

Finska Läkaresällskapets Handlingar

Årg 178 Nr 2, 2018

Tema: Infektioner

Specialredaktör: Asko Järvinen

Asko Järvinen: Ledare	2
Velma Aho och Petri Auvinen: Mikrobiomforskning och sjukdomsassociationer	4
Mikael Skurnik: Fagterapi	10
Jari Jalava och Laura Lindholm: Molekylär diagnostik av epidemier	18
Annamari Heikinheimo och Asko Järvinen: Antibiotikaresistens ur One Health-perspektiv – Hur antibiotikaanvändning hos djur inverkar på människors hälsa	24
Sakari Jokiranta: Molekylär diagnostik av diarrésjukdomar	31
Julia Rask och Jukka Hytönen: Borrelia – fakta och fiktion?	39
Jaana Syrjänen och Matti Karppelin: Vad nytt om rosfeber?	46
Erik Forsblom och Asko Järvinen: <i>Staphylococcus aureus</i> bakteriemi – en av de mest allvarliga och allt oftare förekommande blododlingspositiva infektionerna	52
Marjaana Pitkäpaasi, Jaana-Marija Lehtinen och Mari Kanerva: Infektioner vid hälsocentralsjukhus inom HUS	60
Ville Holmberg: Infektioner och hälsoproblem hos asylsökande, flyktingar och papperslösa	68
Essi Korhonen och Olli Vapalahti: Hjärnskador hos fostret till följd av myggbett – en kort historik över zikaviruset	73
Mika Salminen: Hur förbereder vi oss för infektionshot?	79
Mardy Lindqvist: Intervju med Henrik Riska	86
Disputationer	90
In memoriam	92



Redaktion

Huvudredaktör

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

Redaktörer

Camilla Böckelman,
David Gyllenberg, Lena Hafrén,
Minna Kylmä, Patrik Schroeder
och Tom Wiklund

Språkgranskare

Margareta Gustafsson
Tfn 040 584 8634

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

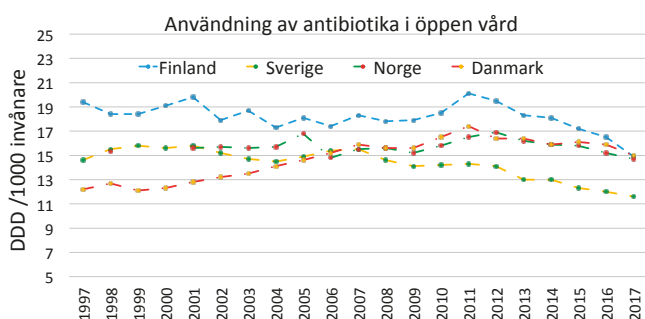
ISSN 0015-2501 (tryckt)
ISSN 2242-4318 (webbsida)
Utgiv av Finska Läkaresällskapet
Oy Nord Print Ab, Helsingfors 2018

Ett understöd för översättningsarbetet
har erhållits från Delegationen för den
svenska litteraturens främjande/Svenska
litteratursällskapet i Finland

Är vi nordbor?

De övriga nordiska länderna är den naturliga referensen för vår sjukvård. Finansieringen av sjukvården sker huvudsakligen via skatteintäkter och vi är eniga om livets och samhällets värderingar. Vidare hör vi till de länder som har minst antibiotikaresistens i världen. Nyligen publicerade data bekräftar att samtliga nordiska länder hör till de länder i Europa som har den lägsta bördan av resistent bakterier och följaktligen det lägsta dödstalet relaterat till antibiotikaresistens (1). Gemensamma riktlinjer för antibiotikaanvändning torde vara en naturlig förklaring till låg resistens, men skillnaderna i antibiotikabruket mellan de nordiska länderna har, överraskande nog, varit markanta. I Finland har vi länge använt mer antibiotika än i de övriga nordiska länderna, nästan lika mycket som i Europa i genomsnitt (2). Under de tre senaste åren har vi ”flyttat västerut” och närmat oss de övriga nordiska länderna, vilket kanske inte alltid har kommit fram i den allmänna politiska diskussionen. Användningen av antibiotika i Finland har sjunkit klart i den öppna vården och ligger nu praktiskt taget på samma nivå som i Danmark eller Norge (Figur 1). Sverige har, tack vare målmedvetna kampanjer, lyckats minska sin antibiotikakonsumtion med en tredjedel.

Av samtliga antibiotika ges endast cirka 13 procent på sjukhus. I Finland är denna användning klart större än i de övriga nordiska länderna (Figur 2).

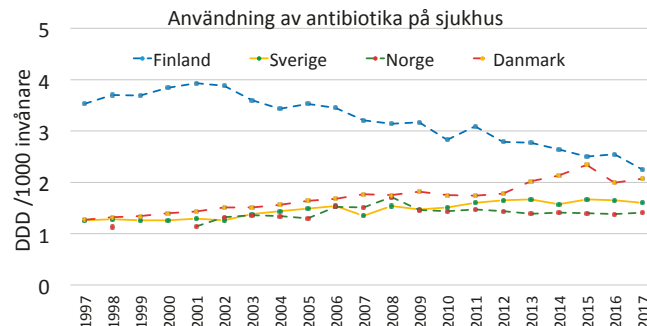


Figur 1. Användning av antibiotika i öppen vård i de nordiska länderna 1997–2017 som specificerade dagsdoser per 1 000 invånare (defined daily doses = DDD) enligt statistik från EU:s smittskyddsmyndighet (ECDC).

Trenden hos oss tyder dock på en minskning av sjukhusrelaterat antibiotikabruk. Detta antas bero på en reell sänkning av antibiotikabruket, även om det skett minskningar i till exempel användningen av urinvägsdesinficerande medel (såsom metenamin) som också ingår i statistiken för totalt antibiotikabruk. Detta ger hopp om att även sjukhusläkare i Finland gradvis anammar en nordisk praxis för antibiotikabruk.

Trots att vi närmar oss de övriga nordiska länderna kvantitativt sett är de kvalitativa skillnaderna i antibiotikabruk markanta mellan oss finländare och övriga skandinaver. I Danmark och Sverige är två tredjedelar respektive hälften av allt antibiotikabruk i öppenvården penicillinbaserat (smalspektrigt) medan det i Finland och Norge endast är cirka en tredjedel. Även på sjukhus i de övriga nordiska länderna är minst hälften av antibiotikadoserna penicillinbaserade medan motsvarande andel hos oss är under en tredjedel. Detta syns även i behandlingsrekommendationerna.

I de övriga nordiska länderna påbörjas behandlingen av en allmäninfektion med oklart fokus vanligtvis med ett stafylokockpenicillin i kombination med en aminoglykosid. Hos oss är ”husets vin” för en patient med feber och förhöjt CRP på sjukhusjouren intravenös cefuroxim, vilket fortfarande är effektivt mot de mest sannolika patoge-



Figur 2. Användning av antibiotika på sjukhus i de nordiska länderna 1997–2017 som specificerade dagsdoser per 1 000 invånare (defined daily doses = DDD) enligt statistik från EU:s smittskyddsmyndighet (ECDC).

nerna bakom svåra allmäninfektioner hos tidigare friska personer. Mot denna bakgrund är valet av cefuroxim lätt att stödja, men huruvida empiriskt cefuroxim leder till bättre behandlingsresultat vet vi inte. Vi använder också klart mera cefalosporiner i öppenvården än de övriga nordiska länderna. Måhända våra nordiska grannar har rätt i att vi lider av en sorts gruppsykos som heter cefalosporinos?

Ett annat finländskt särdrag har varit den stora användningen av metenaminhippurat för att förebygga urinvägsinfektioner. Metenamin torde inte direkt öka antibiotikaresistensen även om substansen räknats in i statistiken. Kring millennieskiftet bestod cirka 20 procent av alla registrerade antibiotikadoser hos oss av metenamin, och andelen är fortfarande 7 procent. I fjol användes metenamin lika mycket i Sverige som hos oss. Den minskade metenaminanvändningen är en av förklaringarna till den minskade totala antibiotikakonsumtionen i Finland och den står för en ännu större del av den sjukhusrelaterade minskningen. Denna minskning har mestadels skett i långvården eller på avdelningar som tar hand om äldre människor. Troligtvis förklaras minskningen av att allt fler avdelningar administrativt sett flyttats över till den sociala sektorn. Här tycks normmännen gå i motsatt riktning och de har under de senaste åren i växande omfattning satt sina far- och morföräldrar på metenamin. Användningen av metenamin i Norge är numera mer än tre gånger så stor som i Finland eller i Sverige. Statistiken ger inget svar på varför åldringarna i Danmark klarar sig praktiskt taget helt utan metenamin? Kanske de ser till att ha rikligt urinflöde med hjälp av öl eftersom hela 27 procent av danska män över 65 år har alkoholproblem, enligt Copenhagen Post (11.4.2016). Varför väljer jag att diskutera metenamin? Först och främst visar det att vi behöver mer kunskap för att tolka statistiken. Vidare visar det att förändringar i användningen av läkemedel kan ske snabbt.

Statistiken säger inte hur vården är organiserad och avslöjar inte heller skillnader i vårdprocessen. Vi jämförde vården av komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner i en populationsbaserad studie i Helsingfors och Göteborg under fyra års tid. Båda har samma befolkningsunderlag och lika låg frekvens av resistenta mikrober. Patienter tas hand om av universitetskliniker på båda ställena. Utgångsläget för likartad behandling borde vara självklart. I Helsingfors vårdades patienter i genomsnitt hälften längre på sjukhus och den totala antibiotikabehandlingen var nästan tre gånger så lång som i

Göteborg (3). I Helsingfors fick nästan alla patienter bredspektrig antibiotika, riktat huvudsakligen mot gramnegativa bakterier, medan endast hälften av patienterna i Göteborg fick motsvarande bredspektriga preparat. Utgående från mikrobiologiska odlingar hade endast ett fåtal krävt så bredspektrig behandling. I Helsingfors byttes antibiotikasort oftare och också fortare. Små skillnader i patientmaterialet kunde inte förklara de stora skillnaderna i behandlingen. Förklaringen återfanns i hur vården var organiserad. I Helsingfors flyttades över hälften av patienterna mellan olika avdelningar, medan 85 procent av patienterna i Göteborg vårdades på samma avdelning – närmast en infektions- eller internmedicinsk avdelning. Varje flytt till en annan avdelning medförde förändringar i antibiotikabehandlingen. Vidare konsulterades kirurg oftare som på begäran åtminstone skar ett titthål, vilket förlängde sjukhusvården ytterligare. I Göteborg var infektionsläkaren huvudansvarig för vården. Tyvärr rådde motsatt läge i Helsingfors – till och med konsultation av infektionsläkare skedde beklagligt sällan. I Helsingfors var däremot alla avdelningar och specialiteter ytterst nöjda. Alla hade korta vårdperioder och fick inkomster och deras verksamhet såg effektiv ut i den egna statistiken – som på beställning av betalarna eller politikerna.

