genom Trafiksäkerhetsverkets anvisningar till läkare om bedömning av körhälsa (Ajoterveysohjeet lääkäreille http://www.trafi.fi/tieliikenne/ajoterveysohjeet_laakarille) (9) utifrån bemyndigande bestämmelserna i 17 § 2 mom. och 18 § 2 mom. i körkortslagen¹. De nya anvisningarna ersatte Social- och hälsovårdsministeriets förordning och anvisningar (10) om körhälsa. Samtidigt förnyades körkortsformulären. De färskaste ändringarna hänger samman med att Trafiksäkerhetsverket tog över administrationen av körtillstånd från Social- och hälsovårdsministeriet.

I många fall är hälsokraven striktare för körkort som tillhör grupp 2.² Övervakningen av förarens hälsotillstånd består i sin tur av vissa tidsbundna undersökningar samt av kontinuerliga kontroller utförda av polis (20 §) och läkare (21 §). Läkareundersökningar utförs alltså när körkortet beviljas och senare beroende på kategori för körrätten (grupp 1 och grupp 2) med regelbundna mellanrum

¹ Körkortslagens 17 och 18 § innehåller emellertid hälsokrav gällande synen.

² Till grupp 2 hör bl.a. körkort som berättigar till körning med lastbil, buss eller stora fordonskombinationer (se 4 § i körkortslagen).

Tabell I. Bestämmelser om övervakning av de medicinska kraven (körhälsa).

Norm	Beskrivning
Direktivet om körkort (2006/126/EG): artikel 7 och bilaga III	Bestämmelser som ska genomföras inom EU och EES gäller bl.a. utfärdande, förnyelse och giltighet i fråga om körkort samt fysisk och psykisk lämplighet att föra motordrivna fordon (bilaga III).
Körkortslagen (386/2011): 17, 18 och 21§	Bestämmelser om krav på synskärpa för olika körkortsgupper samt en bemyndigandebestämmelse om genomförande av direktivet om körkort utfärdas genom förordning av social- och hälsovårdsministeriet (17 och 18 § i körkortslagen). Sedan 2016 är läkare enligt 17 och 18 § skyldiga att bedöma om de medicinska kraven i direktivet om körkort är uppfyllda. Närmare krav på förarens hälsotillstånd kommer i fortsättningen att meddelas genom föreskrifter från Trafiksäkerhetsverket. I 21 § ingår det bestämmelser om läkares anmälningsplikt.
Social- och hälsovårdsministeriets förordning om körhälsa (1181/2011)	Förordningen innehåller detaljerade medicinska krav. År 2013 infördes bestämmelser om utvidgad läkarkontroll för äldre personer (25 a §). <i>Förordningen upphävdes den 1 januari 2016.</i>
Social- och hälsovårdsministeriets anvisningar om körhälsa (10.6.2013)	Anvisningar för läkare gällande tillämpning av de medicinska kraven.
Trafiksäkerhetsverket (1.1.2016)	Nya och gällande anvisningar om tillämpning av de medicinska kraven.

Tabell II. De viktigaste nationella bestämmelserna om utlämnande av patientuppgifter.

Norm	Beskrivning
Grundlagen (731/1999): 10 §	Skydd för privatlivet.
Personuppgiftslagen (523/1999): 11 och 12 §	Principiellt förbud mot behandling av känsliga uppgifter, bland annat uppgifter om hälsa (11 §). Undantag från förbudet mot behandling av känsliga uppgifter inom ramen för hälso- och sjukvård (12 §).
Lagen om patientens ställning och rättigheter (785/1992): 13 §	Sekretessbelagda uppgifter i journalhandlingar. I 3 mom. ingår det ett flertal undantag (bl.a. bestämmelse som möjliggör utlämnande av patientuppgifter, mental störning eller medvetlöshet). I 4 mom. ingår bestämmelser om rätt för personalen att anmäla uppgifter till polisen som behövs för att bedöma och förhindra hot mot liv eller hälsa.
Lagen om elektronisk behandling av klientuppgifter inom social- och hälsovården (159/2007): 10 §	Lagen tillämpas på utlämnande av patientuppgifter via det nationella hälsoarkivet Kanta. I 10 § ingår en bestämmelse som i stort sett motsvarar 13 § i patientlagen. Det är emellertid bara tillåtet att till övriga vårdgivare lämna ut sådan information som behövs för att planera och genomföra hälso- eller sjukvård.
Lagen om elektroniska recept(69/2007): 13 §	Lagen behandlar utlämnande av receptuppgifter via receptcentret. I lagen påminner 13 § om 10 § av klientuppgiftslagen, dock med ett relevant undantag som gäller huvudsakligen på centrala nervsystemet inverkan läkemedelspreparat (HCl-läkemedel) samt narkotiska läkemedel. Information om alla förskrivningar och expedieringsvillkor får nämligen utlämnas till den som ordinerar sådana läkemedel.

Obs! Tabell II innehåller inte internationella människorättsinstrument.

Tabell III. Sanktionsregler som är tillämpliga på försummelse av övervakning av de medicinska kraven (körhälsa).

Norm	Beskrivning
Lagen om yrkesutbildade personer inom hälso- och sjukvården (559/1994) 26 §	Med stöd av paragrafen kan Valvira (Tillstånds- och tillsynsverket för social- och hälsovården) meddela föreskrifter och anvisningar och ålägga vissa sanktioner gällande övervakning av körhälsa samt meddela anvisningar för läkare som brutit mot dem.
Strafflagen (39/1889): 21 kap. och skadeståndslagen: 2 kap. 1 §	Vid uppenbara försummelse av övervakningen av körhälsa kan en läkare eventuellt göra sig skyldig till framkallande av fara, eller, om förseelsen leder till en olycka, till vållande av personskada eller dödsvållande. I sådana fall kan läkaren också bli skadeståndsskyldig. Veterligen finns det ingen etablerad rättspraxis.
Strafflagen (39/1889): 40 kap.	Det är möjligt att bestämmelserna om mutbrott i 40 kap. om tjänstebrott kan tillämpas såväl på en läkare i tjänsteställning som på en läkare som är självständig yrkesutövare, om läkaren t.ex. i gengäld mot en muta utfärdar ett bifallande intyg om körförmågan. Veterligen finns det ingen etablerad rättspraxis.

efter 70 (grupp 1) eller 50 (grupp 2) års ålder, om läkaren inte ordinerat något annat. I vissa nordiska länder existerar också en ännu striktare grupp 3 för bussförare och förare av andra fordon för grupptransport. Tätare kontrolleras med stigande ålder har bland annat motiverats med att demenssjukdomar blir vanligare efter 70 års ålder. Anmälningsskyldigheten bör fungera vid alla vårdrelationer, men så verkar inte vara fallet (1).

Hastighetsrisken överskattas, hälsorisken underskattas

Det är uppenbart att antalet hälsorelaterade orsaker underskattas i olika länders officiella statistik över olycksfall, eftersom alla naturliga dödsfall under bilkörning inte tas med i olycksfallsundersökningar, en del av olyckor orsakade av läkemedel eller demens bokförs som funktions- eller perceptionsfel och dessutom naturliga dödsfall samt självmord enligt Eurostatregelverket avlägsnas ur statistiken. Deras andel är antagligen ännu större vid plåtskador och mindre kollisioner på parkeringsplatser. Sådana skador ersätts ofta direkt från trafikförsäkringen. Av de förare som var inblandade i dödsolyckor var endast 9 procent totalt riskfria, och av dessa var hälften under 21 år gamla (4). Av motorcykelolyckorna bestod hisnande 40 procent av fortkörning, och över 20 procent av förarna var utan körkort (11). Således är

marginalnyttan av att intensifiera automatisk hastighetsövervakning i sin nuvarande form begränsad, även om övervakningen leder till cirka 300 000 straff per år. Fastän det nuvarande undersökningssystemet torde vara effektivast i världen avslöjar det endast de mest uttalade hälsoriskerna vid olyckor (3). Läkarkåren lider av brist på kunskap och ovilja att agera i saken mot patientens vilja samt har problem vid informationsöverföring (uppgifter om körrätt syns inte i person- eller riskuppgifterna i patientjournalen). Det finns även kommunikationsproblem myndigheter emellan, och polisen får inte tillräckligt mycket information om de hälsomässiga grunderna till begränsningar i körrätten.

Beviljande av körkort och regelbundna åldersbaserade kontroller

Enligt körkortslagens 12 § är ett av kriterierna för utfärdande av körkort att de tidigare nämnda medicinska kraven uppfylls. Detta ska enligt 10 § styrkas genom att ansökan åtföljs en kopia av hälsointyg för ungdomar eller ett annat högst sex månader gammalt läkarintyg³. Om sökanden fyllt 70 år (grupp 1) eller 68 år (grupp 2) då han eller hon ansöker om körkort eller förnyande av körkort förutsätts ett så kallat utvidgat läkarintyg, där man särskilt beaktar de effekter åldrande har på förarens hälsa samt hur de medicinska kriterierna uppfylls. Den 11 januari 2013 infördes

³ Hälsointyg för ungdomar är däremot i kraft i fem år efter att det utfärdats, om inte läkaren bestämmer något annat.

därför en ny paragraf 25 a i förordningen om körhälsa, som anger omfattningen av läkar-kontrollen.⁴ Därutöver kan polisen med stöd av 10 § i körkortslagen begära specialistläkar-utlåtande vid ansökande om körkort.

Viktigare än läkarutlåtandet vid utfärdande av körkort är emellertid de läkarintyg som krävs vid förnyande av körkort. Närmare bestämmelser finns i 27 § i körkortslagen. När ett körkort i grupp 1 förnyas räcker det med ett vanligt läkarutlåtande, om innehavaren av körrätten ansöker om förlängning innan giltighetstiden för ett körkort som ska förnyas vid 70 års ålder gått ut. Vid förnyande av körkort i grupp 2 är åldersgränsen 45 år, varefter ett vanligt läkarintyg krävs med fem års mellanrum (22 §). Det utvidgade intyget krävs dock i grupp 1, om körtillstånd ska förnyas för någon som fått tillståndet när han eller hon var över 65 år eller när sökanden är 70 år när tillståndet ska förnyas. I grupp 2 gäller samma regel när sökanden är över 68 år gammal.

Läkares anmälningssplikt

För att komplettera och delvis ersätta regelbundna kontroller infördes 2004 i vägtrafiklagen (73 a §) en bestämmelse om anmälningssplikt för läkare när patientens hälsotillstånd är försämrat och försämringen inte bara är tillfällig. Tidigare kunde en sådan anmälan sannolikt bara göras på grundval av ett straffrättsligt nödtillstånd (RP 29/2003 rd)⁵. Ursprungligen föreslogs bara anmälningssplikt, men riksdagens kommunikationsutskott föreslog anmälningssplikt i sitt betänkande trots motstånd från social- och hälsovårdsministeriet. Utskottet ansåg att anmälningssplikten förbättrade informationsutbytet mellan läkare och körkortsmyndigheter. Vidare ansåg utskottet att anmälningssplikt skulle hindra patienten att försöka få ett positivt intyg av en annan läkare i de fall då en tidigare läkare vägrat skriva ut ett sådant intyg utan att för den skull göra en anmälan om nedsatt hälsotillstånd. Dessutom

hänvisade utskottet till harmonisering av den nordiska lagstiftningen (TrUB 7/2003 rd)⁶. Bestämmelsen om läkares anmälningssplikt har senare utan ändringar i sak flyttats över till körkortslagen (21 §).⁷

Enligt körkortslagens 21 § är en läkare skyldig att anmäla till polisen, om han eller hon konstaterar att den som ansöker om körkortstillstånd eller en körrättsinnehavare inte längre uppfyller de medicinska kraven på grund av att hälsotillståndet försämrats och försämringen inte är endast tillfällig. Innan läkaren gör anmälan ska han eller hon informera patienten om sin skyldighet att göra en anmälan och upplysa patienten om hur körförmågan påverkas av hälsotillståndet. En anmälan får bara innehålla uppgifter om att personen inte uppfyller de medicinska kraven för körkortstillstånd och förslag till åtgärder. Den anmälningssplikt som avses i 21 § ska inte förväxlas med läkares skyldighet att uppmäna patienter att avhålla sig från att köra under en viss tid när hälsotillståndet bara är tillfälligt försämrat. Patienten är dock alltid ansvarig för sitt eget körande, och information om så kallade tillfälliga körförbud som utfärdats av läkare när inte polisen⁸.

Läkares anmälningssplikt omfattar alltså alla patientkontakter, inte endast besök vars specifika syfte är att bedöma de medicinska förutsättningarna för att köra bil. Enligt anvisningarna om körhälsa bedömdes en försämring i körhälsan som varar över två år inte bara vara tillfällig, men i början av 2016 förkortades detta till ett halvt år. Läkaren bör eftersträva att få patientens godkännande till att anmälningen skickas till polisen, men vid behov är läkaren skyldig att förmedla anmälan utan patientens samtycke. Patientens integritetsskydd kräver att endast den snäva information som är specifikt nämnd i lagen kan lämnas till polisen, om inte patienten tillåter att annan (relevant) information lämnas ut. De ytterligare åtgärder som nämns i lagen innebär i praktiken en ny läkarkontroll, specialistläkarundersökning, körprov eller prov på körförmåga (9).

⁴ En likadan bestämmelse finns även i de nya anvisningarna från Trafiksäkerhetsverket.

⁵ Läkare har likadan plikt att anmäla till polisen på grundval av skjutvapenlagen (1/1998, 114 §) och till Institutet för hälsa och välfärd på grundval av lagen om smittsamma sjukdomar (583/1986, 23 §).