Det första exemplet visar att vi närmar oss nordborna kvantitativt sett vad gäller användning av antibiotika och det ger hopp för framtidens behandlingsmöjligheter. Visserligen ligger vi fortfarande långt från antibiotikabruket i Sverige eller Nederländerna och kvalitativt sett förefaller vi att ligga utanför ramen i ett nordiskt sammanhang. Kanske vi borde ta till den naturliga jämförelsen med de övriga nordiska länderna oftare – i synnerhet nu när vi håller på att omorganisera hälso- och sjukvården totalt. Siktet borde vara inställt på att behandla hela patienten i stället för att ägna sig åt poängjakt för enskilda vårdenheter.

Asko Järvinen

Referenser

- 1) Cassini A, Diaz Högberg L, Plachouras D, Quattrocchi A et al.. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Inf Dis* 2018, epub Nov 5.
- 2) <https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption>
- 3) Jääskeläinen IH, Hagberg L, Schyman T, Järvinen A. A potential benefit from infectious disease specialist and stationary ward in rational antibiotic therapy of complicated skin and skin structure infections. *Infectious Diseases* 2018;2:107–116.

Mikrobiomforskning och sjukdomsassociationer

VELMA AHO OCH PETRI AUVINEN

Människokroppen består förutom av våra egna celler också av en enorm mängd bakterier, arkéer, mikroskopiska eukaryoter och virus, som alla har anpassat sig till att leva i olika delar av kroppen. Moderna metoder som grundar sig på sekvensering av nukleinsyror erbjuder nya och allt bättre sätt att undersöka dessa våra mikroskopiska livspartners mycket detaljerat. Detta öppnar nya perspektiv på sambandet mellan mikrober och sjukdomar: vid sidan av enskilda patogena bakterier kan vi också klarlägga om en obalans i hela mikrofloran kan medverka till uppkomsten av vissa sjukdomar eller rentav vara deras huvudsakliga etiologi. I denna artikel beskriver vi de senaste rönen från forskning som kartlägger mikroberna i olika kroppsdelar, såsom tarmen, huden och munnen, samt deras samband med sjukdomar.

Människans mikrobiom och hur det tolkas

Det har funnits liv på jorden i mer än tre miljarder år. De nu levande organismerna anses bilda tre huvudgrupper: bakterier, arkéer och eukaryoter. Förutom dem bor vi ihop med ett stort antal fager och virus som saknar egen metabolism men som kan föröka sig i levande celler ur alla huvudgrupperna. De allra största virusen har också egna parasitvirus. För närvarande undersöks möjligheten att det skulle finnas bara två huvudgrupper, eftersom man med metagenomikmetoder har upptäckt arkéer med gensekvenser som kodar för flera proteiner som liknar proteinerna hos eukaryoter. Dessa resultat kan tolkas så att vi när allt kommer omkring härstammar från arkéerna.

Samlevnaden mellan nutidsmänniskan och mikroberna har fortgått lika länge som vi har existerat som art. Människokroppen består av cirka 10^{13} – 10^{14} celler. Dessutom finns i vår kropp ett oräkneligt antal celler av mikrobiellt ursprung som representerar alla huvudgrupperna. Tidigare uppskattades det att förhållandet mellan celler från *Homo sapiens* och övriga celler är 1/10, men enligt en färsk uppskattning är förhållandet cirka 1/1 (1). Det väsentliga är inte det exakta förhållandet, utan framför allt hur detta vårt ”andra genom” som består av mikrobgener inverkar på vårt välbefinnande och på uppkomsten av sjukdomar.

Det är uppenbart att vi inte klarar oss utan dessa våra små partner, som tillsammans med oss bildar den superorganism vi kallar människan. I vårt tarmsystem bor kroppens största mikroflora, bedömt enligt antal och diversitet. Dess roll vid matspjälkningen och som producent av många substanser är livsviktig redan för vår basalmetabolism. Allt som allt spelar mikroberna en ytterst viktig roll för att omvandla jordklotets oorganiska material till material som lämpar sig för eukaryoter. Bakteriernas och arkéernas artmångfald är enorm jämfört med eukaryoternas. Eftersom de är mycket små är det svårt för oss att skilja dem från varandra. Detta har gjort att forskningen har framskridit långsamt och att den mera har inriktats på objekt som är lättare att observera. Det är mycket enklare att skilja en zebra från en talgoxe än att skilja vilken bakterie som helst från en arké. Ursprungligen har mik-

SKRIBENTERNA

Velma Aho är doktorand vid Helsingfors universitets biomedicinska doktorsprogram (DPBM). Hon arbetar på sin avhandling om Parkinsons sjukdom och människans mikrobiom vid Institutet för bioteknik.

Petri Auvinen, FD, är forskningschef vid Institutet för bioteknik vid Helsingfors universitet. Hans forskningsområde är genomik och genernas funktion.

robiomen mest undersökts i den omgivande miljön, och först nyligen när teknikerna har utvecklats har det blivit möjligt att också granska människans mikrobiom med stora mängder prover.

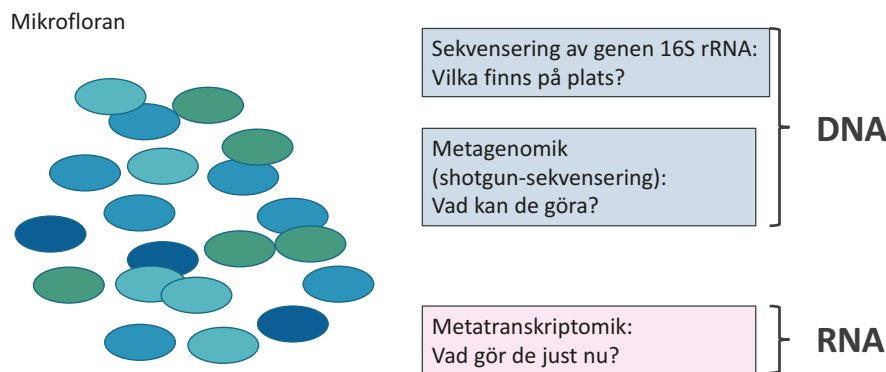
Med moderna NGS-metoder (Next Generation Sequencing) (2) har det varit möjligt att noggrant kartlägga vem som egentligen bor i vår kropp. För att observera hela den omfattande mikrobiomdiversiteten krävs det tio- eller hundratusentals DNA-sekvenser. Den för närvarande mest använda metoden grundar sig på vissa markörgener, av vilka de vanligaste är konserverade sekvenser i den gen som kodar för subenheten 16S i ribosomerna hos bakterier och arkéer (Figur 1). Man talar ofta bara om "16S-sekvensering", trots att denna term tekniskt sett är inexakt. Dessa sekvenser är tillräckligt likartade också hos mycket olika mikrober så att PCR-kopiering av dem är möjlig med samma startsekvenser. Sekvensernas variabla delar innehåller information som möjliggör differentiering av olika mikrobsläkten eller till och med av hela arter. Utgående från sekvenserna bildar man vanligen kalkylmässiga artliknande enheter (Operational Taxonomic Unit, OTU), som vid analyser används för att motsvara

arter. Denna metod säger ingenting om vilka gener som finns i mikrobernas genom, utan endast vilka mikrober som utgör provets artspektrum.

Om man vill kartlägga alla gener som finns i ett mikrobiom använder man metagenomik, där allt DNA i provet sekvenseras (3). Det är mycket dyrare och analysen av den enorma mängd data som metoden producerar är betydligt svårare, men metoden gör det möjligt att granska mikrobiomets aktivitet mycket detaljerat. Om man också vill klarlägga vilka genprodukter mikrobiomet framställer måste man sekvensera dess RNA. Denna approach kallas metatranskriptomik. Analys av genen 16S rRNA svarar på frågan vilka som är på plats, metagenomiken säger vad de kan producera och RNA-sekvenseringen visar vilka gener som för tillfället är aktiva. De klart mest använda är 16S-analyserna och de minst använda är RNA-analyserna, som begränsas både av kostnaderna och av provernas kvalitet och antal.

Mikrobiomet vid hälsa och sjukdom

Tack vare många omfattande studier, bland annat det banbrytande projektet Human Mi-



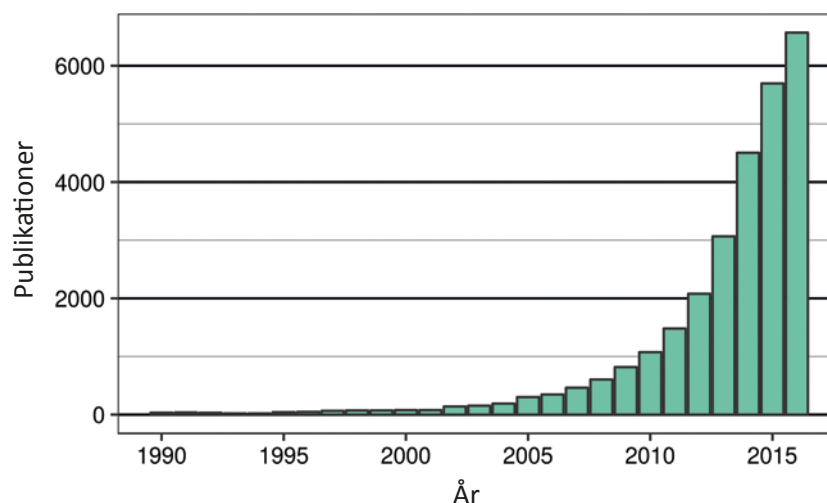
Figur 1.

Metoder för att undersöka människans mikrobiom som grundar sig på sekvensering av nukleinsyror.

Sekvensering av genen 16S rRNA: Identifiering av mikrofloras medlemmar och undersökning av deras relativa antal med användning av gensekvenser som kodar för ribosomens mindre subenhet. Ger en bild av mikrofloras uppbyggnad, men är inte tillräckligt exakt för till exempel artbestämning.

Metagenomik: Genom att sekvensera mikrofloras DNA med shotgun-approach, det vill säga utan att välja någon särskild målgen, kan man klargöra vilka gener som förekommer i floran och får på så sätt en heltäckande bild av mikrobernas metabola potential. Genom att sammanställa genomen för mikrober som är väl representerade i floran blir det också möjligt att noggrant identifiera ifrågavarande art eller stam.

Metatranskriptomik: Genom att sekvensera RNA som isolerats från mikrofloran kan man klarlägga vilka gener som för tillfället är aktiva.



Figur 2. Antalet publikationer som behandlar människans mikrobiom årligen (1990-2016). Antalen består av sammanräknade resultat av databassökningar från PubMed med sökorden "human microbiome" och "human microbiota", där sökresultaten dessutom har begränsats till arten "Human".

crobiome Project (4), har människokroppens mikrobiom redan kartlagts nog så heltäckande (Figur 2). De nya molekylära metoderna erbjuder också en bättre bild än tidigare av hur kroppens olika mikrobiom förändras under olika förhållanden och vid sjukdom (5). Många än så länge dåligt förstådda sjukdomar kan eventuellt förklaras av en onormal sammansättning i hela mikrobiomet snarare än av en enskild patogen mikroob.