⁶ Exempelvis Sveriges körkortslag (1998:488) innehåller en bestämmelse om läkares anmälningssplikt i 10 kap. 2 §, första stycket. Till skillnad från vår finländska lagstiftning krävs dock ingen anmälan om det finns anledning att anta att körkortshavaren kommer att följa läkares tillsägelse att avstå från att köra. Enligt andra stycket i samma paragraf har läkaren anmälningssplikt om läkaren finner det sannolikt att körkortshavaren av medicinska skäl är olämplig att ha körkort och körkortshavaren motsätter sig fortsatt undersökning eller utredning.

⁷ Paragrafen innehåller emellertid ett bemyndigande att utfärda förordningar och den innebar ändringar i optikers anmälningssplikt.

⁸ Skyldigheten baserar sig dock inte direkt på lag, utan på anvisningarna om körhälsa och de är i sig inte bindande. Trots det är det troligt att en läkare i vissa fall kan ställas till svars för att ha försummat att förordna körförbud. Då grundar sig ansvaret i första hand på 26 § (1994/559) i lagen om yrkesutbildade personer inom hälso- och sjukvården.

I vilken omfattning en läkare är skyldig att fråga om och utreda patienters körkort är en intressant fråga. I anvisningarna om körhälsa står det att läkaren bör fråga om patienten har ett giltigt körkort om han eller hon misstänker att patienten förlorat körförmågan permanent. Om patienten nekar till detta, kan läkaren anteckna det i patientjournalen, och han eller hon har ingen plikt att utreda frågan vidare (Ibid.). Således behöver inte läkaren tvivla på sin patients uppriktighet, vilket kan anses utgöra en hörnsten i en god vårdrelation. Enligt anvisningarna från Trafiksäkerhetsverket bör läkaren då han eller hon skriver ett utlåtande, speciellt ett omfattande utlåtande, försöka utreda omfattningen av patientens körkort samt patientens hälsotillstånd. Eftersom anvisningarna snarast bara är rekommendationer kan läkaren principiellt sett inte anses vara juridiskt ansvarig om utredningsskyldigheten försummas. Bland annat Tervo et al. (12) har kritiserat att någon tydlig skyldighet att utreda saken inte föreligger. Å andra sidan torde klara fall av medveten ignorans i fall där patientens hälsotillstånd varit särskilt vådlig för trafiksäkerheten och där läkaren haft klara skäl att anta att patienten haft körkort, närma sig tillämpningsområdet för 26 § i lagen om yrkesutbildade personer inom hälso- och sjukvården. Om en sådan försummelse leder till en trafikolycka torde det heller inte vara omöjligt att konstruera ett straffrättsligt (eller skadeståndsrättsligt) ansvar för läkaren utifrån lärorna om medveten vårdslöshet och icke-egentliga underlåtenhetsbrott (KoUB 7/2003rd)⁹. Veterligen har varken åtal eller skadeståndprocesser väckts mot läkare för försummelser av anmälningsskyldigheten. Detta kan dock snart förändras, eftersom åtminstone en läkare fått sina yrkesrättigheter begränsade på grund av sådana försummelser.

I februari 2015 ändrades 21 § i körkortslagen så att fortgående missbruk av berusningsmedel nämns explicit som orsak till anmälningsskyldighet. Tillägget hängde samman med att 12 § 1 mom. 2 punkten upphävdes samt gav uttryck för en vilja att fästa större avseende än tidigare vid missbruk av berusningsmedel vid sidan om andra hälsorelaterade faktorer. Särskilt Polisstyrelsen stödde lagändringen

(RP 313/2014 rd, s. 42, 56).¹⁰ Ändringarna i körkortslagen trädde i kraft den 1 januari 2016.

Fordonstekniska möjligheter och begränsningar

Personbilars kollisionsskydd har på senare år förbättrats avsevärt och dödligheten i olyckor har minskat. Detta är betydelsefullt också ur ett helhetsperspektiv, eftersom de flesta dödsfallen vid olyckor drabbar passagerare eller förare i personbilar.

Å andra sidan har olyckorna minskat tack vare utvecklingen inom säkerhetstekniken vilket varit den viktigaste faktorn i utvecklingen av bilars säkerhetsteknik under senare år. Som exempel kan här nämnas stabilitetssystemet för bilar, som minskar oönskade förluster av kontrollen över fordonet (15). Forskning har konstaterat att stabilitetssystemet näst efter säkerhetsbältet är den viktigaste säkerhetsutrustningen i en bil.

En äldre person klarar inte av kollisionskrafter lika väl som en yngre. Dessutom försämras perceptionsförmågan dels på grund av att sinnesfunktionen åldras, dels av kognitiva orsaker. Detta syns som fler perceptuella fel med stigande ålder (Figur 1). Igenkänning av en fotgängare (eller älg) kombinerat med automatisk inbromsning och effektiva adaptiva strålkastare kan eventuellt i viss mån förbättra i synnerhet äldre förarens chanser att klara sig. Trots det ökar dödsfallsrisken i trafiken med stigande ålder även för fotgängare och cyklister. Även om det hela tiden görs, kommer fordonstekniken inte på länge än att ha utvecklats så mycket att övervakning av den största risken, nämligen förarens hälsotillstånd, förlorar sin betydelse.

Markku Tervo
markku.tervo@initia.fi

Tapio Koisaari
tapio.koisaari@vakuutuskeskus.fi

Timo Tervo
timo.tervo@hus.fi

Inga bindningar

⁹ Icke-egentliga underlåtenhetsbrott, till exempel Ibid., s. 167–172, och (14), s. 259–262.

¹⁰ Synbarligen behandlade kommunikationsutskottet i sitt betänkande bara situationer när läkaren i själva verket känt till körrätten och försummat sin anmälningsskyldighet. Åtminstone i sådana fall förefaller utskottet anse att brottsrekvisitet för brott mot tjänsteplikt eller rentav för vållande av personskada eller dödsvållande eventuellt kan uppfyllas. Brott mot tjänsteplikt gäller självfallet bara anställda inom den offentliga hälso- och sjukvården. Se KoUB 7/2003 rd.

Referenser

1. Tervo M.: Kansallinen terveysarkisto – työkalu ajoterveyden arvioinnissa? OTM -tutkielma. Helsingin yliopisto 2015.
2. Tervo T, Koisaari T, Parkkari K. Kuljettajan tila kuolemaan johtaneissa liikenneonnettomuuksissa. Suom Lääkl 2015;40:2621–25.
3. Ajoterveysraportti. Liikennevakuutuskeskus, Vakuutusyhtiöiden liikenneturvallisuustoimikunta VALT.
4. Tervo T, Rätty E, Sulander P, Holopainen JM, Jaakkola T, Parkkari K. Sudden death at the wheel due to a disease attack. Traffic Inj Prev 2013;14:138–144.
5. Liikennevakuutuskeskus (2015).
6. Ojanperä I, Kriikku P, Vuori E. Myrkytyskuolemat ovat vähentyneet, lääkkeiden päihdekäyttö lisääntyy. Suom Lääkl 2015; 48:3283–89.
7. Salomäki I, Mikkonen A, Nousiainen N, Niemelä S. Pregabaliinin ja buprenorfiini-naloksonivalmisteen väärinkäyttö lisääntynyt. Suom Lääkl 2016;4:246–250.
8. Fimea: SIC! 1/2015.
9. Liikenteen turvallisuusvirasto (Trafi) 2016: Ajoterveyden arviointiohjeet lääkärille. 3.2.2016.
10. Sosiaali- ja terveysministeriö 2015: Ajoterveysohjeet lääkäreille 10.6.2013.
11. Moottoripyörä- ja moporaportti. Liikennevakuutuskeskus, Vakuutusyhtiöiden liikenneturvallisuustoimikunta VALT. Liikennevakuutuskeskus (2016).
12. Tervo T, Pajunen J, Neira W: Ajoterveyden valvontajärjestelmää voitaisiin vielä parantaa. Duodecim 2008b, 2102–07.
13. Tapani J, Tolvanen M: Rikosoikeuden yleinen osa – Vastuupöytäkirja. Helsinki 2008.
14. Matikkala, J: Henkeen ja terveyteen kohdistuvat rikokset. Teoksessa Frände D, Matikkala J, Tapani J, Tolvanen M, Viljanen P, Wahlberg, M.: Keskeiset rikokset. Helsinki 2014, 185–275.
15. Fildes B, Keall M, Thomas P, Parkkari K, Pennisi L, Tingvall C. “Evaluation of the benefits of vehicle safety technology: The MUNDs study,” Accid. Anal. & Prev., vol. 55, pp. 274–281, Jun. 2013.

Summary

The physician as monitor of fitness to drive

Among EU countries, only Finland carries out multidisciplinary assessment of the causes of fatal road accidents through data provided by special investigation teams. This provides important information on any health-related causes of such accidents. Any neglect of physicians to fulfil their duties will also be evident. Impairment in fitness to drive is the most common background factor behind fatal road accidents, and recent research suggests that approximately 10% of these could probably be avoided if monitoring worked optimally. In addition to encouraging physicians to follow their current instructions, attention should focus upon education and development of a proper legal framework.

Erfarenheter av allmän TBE-vaccination på Åland

AXEL HANSSON

Fästingburen hjärninflammation, TBE, är en virusinfektion som i en mindre andel av fallen leder till svåra och/eller långdragna besvär. Risken att insjukna i TBE är hög på Åland jämfört med övriga Europa. Tillgängliga vaccin mot TBE är effektiva, men påfyllnadsdoser måste tas regelbundet för att upprätthålla ett fortsatt gott skydd mot sjukdomen. Särskilt viktigt är detta för personer äldre än 50–60 år på grund av naturliga förändringar i immunförsvaret.

- Sedan TBE-vaccination infördes i det allmänna vaccinationsprogrammet på Åland den 1 januari 2006 har andelen vaccinerade mot TBE (≥ 1 vaccindos) på Åland ökat från cirka 20–25 procent till närmare 70 procent. Av de som vaccinerat sig mot TBE på Åland 2006–2013 har ungefär nio av tio genomgått den kostnadsfria grundvaccineringen (tre doser). Betydligt färre av de vaccinerade, uppskattningsvis 60 procent, har på egen bekostnad och eget initiativ erhållit minst en påfyllnadsdos TBE-vaccin.
- Ökningen av andelen vaccinerade mot TBE i den åländska befolkningen har åtföljts av ett minskande antal årliga fall av sjukvårdskrävande TBE på Åland. I genomsnitt har 11 personer färre vårdats för TBE varje år efter att allmän vaccination mot TBE infördes den 1 januari 2006, jämfört med åren innan (2000–2005). Flest fall av TBE rapporterades 2002 (26 st.), minst antal fall rapporterades 2009 (3 st.).
- Av de som insjuknade i TBE på Åland den 1 januari 2006–31 augusti 2013 (55 personer) var ungefär tre fjärdedelar ovaccinerade. Fyra fall av TBE har trots genomgången vaccination på föreskrivet vis diagnostiserats under samma period.
- Inga sannolika allvarliga biverkningar mot TBE-vaccin har rapporterats från Åland till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet i Finland (Fimea) mellan den 1 januari 2006 och den 31 augusti 2013.
- Övriga Finland och Sverige, som båda saknar allmänna vaccinationsprogram mot TBE, har till skillnad från Åland en stigande trend avseende årliga insjuknanden i TBE.
- Förutom vaccinering har ingen annan faktor identifierats som kan förklara den nedåtgående trenden vad gäller antalet diagnostiserade TBE-fall på Åland 2006–2013.
- Ålands landskapsregering har som mål att minst 85 procent av den åländska befolkningen

SKRIBENTEN

Axel Hansson, ML, är specialistläkare i allmänmedicin, DTM&H från London School of Hygiene & Tropical Medicine, samt tidigare landskapsläkare på Åland. Han verkar som chefsläkare vid hälso- och sjukvårdskliniken Medimar, Åland.

ska vara vaccinerad mot TBE (≥ 1 vaccindos) år 2020. En sådan höjning av vaccinationsgraden beräknas, i jämförelse med en vaccinationstäckning på dagens nivå, förebygga ytterligare cirka 20 fall av sjukvårdskrävande TBE fram till 2020 på Åland (givet att risken att insjukna i TBE på Åland uppvisar samma trend som hittills under 2000-talet).

- Landskapsregeringen uppmanade, i likhet med Institutet för hälsa och välfärd (THL), social- och hälsovårdsministeriet (SHM) att från och med 2016 också bekosta påfyllnadsdoser av TBE-vaccin till Ålands invånare. SHM beslutade dock i november 2015 att inte bekosta påfyllnadsdoser av TBE-vaccin på Åland 2016–2020.

Bakgrund

TBE (tick-borne encephalitis, fästingburen hjärninflammation, Kumlingesjukan) är en fästingburen sjukdom orsakad av ett flavivirus. Risken för överföring av TBE-virus till människa då en smittad fästing suger blod är inte kartlagd i detalj, men den varierar sannolikt med ett flertal faktorer, till exempel virusmängd och blodsugningstid. Flertalet människor som infekteras med TBE-virus förblir asymtomatiska. De som insjuknar gör det vanligen i en influensaliknande bild och/eller

utvecklar symtom som följd av hjärn- eller hjärnhinneinflammation eller någon annan påverkan på nervsystemet. Symtom och förlopp varierar uttalat från fall till fall. Exempel på symtom vid TBE är hög feber, muskelsmär, svår huvudvärk, kräkningar och pareser.