Tarmkanalen

Det bäst kartlagda mikrobiomet i människokroppen är tarmkanalens mikrobiom, som oftast undersöks med avföringsprover. Faktorer som inverkar på tarmmikrobiomet har undersökts mycket, och det verkar vara så att mikrobiomet formas mera av miljöfaktorer, som kost och levnadsvanor, än av ärftliga faktorer (6). Ett ämne som har väckt livlig diskussion är om tarmmikrobiomen kan indelas i vissa klasser eller enterotyper. Enligt senaste konsensus finns flera alternativa friska och stabila mikrobiom, men de bildar snarare ett flytande kontinuum än en klassificering med skarpa gränser (7). Mikrobiom som väsentligt avviker från dessa kan tyda på ohälsa. En sådan avvikelse kallas dysbios, oberoende av om den förekommer i tarmen eller någon annanstans i kroppen.

De första undersökningarna om tarmmikrober och sjukdom koncentrerade sig självfallet på sjukdomar i matspjälkningsorganen.

Det bästa exemplet på tarmmikrobiomets betydelse som sjukdomsorsak och på manipulation av mikrobiomet som behandlingsmetod är diarré orsakad av bakterien *Clostridium difficile*: för närvarande är fekal transplantation från en frisk individ den bästa behandlingen för den recidiverande sjukdomsformen (8, 9). Av andra sjukdomar som har sammankopplats med mikrober kan man nämna irriterbar tarm (IBS, Irritable Bowel Syndrome) och inflammatoriska tarmsjukdomar (IBD, Inflammatory Bowel Disease). IBS är ett varierande syndrom som utvecklas på olika sätt hos olika individer, men talrika studier har visat att patienternas tarmmikrober avviker från kontrollpersonernas (10). Det faktum att inflammationer i matspjälkningskanalen, användning av antibiotika och överväxt av bakterier i tunntarmen (small intestinal bacterial overgrowth, SIBO) ökar sjukdomsriskerna talar för inverkan av mikrober, likaså forskningsresultat som visar att läkemedel som påverkar mikrobiomet, såsom prebiotika, probiotika och symbiotika samt vissa antibiotika, kan lindra symtomen (10). Mikrobfloren hos IBD-patienter har ofta mindre diversitet, och den utarmning av mikrobfloren som urbaniseringen fört med sig har föreslagits vara en orsak till att dessa sjukdomar har blivit vanligare (11).

Det är inte särskilt överraskande att det finns ett samband mellan sjukdomar i tarmen och de mikrober som bor där. Däremot är

den så kallade tarm-hjärnaxeln (gut-brain axis), det vill säga samspelet mellan tarmmikroberna och hjärnan, kanske mindre känd (12). Mekanismen för detta samspel är bland annat människans immunsystem samt molekyler som mikroberna producerar, såsom transmittorsubstanter och kortkedjade fettsyror. Musexperiment har visat att mikrober kan ha en central betydelse till och med för hjärnans normala utveckling: hjärnan hos möss som har vuxit upp helt utan mikrober uppvisar många avvikelser jämfört med normala möss (12). Förändringar i tarmmikrobiomet har observerats också i samband med flera neurologiska sjukdomar, bland annat autism, schizofreni, Alzheimers sjukdom och Parkinsons sjukdom.

Vi har själva undersökt Parkinsons sjukdom, eftersom patienter med den sjukdomen har tarmsymtom långt innan de typiska motoriska symtomen uppträder. Dessutom förekommer också icke-motoriska symtom, såsom nedsatt luktsinne. Orsaken till idiopatisk Parkinsons sjukdom är ännu inte klarlagd, men både ärftliga faktorer och miljöfaktorer har visats inverka på uppkomsten. Redan en längre tid har det misstänkts att också mikrober inverkar på sjukdomsprocessen (13). Därför ville vi undersöka om det finns skillnader mellan parkinsonpatienter och kontrollpersoner med avseende på bakteriesammansättningen i tarmen, munnen eller näsan (14, 15). Vi hittade skillnader i munnen och tarmen, och den mest centrala skillnaden var att bakterier av stammen *Prevotellaceae* var sällsynta i patienternas tarm jämfört med kontroller. Dessutom sågs skillnader mellan patienterna beroende på om de hade IBS-liknande tarmsymtom eller inte (16). Efter vår första publikation har avvikelser i patienters tarmmikrobiom konstaterats i flera andra studier ute i världen (17). Detta innebär dock ännu inte att skillnaderna har samband med sjukdomens uppkomst och utveckling, utan den eventuella kausaliteten är nästa stora fråga som de grupper som forskar kring sambandet mellan Parkinsons sjukdom och mikrobiomet försöker finna svar på.

Huden

En annan mikroflora som har varit föremål för livlig forskning finns på vår hud (18). Sett ur mikrobens synvinkel är huden inte ett enhetligt område utan en samling olika miljöer, och bakteriesammansättningen varierar beroende på om man betraktar ett torrt, fuktigt eller oljigt hudområde. Samma variation har

inte konstaterats beträffande svampar: hos en frisk person är släktet *Malassezia* vanligast på alla hudområden förutom på fötterna. Förändringar i hudmikrobiomet har undersökts bland annat i samband med olika hudinfektioner, psoriasis, acne (19) samt allergi och atopi (20–22).

När vi utredde inverkan av hudens mikrobiom och miljön på allergi, kunde vi konstatera ett överraskande samband mellan miljön och hudens biodiversitet och allergisymtom. Människor som bor i en omgivning med hög biodiversitet har högre biodiversitet på sin hud; i synnerhet gammaproteobakterier konstaterades ha betydelse (20). Sedan undersökte vi hur vissa bakterier beter sig tillsammans med celler som isolerats från patienter, och hur *Acinetobacter* aktiverar immunsystemet i en musmodell (21). Senare fann vi också att ryska barn och ungdomar har färre allergier och mer diversifierad mikroflora på sin hud än finländare i samma ålder (22). Utifrån dessa studier kan vi dra slutsatsen att omgivningens biodiversitet och arten av mikroflora på huden inverkar på en persons allergirisk och på hur de antiinflammatoriska svaren utvecklas.

Andra kroppsdelar

Vår kunskap om människans mikrobiom ökar med accelererande fart. Nya metoder har visat att det kan förekomma mikrober också hos friska människor i många kroppsdelar som tidigare har ansetts vara sterila, bland annat urinblåsan (23) eller gallvätskan (24). Man har också övervägt om blindtarmen kan ha en central betydelse som depå för mikrober som är nödvändiga för tarmen (25). Av allmänt undersökta kroppsdelar kan särskilt munnen, andningsvägarna och genitalierna nämnas.

Liksom huden uppvisar också munnen sinsemellan avvikande livsmiljöer för mikrober, och trots att där förekommer många likadana bakteriesläkten har till exempel tungan, tändernas ytor, gommen och saliven mikroflora som avviker från varandra (26). Förändringar i munnens bakterieflora har konstaterats inte bara vid munsjukdomar, som karies och gingivit, utan också vid systemsjukdomar, exempelvis typ 2-diabetes och hjärtsjukdomar.

Mikroberna i de övre luftvägarna, såsom näsan och svalget, har redan länge varit kända, medan de nedre luftvägarna är exempel på miljöer som före de moderna metoderna uppfattades vara sterila hos friska människor (27). Senare har många studier påvisat bakterier i nedre luftvägarna också hos friska personer. Metoder som grundar sig på sekvensering har

gett noggrannare information om mikrobiomet vid till exempel astma, kronisk obstruktiv lungsjukdom och cystisk fibros.

Mikrobiomet i vagina och cervix är rätt enkelt jämfört med många andra kroppsdelar: det består i typiska fall mest av bakterier som hör till släktet *Lactobacillus* (28). I motsats till exempelvis tarmen, där lägre diversitet ofta är ett tecken på ett sjukligt tillstånd, kan mera mångfasetterade mikrobiom utgöra ett problem i vagina. Bakteriell vaginos är ett av de tydligaste exemplen på hur obalans i kroppens bakterieflora kan leda till sjukdom. Användning av probiotika för att manipulera mikrobiomet i vagina har studerats i någon mån, men än så länge har resultaten varit varierande: också när man kan öka antalet *lactobaciller* ser man inte alltid en klinisk effekt.

Framtidsutsikter

Mikroberna har alltid varit viktiga exempelvis för vår matspjälkning och utvecklingen av vår immunitet, men de närmare detaljerna och mekanismerna har förblivit en gåta. Utvecklingen av metoderna både för laboratorium och för bioinformatik och statistik har gjort det möjligt att skapa och analysera stora material. Inom mikrobiomforskningen finns dock fortfarande problem som delvis är mycket svåra att lösa.

När man vill klarlägga kausaliteten för ett helt mikrobiom och dess inverkan på hälsan, med beaktande av Kochs ursprungliga postulat, är det svårt att entydigt påvisa vad som är orsak och vad som är verkan. Djurförsök är ofta den enda möjligheten, trots att det inte är helt okomplicerat att tillämpa exempelvis musförsök på människor. Mikrobiomet är ett komplext system, och vi vet än så länge bara litet till exempel om hur en individs genotyp inverkar på individens formning. Saken blir ännu mer invecklad av de otaliga yttre faktorer som påverkar mikrobiomet, exempelvis miljö, kost och hygienprodukter, för att bara nämna några.

De genetiska skillnaderna mellan enskilda människor är små jämfört med variationen i deras mikrobiom. Dessutom kan också små skillnader i metoderna, både laboratoriemetoder och beräkningsmetoder, inverka kraftigt på resultaten. Bland annat av dessa orsaker har observationer från mikrobiomforskningen varit dåligt reproducerbara, vilket också i fortsättningen kommer att vara ett problem. Exempelvis har våra observationer om Parkinsons sjukdom i huvudsak reproducerats i några

studier, medan andra studier har visat nog så annorlunda resultat. Alla jämförelser har dock funnit vissa skillnader mellan patienter och kontroller. Bilden klarnar troligen när vi kommer lika långt som med människans genom, där största delen av de existerande genversionerna är kända: när vi känner till det mänskliga mikrobiomets hela variationsspektrum kan vi bättre avgöra betydelsen av enskilda förändringar. En del av observationerna kan reproduceras och från nuvarande korrelationer går utvecklingen mot orsakssamband. Andra observationer kanske visas vara felaktiga: vetenskapens självkorrigering fungerar när man samlar in data tillräckligt länge.

En djupare kunskap om förändringar i mikrobiomet klargör också hur man kan använda manipulering av mikrobiomet som behandlingsmetod. Hittills har bara några få interventionsförsök rapporterats, och de bästa approacherna är föremål för fortlöpande forskning (29). Också detta försvåras av den stora individuella variationen i mikrobiomen och av de otaliga andra faktorer som inverkar. Att beakta allt detta i forskningsuppläggen kan vara svårt. En fråga som väntar på sin lösning är vilka begränsningar som är förknippade med mikrobiombehandlingar. De skiljer sig nämligen väsentligt från traditionella läkemedel som oftast innehåller en enda noggrant utforskad substans. Det finns planer på att använda manipulering av tarmmikrobiomet vid många olika tarmsjukdomar, till exempel genom fekal transplantation. Andra möjliga interventionsställen är vaginas mikrobiom i samband med bakteriell vaginos och urinvägsinfektioner samt transplantation av hudmikrobiom bland annat vid atopiskt eksem, besvärliga hudinfektioner och brännskador (29). I alla dessa exempel är det en central utmaning att välja vad exakt man transplanterar och hur man gör det.

Till sist ska vi inte glömma det grundläggande fenomenet att evolutionen av vår kropp sker mycket långsammare än de förändringar i vår miljö som den kulturella evolutionen orsakar och också mycket långsammare än mikrobernas reaktioner på dessa förändringar (30). Mikrobernas korta generationsintervall ger dem god färdighet att klara av förändrade betingelser. Vi utvecklas däremot inte lika snabbt, och våra reaktioner på mikroberna kan vara osynkroniserade. Mikroberna mår bra medan deras värd och tillväxtmedium mår sämre än tidigare. I sin bok *Aurora* behandlar Kim Stanley Robinson problem under en fiktiv lång rymdresa. Ett av dem är

att miljön utvecklas så att den blir olämplig för människor att bo i. Det kan naturligtvis jämföras med den situation som vi har hamnat i på vårt rymdskepp Jordklotet. Det är bara att hoppas att vi i framtiden bättre kommer att förstå betydelsen av vårt andra genom för vår individuella utveckling och vårt välbefinnande samt för vår hälsa och våra sjukdomar.

Velma Aho

velma.aho@helsinki.fi

Petri Auvinen

petri.auvinen@helsinki.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell*. 2016;164:337–340.
2. Auvinen E, Auvinen P. Massiiviparalleelisekvensointi (NGS) mikrobiologian näkökulmasta – ja miten se liittyy Leo Tolstoihin. *Moodi*. 2017;4:27–31.
3. Hultman J, Auvinen P. Metagenomiikka avaa uusia ovia mikrobiologiassa. *Duodecim*. 2010;126:1278–85.
4. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486:207–214.
5. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK et al. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med*. 2018;24:392–400.
6. Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, Kurilshikov A et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature*. 2018;555:210–215.
7. Costea PI, Hildebrand F, Arumugam M, Bäckhed F et al. Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. *Nat Microbiol*. 2018;3:8–16.
8. Jalanka J, Hillamaa A, Satokari R, Mattila E et al. The long-term effects of faecal microbiota transplantation for gastrointestinal symptoms and general health in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:371–379.
9. Ooijsaar RE, van Beurden YH, Terveer EM, Goorhuis A et al. Update of treatment algorithms for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2018;452–462.
10. Stern EK, Brenner DM. Gut microbiota-based therapies for irritable bowel syndrome. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018;9:e134.
11. Zuo T, Kamm MA, Colombel JF, Ng SC. Urbanization and the gut microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018.
12. Dinan TG, Cryan JF. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol*. 2017;595:489–503.
13. Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm (Vienna)*. 2003;110:517–536.
14. Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, Koskinen K et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord*. 2015;30:350–358.
15. Pereira PAB, Aho VTE, Paulin L, Pekkonen E et al. Oral and nasal microbiota in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;38:61–67.
16. Mertsalmi TH, Aho VTE, Pereira PAB, Paulin L et al. More than constipation - bowel symptoms in Parkinson's disease and their connection to gut microbiota. *Eur J Neurol*. 2017;24:1375–83.
17. Scheperjans F. The prodromal microbiome. *Mov Disord*. 2018;33:5–7.
18. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16:143–155.
19. Kelhala HL, Aho VTE, Fyhrquist N, Pereira PAB et al. Isotretinoin and lymecycline treatments modify the skin microbiota in acne. *Exp Dermatol*. 2018;27:30–36.
20. Hanski I, von Hertzen L, Fyhrquist N, Koskinen K et al. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:8334–9.
21. Fyhrquist N, Ruokolainen L, Suomalainen A, Lehtimäki S et al. *Acinetobacter* species in the skin microbiota protect against allergic sensitization and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:1301–9.e11.
22. Ruokolainen L, Paalanen L, Karkman A, Laatikainen T et al. Significant disparities in allergy prevalence and microbiota between the young people in Finnish and Russian Karelia. *Clin Exp Allergy*. 2017;47:665–674.
23. Thomas-White K, Brady M, Wolfe AJ, Mueller ER. The bladder is not sterile: History and current discoveries on the urinary microbiome. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2016;11:18–24.
24. Pereira P, Aho V, Arola J, Boyd S et al. Bile microbiota in primary sclerosing cholangitis: Impact on disease progression and development of biliary dysplasia. *PLoS One*. 2017;12:e0182924.
25. Girard-Madoux MJH, Gomez de Agüero M, Ganai-Vonarburt SC et al. The immunological functions of the Appendix: An example of redundancy? *Semin Immunol*. 2018;36:31–44.
26. Krishnan K, Chen T, Paster BJ. A practical guide to the oral microbiome and its relation to health and disease. *Oral Dis*. 2017;23:276–286.
27. Aho VTE, Pereira PAB, Haahtela T, Pawankar R et al. The microbiome of the human lower airways: a next generation sequencing perspective. *World Allergy Organ J*. 2015;8:23.
28. Anahtar MN, Gootenberg DB, Mitchell CM, Kwon DS. Cervicovaginal microbiota and reproductive health: The virtue of simplicity. *Cell Host Microbe*. 2018;23:159–168.
29. Vargason AM, Anselmo AC. Clinical translation of microbiome-based therapies: Current clinical landscape and preclinical outlook. *Bioeng Transl Med*. 2018;3:124–137.
30. Blaser MJ. The past and future biology of the human microbiome in an age of extinctions. *Cell*. 2018;172:1173–7.

Summary

Research on the human microbiome

In addition to human cells, the human body contains a multitude of microbes thriving in various anatomic locations. Modern, next-generation sequencing-based methods offer methods to explore our microbial co-inhabitants in great detail. This can provide new insight into many diseases, including some that, after decades of research, have remained poorly understood.. In this review, we present some of the key discoveries of recent human microbiome studies.

Fagterapi

MIKAEL SKURNIK

Människosläktet är åter en gång hotat av mikroorganismer. Man läser nästan dagligen nyheter om nya dödliga virus eller superbakterier som sprids med adopterade så kallade rescuehundar. Turistresor till fjärran länder ökar också införseln av multiresistenta bakteriestammar. Man fruktar att vi dras tillbaka till den mörka preantibiotikaeran när de flesta dödsfall var orsakade av bakteriella infektioner som drabbade både unga och gamla. Jag diskuterar nedan ett möjligt försvar mot hotet, nämligen fagterapi, som redan har praktiserats i olika delar av världen i hundra år men aldrig i Finland. Vi måste höja beredskapen också i Finland genom att etablera fagterapi som en åtgärd bland flera andra. Vi måste öka och sprida kunskap om fagterapi både bland allmänheten och bland läkare, och vi måste inom den offentliga hälso- och sjukvården investera i ett fungerande fagterapilaboratorium med välutbildade fagexperter.

SKRIBENTEN

Mikael Skurnik, FD, är professor i bakteriologi vid medicinska fakulteten på Helsingfors universitet. Han har i fyra decennier forskat i genetik och molekylär biologi, särskilt kring bakteriers virulensfaktorer. De senaste tjugo åren har han fokuserat mer och mer på bakteriofager och deras tillämpning som biologiska terapimetoder.

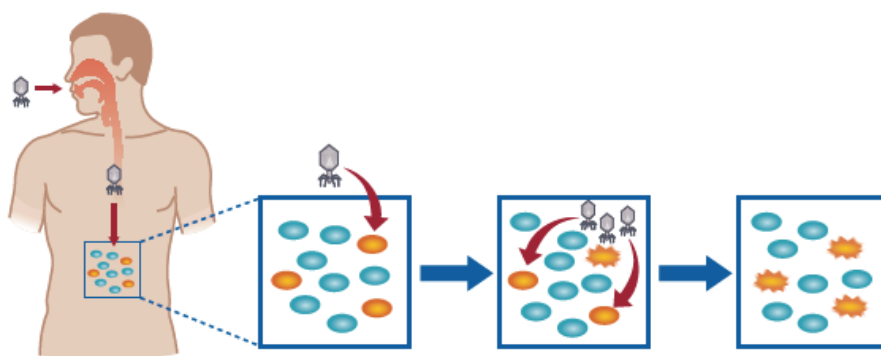
Varför är fagterapi aktuell?

Den tilltagande antibiotikaresistensen innebär ett ständigt växande hot inom sjukvården. De mest pessimistiska prognoserna räknar med att upp till tio miljoner människor årligen kan dö av antibiotikaresistenta infektioner fram till år 2050 (1). Möjligheterna att åtgärda problemet är begränsade: man kan upptäcka nya antibiotika, minska antibiotikaresistensen genom strikt kontrollerad användning av antibiotika eller utveckla helt nya terapimetoder för att bota infektionssjukdomar. Alla dessa metoder kommer säkert att behövas. Vaccinering mot alla patogena bakterier är dock i praktiken orrealistiskt, och skydd mot dem alla kan inte heller nås med vaccinering. Bakteriofagerna som upptäcktes 1917 har redan i hundra år använts för att bota bakterieinfektioner. Fagterapin infördes initialt nästan överallt i världen, men övergavs så småningom i västvärlden efter att penicillin och andra antibiotika upptäcktes.

I Sovjetunionen fortsatte dock fagterapin och den används fortfarande i Ryssland. Intresset för fagterapi har ökat kraftigt överallt i världen, och det gäller inte minst också de europeiska länderna. Phagoburn (<http://www.phagoburn.eu/>) och Phage4Cure (<http://phage4cure.de/en/>) är goda exempel på detta.

Hur tilltar antibiotikaresistensen?

Snart efter att penicillin togs i klinisk användning konstaterade man att bakterier hade utvecklat motståndskraft mot det. Kapplöpningen mellan antibiotika och resistensutvecklingen av bakterier har fortsatt sedan dess. Numera har man utöver mängden antibiotika som används på människor lyft fram mängden antibiotika som används för djur och i djurproduktion. Okritisk antibiotikaanvändning och låg hygien har varit de huvudsakliga faktorerna som spridit resistensutvecklingen. Utöver detta har utsläpp av antibiotika och liknande kemikalier i naturen från läkemedelsfabriker ytterligare utsatt bakteriepopulationer för högt selektionstryck. Bakterierna reagerar med att utveckla olika slags resistensmekanismer mot antibiotika. Antibiotikaresistensgenerna ligger ofta i självspriande genetiska element som effektivt förmedlar horisontell spridning av antibiotikaresistens till antibiotikasensitiva bakterier. Större kontrollerad global användning av antibiotika kan bromsa processen, men nya behandlingsmetoder behövs redan idag för patienter som drabbas av sjukdomar orsakade av resistenta bakterier.



Figur 1. Principen med fagterapi. De orangefärgade cellerna representerar tarmpatogener och de blå normala tarmbakterier. De patogena bakterierna blir selektivt infekterade och dödade av fager. Figuren återges (2) med tillstånd från tidskriften Duodecim.