Av de som insjuknar i TBE orsakad av den virustyp som förekommer på Åland och som även är den mest utbredda i Europa, TBEV-Eur, drabbas uppskattningsvis en tiondel av svåra långdragna eller permanenta neurologiska besvär som följd av virusets skadeverkningar på det centrala nervsystemet (1). Fler, runt en tredjedel av de insjuknade med neurologisk påverkan efter smitta med TBEV-Eur, drabbas enligt uppgift av långdragna eller permanenta besvär av någon typ och grad (2). Vanliga långdragna eller bestående besvär är kronisk trötthet, minnessvårigheter och annan kognitiv nedsättning av varierande grad. Bestående förlamning och annan fysisk påverkan förekommer dock också. Dödsfall i TBE är ovanliga vid smitta med TBEV-Eur men beräknas förekomma i 0,5–2 procent av fallen (1). På Åland har ett dödsfall kopplat till TBE beskrivits sedan 1959 (3).

Andelen fästingar som bär på TBE-virus är mycket varierande; inte bara mellan länder, utan också mellan mycket närliggande områden lokalt. I studier av fästingar på Åland har den genomsnittliga andelen fästingar med TBE-virus varit 0,2–0,9 procent (4–6).

TBE-infektion hos människor är sett ur ett omvärldsperspektiv mycket frekvent förekommande på Åland. Världshälsoorganisationen (WHO) definierar en mycket vanlig (högen-demisk) förekomst av TBE som minst fem fall per 100 000 invånare och år (7). Antalet insjuknade på Åland rapporteras i den nationella statistiken från Institutet för hälsa och välfärd i Finland (THL) vara 3–26 personer per år, eller statistiskt sett 11–99 nya fall per 100 000 invånare varje år, sedan 2000 (8). I tillägg har åtskilliga fall av TBE diagnostiserade både i övriga Finland och i Sverige rapporterats där den insjuknade smittats på Åland (9, 10). Skillnaderna i antalet TBE-insjuknade i samma område eller land kan från år till år vara tämligen stora på grund av naturligt växlande livsbetingelser för fästingarna och deras värdjur, vilket påverkar spridningen av TBE-virus och därmed smittreservoarens storlek. Trendberäkningar för TBE-sjukdomen bör därför alltid utgå från många års data.

Den 1 januari 2006 infördes vaccination mot TBE i det allmänna, kostnadsfria vaccinations-

programmet på Åland – landskapsvaccinationsprogrammet. Vaccinationen mot TBE består av ett grundvaccinationsprogram om sammanlagt tre doser. För att upprätthålla fullgott vaccinationsskydd behöver påfyllnadsdoser (boosterdoser) tas. För närvarande rekommenderas för personer under 60 år en påfyllnadsdos tre år efter genomgången grundvaccinationsprogram och därefter ytterligare påfyllnadsdoser vart femte år. För personer äldre än 60 år rekommenderas påfyllnadsdoser vart tredje år efter grundvaccinationsprogrammet.

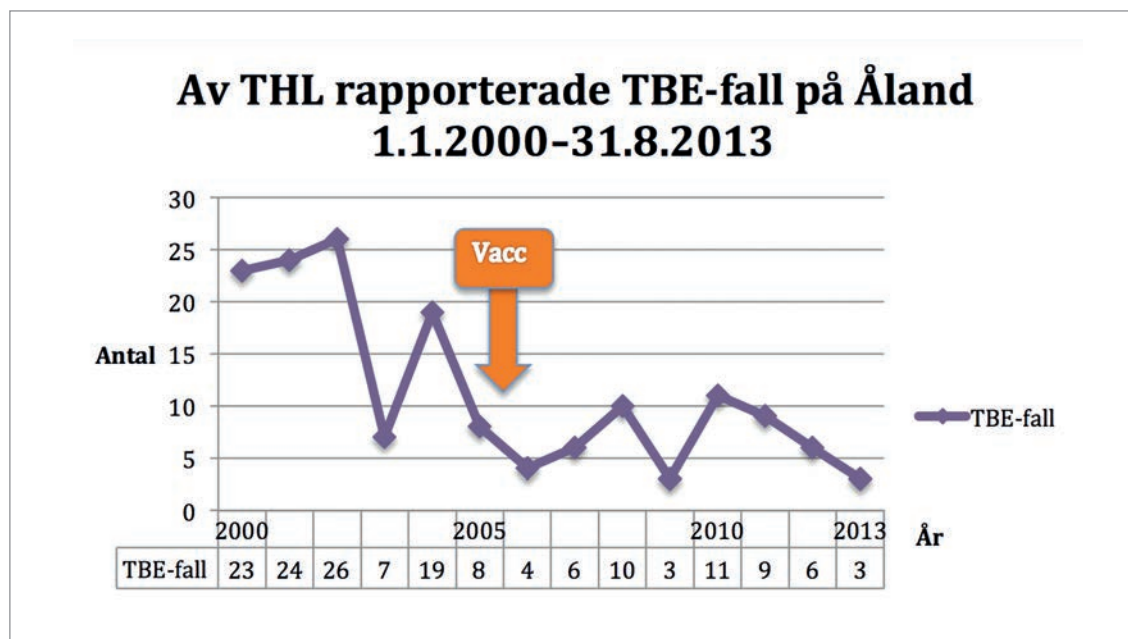
Den allmänna TBE-vaccinationen på Åland består av tre för individen kostnadsfria doser vaccin bekostade av THL. Mellan den 1 januari 2006 och den 31 december 2010 erbjöds alla ålänningar TBE-vaccination kostnadsfritt från och med sju års ålder. Sedan den 1 januari 2011 erbjuds alla ålänningar tre kostnadsfria doser TBE-vaccin från och med tre års ålder. Påfyllnadsdoser enligt ovanstående intervall rekommenderas, men de är avgiftsbelagda. Vaccinet har i oberoende fältstudier visat sig skydda mot TBE-infektion med TBEV-Eur till 96–99 procent (11).

År 2015 utvärderade jag på uppdrag av Ålands landskapsregering den allmänna TBE-vaccinationen på Åland. Utvärderingen grundade sig på uppgifter om 64 574 doser TBE-vaccin givna av offentliga och privata vårdgivare på Åland mellan den 1 januari 2006 och den 31 augusti 2013 och därtill kopplade uppgifter från åländska vårdgivare, THL och Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet i Finland (Fimea).

Nyttjandet av TBE-vaccin

Strax under 70 procent av den åländska befolkningen (> 7 år) vaccinerades helt eller delvis mot TBE på Åland mellan den 1 januari 2006 och den 31 augusti 2013. Vissa osäkerhetsvariabler i tillgängliga data och befolkningsstatistik gör en exakt sifferangivelse opålitlig. Av den åländska befolkningen vaccinerade sig 20–25 procent i någon omfattning mot TBE mellan den 1 januari 2002 och den 31 december 2005 (3).

Av de som vaccinerades mot TBE på Åland mellan den 1 januari 2006 och den 31 augusti 2013 har cirka nio av tio genomgått grundvaccinationsprogrammet för TBE (tre vaccindoser). Särskilt äldre ålänningar (> 65 år) och barn (< 18 år) som vaccinerats mot TBE har i mycket stor utsträckning fullföljt komplett grundvaccinationsprogram på Åland.



Figur 1. Antalet TBE-fall på Åland enligt officiell statistik från Institutet för hälsa och välfärd (THL). Allmän vaccination mot TBE infördes på Åland 1.1.2006.

Något osäkrare data talar för att kring 60 procent av de ålänningar som fick de tre grundvaccinationsdoserna mot TBE 2006–2008 – och därmed borde ha tagit en påfyllnadsdos (på egen bekostnad) före 2014 för fortsatt fullgott vaccinationsskydd mot TBE – har gjort det på Åland. Påfyllnadsvaccination inom rekommenderad tid har varit vanligare bland åländska barn än bland vuxna.

TBE-fall på Åland

I absoluta tal har i genomsnitt sju personer årligen insjuknat i TBE på Åland enligt THL sedan allmän vaccination infördes den 1 januari 2006, jämfört med cirka 18 personer årligen 2000–2005 (se Figur 1). Minst antal sjukvårdskrävande TBE-infektioner på 2000-talet rapporterades 2009 (3 st.), flest 2002 (26 st.). THL:s statistik bygger på en bedömning i varje enskilt fall baserad på den kliniska anmälan som en vårdgivare som diagnostiserat ett TBE-fall gjort till institutet enligt lagen och förordningen om smittsamma sjukdomar.

Den åländska befolkningens ökade skydd mot TBE sedan den 1 januari 2006 till följd av ökad andel vaccinerade (i någon utsträckning), från 20–25 procent av befolkningen äldre än 7 år före allmän vaccination till knappt sju av tio 2013, har åtföljts av en nedgång med

i genomsnitt 11 vårdkrävande TBE-fall per år på Åland. Med beaktande av Ålands växande befolkning år 2000–2013 innebär detta att andelen av den åländska befolkningen som årligen behandlades för symtomgivande TBE-infektion var omkring tre gånger så hög åren 2000–2005 som 2006–2013.

Perioden den 1 januari 2006–31 augusti 2013 befanns av åländska vårdgivare totalt 58 personer ha TBEV-antikroppar (TBEV-IgM – gängse metod för diagnos av TBE) i blodet. Två av dem hade sannolikt inte haft klinisk TBE vid analystillfället eftersom sjukdomsbilden och laboratoriefyndet bättre kunnat förklaras med andra orsaker än aktuell TBE-infektion. I ett fall är de tillgängliga uppgifterna alltför få för att fallet närmare ska kunna eftergranskas. Av de resterande 55 fallen konstateras 42 ha varit helt ovaccinerade och nio otillräckligt vaccinerade enligt gällande rekommendationer. Av de fyra vaccinerade fallen bedöms två vara mycket sannolika TBE-infektioner (vaccinationsgenombrott). I båda fallen gäller det personer äldre än 60 år. De två resterande fallen bedöms vara troliga TBE-infektioner (vaccinationsgenombrott); det ena fallet rörde en person äldre än 60 år, det andra en person i åldersgruppen 18–60 år. Vaccinationsgenombrott är ett i TBE-sammanhang internationellt välkänt, men sällsynt, fenomen vars vanligaste orsak anses vara

ett avvikande immunsvär hos den vaccinerade. Av de sammanlagt 58 individerna med fynd av TBE-IgM i serum den 1 januari 2006–31 augusti 2013 hade alla utom tre hemkommun på Åland.

Perioden den 1 januari 2006–31 augusti 2013 rapporterade THL 52 fall av TBE från Åland. Vid eftergranskning konstaterades det att det i ett fall sannolikt inte rörde sig om TBE.

Sammantaget har Åland således haft något fler fall av diagnostiserad TBE (55 st. vs 52 st.) än vad som framgår av nationell finländsk statistik. Orsaken kan till exempel vara att anmälan om TBE-sjukdom inte nått eller tillsänts THL, men en viss diskrepans i tolkningen av atypiska TBE-fall mellan riket och Åland är också möjlig. THL har underrättats om fynden för eventuell närmare utredning.

Avseende vaccinationsstatus kan det konstateras att personer helt ovaccinerade mot TBE var kraftigt överrepresenterade bland de på Åland diagnostiserade TBE-fallen mellan den 1 januari 2006 och den 31 augusti 2013; ungefär 75 procent av alla ålänningar som drabbades av TBE under studietiden tillhörde denna knappa tredjedel av befolkningen (se Figur 2).

Biverkningar av givna vaccindoser

Förutom tre misstänkta fall av vaccinationsgenombrott (TBE-sjukdom trots fullgod vaccination), varav vaccindoserna i två av

fallen dock ej givits inom det av tillverkaren rekommenderade dosintervallet, rapporterades en allvarligare biverkning som följde av TBE-vaccin 2006–2013. Den gällde en patient med en neurologisk sjukdom. Landskapsregeringens och Fimeas av varandra oberoende bedömningar är att den neurologiska sjukdomen inte orsakades av TBE-vaccin.

Med allvarligare biverkning menas i detta sammanhang en vaccinarsakad effekt som varit livshotande, krävt sjukhusvård eller orsakat bestående eller långvariga men.

Lindriga, kortvariga biverkningar av TBE-vaccination, såsom muskel- och huvudvärk eller rodnad och ömhet vid stickstället, är tämligen vanligt förekommande. Specifika åländska data saknas. I utländska studier uppges från ett par procent till tiotals procent av de vaccinerade drabbas av lindrigare biverkningar (13).

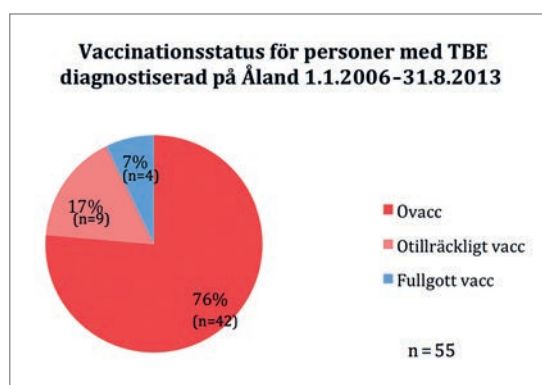
Analys

Åland uppvisar som förväntat en tydligt sjunkande trend i antalet diagnostiserade TBE-insjuknanden sedan vaccination mot TBE infördes den 1 januari 2006 i det allmänna, kostnadsfria vaccinationsprogrammet. Trenden följer samma mönster som observerats i Österrike, som är det enda land eller den enda autonoma region (självstyre) i världen vid sidan om Åland som har ett allmänt, kostnadsfritt vaccinationsprogram mot TBE (infördes i Österrike 1981) (11).