Principen med fagterapi

Låt oss föreställa oss en situation där en tarmpatogen har orsakat enterit och vi vill bota infektionen med bakteriofager. Då skulle vi ge patienten oralt en lösning innehållande bakteriofager som känner igen och kan infektera den patogena bakteriestammen, och i det närmaste endast den (Figur 1). Inom kort har fagen replikerat sig och producerar hundratals kopior i värd bakterien och dödar den, vilket leder till att värd bakterien faller sönder och att fager därmed frisätts. De frisatta fager hittar nya värd bakterier och infektionsrundan fortsätter så länge patogener finns. Fager kan därför definieras som självkopierande läkemedel och också som målsökande läkemedel eftersom de är mycket specifika för sina värd bakterier.

Fagterapiens historia

Oberoende av varandra upptäckte Frederick Twort år 1915 och Félix d'Hérelle år 1917 bakteriofager som förorsakade hål i bakterieodlingar. d'Hérelle började använda fager terapeutiskt mot infektioner. Tillsammans med Georgi Eliava grundade han i Tbilisi Georgi Eliava Institut för fagterapi. Medan användningen av fagterapi fortsatte i Sovjetunionen minskade den i västvärlden efter upptäckten av antibiotika. Genom fortsatt aktiv användning av fager för att bota infektioner har fagterapi blomstrat i Ryssland och Georgien, och både ryska och georgiska apotek saluför fagterapiprodukter.

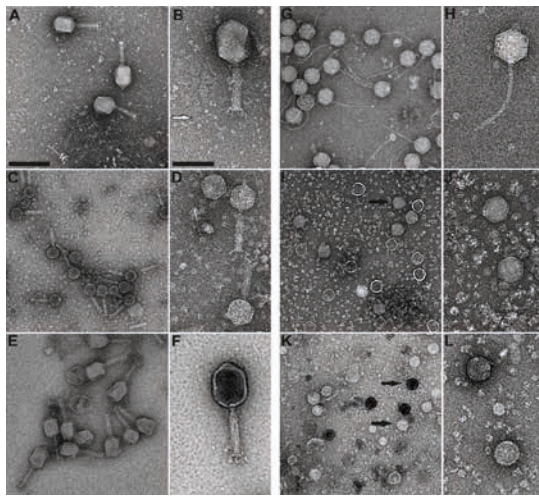
Bakteriofagernas biologi

Benämningen bakteriofag härstammar från grekiskan och betyder bakterieätare. I världen finns det enormt många olika sorter av fager. Lättast ser man fager genom deras aktivitet för att forma hål eller plack i bakterietillväxt på odlingsplattan, det vill säga runda områden inom vilka alla bakterier har dött efter att deras cellväggar är upplösta. Fager finns överallt där också bakterier lever. Man har beräknat att det kan finnas upp till 10^{31} fagpartiklar på jorden.

En viktig egenskap hos fager är deras värdspektrum. Medan antibiotika alltid inverkar även på andra bakterier än på den bakterie som har orsakat en infektion, har fager nästan alltid ett synnerligen begränsat värdspektrum. Detta beror på att fager identifierar sina värd bakterier genom att de binder till en struktur eller receptor på bakterieytan. Dessa receptorer är högst varierande, vilket medför att olika bakterietyper och även olika bakteriestammar av samma bakterieart kan ha sina specifika fager. Fager med brett värdspektrum är mycket ovanliga.

Fager klassificeras på basis av deras morfologiska egenskaper, som kan studeras med elektronmikroskopi. De vanligaste fager har ett huvud och en svans (Figur 2), men alla möjliga andra varianter finns också, till exempel citron-, oval-, snör- eller trådformade.

Arvsmassan består mestadels av dubbelsträngat DNA, men också av enkelsträngat DNA, och även fager med dubbel- och enkel-



Figur 2. Elektronmikroskopbilder av fagtyper med svans. Bilderna A–F visar olika myovirusfager, bilderna G och H visar en siphovirusfag och bilderna I–L visar olika podovirusfager. (EM-bilder av Lotta Happonen).

strängt RNA förekommer. Fager har huvudsakligen två biologiska utvecklingar, nämligen en lytisk och en lysogen (Figur 3). I den lytiska utvecklingen infekterar fager bakterier och går genom en fullständig utvecklingscykel (som normalt tar 30–60 minuter), där slutligen tio- eller hundratals nya fagpartiklar byggs upp i bakteriecellen, som sprängs eller lyseras, och fager frigörs i omgivningen. Sådana fager kallas också virulenta eftersom värd bakterien dör. I ett lysogent levnadssätt injekteras faggenomet i värd bakterien och integrerar genom rekombinering in i värdens genom där det kvarstår i form av en profag. Profagen replikerar tillsammans med värdgenomet och inga nya fagpartiklar produceras. Denna samvaro

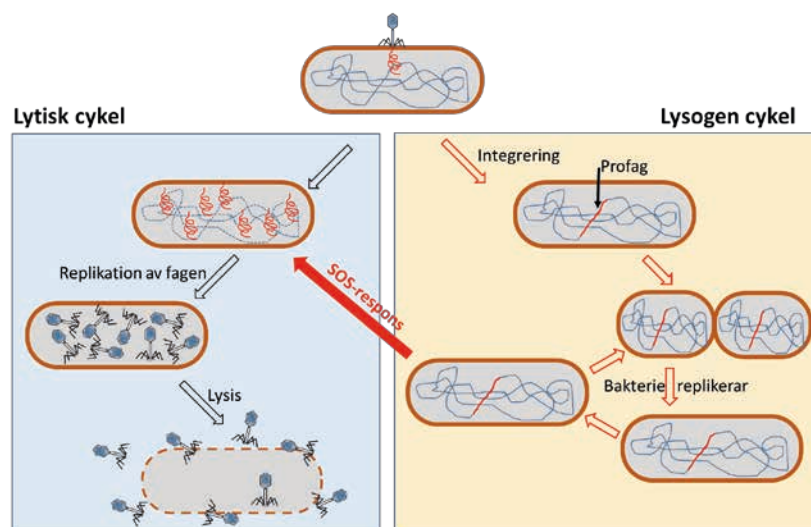
kan fortsätta länge men balansen kan rubbas på grund av något SOS-tillstånd (t.ex. brist på föda, höjd temperatur eller UV-strålning) och faggenomet frisätts genom tvärrekombinering och tar en lytisk riktning, där fagen replikeras och värd bakterien lyseras. Lysogena fager kallas också temperata. Eftersom lysogena fager deltar aktivt i horisontell genöverföring, med möjlighet att sprida både antibiotika-resistens- och toxingener, prefereras lytiska fager i fagterapi.

Bakteriofagerna upprätthåller ekologisk balans och kontrollerar bakteriemängderna i naturen. Faginhållet i sjöar och hav är 10^4 – 10^8 fager/ml och i ytmull cirka 10^8 fager/g. Fager finns också i mängder i människans tarm, genitalier, slemhinnor, hud osv.

Utvecklas fagresistens hos bakterier?

Bakterier kan bli resistenta mot antibiotika och situationen är inte annorlunda med fager. Fagresistenta bakterier kan utvecklas eller selekteras genom olika mekanismer (3):

- eliminering av fagceptorn, till exempel O-polysackaridkedjan hos LPS (lipopolysackarid)
- förändring av fagceptorn, till exempel förändrad aminosyrasekvens i ytmembran-proteiner
- förändring i något protein eller någon struktur hos bakteriens cellulära funktioner som fager utnyttjar för sin reproduktion
- CRISPR/Cas-beroende resistens; ursprungligen utvecklades CRISPR/Cas-systemet hos bakterier särskilt för att motstå fagattacker.



Figur 3. Fagers lytiska och lysogena livscykel.

Även om uppkomsten av fagresistenta varianter inte är ovanlig, är frekvensen låg, bara en per en miljon eller en per hundra miljoner. Denna låga frekvens av resistens utgör knappast något hot mot klinisk användning av fagterapi. Kroppens fungerande immunsystem kan eliminera de få resistenta bakteriemutanter som undviker fagerna. I och med att fagresistenta mutanter dessutom har förlorat någon viktig ytstruktur, är de ofta mindre virulenta. Sannolikheten att en bakteriecell utvecklar samtidig resistens mot två olika typer av fager är minimal, och därför kan man i den utsträckning det är möjligt använda en fagblandning som innehåller två eller flera fager riktade mot samma bakteriestam.

Farmakokinetiska och farmakodynamiska synpunkter

Enligt ryska, polska och georgiska fagterapi-specialister kan fager applicerats i olika former och via olika vägar. Vanligast är faglösningar som kan tas oralt, per rektum eller spridas på sår. Högt renade fager kan injiceras intravenöst eller i bukhålan.

Fagterapins farmakodynamik kompliceras av fagernas förmåga att reproducera sig så fort de infekterat sina värd bakterier. Varje fag/bakteriepar har sitt eget individuella interaktionsmönster. Mer detaljerade kunskaper om vad som händer i kroppen vore till hjälp för att planera effektivare åtgärder. Fagernas förmåga att självamplifiera inne i kroppen tills värd bakterierna har eliminerats försvårar en dynamisk modellering (4).

Fager kan anses säkra

Människan konfronteras med fager dagligen vid olika tillfällen, exempelvis i naturen och i kontakt med vatten eller matvaror. Över 10^8 pfu/g kan förekomma i både färsk och processad matvaror och olika mängder fager intas med de flesta färsk födoämnen. Dessutom bär vi på otaliga endogena fager i alla nischer som innehåller bakterier. Det gäller speciellt tarmen och slemhinnorna. Därför anses fager allmänt vara säkra (5).

Potentiella risker med fagterapi

Den största risken med fagterapin är kanske transduktion, det vill säga potentiell överföring av skadliga gener genom horisontell genöverföring – exempelvis gener för antibiotikaresistens, virulensfaktorer eller bakterie-

toxiner till annars ofarliga koloniserande bakteriestammar (6). Jag anser dock att risken för detta är marginell vid fagterapi, och den kan dessutom undvikas med sekvensanalys.

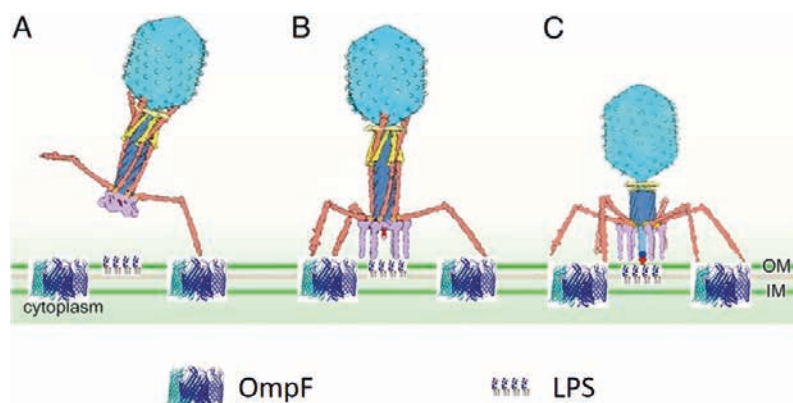
Det är också möjligt att fager eller fagprodukter kan orsaka allergiska reaktioner eller överkänslighetsreaktioner hos en del patienter, även om sådana inte har rapporterats. Om man ger patienten samma fager upprepade gånger börjar immunsystemet producera antikroppar mot fagerna, och de kan möjligen neutralisera fagerna (7). Men detta händer tidigast 5–7 dagar efter första dosen, så även om antikroppar bildas sker det efter uppnått terapivar. Situationen kan vara annorlunda om cirkulerande antifag antikroppar redan finns i patienten. Men även om antikroppar hämmar fager i provrör är det ingen garanti för att detsamma också händer in vivo.

Specifika egenskaper hos fagterapi

En av fagernas viktigaste egenskaper är deras smala värdspektrum som är kopplad till specificiteten hos fagernas förmåga att känna igen värd bakterien. Detta innebär att olika bakteriestammar infekteras selektivt av specifika fager. Därför vore det till fördel att testa känsligheten för fager i de vanliga sjukdomsalstrande bakteriestammarna för att kunna bygga upp ett omfattande fagbibliotek i ett laboratorium för fagterapi. Fagsensitivitet bör dock testas före varje terapeutisk användning.

En fördel med fagterapi är att fagernas funktionsmekanismer avviker från funktionsmekanismerna hos antibiotika. Därför spelar det ingen roll för framgångsrik fagterapi om patientstammen är sensitiv för eller resistent mot antibiotika. Även multiresistenta bakteriestammar är fagsensitiva förutsatt att fagen känner igen stammen. En annan god sida med fager är att de i motsats till antibiotika inte påverkar mikrobiotans bakterieflora. Detta beror på fagernas högt specifika värdreceptorbindande proteiner – svanshår som känner igen sin mål molekyl eller receptor (Figur 4). Ofta sker det genom två olika receptorer som båda måste finnas på bakterien, exempelvis OmpF och LPS, se Figur 4 (8).

Eftersom naturen är en riklig källa för olika slags fager, är det relativt billigt att isolera och karakterisera nya fager som inom några veckor, i bästa fall rentav inom en vecka, kan göras klara för patienten (6).



Figur 4. Fager identifierar värd bakterien med hjälp av receptorbindande proteiner som finns i spetsen av svanshåren. Vi har studerat fagen ϕ R1-RT (8) som etablerar sin första kontakt med ytermembranproteinet OmpF och sitt långa svanshår. När tre av sex hårstrån har bundit sig fixeras fagen på bakterieytan. Genom en transformation i strukturen skjuts de korta svanshåren ut från svansplattan, och de binder till LPS. På det viset är interaktionen mycket specifik. Figuren är modifierad efter (9).

Faktorer att beakta i fagterapi

Utformningen av fagterapi måste anpassas individuellt i varje enskilt fall. Läkaren ska avgöra om fager injiceras intravenöst eller intraperitonealt eller om de doseras oralt beroende på vilken typ av infektion som ska behandlas. Syftet är att optimera målbakteriernas tillgänglighet för fager via vävnader och blodkärl. I en experimentell studie på möss har man visat att fager injicerade i bukhålan kan nå sina värd bakterier i hjärnan, vilket visat att fager även kan passera blodhjärnbarriären (10). Också oralt tagna fager kan efter en kort tid påträffas överallt i kroppen, om också i låga mängder.

En annan fråga är vad som är den optimala mängden fager i en terapidos. De ska vara tillräckligt många för att effektivt nå sina värd bakterier medan överdosering kan vålla problem som förorsakas av stora mängder momentant upplösta bakterier och deras nedbrytningsprodukter såsom endotoxin. Hur många gånger och med vilka intervaller ska behandlingen ges? Ju tidigare ingripande med fager utförs desto bättre. Hur skyddar man bäst fagernas funktionsförmåga mot extremt pH, temperaturväxlingar och torka?

Som det redan diskuterats här är fagernas värd spektrum smalt, men det kan breddas med hjälp av en fagblandning med flera fager som infekterar samma stam. En förutsätt-

ning för specifik fagterapi är isolering och identifikation av den patogena mikroben, så att lämpliga fager kan tas fram. Man kan också genom iterativ selektion anpassa fager så att deras värd spektrum breddas till nya värd bakterier (3).

Pågående fagterapiförsök och fallrapporter

I den nyaste forskningslitteraturen ingår det flera fallrapporter om patienter som har haft nytta av fagterapi. Här kan en färsk översiktsartikel (11) med information om fjorton fall nämnas. Kanske det mest berömda fallet är en rapport om en amerikansk professor som drabbades av panresistent infektion med *Acinetobacter baumannii* under ett turistbesök i Egypten (5). Hela fallet har också publicerats på webben (<https://www.youtube.com/watch?v=AbAZU8FqzX4>). Professorn hamnade i koma eventuellt på grund av att alla tillgängliga behandlingsmetoder misslyckades, men han återhämtade sig snabbt med intravenöst injicerad fagblandning mot bakteriestammen. Fagforskare från en rad universitet, US Navy och US Army spelade huvudrollen för att få fram terapeutiska fager som rengjordes noggrant från eventuella kontaminanter. Det måste dock tillstås att man inte ska lägga för stort vikt vid forskningsbevisen i dessa positiva rapporter (12).

Tabell I. Nyckelfaktorer att överväga när man väljer lämpliga infektionssjukdomar för fagterapi (15).

Faktor	Kommentarer
Tillräckligt stort behov av terapi	Antalet potentiella användare ska vara tillräckligt stort för att motivera utveckling av fagterapiprodukter.
Närvaro av antibiotikaresistens	Bakteriofager bryr sig inte om bakterier är antibiotikasensitiva eller antibiotikaresistenta och de kan även angripa biofilmer.
Infektionen är orsakad av en eller bara få typer av bakterier	Polymikrobiella infektioner är svårare att behandla med fager.
Bakterien bakom infektionen kan identifieras	Det möjliggör att fagsensitivitetet kan bestämmas.
Infektionsfokus kan nås med fager	Spridningen av fager genom kroppen kan vara mindre effektiv än spridningen av små molekyler som antibiotika.
Det finns tillräckligt med bakterier för att upprätthålla fagamplifikation	Om bakteriehalten är eller sjunker under cirka 10 ⁴ per ml, blir det svårt för fager att hitta nya värd bakterier.
Nackdelar med oral dosering med hänsyn till fagstabiliteten	En del fager kan vara känsliga för magsyror.
Problem vid systematisk eller parenteral dosering	Kroppens immunförsvar reagerar på fager; högre krav på fagprodukter.

Ett krav är att försöken måste göras med kliniska dubbelblinda test. En omfattande lista över pågående och tidigare (bara 14 sammanlagt) kliniska fagterapiförsök finns här (11). Samtliga är registrerade i databasen ClinicalTrials.gov (<https://www.clinicaltrials.gov/>). Några av de listade försöken har ännu inte startat, några har inte visat livstecken på länge och bara få kan tas på allvar. Av dessa kan ett försök som pågår i Tbilisi nämnas. Där används fagterapi mot urinvägsinfektioner ($> 10^4$ cfu/ml) hos patienter som ska genomgå transuretral prostataresektion (13). Försöket började 2016 med 81 rekryterade patienter indelade i tre grupper med 27 patienter var som behandlades med (a) Pyobakteriofagblandning, (b) placebo eller (c) antibiotika. Det avslutas i år och det primära resultatet är att bakteriekoncentrationen i urinen minskade.

David Harper, som har genomfört ett fagterapiförsök med öroninfektioner hos simmare (14), har lagt fram kriterier som kan användas när man väljer lämplig infektionsmodell för fagterapiförsök (Tabell I).

Fagterapi i Finland och myndigheterna

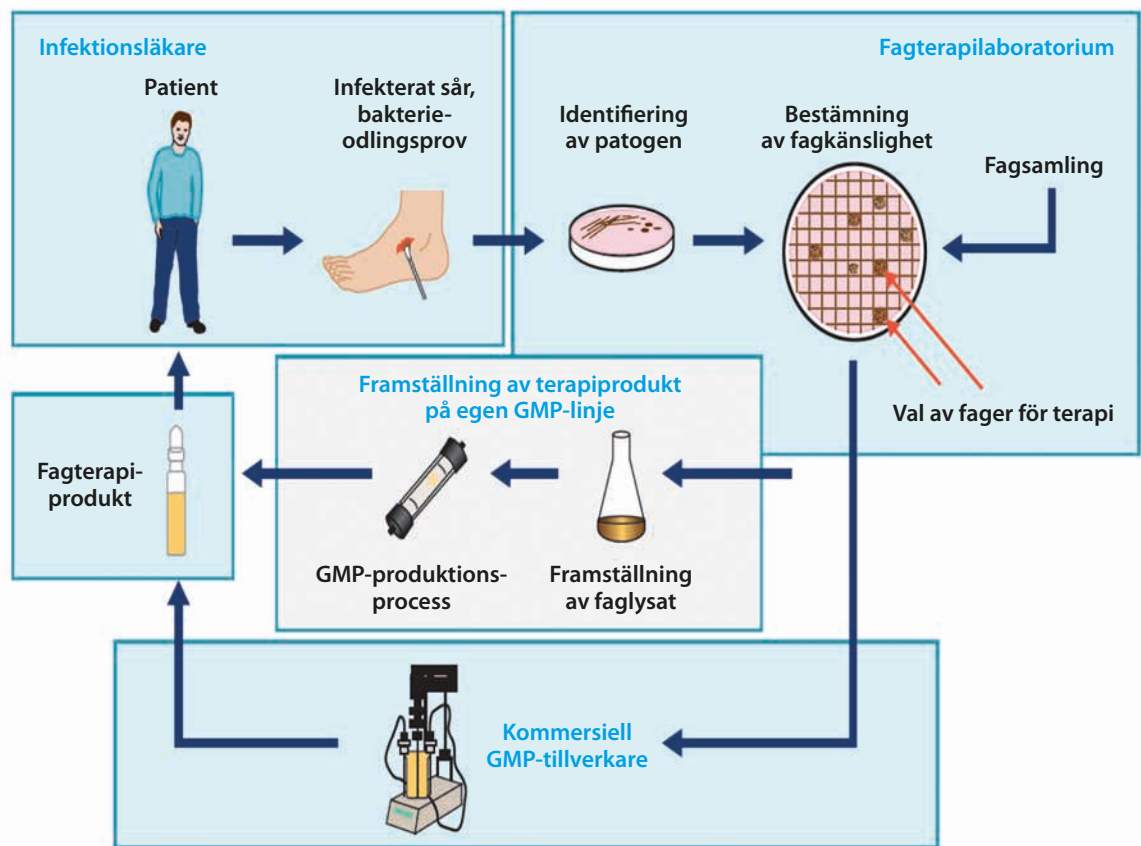
Såvitt jag vet har fagterapi före 2018 aldrig använts i Finland. För att vi ska kunna anpassa oss till den oundvikliga situationen med ett växande antal patienter med infektioner

orsakade av multiresistenta bakteriestammar har Helsingfors universitet, HUSLAB och HUS-farmaci samarbetat kring etableringen av ett fagterapilaboratorium i Helsingfors.

Syftet är att kunna erbjuda läkare möjlighet att behandla svårt infekterade patienter med fagterapi. Vi hoppas att fagterapi i framtiden ska bli en del av den allmänna hälso- och sjukvården.

I vårt fagterapilaboratorium håller vi på att samla nya fager till vårt fagbibliotek, som för närvarande innehåller omkring 400 olika fager. Vi har också påbörjat ett projekt där vi systematiskt screenar kliniska bakteriestammar isolerade från patienter med fagterapiprodukter, som vi har köpt från både ryska och georgiska apotek. På det viset får vi information om i hur stor omfattning deras fager täcker finländska patientstammar.