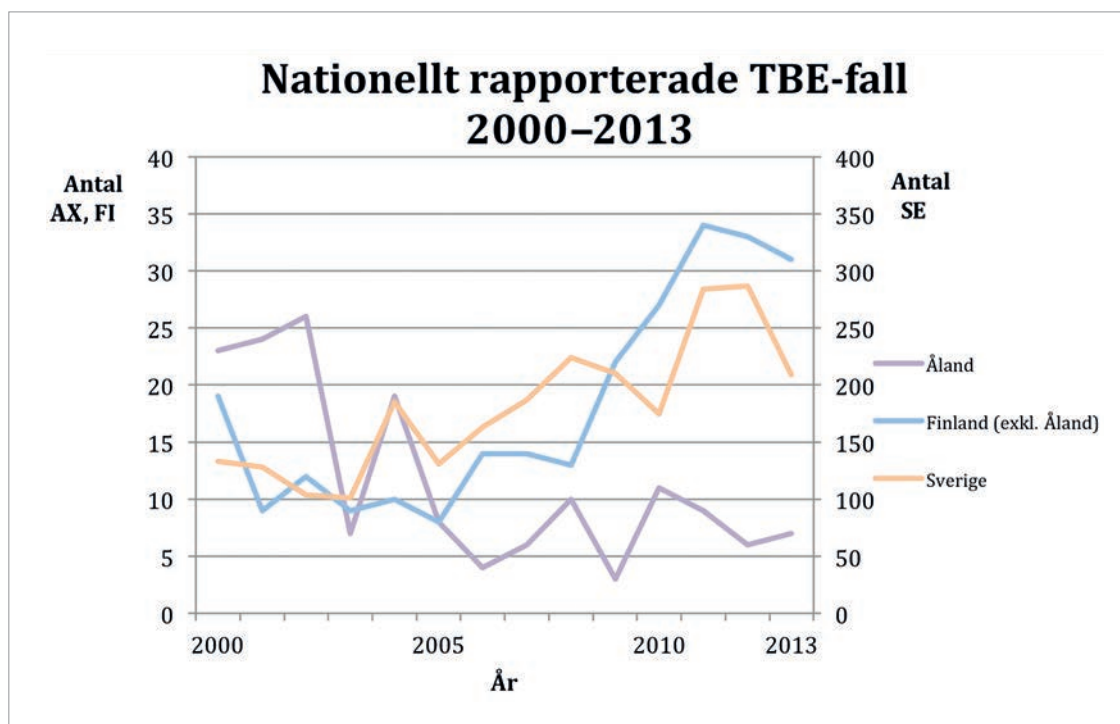
Det finns ingen annan uppenbar faktor som förklarar den sjunkande frekvensen nyinsjuknanden i TBE på Åland under senare år (eller i Österrike under åren efter att allmän TBE-vaccination infördes där), såsom påtagliga försämringar i fästingarnas livsbetingelser, minskning i befolkningens exposition för fästingar eller minskad vaksamhet för TBE inom hälso- och sjukvården. Generellt kan man – tvärt emot trenden på Åland – konstatera att antalet TBE-fall har ökat under senare år i övriga Europa, inklusive både övriga Finland och Sverige (1) (se Figur 3).

Det har spekulerats i att den generella ökningen av TBE-fall i Europa skulle kunna vara ett resultat av ökad utbredning av fästingar som följd av gynnsammare livsbetingelser för dem på senare år (avseende växtlighet, förekomst av värddjur, förändringar i temperatur etc.), men även ökad vaksamhet och provtagning för sjukdomen på många håll.

Det har i en större studie uppskattats att vaccination förhindrade drygt 4 000 TBE-fall



Figur 2. Antalet TBE-fall på Åland vid journalgenomgång (55 st.) är något högre än antalet TBE-fall på Åland enligt nationell statistik från Institutet för hälsa och välfärd, THL (52 st.). Med fullgott vaccinerad avses personer som erhållit minst tre doser TBE-vaccin och inte undlåtit att ta eventuell aktuell påfyllnadsdos inom rekommenderat tidsintervall därefter. Med otillräckligt vaccinerad avses personer som vaccinerat sig mot TBE i någon men ej rekommenderad utsträckning.



Figur 3. Nationellt rapporterade TBE-fall på Åland, i övriga Finland och i Sverige. Åland uppvisar en sjunkande trend, övriga Finland och Sverige en stigande trend. Observera att värdena på y-axeln för Sverige skiljer sig från värdena för Åland och övriga Finland med en tiopotens. Statistik för Åland och Finland från Institutet för hälsa och välfärd (THL), statistik för Sverige från Folkhälsomyndigheten/Smittskyddsinstitutet.

i Österrike åren 2000–2011. Uppskattningen baserar sig på riskerna för vaccinerade respektive ovaccinerade invånare (11) att insjukna i TBE under denna tidsperiod. Motsvarande beräkningsmetod med åländska data ger resultatet att vaccinering i den omfattning som förekommit på Åland 2006–2013 uppskattningsvis förhindrade 70–80 TBE-fall under samma tidsperiod. Fullgod vaccinering av hela den åländska befolkningen 2006–2013 hade enligt samma beräkningsmodell resulterat i att endast 3–6 ålänningar drabbats av TBE 2006–2013. En vaccinationstäckning (≥ 1 TBE-vaccination) i den åländska befolkningen på samma nivå som i Österrike, cirka 70 procent vaccinerade på Åland 2013 kontra cirka 85 procent 2011 i Österrike (11), skulle enligt beräkningsmodellen ha gett omkring 20 färre TBE-fall på Åland åren 2006–2013. Beräkningarna kan tänkas indikera att ett allmänt vaccinationsprogram mot TBE förebyggt en väsentligt större andel TBE-fall i befolkningen på Åland än i Österrike med beaktande av folkmängden, trots att vaccinationstäckningen i befolkningen är lägre på Åland än i Österrike. De exakta sifferangivelserna enligt ovan blir

dock statistiskt mycket osäkra på grund av Ålands lilla befolkning.

Ingen allvarlig biverkan som sannolik följd av TBE-vaccination noteras från Åland under knappt åtta år av allmän vaccinering. Under rapportering av läkemedelsbiverkningar från Åland kan spela en roll. Förutsättningarna för att anmäla läkemedelsbiverkningar till Fimea är fortfarande sämre på svenska än på finska i Finland och Åland rapporterar generellt relativt få läkemedelsbiverkningar i förhållande till sjukvårdsdistrikten i övriga Finland. Mot en betydande åländsk underrapportering av svårare biverkningar vid vaccinering mot TBE talar dock att den allmänna vaccinationen mot TBE på Åland har varit mycket uppmärksammas både bland allmänhet och bland hälso- och sjukvårdspersonal, samt att antalet rapporterade vaccinationsgenombrott till Fimea den 1 januari 2006–31 augusti 2013 (3 st.) stämmer väl överens med efteranalys av tillgängliga data (2–4 mycket sannolika eller troliga vaccinationsgenombrott). Något som också talar för att uppgiften om att de 64 574 TBE-vaccindoserna på Åland 2006–2013 inte orsakat någon allvarlig biverkning kan vara korrekt är att Österrikes biverknings-

register i snitt rapporterat 0,6 allvarliga biverkningar per 100 000 givna vaccindoser årligen (14). I Österrike är det statistiska underlaget betydligt större eftersom man där ger omkring 1,5 miljoner doser TBE-vaccin årligen.

Följaktligen har det allmänna TBE-vaccinationsprogrammet på Åland sedan det infördes den 1 januari 2006 förebyggt ett med åländska mått mätt större antal sjukvårdskrävande TBE-infektioner, varav vissa hade förväntats leda till långdragna besvär som följd av skador på nervsystemet. De negativa konsekvenserna, det vill säga allvarligare vaccinationsbiverkningar, för att förebygga TBE-infektioner genom vaccination har enligt inrapporterade data varit obefintliga. Närmare en tredjedel av den åländska befolkningen är ovaccinerad mot TBE, trots allmän tillgång till kostnadsfri TBE-vaccination. För denna del av befolkningen är risken att insjukna i TBE fortsatt mycket stor jämfört med andra delar av Europa.

Den effektivaste åtgärden för att i framtiden förhindra ännu fler TBE-fall på Åland förefaller tvivelsutan vara att informera befolkningen om vaccinationsprogrammets goda resultat och säkerhet. Det kunde sannolikt resultera i en stigande vaccinationstäckning. Ålands landskapsregering har som mål att minst 85 procent av den åländska befolkningen äldre än 3 år är vaccinerad mot TBE (≥ 1 TBE-vaccination) år 2020.

En annan åtgärd som skulle förbättra den åländska befolkningens skydd mot TBE-infektion är att bygga ut det befintliga vaccinationsprogrammet mot TBE. I enlighet med den finländska lagstiftningen om smittsamma sjukdomar, som också gäller på Åland, bekostas allmänna vaccinationsprogram i Finland, inklusive på Åland, av THL. Såsom ovan nämnts gäller detta även TBE-vaccinationsprogrammet på Åland. Social- och hälsovårdsministeriet beslutar om THL:s finansiering av TBE-vaccinationsprogrammet på Åland i femårsperioder. I en rapport från 2013 (12) gör THL:s arbetsgrupp för vaccinering mot fästingburen encefalit en närmare utvärdering av TBE-vaccinationerna i Finland i stort och på Åland och lämnar rekommendationer till social- och hälsovårdsministeriet med avseende på fortsatt vaccinering. Arbetsgruppen föreslog att vaccinationsprogrammet på Åland skulle utökas så att även påfyllnadsdoser erbjuds allmänt och kostnadsfritt. För personer yngre än 50 år föreslogs det att en fjärde dos erbjuds tio år efter de tre grundvaccinerings-

doserna, för personer äldre än 50 år att en fjärde dos erbjuds fem år efter grundvaccinering. Skillnaden i rekommendationer för olika åldrar avseende doseringsintervall för påfyllnadsdoser baserar sig på det för vaccinationer generellt kända, men också för TBE specifikt påvisade, förhållandet att bildandet av skyddande antikroppar efter vaccination avtar med stigande ålder. I en internationell jämförelse innebar rekommendationen från THL ganska glea dosintervall.

Ålands landskapsregering anslöt sig 2015 till THL:s rekommendation med undantaget att landskapsregeringen föreslog att den första påfyllnadsdosen TBE-vaccin (dos 4) skulle erbjudas personer över 3 år kostnadsfritt tre år efter genomgången grundvaccinering (tre doser). Landskapsregeringen ansåg att det finns vetenskapligt stöd (7) för att förlänga dosintervallen för påfyllnadsdoser efter den fjärde dosen i förhållande till nuvarande rekommendationer och vaccintillverkarens rekommendationer, åtminstone för personer yngre än 50 år samt personer äldre än 50 år som vaccinerat sig mot TBE tidigare i livet. Avseende den första påfyllnadsdosen tog dock landskapsregeringen fasta på studier (15–18), varav en på åländska individer, som visar att antalet vaccinationstillfällen och ålder är viktiga faktorer vad gäller bildning av antikroppar mot TBE efter vaccination, vilket allmänt betraktas som ett mått på skyddseffekt mot sjukdomen. Andelen som har kvarstående antikroppar mot TBE i högre nivå i blodet är signifikant större efter fyra vaccindoser än efter tre och de skyddande antikropparna kvarstår signifikant längre tid efter fyra vaccindoser än efter tre. Skillnaderna i antikropps-nivåer mellan personer som fått fyra doser TBE-vaccin och personer som fått fem eller fler doser är väsentligt mindre. Tidigare erfarenheter från Österrike, som haft det dosintervall till fjärde vaccindosen som landskapsregeringen föreslår, är goda: endast åtta fall av vaccinationsgenombrott i TBE-sjukdom efter genomförd vaccination enligt rekommenderade intervall rapporterades i Österrike 2002–2008 (19). De fyra åländska TBE-fall mellan den 1 januari 2006 och den 31 augusti 2013 som hade erhållit tre doser TBE-vaccin vid insjuknandet hade också varit aktuella för en påfyllnadsdos före TBE-sjukdomens utbrott enligt landskapsregeringens vaccinationsrekommendation, med den ökade sannolikhet för utveckling av skyddande immunitet som detta innebär. Däremot hade de inte varit det enligt förslaget

från THL:s arbetsgrupp för vaccinering mot fästingburen encefalit.

Landskapsregeringen bedömde att vinnläggandet om att hålla risken för vaccinationsgenombrott på så låg nivå som det praktiskt är möjligt vid rekommendation av doseringsintervall spelar en framträdande roll för vaccinationsviljan i befolkningen. Vidare bedömde landskapsregeringen utifrån kostnadsberäkningar från Folkhälsoinstitutet (20) (justerade efter reell utveckling tills och under den allmänna TBE-vaccinationens genomförande på Åland) och THL (12) att det är kostnadseffektivt att erbjuda en kostnadsfri påfyllnadsdos av TBE-vaccin tre år efter genomgången grundvaccinationsprogram.

Ytterligare en möjlighet att generellt öka den åländska befolkningens skydd mot TBE-infektion vore att sänka åldersgränsen för vaccination mot TBE inom ramen för det allmänna vaccinationsprogrammet. Det vaccin (TicoVac) som Åland hittills använt är godkänt för användning från och med ett års ålder och ges också från och med denna ålder i det allmänna vaccinationsprogrammet i Österrike. Antikroppssvaret efter TBE-vaccin är mycket gott även hos yngre barn, men lindriga vaccinreaktioner (ofta febrila) är vanligare än hos vuxna (21). TBE har allmänt ansetts vara en lindrigare sjukdom hos barn än hos vuxna och mer sällan leda till långdragna eller permanenta neurologiska besvär (22). Av denna anledning gavs TBE-vaccin vid introduktionen den 1 januari 2006 i det allmänna vaccinationsprogrammet på Åland från och med 7 års ålder. Under senare år har den allmänna uppfattningen fortfarande varit att barn i allmänhet tenderar att få ett lindrigare sjukdomsförlopp vid TBE än vuxna, men flera fall av svårare sjukdom och långdragna besvär har uppmärksamats (23). Även på Åland

har fall av allvarigare TBE-sjukdom hos barn yngre än 7 år setts. Sedan den 1 januari 2011 har alla ålänningar erbjudits TBE-vaccin inom ramen för det allmänna vaccinationsprogrammet från och med tre års ålder. År 2013 diagnostiserades ett barn yngre än 3 år med TBE (lindriga symtom, vårdades ej inläggande) på Åland. Fallet är det enda under tre års ålder som diagnostiserats på Åland sedan allmän vaccination mot TBE inleddes. Totalt var 11 av de 248 TBE-fall som diagnostiserades på Åland den 1 januari 1988–31 augusti 2013 barn yngre än sex år. Även om de flesta barns gångförmåga utvecklas i ettårsåldern och fästingexposition genom andra källor än husdjur då blir mer aktuell, är det rimligt att tro att fästingexpositionen är klart lägre i åldergruppen 1–3 år än i äldre åldrar.