Hur utförs fagterapi i praktiken? Figur 5 beskriver förloppet med en fiktiv infektionspatient. Läkaren tar ett prov som skickas för mikrobiologisk diagnos till laboratoriet, där den patogena mikroben isoleras och dess antibiotikasensitivitet bestäms. I det fall att bakterien visar sig vara multiresistent måste den omgående skickas till fagterapilaboratoriet, där det kan finnas lämpliga fager. Därefter ska laboratoriet genast börja producera specifika fager enligt patientens behov. Om konventionell antibiotikaterapi inte biter, kan fager användas.



Figur 5. Schematiskt förlopp av fagterapi. Figuren är återgiven från (2) med tillstånd från tidskriften Duodecim. Originalen är på finska. Översättning till svenska: Margareta Gustafsson.

Om fagterapi-laboratoriet hittar lämpliga fager mot mikroben måste fagerna produceras enligt godkända protokoll så att de kan inkluderas som API (active pharmaceutical ingredient) i en läkemedelsprodukt. Produktion av API kan ske internt i vår egen produktionslinje eller de kan eventuellt köpas beroende på om fagen produceras kommersiellt eller inte.

I hela västvärlden pågår diskussioner om lagstiftning gällande fagterapi. Är fager läkemedel eller biologiska produkter? I Belgien har vissa apotek redan nu tillstånd att framställa fagprodukter som läkare har ordinerat på recept. Apotekaren kan blanda in API-klassificerade fager i olika vätskor, geler, bindor och annan utrustningar som behövs för den slutliga läkemedelsprodukten (16).

Sammanfattning

Fagterapi har praktiserats redan i hundra år. Nu när mänskligheten allt mera hotas av multiresistenta bakteriestammar måste beredskapen höjas också i Finland genom

att vi etablerar fagterapi som en åtgärd bland flera andra åtgärder. Vi måste öka och sprida kunskap om fagterapi både bland allmänheten och bland läkare, och den offentliga hälso- och sjukvården måste investera i ett fungerande fagterapi-laboratorium med välutbildade fagexperter.

Mikael Skurnik
mikael.skurnik@helsinki.fi

Inga bindningar

Referenser

1. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. The review on antimicrobial resistance. 2016. https://amrreview.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf.
2. Skurnik M, Kiljunen S. Bakteriofagioidon mahdollisuudet [Possibilities of bacteriophage therapy]. Duodecim 2016;132:712–719.
3. Rohde C et al., Expert Opinion on Three Phage Therapy Related Topics: Bacterial Phage Resistance, Phage Training and Prophages in Bacterial Production Strains. Viruses 2018;10.
4. Payne RJ and Jansen VA. Pharmacokinetic principles of bacteriophage therapy. Clinical Pharmacokinetics 2003;42:315–325.

-
5. Schooley RT et al. Development and Use of Personalized Bacteriophage-Based Therapeutic Cocktails To Treat a Patient with a Disseminated Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61(10).
 6. Philipson CW et al. Characterizing Phage Genomes for Therapeutic Applications. *Viruses* 2018; 10(4).
 7. Jonczyk-Matysiak E et al., Phage-Phagocyte Interactions and Their Implications for Phage Application as Therapeutics. *Viruses* 2017;9(6).
 8. Leon-Velarde CG et al., *Yersinia enterocolitica*-specific infection by bacteriophages TG1 and fR1-RT is dependent on temperature-regulated expression of the phage host receptor *OmpF*. *Appl Environ Microbiol* 2016;82(17):5340–53.
 9. Hu B et al., Structural remodeling of bacteriophage T4 and host membranes during infection initiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112(35):E4919–28.
 10. Dubos RJ, Straus JH and Pierce C. The Multiplication of Bacteriophage in Vivo and Its Protective Effect against an Experimental Infection with *Shigella Dysenteriae*. *J Exp Med* 1943;78(3):161–168.
 11. Expert round table on, a., et al., Silk Route to the Acceptance and Re-Implementation of Bacteriophage Therapy-Part II. *Antibiotics (Basel)* 2018;7(2).
 12. Hausler T. Phages Make for Jolly Good Stories. *Viruses* 2018;10(4).
 13. Leitner L et al., Bacteriophages for treating urinary tract infections in patients undergoing transurethral resection of the prostate: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *BMC Urol* 2017;17(1):90.
 14. Wright A et al., A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy. *Clin Otolaryngol* 2009;34(4):349–357.
 15. Harper DR. Criteria for Selecting Suitable Infectious Diseases for Phage Therapy. *Viruses* 2018; 10(4).
 16. Pirnay JP et al. The Magistral Phage. *Viruses* 2018;10(2).

Summary

Phage therapy

Humans are again threatened by micro-organisms. Are we being drawn back into the dark pre-antibiotics age where most deaths were caused by bacterial infections? In this review I describe phage therapy, an old remedy against bacterial infections. Very likely also in Finland we have no other choice than to set up phage therapy as one approach among others to eliminate this (impending) threat. We must raise public awareness of the possibilities of phage therapy and teach physicians how to use it. We also need to invest within public health care on a functional phage therapy unit run by highly educated phage experts.

Molekylär diagnostik av epidemier

JARI JALAVA OCH LAURA LINDHOLM

Målet för epidemiologisk utredning av infektionssjukdomar är att få en lägesbild av den infektiösa mikrobens utbredning, smittvägar och av exponerade patienter för att bekämpningsåtgärderna ska kunna riktas in rätt. Traditionell epidemiologisk analys är i nyckelställning, men molekylär diagnostik finns nu för tiden ofta med i utredningen av en epidemi. Molekylär diagnostiken har utvecklats mycket snabbt, och till exempel metoder som grundar sig på sekvensering av hela genomet håller på att ersätta traditionella metoder för typning av mikrober. Fördelen med helgenomsekvensering jämfört med traditionella typningsmetoder är att den ger större mängd data och är bättre reproducerbar. Att få fram sekvensdata är numera inte längre ett problem. Däremot finns det fortfarande utmaningar med att analysera de data som produceras och att förstå resultaten.

SKRIBENTERNA

Jari Jalava, FD, är docent och ledande expert vid Institutet för hälsa och välfärd, avdelningen för hälsosäkerhet och enheten för smittskydd och vaccinationer. Hans ansvarsområde är resistensövervakning.

Laura Lindholm, FM, är specialforskare vid Institutet för hälsa och välfärd, avdelningen för hälsosäkerhet, enheten för mikrobiologisk expertis. Hennes ansvarsområde är typbestämning av MRSA- och VRE-stammen.

Utredning av epidemier är en del av infektionsbekämpningen. Målet är att få en så noggrann bild som möjligt av epidemins förlopp och utbredning för att bekämpningsåtgärderna ska kunna inriktas rätt och kostnadseffektivt. Vid sidan av traditionell epidemiologisk analys är typning av mikrober som hör till samma art ett viktigt verktyg vid epidemiutredning, det vill säga att särskilja olika stammar, eftersom patienterna på samma gång har både stammar som orsakat epidemin och stammar som inte hör till den. Genom att särskilja stammarna kan man ofta avgränsa bilden av epidemins omfattning, vilket minskar bekämpningskostnaderna.

För att typa mikrober, särskilt bakterier, har man traditionellt använt metoder som

grundar sig på fenotypen, såsom serotyper, biotyper eller fagtyper. Under de senaste åren har molekylär diagnostiska metoder, som alltså grundar sig på att mångfaldiga nukleinsyror (DNA och RNA) och bestämma deras bassekvens, utvecklats mycket snabbt. Molekylärmetoderna har i själva verket ersatt de traditionella typningsmetoderna.

Molekylär diagnostik används vid sidan av epidemiutredningar också för att producera epidemiologisk uppföljningsinformation.

I det följande koncentrerar vi oss på typning av bakterier med molekylära metoder. Förutom epidemiutredning går vi också in på hur uppföljningsinformation tas fram. Tyngdpunkten ligger på nya metoder baserade på helgenomsekvensering.

Uppföljning av infektionssjukdomar och betydelsen av typning

Många bakterier som ger upphov till epidemier är vanliga patogener på vårdinrättningar och inom öppenvården. Till exempel hittas meticillinresistent *Staphylococcus aureus* (MRSA) överallt i Finland på vårdinrättningar, men också i samband med öppenvårdsinfektioner. Att MRSA upptäcks innebär alltså ännu inte en epidemi. Om man ser att antalet fall ökar jämfört med normalnivån kan man däremot misstänka en epidemi. För att veta vilken den så kallade normalnivån är måste vi ha uppföljning av infektionssjukdomar och

patogener. En epidemi kan upptäckas om vi har en uppfattning om den sedvanliga nivån av bakteriefynd i kliniska prover. Det första tecknet på en epidemi eller ett kluster är vanligen att den sedvanliga nivån överskrids. Den sedvanliga nivån kan variera mellan vårdinrättningar beroende exempelvis på vilken typ av patienter som vårdas där. Epidemier kan lättare upptäckas om vi vet vilka bakterietyper som normalt förekommer, till exempel vilka MRSA-typer vi har och vilka deras relativa andelar är. En ovanlig MRSA-typ som upptäcks på samma avdelning under en kort tidsrymd är ett starkare tecken på en epidemi än en vanlig MRSA-typ som upptäcks hos flera patienter. Upptäckten av epidemier underlättas alltså av att vi vet vilka bakterietyper som förekommer under normala förhållanden. Därför görs fortlöpande uppföljning av de viktigaste mikroberna också genom att typa dem. Eftersom typningsmetoderna är relativt dyra följer man inte upp ens tillnärmelsevis alla mikrober. I Finland upprätthåller Institutet för hälsa och välfärd (THL) Registret för smittsamma sjukdomar, där man samlar uppföljningsdata om olika infektionssjukdomar och patogener samt typningsdata om dem.

Epidemiutredningar

Målet för epidemiologisk utredning av infektionssjukdomar är att få en lägesbild av den infektionssalstrande bakteriens utbredning, smittvägar och exponerade patienter. Traditionell epidemiologisk analys har en nyckelställning i epidemiutredningarna och typningsdata för bakterier behövs som stöd för analysen. Vanligen säkerställer man med typning att det verkligen är fråga om en epidemi, det vill säga att en viss bakterietyp förekommer mer än normalt. Alla upptäckta bakterier har alltså inte nödvändigtvis samband med epidemin, trots att de med avseende på tid och plats kan passa in. Detta gäller särskilt relativt vanliga bakterier som MRSA. Att typa bakteriestammarna är till hjälp för att skilja bakteriestammar som hör till epidemin från sådana som inte gör det. Detta har betydelse förutom för att säkerställa epidemin också för att identifiera patienter som hör till epidemin och för att klarlägga smittvägar.

Regelbunden uppföljning av infektionssjukdomar och typning av bakteriestammar gör det ibland möjligt att upptäcka epidemier som inte har upptäckts av de lokala aktörer som svarar för infektionsbekämpning. Det är då fråga om en epidemi som har framskridit

långsamt, till exempel under flera år, eller en epidemi som omfattar flera olika vårdinrättningar. Då går det inte att upptäcka epidemin enbart genom att undersöka bakteriens förekomst i tid och rum.