TBE är således oftare en lindrig sjukdom hos barn än hos vuxna. Dessutom är sjukdomen underrepresenterad på Åland vad gäller de yngsta barnen bland de diagnostiserade TBE-fallen den 1 januari 1988–31 augusti 2013 i förhållande till deras andel av befolkningen. Av dessa anledningar ansåg landskapsregeringen en sänkt åldersgräns för TBE-vaccinering inom ramen för det allmänna vaccinationsprogrammet vara lågprioriterad, även om den absoluta kostnaden för en sådan utbyggnad av programmet hade varit ganska låg.

Social- och hälsovårdsministeriet beslutade i november 2015 att inte utöka omfattningen av den allmänna TBE-vaccinationen på Åland, utan låta den fortgå enligt tidigare modell 2016–2020.

Axel Hansson
axel.hansson@internetmedicin.se

Inga bindningar

Summary

Experiences of the public TBE-vaccination program in Åland

Tick-borne encephalitis, TBE, is a viral infection which can cause long-lasting symptoms. Vaccines are available, but booster doses must be administered repeatedly to maintain protection. The risk for TBE is high in the region of Åland, where TBE vaccination was introduced on January 1, 2006. The population vaccinated has increased from about 23% to 70% , with no serious side-effects reported. Annually, 11 fewer cases have been diagnosed (2006-2013). Neighbouring Finland and Sweden – without free public vaccination against TBE, both show increasing TBE incidences. Of the 55 cases of TBE diagnosed in Åland between the initiation of vaccination and the end of August 2013, 42 (75%) were unvaccinated, and only 4 were proper vaccination breakthroughs.

Referenser

- 1) European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological situation of tick-borne encephalitis in the European Union and European Free Trade Association countries. Stockholm: ECDC; 2012.
- 2) Tonteri E. Factors in the environment, viruses and host responses affecting the epidemiology of tick-borne encephalitis virus in Northern Europe (doktorsavhandling). Helsingfors, Finland: Helsingfors Universitet; 2014.
- 3) Wahlberg P, Carlsson S-A, Granlund H, Jansson C, Lindén M, Nyberg C, Nyman D. TBE in Åland Islands 1959–2005: Kumlinge disease. *Scand J Infect Dis* 2006;38:1057–62.
- 4) Han X, Aho M, Vene S, Peltomaa M, Vaheri A, Vapalahti O. Prevalence of tick-borne encephalitis virus in *Ixodes ricinus* ticks in Finland. *J Med Virol*. 2001;64:21–28.
- 5) Lindblom P, Wilhelmsson P, Fryland L, Sjöwall J, Haglund M, Matussek A, Ernerudh J, Vene S, Nyman D, Andreassen A, Forsberg P, Lindgren P-E. Tick-borne encephalitis virus in ticks detached from humans and follow-up of serological and clinical response. *Ticks Tick Borne Dis* 2014;5:21–28.
- 6) Jääskeläinen A, Sironen T, Murueva GB, et al. Tick-borne encephalitis virus in ticks in Finland, Russian Karelia, and Buryatia. *J Gen Virol* 2010;91:2706–12.
- 7) World Health Organization (WHO). Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper. *Weekly epidemiological record*. *Wkly Epidemiol Rec* 2011;86:241–256.
- 8) Institutet för hälsa och välfärd (THL), Finland. Registret för smittsamma sjukdomar, statistisk databas [Internet] www.thl.fi/ttr/gen/rpt/statistiker.html
- 9) Institutet för hälsa och välfärd (THL), Smittskyddsavdelningen, Finland. Smittsamma sjukdomar i Finland 1995–2009. Rapport 29/2010:55. Helsingfors, Finland 2010.
- 10) Folkhälsomyndigheten, Sverige. Sjukdomsinformation om Tick Borne Encephalitis (TBE) [Internet] www.folkhalsomyndigheten.se/amnesomraden/smittskydd-och-sjukdomar/smittsamma-sjukdomar/tick-borne-encephalitis-tbe/
- 11) Heinz FX, Stiasny K, Holzmann H, Grgic-Vitek M, Kriz B, Essl A, Kundi M. Vaccination and Tick-borne Encephalitis, Central Europe. *Emerging Infectious Diseases* 2013;19:69–76.
- 12) Institutet för hälsa och välfärd (THL), Finland. Arbetsgruppen för vaccinering mot fästingburen encefalit. Borde vaccinationsprogrammet mot TBE utvidgas? Arbetsgruppens rapport. Diskussionsunderlag 44/2013. Helsingfors, Finland 2013.
- 13) Demicheli V, Debalini MG, Rivetti A. Vaccines for preventing tick-borne encephalitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;21:CD000977.
- 14) Barrett PN, Schober-Bendixen S, Erlich H. History of TBE Vaccines. *Vaccine* 2003;21:41–49.
- 15) Löw-Baselli A, Pöllabauer E-M, Pavlova BG, Fritsch S, Koska M, Bobrovsky R, Konior R, Ehrlich HJ. Seropersistence of tick-borne encephalitis antibodies, safety and booster response to FSME-IMMUN 0,5 ml in adults aged 18–67 years. *Hum Vaccin* 2009;5:551–556.
- 16) Hainz U, Jenewein B, Asch E, Pfeiffer K-P, Berger P, Grübeck-Löbenstein B. Insufficient protection for healthy elderly adults by tetanus and TBE vaccines. *Vaccine*. 2005;23:3232–35.
- 17) Rendi-Wagner P, Zent O, Jilg W, Plentz A, Beran J, Kollaritsch H. Persistence of antibodies after vaccination against tick-borne encephalitis. *Int J Med Microbiol*. 2006;296 (Suppl) 1202–07.
- 18) Lindblom P, Wilhelmsson P, Fryland L, Matussek A, Haglund M, Sjöwall J, Vene S, Nyman D, Forsberg P, Lindgren P-E. Factors determining immunological response to vaccination against tick-borne encephalitis virus in older individuals. *PLoS ONE*. 2014;9:e100860.
- 19) Stiasny K, Holzmann H, Heinz FX. Characteristics of antibody responses in tick-borne encephalitis vaccination breakthroughs. *Vaccine*. 2009;27:7021–6.
- 20) Folkhälsainstitutet, Finland. Arbetsgruppen för bekämpning av fästingencefalit på Åland genom allmän vaccination. Arbetsgruppens rapport. Folkhälsainstitutets publikation B20/2003. Helsingfors, Finland 2003.
- 21) Pavlova BG, Löw-Baselli A, Fritsch S, Pöllabauer E-M, Vartian N, Rinke I, Ehrlich HJ. Tolerability of modified tick-borne encephalitis vaccine FSME-IMMUN "NEW" in children: results of post-marketing surveillance. *Vaccine*. 2003;21:742–745.
- 22) Lešničar G, Poljak M, Seme K, Lešničar J. Pediatric tick-borne encephalitis in 371 cases from an endemic region in Slovenia, 1959 to 2000. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2003;22:612–617.
- 23) Rostasy K. Tick-borne encephalitis in children. *Wien Med Wochenschr*. 2012;162:244–247.

STYRELSENS PRIS



Julia Järveläinen

Kliniska institutionen

Handledare: Professor Johan Eriksson
och MD Saila B. Koivusalo

**Hur påverkas fertiliteten av
tidigare graviditetsdiabetes
och levnadsvanorna?**

Styrelsens pris för bästa examens arbete på svenska delades ut till MK Julia Järveläinen på Finska Läkaresällskapets årsmöte.

Studiens mål var att undersöka sambandet mellan graviditetsdiabetes (GDM) och sekundär infertilitet samt levnadsvanor som kan öka risken för sekundär infertilitet. Sekundär infertilitet innebär att en kvinna som fött minst ett barn aktivt försökt bli gravid igen i ett års tid och trots det inte blivit gravid. Graviditetsdiabetes tar sig uttryck i avvikande insulinresistens och glukosintolerans under graviditeten och diagnostiseras vanligen genom ett två timmars glukosbelastningstest med 75 gram glukos. Om minst ett glukosvärde i belastningstestet är förhöjt ställs diagnosen GDM. Den primära behandlingen består av livsstilsförändringar, men vid behov används även insulin eller metformin.

Materialet är insamlat för The Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL), som är ett randomiserat projekt för livsstilsintervention. Det fokuserar på kvinnor i riskgruppen för diabetes, som antingen var gravida eller planerade graviditet då studien inleddes 2008. Antalet kvinnor som lämpade sig för studiens frågeställning var 194 och den kortaste interventionstiden för uppföljningen av graviditetsplaneringen var nio månader. Det insamlade materialet undersöktes med statistiska analyser. De faktorer som studerades var dels mätresultat och laboratorievärden från interventionsperioden, dels livsstilsinformation som registrerades via frågeformulär.

Hos de kvinnor som diagnostiserats med GDM under en tidigare graviditet konstaterades en ökad förekomst av sekundär infertilitet. Vad beror då detta på? Regleringen av ovariernas och livmoderns funktion påverkas bland annat av insulinkänsligheten, blodets glukosnivå och en rad inflammationsmarkörer. Undersökningen visar ett statistiskt signifikant samband mellan sekundär infertilitet och förhöjda nivåer av TNF- α . En möjlighet är att ett lindrigt inflammationstillstånd uppkommer vid GDM och att det minskar fertiliteten. Om det är insulinresistensen eller inflammationen som är det ursprungliga problemet är dock svårt att avgöra på grundval av det material som finns tillgängligt. Också förhöjd plasmaglukos, förhöjt LDL-kolesterol och sänkta adiponektinnivåer visade sig ha samband med sekundär fertilitet hos kvinnor som haft GDM. I tidigare forskning har andra signalämnen, till exempel leptin, visat sig ha inverkan på både insulinkänslighet och fertilitet, men eftersom RADIEL-materialet inte innefattade leptinvärden kunde betydelsen av substansen inte studeras i denna undersökning.

Vad gäller levnadsvanorna kunde man se största inverkan på den sekundära fertiliteten av rökning, alkoholkonsumtion och motionsvanor. Därmed bekräftades vikten av att uppmuntra kvinnor som vill bli gravida igen att hålla sig till sunda levnadsvanor, undvika rökning och överdriven alkoholkonsumtion och försöka motionera regelbundet, i synnerhet om de befinner sig i riskgruppen för GDM.

IN MEMORIAM



Carl Gustaf Nilsson
8.8.1944–8.10.2015

Professor Carl Gustaf (Tutte) Nilsson avled efter en svår sjukdom den 8 oktober i en ålder av 71 år. Han var född i Helsingfors den 8 augusti 1944, gick i skola i Lärkan och tog studenten 1963. Under studietiden hade han ledande uppgifter på Nylands Nation.

Han blev medicine licentiat 1970 och specialistläkare i gynekologi och obstetrik vid HUCS 1976. Sitt huvudsakliga arbete utförde han på Kvinnokliniken, där han var avdelningsöverläkare fr.o.m. 1991. Han blev vald till svenskspråkig professor i obstetrik och gynekologi vid Helsingfors universitet 2001. Tutte blev pensionerad 2012. Han hade privatläkarmottagning i årtionden på Eira sjukhus. Där utvecklade han verksamheten kraftigt som styrelseordförande i två repriser, 1991–1999 och 2010–2014, alltså 15 år, vilket är den längsta perioden någon skött den posten.

Tutte Nilsson inledde sin forskning på professor Tapani Luukkainens laboratorium för steroidforskning vid Institutet för medicinsk kemi. Projektets kliniska del utförde han på Barnmorskeinstitutet. Tutte disputerade 1977 med avhandling- en "A D-Norgestrel-releasing IUD" och han blev docent 1980. Han var faktiskt en av de första i världen som visade att en hormonspiral på människa fungerar väl. Hans fortsatta forskning tillsammans med flera andra kolleger i landet, speciellt Pekka Lähteenmäki, ledde till att hormonspiralen även internationellt blev en stor framgång. Under namnet Mirena har den sålts i över 35 miljoner exemplar i 130 länder.

Tutte intresserade sig även för kirurgisk gynekologi och arbetade därför några månader på Kirurgen. Han samarbetade senare med professor Ulf Ulmesten i Uppsala, som hade utvecklat en operationsmetod för behandling av inkontinensbesvär hos kvinnor – en synnerligen vanlig åkomma. I lokalbedövning utfördes en liten operation av urinblåsan, varvid ett så kallat TVT-band applicerades i bäckenbotten på patienten. Den nya tekniken revolutionerade behandlingen av urininkontinens, och Tutte blev en av de ledande experterna i världen på området. Han blev inbjuden till tiotals sjukhus i alla världsdelar och förevisade hur operationen skall utföras. Tutte Nilsson hade över 100 vetenskapliga publikationer och handledde personligen sex avhandlingar. Han var aktiv i inhemska och utländska föreningar, särskilt inom urogynekologi. Tutte var styrelsemedlem i Finska Läkaresällskapet i fem år och dess ordförande 2008 och 2009. Han ledde arrangemangen av Sällskapets 175-årsjubileum 2010.

Vidare var han medlem av grundutbildningsnämnden vid Helsingfors universitet i tre år. Redan 2005 blev han hedersmedlem av Finlands Gynekologförening. Han innehade många poster i Nordisk Urogynekologisk Förening och valdes till dess hedersmedlem 2009. Han var styrelsemedlem bland annat i Minervastiftelsen och Stiftelsen Liv och Hälsa. Som det framgår av ovanstående hann Tutte med mycket. Typiskt för honom var att han alltid var engagerad i det han gav sig in i. När han tog sig an uppgifter utförde han dem utan att spara sig. Detsamma gällde hans fritid; han hann med mycket tack vare att han var en särdeles väl organiserad person.

Hans barndoms somrar gick i seglandets tecken. Familjen tillbringade somrarna i Sommaröarkipelagen, och Esbo Segelförenings "Paven" var centrum för hans tävlande som junior, först med vingbåt, sedan med finnjonle. Han var Finlands landslagstränare för seglingslaget i två olympiska spel, i Montreal 1976 och Moskva/Tallinn 1980. På estniska vatten uppnådde finländarna en strålande framgång och fick både guld- och bronsmedalj. Hans seglingsintresse fortsatte med havskappsegling, där han kunde bilda en stenhård besättning tillsammans med sönerna Macka och Bebbe och senare med dottern Beata. Havskappseglingarna varvades med familjeseglatsen långt in på 2000-talet.

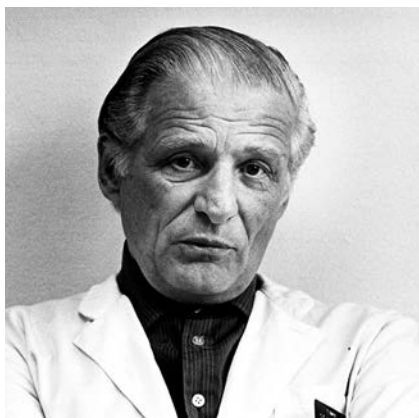
Ända fram till för några år sedan var Tuttas kondition helt fantastisk, absolut sett och inte minst i förhållandet till hans ålder. Skidlöpning var hans sätt att hålla sig i trim. Hans teknik var beundransvärd. Att bege sig ut i spåret med honom var ju inte väldigt socialt, för i öppen terräng kunde man skymta hans rygg i ungefär fem minuter. Skidlöpningen fick med åren en allt större betydelse för Tutte, särskilt efter det han byggde en stuga i Ylläs. Det är inte länge sedan han deltog i ett flertal av de europeiska långloppen som Vasa-, Marcialonga- och Birkebeinerloppet. Inte heller där sparade han på krutet, och många var de flera decennier yngre medtävlare som i målgången möttes av en rätt belåten Tutte.

Efter införskaffandet av holmen i Hitis blev stugan där hans fasta plats på somrarna och långt in på höstarna. Det må sägas att Tutte var en väldigt omtyckt person med mängder av vänner. Till de äldsta av vännerna hade vi undertecknade, "Poikana", glädjen att räkna oss. Vi hade lärt känna varandra redan på ett tidigt 1950-tal, en del som skolkamrater i Lärkan, någon som gymnaster inom HGK och någon som seglingskamrat. Vi studerade medicin tillsammans. En intensiv och fantastisk studietid, där vänskapen svetsades samman under de drygt sex år då vi träffades snart nog dagligen. För att garantera kontakten med vännerna efter det att vi blivit färdiga med studierna bildade vi tillsammans Poikana, som har träffats varje månad i 40 år. Det var mycket i världen som vi förbättrade under de livliga diskussionerna. Tutte hade bestämda åsikter som han förfäktade med bravur och stor humor. Det lyckades han med utan att stöta sig med någon. Vi, liksom många andra, upplevde Tutte som en mycket varm och lojal vän.

Tuttas sista tolv månader var olidligt svåra, men tack vare läkekonsten, de egnas och sin sambos förtjänstfulla vård kunde han vistas hemma större delen av det sista tunga året. Tutte saknas av så många.

Poikana: Rolf Ahlberg, Krister Höckerstedt, Henrik Nordman, Herman von Numers och Henrik Riska.

IN MEMORIAM



Ole Wasz-Höckert
28.8.1918–23.10.2015

Professor emeritus Ole Wasz-Höckert gick bort den 23 oktober 2015 i en ålder av 97 år. Ole Wasz-Höckert föddes i Dresden 1918. Hans far Arne Höckert hade flyttat dit för att studera till veterinär, något man inte då kunde göra i Finland, men han avled när Ole var bara tre månader gammal. Ole adopterades av veterinären Leonard Wasz och hans fru Elisabeth, född Lucander, i Nystad. Han gick i skola i Helsingfors, i Norge, och tog studenten 1937. Han var en ivrig idrottsman och löpte häck på mästerskapsnivå i HIFK, men slutade efter finska mästerskapen i Viborg 1938.

Ole studerade till läkare under kriget och blev medicine kandidat 1941 och medicine licentiat 1946 vid Helsingfors universitet. År 1950 disputerade han med avhandlingen "The tuberculin reaction in different parts of the skin and the sensitivity in rheumatoid arthritis: with special reference to the technical error of the Mantoux reaction". Därefter utbildade han sig till barnläkare vid Helsingfors universitet, tog sin specialistexamen 1951 och lade i sin forskning grunden till tuberkulosbehandlingen hos barn i Finland. Ole arbetade som avdelningsläkare på Helsingfors tuberkulossjukhus och Aurorasjukhusets infektionsavdelning åren 1953–1956 respektive 1956–1957 och blev specialist i infektionssjukdomar 1956. Barn dödligheten i tuberkulos var stor i Finland efter andra världskriget och UNICEF donerade streptomycin till tuberkulosbehandling och bekostade

en studieresa till Paris för Ole. Han ledde sedan UNICEF:s kampanj mot barn tuberkulos i Finland åren 1949–1954.

Ole Wasz-Höckert arbetade på barnavdelningen vid Helsingfors allmänna sjukhus och HUCS 1957–1964 och verkade som tf. professor i hygien vid Helsingfors universitet 1963. En viktig period i Oles liv som han ofta återkom till var tiden i Uleåborg 1964–1972. Han utnämndes till den första professorn i pediatrik vid Uleåborgs universitet. Barnkliniken var inrymd i gamla, trånga lokaler i Uleåborgs länssjukhus. Ole byggde upp undervisningen samt planerade och genomförde uppförandet av den nya barnkliniken med moderna, rymliga och ändamålsenliga lokaler som ännu i dag fungerar relativt väl. Under tiden i Uleåborg var Ole även verksam inom lokala organisationer som Mannerheims barnskyddsförbund samt var ordförande för samarbetskommittén för nordisk arktisk medicinsk forskning och president för andra internationella kongressen om arktisk medicin i Uleåborg 1971. Under tiden i Uleåborg lyfte Ole även fram att puberteten är en viktig period i barnets utveckling, att den är förknippad med andra sjukdomar och problem som kräver särskilda kunskaper av vårdpersonalen för att hjälpa de unga till ett friskt, tryggt och självständigt vuxenliv. Han grundade de första ungdomspoliklinikerna, en verksamhetsform som senare spred sig över hela landet bland annat via Folkhälsan och som i dag är en självklarhet.

År 1972 utnämndes Ole till den svenskspråkiga professuren i pediatrik vid Helsingfors universitet, en tjänst som han skötte till sin pensionering år 1985. Tillsammans med innehavaren av den finskspråkiga professuren i pediatrik, Niilo Hallman, delade man upp Barnkliniken i I och II Pediatriska kliniken, en finsk och en mera svenskinriktad enhet. Det inrättades nya svenskspråkiga tjänster, bland annat en klinisk lärare för den svenska undervisningen i pediatrik, en administrativ överläkare samt en översköterska, socialsköterska, psykolog och en barnträdgårdslärlarinna. Därtill bildades en svenskspråkig avdelning för att garantera de svenskspråkiga barnen vård på sitt modersmål. Oberoende av sjukdom sköttes de där av svensk-kunnig personal. Ole var en glad och omtyckt chef, som kom ihåg hela sin personal, likaså patienterna.

Ole Wasz-Höckert var en social och visionär läkare, som verkade på många områden och skapade nya aktiviteter. Han var ordförande för Barnläkarförbundet i Finland 1974–1977 och för Samfundet Folkhälsan 1981–1992. Det var han som införde begreppet friskvård och startade babysimverksamheten. Ole var sakkunnig inom WHO, i otaliga nationella och internationella organisationer gällande ungdomsmedicin, planeringen av nya barnsjukhus, infektioner och arktisk medicin. Vidare var han ordförande för den finska sektionen av Läkare mot kärnvapen, IPPNW (International Physicians for the Prevention of Nuclear War), som tilldelades Nobels fredspris 1985.

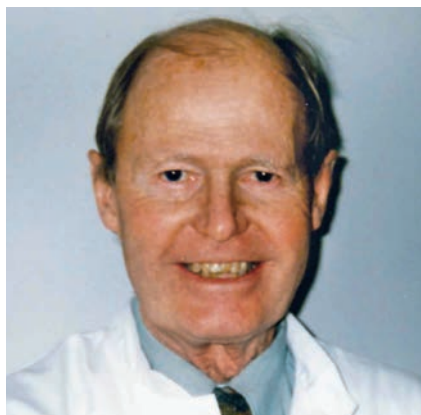
Perioden 1983–1991 var Ole riksdagsledamot för Svenska Folkpartiet och 1984–1996 ledamot av i Helsingfors stadsfullmäktige. I stadsfullmäktige arbetade Ole aktivt för att främja hälso- och sjukvården i Finland, bland annat som medlem i hälsovårdsnämnden. Han var också elektor vid presidentvalet 1988.

Ole Wasz-Höckert var en glad och utåtriktad person och en charmant gentleman av den gamla stammen med tid för alla. Han hade visioner och startade många nya aktiviteter i vårt land, bland annat tuberkulosvården, ungdomspoliklinikverksamheten, friskvården och han var socialt och internationellt aktiv, en förebild för den yngre generationen. Han fick till stånd förnyelser eftersom han hade ett vidsträckt kontaktnät nationellt och internationellt och hade förmågan att föra nya projekt i hamn.

Ole var en friluftsmänniska och idrottsman i sin ungdom. Senare i livet ägnade han sig åt skärgårdsliv och skidåkning. Han var gift med odontologie licentiaten Nina Gorbатов och de hade fyra barn; Nina-Lis, Barbara, Marina och Helena. Familjen och barnbarnen stod Ole nära. Sina sista år tillbringade han delvis i Spanien och senare på Folkhälsans seniorhus Majblomman i Helsingfors.

Christer Holmberg
Mikael Knip

IN MEMORIAM



Ralph Gräsbeck
6.7.1930–22.01.2016

Ralph Gräsbeck, född i Helsingfors den 6 juli 1930, avled till följd av ett lårbensbrott den 22 januari 2016 i Esbo. Dödsbudet möttes med bestörtning och sorg eftersom han var mycket vital och verksam ända till sin bortgång.

Ralph blev student vid 16 års ålder och inledde samma år studier vid medicinska fakulteten vid Helsingfors universitet. Han blev medicine licentiat och legitimerad läkare redan vid 23 års ålder, ett finskt rekord som stod sig i 22 års tid. Som medicine kandidat studerade Ralph inre medicin på IV medicinska kliniken, vars chef var professor Bertel von Bonsdorff, som kom att bli både Ralphs lärare och mentor. Bertel von Bonsdorffs främsta forskningstema var B12-bristanemi förknippad med den breda bandmasken, som förorsakade anemi genom att konsumera B12-vitamin ur födan. Kliniskt var maskanemin mycket lik pernicios anemi, som beror på avsaknad av ett protein i magsaften som behövs för att B12-vitamin ska upptas.

Bertel von Bonsdorff inspirerade Ralph att lära sig avancerad proteinkemi för att utreda orsaken till maskanemi och han uppmanade därför Ralph att bege sig till Johns Hopkins-universitetet i Baltimore och till Medicinska Nobelinstitutet i Stockholm, där han vistades åren 1954–1957. Detta resulterade 1956 i hans uppmärksammade doktorsavhandling, som visade att magsaften innehöll ett protein, "intrinsic factor", som band B12-vitamin och förmedlade upptaget i tunntarmen. I samarbete med sin doktorand Kaj Simons beskrev han också,

ett annat protein, R-proteinet (haptokorin), som band vitamin B12 men inte förmedlade upptaget. Dessa studier bör betraktas som betydande pionjärbeten.

År 1960 beskrev Ralph Gräsbeck och den norska pediatrikern Olga Imerslund oberoende av varandra en hereditär B12-vitaminbrist, som gav upphov till anemi redan i barndomen. Sjukdomen går därför under namnet Imerslund-Gräsbecks syndrom. Ralph Gräsbeck hör till de mycket få finländare vars namn lever vidare i ett sjukdomsnamn. Senare lyckades Ralphs gode vän Albert de la Chapelle tillsammans med Ralph finna orsaken till syndromet. Förklaringen låg i en mutation i CUB-genen, som kodar för ett membranprotein, cubilin, vilket fungerar som receptor för B12-vitamin.

Ralph är också internationellt känd för att ha introducerat begreppet referensvärde (i stället för "normalvärden"), som i dag används allmänt i kliniskt rutinarbete världen runt. Begreppet referensvärde är en milstolpe i den kliniska kemins historia.

Ralph blev docent i klinisk kemi vid Helsingfors universitet 1959 och undervisade som den första i landet om användningen av radioisotoper inom medicin. Han erhöll professors titel 1982. År 1969 var han utbytesprofessor vid University of Wisconsin i Madison och 1993–1997 professor i medicinsk biokemi vid ett universitet i Kuwait. Åren 1960–1990 var han överläkare för Centrallaboratoriet på Maria sjukhus i Helsingfors, där han också undervisade i klinisk kemi.

Ralph är en av grundarna av Medicinska Forskningsinstitutet Minerva år 1959, och han var dess verksamhetsledare 1959–1993 och chef 1971–1993. Institutet har varit en plattform för flera av våra mest framstående biomedicinska forskare och en vetenskaplig bas för ett stort antal avhandlingar och annan forskning. Minerva är fortfarande ett aktivt forskningsinstitut med 40–50 aktiva forskare.

Ralph var också en av grundarna av det kliniska laboratoriet Medix 1964 (numera Yhtyneet Medix Laboratoriot) och 1970 tog han initiativ till att inrätta en preparativ avdelning, som 1985 blev bolaget Medix Biochemica. Bolagen har varit och är fortfarande framgångsrika och solida arbetsgivare och de stöder i hög grad Minervas forskningsverksamhet.

På grund av sin internationellt erkända expertis och utmärkta språkkunskaper

inbjöds Ralph att hålla ett stort antal föredrag och föreläsningar utomlands och här hemma. Ralph var styrelsemedlem och ordförande i många finländska, nordiska och internationella organisationer, och hedersledamot av många av dem, bl.a. Finska Läkaresällskapet. Han fick talrika hedersbetygelser, bl.a. Charter Member, Johns Hopkins Society of Scholars och societetens guldmedalj, och Jahre-priset för yngre forskare vid Oslo universitet 1966.

Ralph var ledamot av akademien Finska Vetenskaps-Societeten och Polska Vetenskapsakademien. Han förlänades kommendörstecknet av Finlands Lejons orden och Finska Vetenskaps-Societetens silvermedalj samt kallades till hedersdoktor vid Poincaré-universitetet i Nancy, Frankrike.

Som person var Ralph en positiv och charmerande sällskapsmänniska, exceptionellt allmänbildad, öppen, initiativrik, dynamisk och verbalt slagfärdig. Som forskare och organisatör var han nyfiken och innovativ och besatt en ovanlig idérikedom och energi. Hans språkkunskaper var omfattande och att han var både berest och beläst märktes i allt. Han var speciellt kunnig inom områdena medicin, biokemi, historia och äldre medicinsk litteratur, men hans intressesfär var mycket vidare än så. Han kunde föra en initierad och sakkunnig diskussion inom mycket varierande kategorier: kultur, litteratur, politik, historia, filosofi, lika väl som kring vardagens enahanda. Med saknad minns vi, hans vänner och kolleger, otaliga angenäma och lärorika samtal med Ralph.

Ralph talade ofta med värme och stolthet om sin familj och det kära sommarstället i Hitis skärgård, där han tillbringat lyckliga tider tillsammans med familjen. Ralph saknas och sörjs närmast av sin hustru Christina, sonen Jerker och sonsonen William samt av ett stort antal kolleger och vänner.

Frej Fyhrquist
vän och kollega

Finska Läkaresällskapets årsberättelse för 2015

Given på Sällskapets årsmöte den 29 januari 2016 av sekreteraren Ulla Wiklund.

Finska Läkaresällskapets 180:e verksamhetsår har avslutats.

Antalet medlemmar i Sällskapet i slutet av året var 1078, av dessa var 14 inhemska hedersmedlemmar, 1036 ordinarie medlemmar, 11 inhemska kallade medlemmar, 2 utländska hedersmedlemmar samt 15 utländska kallade medlemmar.

Sällskapet hade vid utgången av 2015 följande hedersmedlemmar: Leif Andersson, Albert de la Chapelle, Johan Edgren, Henrik Forsius, Carl G. Gahmberg, Ralph Gräsbeck, Krister Höckerstedt, Olof Lindfors, Jan Lindstedt, Risto Pelkonen, Kari Raivio, Henrik Riska, Brita Stenius-Aarniala, Matti J. Tikkanen, Peter Wahlberg och Harald zur Hausen.

Följande 47 personer har invalts till medlemmar av Sällskapet under år 2015: Juho Aaltio, Emmi Aaltonen, Louise Aaltonen, Kristian Ahlers, Marianna Arvela, Oscar Brück, Marika Fallenius, Eerika Flinkkilä, Hanna Grönqvist, Pia Hanhela, Alec Hellström, Harri Hietanen, Oscar Holmström, Emil Holmström, Jonne Juntura, Julia Järveläinen, Salla Jäämaa, Eva-Stina Kairemo, Matti Kestilä, Magnus Kjälldman, Carl Korsström, Pauliina Kronqvist, Jenni Laatio, Susanna Lallukka, Anu Laulajainen-Hongisto, Hanna Laurén, Alexandra Lehtonen, Alexander Lindström, Petra Loid, Saara Mertanen, Katja Murtoniemi, Matias Mäkinen, Noora Nietosvaara, Milla Nuutinen, Rasmus Olander, Eveliina Paananen, Eve Salenius, Roberta Sandström, Erik Somersalo, Kaj Tallbacka, Julius Tapper, Roope Tikkanen, Aki Uutela, Linda Uutela, Jenny Wadén, Max Åström och Jonas Öhman. Därtill kallades Magnus Savander till medlem under år 2015.

Följande medlemmar har avlidit under året: Sällskapets hedersmedlem Ole Wasz-Höckert, utländska kallade medlemmarna Gunnar Dahlström och Martin Holmdahl samt ordinarie medlemmarna Aldur Eriksson, Eva Forsman, Rauni-Leena Luukanen-Kilde, Erik Malm, Carl Gustaf Nilsson och Sakari Reitamo.

Styrelsen har under år 2015 haft följande sammansättning: Ordförande Marianne Gripenberg-Gahmberg, vice ordförande Tom Pettersson, sekreterare Ulla Wiklund, skattmästare Björn Eklund

samt övriga styrelsemedlemmar Monika Carpelan-Holmström, Lauri Elonen, Taisto Sarkola och Markus Skrifvars. Styrelsen har sammanträtt nio gånger. Thorax ordförande Matias Mäkinen har representerat Thorax på styrelsemötena.

Pris- och stipendienämnden har arbetat under ordförandeskap av Carl G. Gahmberg med Vineta Fellman, Ilmo Leivo, Dan Nordström, Carina Wallgren-Pettersson och Mikael Victorzon som medlemmar.

Revisorer för 2015 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 tem nummer.

Sällskapet har i ledningsgruppen för Läkardagarna 2016 representerats av Monika Carpelan-Holmström och Ulla Wiklund och i Vetenskapliga samfundens delegation av Krister Höckerstedt. Sällskapet har varit representerat i Pro Medicos styrelse av Ulla Wiklund.

Susanne Ekblom-Kullberg har varit Sällskapets kontaktperson till Duodecims "God medicin praxis"-redaktion. Översättningen av 12 patientversioner av God medicinsk praxis har finansierats av Sällskapet under år 2015.

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, Minna Kylmälä, Christoffer Lankinen, Valerie Lebedeva, Carola Saloranta och Kaj Tallroth.

Klubbmästarens uppdrag har skötts av Lauri Elonen.

Sällskapets kansli har skötts av kansli-sekreterare Gerd Haglund.

Under år 2015 har Sällskapet samlats till åtta möten, varav fyra under våren och fyra på hösten. Mötena har hållits på

Ständerhuset, på Tandem och i Annexet på Johannesbergsvägen 8.

På Sällskapets årsmöte den 30 januari 2015 utdelades J.W.Runebergs pris till Jorma Keski-Oja, Kaj Tallroths intressepris till Johanna Mandelin, Styrelsens pris för bästa föredrag av yngre medlem till Clas-Göran af Björkesten och Styrelsens pris för bästa examensarbete på svenska till Maria Jansson. Årsmötets middag avnjöts på Ständerhuset.

Till Sällskapets pris- och stipendienämnd hade inlämnats 114 ansökningar om forskningsunderstöd för år 2015. Sammanlagt 1 088 600 euro utbetalades och fördelades på 81 stipendiemottagare. Därtill har Sällskapets styrelse under år 2015 beviljat 18 resestipendier på sammanlagt 22 938 euro ur Anita Frisks fond.

Under året har Sällskapets verksamhetsfond understötts genom inköp av 179 gratulations- och kondoleansadresser.

Vid de interna mötena har Sällskapets medlemmar åhört 16 vetenskapliga föredrag. Av föredragshållarna var 11 medlemmar av Sällskapet och 5 inbjudna föredragshållare. Antalet åhörare har i medeltal varit 50 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 fortbildningskurs i bildiagnostik för kandidater. Kursen var mycket uppskattad.

Trädgårdsfesten den 6 juni samlade ca 130 deltagare i olika åldrar. Sånggruppen Arne Alligator och Djungeltrumman skötte musikunderhållningen.

Sällskapets traditionella kräftskiva för medlemmar avec arrangerades i Annexet fredagen den 4 september. Kräftskivan samlade ca 70 deltagare. Orkestern Jösta skötte underhållningen.

Höstutflykten den 26 september gick till Tvärminne zoologiska station och Fiskars, 37 personer deltog i utflykten.

Både på våren och hösten arrangerades klubbkvällar för Sällskapets medlemmar. I maj ordnades en guidad rundvandring i Mejls villaområde och i november höll Henrik Huldén ett mycket uppskattat föredrag om Claës Cedercreutz.

Ulla Wiklund, sekreterare

Skattmästarens berättelse för verksamhetsåret 1.1–31.12.2015

År 2015 präglades av en hög turbulens på världens börser. I Finland steg generalindex OMXH på årsnivå med 10,79 % (FLS portfölj steg med 15,85%). Ränteläget var fortfarande lågt.

Sällskapet

Publikationsverksamhet

Utgifter

Under året utkom två nummer av Handlingarna. Kostnaderna för redaktionellt arbete, tryckning och distribution uppgick till **45 361 €** (36 901).

Intäkter

Intäkterna var **6 000 €** (4 900).

Administration

Utgifter

Kostnaderna för styrelsen och mötesverksamheten inklusive traktering uppgick till **24 639 €** (23 827).

Lönekostnaderna var **45 290 €** (40 997) och övriga kanslikostnader **43 632 €** (49 518).

Kostnader för städning av Villan och Annexet **9 369 €** (10 069).

Kostnaderna uppgick således sammanlagt till **122 940 €** (124 411).

Intäkter

Medlemsavgifterna för år 2015 har varit **65 €** för medlemmar bosatta i Nyland, **50 €** för övriga samt en frivillig avgift om **20 €** för pensionärer.

Medlemsavgifterna inbringade **42 897 €** (35 427).

Bidraget från fonderna uppgick till **88 000 €** (88 000) och bidraget från Janssons fond uppgick till **36 000 €** (36 000).

Räkenskapsårets underskott: 4 935 € (- 3 739)

Fastighetsbolaget Johannesbergsvägen 8

Styrelsen för fastighetsbolaget har bestått av ordförande Björn Eklund, samt medlemmarna Ulla Wiklund och Thorax representant Matias Mäkinen. Under verksamhetsperioden har styrelsen sammanträtt en gång samt en gång per e-postkorrespondens. Revisor har varit CGR Rabbe Nevalainen med suppleant från AltumAudit Ab. Fred Packalén från Freddis Ab har varit disponent och Seppo Pakkala fastighetsskötare. Extraordinär bolagsstämma hölls 1.6.2015, där det beslöts att förlänga nästa bokföringsperiod till 18 månader 1.7.2015–31.12.2016. Ordinarie bolagsstämman för perioden hölls 19.10.2015. Med ett vederlag på 18 €/m² för Villan och gårdshuset samt 6,50 €/m² för Annexet nåddes ett resultat på – **67,89 €** (- 325 €).

Villans trappa har förnyats och reparationsmålning på Villan och Annexet har utförts.

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 PM Kim Lindström, 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 31.12.2015 ett marknadsvärde på **90 662 617 €** (79 309 603) en ökning på 14,3% (5,2 %).

Nämndvärda nyinvesteringar har inte gjorts.

Utgifter för fondernas ordinarie verksamhet

Personalkostnader **3 300 €** (3 300), stipendier **1 319 393 €** (1 064 080), kansli, förvaltning samt övriga kostnader **120 677 €** (120 515).

Utgifter för placeringsverksamheten, som omfattar förvaltningskostnader, kostnader för fastighetsskötsel, nedskrivningar och försäljningsförluster av värdepapper och kursförluster var sammanlagt **797 349 €** (1 344 922).

Intäkter

Adresserna inbringade **2 840 €** (3 220).

Intäkterna från placeringsverksamheten, som omfattar räntor, dividender, hyror, försäljningsvinster av värdepapper, vinstandelar och kursvinster var sammanlagt **4 153 111 €** (4 328 649).

Över/underskott av placeringsverksamheten: 3 355 762 € (2 983 727).

Villan

Hysesintäkterna för Villan uppgick till **31 365 €** (31 675).

Utgifterna omfattande bl.a. hyresvederlag, reparationer och gårdsunderhåll var **101 212 €** (91 702).

Annexet

Hysesintäkterna för Annexet uppgick till **7 570 €** (17 100).

Utgifterna för Annexet uppgick till **22 982 €** (22 492).

Verksamhetsperiodens resultat: 1 866 330 € (1 739 375).

Summorna är avrundade till jämna €. Siffrorna för föregående verksamhetsperiod anges inom parentes.

Helsingfors, den 29 januari 2016

Björn Eklund, skattmästare

Bibliotekskommitténs berättelse för år 2015

Under år 2015 har bibliotekskommittén sammanträtt till 6 arbetsmöten. Under året har kommittén påbörjat en långsam genomgång av det datoriserade registret som samtidigt har kompletterats med recensioner som tidigare skrivits men ej scannats.

Detta arbete kommer att fortsätta under det kommande året och nya att i viss mån skrivas.

I februari erhöll biblioteket en synnerligen värdefull bokdonation av ledamoten Ariel Gordin. I oktober överlät ledamoten Anne Oker-Blom ett antal instrument som tillhört hennes svärfar avlidne ledamoten Nils Oker-Blom. Instrumenten har försiktigt restaurerats och utgör ett komplement till bibliotekets anspråkslösa samling

gamla läkartillbehör vars uppgift är att på ett trevligt sätt ge en praktisk illustration till de förhållanden som rådde den tid bibliotekets antika böcker var ”moderna”.

Finska Läkaresällskapets Handlingar har under år 2015 skickats till 19 olika bibliotek och institutioner i utlandet i utbyte har erhållits tidskrifter, som i huvudsak uppbevaras i Biblioteket för hälsovetenskaper i Mejlans.

Helsingfors den 20 januari 2016

Ulf Göran Ahlfors
Ralph Gräsbeck
Olof Lindfors (bibliotekarie)
Eric Ivar Wallgren

Finska Läkaresällskapets forskningsstipendier 2016

FORSKARE SOM EJ DOKTORERAT

MK Oscar Brück 6.800

Profileringen av den leukemiska benmärgens immunsystem (Immune System Monitoring of Leukemic Bone Marrow).

MK Marika Fallenius 6.800

Långtidsprognos, vårdens kostnadsverknings och prognosmodeller hos patienter med hjärnblödning som sköts på intensivvårdsavdelning.

ML Linda Helenius 5.100

Effekten av perioperativ pregabalin på den omedelbara och långvariga smärtan efter operation samt påverkan på spinalmonitorering hos barn som genomgår steloperation av ryggen. En dubbel-blind placebo.

MK Alec Hellström 4.500

Inflammatoriska tarmsjukdomar associerade med primär skleroserande kolangit.

ML Anu Laulajainen-Hongisto 8.000

Komplikationer av mellanöroninfektioner.

ML Nina Mars 7.700

Besöksorsaker och förbrukning av resurser i grundsjukvårdens öppenvård med betoning på stöd- och rörelseorgansjukdomar.

ML Jani Pirinen 3.515

Electrocardiogram in young adult ischemic stroke patients.

ML Alireza Raissadati 7.700

Överlevnadsprognos och mortalitet hos barn som blivit opererade för kongenitala hjärtfel i Finland.

ML Laura Tapiovaara 5.100

Probiotika i övre luftvägsinfektioner: effekt, säkerhet och kolonisation.

SUMMA 55 215

YNGRE FORSKARE, SOM DOKTORERAT (för högst 5 år sedan)

MD Camilla Böckelman 4.400

Matrix metalloproteinaser i serum som prognosmarkörer i kolorektal cancer.

MD Susann Karlberg 10.000

Subkliniska riskfaktorer för hjärncirkulationsstörningar hos patienter med typ 1- diabetes: En långitudinell uppföljningsstudie.

MD Nina Kaseva 10.000

Inverkan av moderns graviditetsdiabetes och övervikt – kardiovaskulära riskfaktorer hos barnet i vuxen ålder.

MD Minna Kylmälä 6.600

Diagnostik av begynnande diabetes-kardiomyopati med hjärtultraljud. En substudie till FinnDiane – IDEAL-studien. Identifiering av tidiga patogenetiska mekanismer för sena komplikationer vid diabetes.

MD/FD MARIA PERDOMO 10.000

Evolution, persistens och klinisk betydelse av humana DNA-virus.

MD Emil Ylikallio 10.000

Molekylära mekanismer bakom axondegeneration.

MD Fredrik Åberg 4.400

Levercirros i Finland: Incidens, prevalens, och riskfaktorer.

SUMMA 55 400

ÄLDRE FORSKARE

.....

Prof. Kristiina Aittomäki **10.000**

Genetiken bakom vaginal aplasi.

Prof. Leif Andersson 22.000

Ornitin dekarboxylas antizyme inhibitor-2 (AZIN2): En regulator av cellskelettet och cancerinvasion.

Docent Carl Blomqvist 30.000

Bröstcancer och motion, en randomiserad studie (Brex).

Docent Leif Bäck 20.000

Hundens luktsinne som ett hjälpmedel i diagnostiken av cancer i huvud- och halsregionen samt urinvägsinfektioner hos barn.

Docent Nils Bäck 14.000

Endosomal trafikering av sekretionsgranulamembran i neuroendokrina celler.

Prof. Tom Böhling 20.000

Virus och cancer. Merkel cells carcinom som modell.

Prof. Olli Carpén 20.000

Cytoskelettreglerande proteiners bidrag till maligna glioms infiltration och användbarhet som biomarkörer.

Prof. Jesper Ekelund 11.500

Ångeststörningarnas neurobiologiska mekanismer.

Docent Agneta Ekstrand 8.100

Överlevnad hos patienter med kronisk njursvikt: en jämförelse mellan aktiv och konservativ vård.

Prof. Vineta Fellman 35.000

Alternativt oxidas och genterapi för att återställa andningskedjans funktion vid komplex III brist – translationella studier av GRACILE syndromet.

Docent Patrik Finne 5.400

Terminal njursvikt och mortalitet bland finländska typ 2-diabetiker – en nationell befolkningsbaserad studie.

Docent Daniel Gordin 6.500

Effekten av baroreflexaktiveringsterapi på blodtrycket och det sympatiska nervsystemets funktion hos patienter med vårdresistent hypertension (The Nordic BAT Study).

Prof. Caj Haglund 40.000

Utvecklande av nya cancermarkörer och evaluering av kliniska användbarheten.

Prof. Klaus Hedman 20.000

Människans nyligen funna DNA-virus: Diagnostik och klinisk betydelse.

MD Ville Holmberg 9.800

HIV-patienternas tuberkulosinfektioner i Finland.

Docent Christer Hublin 8.400

Utveckling av sömnlängden under livsloppet

Prof. Eija Kalso 20.000

Opioidtolerans och hyperalgesi: betydelsen av glia och av opioidernas farmakokinetik.

Prof. Jorma Keski-Oja 20.000

Netrinernas roll i glioblastoma cellproliferation och invasion.

Docent Sari Kiuru-Enari 18.500

Ärftlig gelsolinamyloidosis: från patient via patomekanismer till behandling.

Prof. Mikael Knip 25.000

Betydelsen av den humana mikrobfloran vid uppkomsten av immunmedierade sjukdomar hos barn.

Docent Heikki Koistinen **30.000**

Molekylära mekanismer i primära humana muskelceller som leder till insulinresistens och utsätter för typ 2-diabetes.

Docent Pauliina Kronqvist **10.000**

Cellcykelreglerande sekurin som prognostisk faktor vid trippelnegativ bröstcancer.

Prof. Marjatta Leirisalo-Repo **25.000**

Etiologi, patogenes, behandling, prognos och prognostiska faktorer vid inflammatoriska ledsjukdomar.

Prof. Ilmo Leivo 14.500

Nya diagnostiska och prognostiska biomarkörer vid huvud- och halscancer.

MD Nina Linder 8.500

Karaktäriseringen av tumörens immunologiska mikromiljö.

Prof. Dan Lindholm 15.000

Rollen av p75 neurotrofin receptorn (p75NTR) för reglering av lipidmetabolismen och för aktiveringen av SREBP signaleringen vid metaboliska sjukdomar.

Prof. Johan Lundin 14.000

Morfologisk och molekylär analys av tumörer med hjälp av datorseende.

Docent Kaj Metsärinne 20.000

Kronisk artärsjukdom, livskvalitet och mortalitet hos patienter med svår njursvikt.

Docent Kjell Nikus 18.500

Utvärdering av nya EKG-riskmarkörer.

Docent Dan Nordström 23.000

En nordisk, randomiserad, multicenter, enkelblindad fas fyra studie för patienter med reumatoid artrit (RA) med fyra behandlingskombinationer samt två nedtrappningsalternativ "NORD-STAR studien".

Docent Anders Paetau 15.000

Demensens fenotyp & genotyp vid hög ålder – substrat för demens.

Prof. Pertti Panula 20.000

Samverkan av histamin H3 receptorn med dopaminsystemet.

Prof. Annamari Ranki 25.000

Utveckling av kurativ behandling för APECED.

Docent Camilla Schalin-Jäntti 16.000

Endokrina tumörsjukdomar – klinik, prognos och patogenes.

Prof. André Sourander 11.000

Kraftfamiljer i Finland – studien. Tidigt, familjecentrerat ingripande i och förebyggande av barns mentala problem.

Docent Tarja Stenberg 10.000

Effekter av begränsad sömn på metabolism och immunfunktioner hos människa.

Docent Ilkka Tikkanen 20.000

Hemoxygenas-1 vid reparation av hjärtskada och som prognostisk markör hos patienter med hjärtstillestånd.

Prof. Bjarne Udd 26.000

Multisystem proteinopathy (MSP) – molekylärbiologisk relevans för vakuolära myopatier.

Prof. Ulf-Håkan Stenman 24.000

Prognostiska och diagnostiska metoder för prostatacancer.

Docent Carina Wallgren-Pettersson 25.000

Nemalinmyopati och liknande sjukdomar: molekylärgenetik, diagnostiska metoder, patogenetiska mekanismer, potentiell behandling och eventuellt samband med en bindvävssjukdom.

SUMMA 764 700

DOKTORANDSTIPENDIER

**Prof. Vineta Fellman/
MSc Jayasimman Rajendran 23.000**

Alternativt oxidas och genterapi för att återställa andningskedjans funktion vid komplex III brist – experimentella studier.

**Prof. Carl G. Gahmberg/
FM Esa Mikkola 17.300**

Reglering av $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ genom specifik tyrosinfosforylering.

**Prof. Caj Haglund/
ML Heini Nieminen 11.500**

Molekylära markörer i IPMN.

**Prof. Oskari Heikinheimo/
ML Frida Gyllenberg 17.300**

Långverkande preventionsmetoder vid primär- och sekundärprevention av oönskade graviditeter. Vem väljer en långverkande metod och till vem borde samhället erbjuda dessa kostnadsfritt?

**Docent Eero Kajantie/ML
Johan Björkqvist 5.100**

Sleep and chronotype as determinants of mental and cardiovascular health among adults born preterm.

**Prof. Jorma Keski-Oja/
FM Yizhou Hu 11.500**

Netrin-4:s roll i glioblastoma cellproliferation och invasion.

**Prof. Jorma Keski-Oja/
FM Irene Ylivinkka 11.500**

Netrin-1:s roll i glioblastoma progression.

**Docent Tuomas Klockars/
ML Eeva Castrén 11.500**

Medfödda infantila hemangiom och venösa missbildningar hos barn i Finland: ärftlighet, riskfaktorer och behandling.

**Docent Hannele Laivuori/
ML Katja Murtoniemi 23.000**

Företseende och förebyggande av preeklampsi.

**Docent Nina Lindfors/
ML Gustav Strömberg 3.400**

Karakterisering av membran inducerad av bioaktivt glas-implantat för vården av kritiska bendefekter.

**Docent Nina Lindfors/
ML Robert Björkenheim 3.400**

Karakterisering av ett nytt bioaktivt glas-implantat för vården av kritiska bendefekter.

**Prof. Dan Lindholm/
MSc Dan Duc Pham 23.000**

Rollen av p75 neurotrofin receptorn (p75NTR) för reglering av lipidmetabolismen och för aktiveringen av SREBP signaleringen vid metaboliska sjukdomar.

**Docent Kaj Metsärinne/
ML Louise Aaltonen 7.700**

CKD-MBD (kronisk njursvikt-metabolisk bensjukdom); utvecklandet av diagnostiken med 18-F-PET-TT i jämförelse med benbiopsi i olika patientgrupper.

**Docent Yrjänä Nietosvaara/
ML Petra Grahn 7.700**

Obstetrisk plexus brachialis skada.

**Prof. Annamari Ranki/
MK Elina Eränkö 4.500**

Karakterisering av det perifer immunsvaret i de svåra, ärftliga sjukdomarna APECED och Netherton syndrom.

**Docent Taisto Sarkola/
ML Johnny Sundholm 23.000**

Tillämpning av mycket hög-resolutions-ultraljud i diagnostiken av tinningartärens jättecellsarterit.

**Docent Markus Skrifvars/
ML Pekka Jakkula 11.500**

Kontroll av syre, koldioxid och blodtryck efter hjärt-återupplivning – COMA-CARE studien.

**Prof. Ulf-Håkan Stenman/
ML Kien Dang 11.500**

Högekänslig mätning av uttryckta KRAS och BRAF mutationer för diagnostik av kolorektalcancer.

**Prof. Bjarne Udd/
MSc Mridul Johari 23.000**

Sporadisk inklusionskroppsmysit (s-IBM) – utredning av molekylär patogenes.

**Docent Carina Wallgren-Pettersson/
FM Jenni Laitila 23 000**

Nemalinmyopatis molekylärgenetik och patogenetiska mekanismer.

FORSKNING UTOMLANDS

**Docent Markus Skrifvars
20.000**

Utvecklandet av nya vårdmetoder för patienter med anoxisk och traumatisk hjärnskada.

MD Roope Tikkanen 20.000

Betydelsen av serotoninreceptor 2B i neuronkommunikation, psykiatriska störningar och våldsamt beteende.

SUMMA 40 000

SUMMA 273 400