Metoder för att typa bakterier

Det finns flera olika typningsmetoder och de delas vanligen in i fenotypiska metoder eller molekylära metoder. De fenotypiska metoderna, såsom sero- och fagtypning, har varit viktiga verktyg för att förstå infektionssjukdomarnas epidemiologi. Serotypning är fortfarande en viktig metod som är i användning. Data från serotypning behövs till exempel för att följa upp effekten av pneumokockvaccin. Fagtypning har länge använts för att typa bland annat tarmbakterier, till exempel *Salmonella*. De fenotypiska metoderna har dock ersatts eller håller på att ersättas med molekylära metoder. Orsaken är vanligen att de molekylära metoderna har bättre upplösningsförmåga och är mer reproducerbara. Dessutom kan tillgången till de serum, antikroppar och fager som behövs för de fenotypiska metoderna vara ett problem. Vanliga och mycket använda molekylära typningsmetoder är metoder som grundar sig på analys av DNA-fragment, exempelvis pulsfältselektrofores (PFGE), och metoder med DNA-fragment som har mångfaldigats med PCR, exempelvis ribotypning, amplified fragment length polymorphism (AFLP) och repetitive-element PCR (rep-PCR). Dessutom är metoder som utgår från sekvensering av DNA, exempelvis spa-typning (sekvensering av genen för protein A i *Staphylococcus aureus*) och MLST (Multi Locus Sequence Typing) fortfarande viktiga typningsmetoder, särskilt för att producera molekylär uppföljningsinformation (1). Metoder med den nya generationens sekvenseringstekniker (next generation sequencing, NGS) håller snabbt på att anammas av den mikrobiologiska diagnostiken och bli en del av uppföljningen av infektionssjukdomar. Det finns flera olika NGS-tekniker och utvecklingen på detta område har varit mycket snabb (2). NGS är inte i sig en typningsmetod utan en teknik för att snabbt och effektivt sekvensera vilket DNA som helst. Den används mycket för helgenomsekvensering av bakterier (Whole Genome Sequencing, WGS), som är den bästa av de typningsmetoder som för närvarande finns att tillgå (3).

Helgenomsekvensering

Med helgenomsekvensering (WGS) kan man bestämma bassekvensen i en organisms hela arvsmassa vid en enda sekvenseringssession. Trots att sekvensering av DNA i och med NGS-metoderna har blivit betydligt effektivare, är det fortfarande svårt att bestämma bassekvensen i en bakteries hela genom, det vill säga kromosomerna och eventuella plasmider, under en sekvenseringssession. För närvarande nöjer man sig därför oftast med en partiell genomsekvens som omfattar cirka 95 procent av genomet. Denna genomsekvens kallas draft genome. Det är dock en betydande förbättring jämfört med den tidigare situationen. För tio år sedan tog sekvenseringen av ett bakteriegenom flera månader och kostade tiotusentals euro. Med moderna NGS-apparater kan man sekvensera 20 MRSA-stammar med en sekvenseringskörning som tar 23 timmar. Att sekvensera en stam kostar ett tiotal eller högst några hundra euro beroende på kvalitet och metod. I praktiken kan WGS användas vid utredning av epidemier och för vissa bakterier också för att producera molekylär uppföljningsinformation. Det är svårt att tänka sig att utvecklingen av tekniken skulle stanna upp. Utvecklingen kan bli långsammare, men sannolikt kommer NGS-teknikerna att ytterligare utvecklas. Det i sin tur innebär att kostnaderna minskar och kvaliteten blir bättre. Redan nu används så kallade tredje generationens sekvenseringsapparater och tekniker som gör det möjligt att producera slutna bakteriegenom, som alltså är sekvenserade till 100 procent. Dessa tekniker är dock ännu inte i omfattande användning vid epidemiutredningar, utan utredningarna görs i huvudsak med draft genome-tekniker.

Helgenomsekvensering vid epidemiutredningar

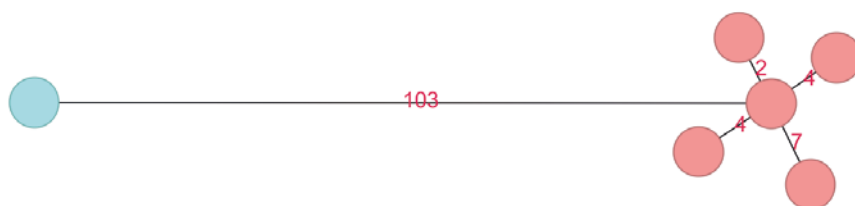
Fördelen med WGS jämfört med traditionella typningsmetoder är att den ger en större mängd data och är bättre reproducerbar. Eftersom WGS ger tillgång till nästan hela den genetiska informationen i bakterien är dess upplösningsförmåga klart bättre än med någon annan metod. I princip kan det inte finnas någon typningsmetod med bättre upplösning än WGS, eftersom all eller nästan all genominformation redan används. God upplösningsförmåga har betydelse särskilt vid epidemiutredningar. Vi kan använda skillnader var som helst i genomet för att typa

bakteriestammar. WGS används också i synnerhet för släktskapsanalyser. Med metoden kan vi beräkna vilka bakteriestammar som är nära släkt med varandra och vilka som har särutvecklats. Den informationen används när man försöker sluta sig till om bakteriestammar hör till samma epidemi eller inte. WGS ger så mycket sekvensdata att sådana släktskapsanalyser inte låter sig göras utan utvecklade tolkningsalgoritmer och program. Core genome (kärn genom) MLST (cgMLST) är en av de metoder som har utvecklats för släktskapsanalyser. Där undersöks alla gener som hittas i alla bakteriestammar som hör till epidemin och de jämförs sinsemellan. En jämförelse kan omfatta tusentals gener, till exempel för MRSA cirka 2 500 stycken. Om två stammar uppvisar skillnader i färre än tio gener anses de vara så nära släkt med varandra att de hör till den lokala epidemin. Om skillnader finns i fler än tjugo gener hör stammarna inte längre till samma lokala epidemi. Däremellan finns en gräzon där vi inte med säkerhet kan skilja epidemistammar från stammar som inte hör till epidemin. Tolkningsreglerna varierar för olika bakterier och de kan också förändras när kunskapen ökar. WGS har redan visat att den har en upplösningsförmåga som är synnerligen bra jämfört med alla andra typningsmetoder. Dessutom är reproducerbarheten utmärkt jämfört med till exempel analys av DNA-fragment med gelelektrofores med metoden PFGE. Reproducerbarheten vid WGS beror på att metoden i praktiken grundar sig på jämförelse av teckensträngar, vilket åtminstone i princip är mycket exakt.

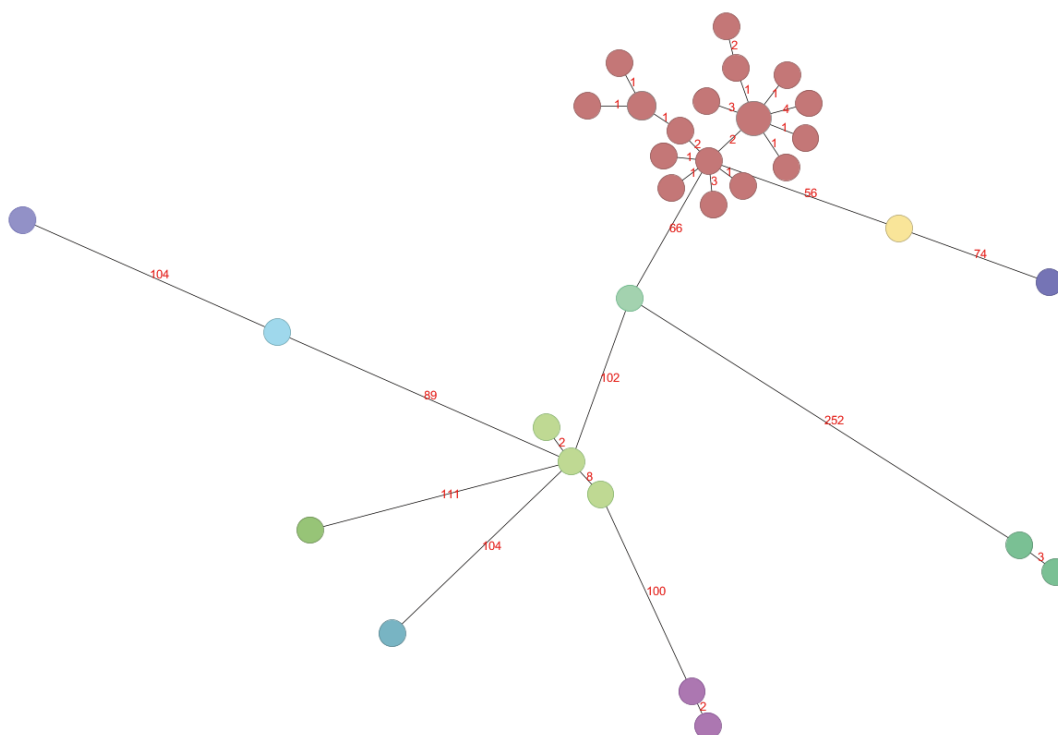
Figur 1 visar ett exempel på användning av cgMLST-analys vid utredning av ett kluster på en sjukhusavdelning. I exempelfallet hittades MRSA först i ett infektionsprov, varpå man tog screeningprover på övriga exponerade patienter på avdelningen. Av dessa prover var fyra positiva. Alla fem MRSA-isolat hade samma spa-typ och MLST-typ. Vid WGS-baserad cgMLST-analys användes data från sammanlagt 2 216 gener, varvid skillnader mellan infektionsprovet och screeningproverna påvisades i 2–7 gener; det var alltså klart och tydligt en klonal utbredning av samma stam på avdelningen. På samma avdelning hade det tre månader tidigare upptäckts ett enstaka MRSA-isolat med samma spa- och MLST-typ, som alltså med traditionella typningsmetoder skulle höra till samma kluster. En helgenomsekvensering gjordes på isolatet och den lades till samma cgMLST-analys. Isolatet uppvisade skillnader från klustrets stammar i 103 gener

Isolat som inte hör till
klustret (t223, ST22)

Isolat som hör till
klustret (t223, ST22)



Figur 1. WGS-baserad cgMLST-släktskapsanalys av isolat från ett MRSA-kluster på en avdelning (röda bollar). Den blå bubblan representerar ett enskilt isolat lite tidigare på samma avdelning, som hade samma spa-typ (t223) och sekvenstyp (ST22) som klusterstammen. Siffrorna vid strecken som förenar isolaten visar skillnaderna mellan isolaten (antalet gener med skillnader). Det skulle inte gå att skilja isolaten från varandra med traditionell spa- och MLST-typning.



Figur 2. WGS-baserad cgMLST-släktskapsanalys av en epidemi med utbredning i ett sjukvårdsdistrikt. Analysen avslöjade att det inom sjukvårdsdistriktet fanns ett stort kluster (bruna bubblor) och tre mindre kluster. Utöver dessa var en del av isolaten helt fristående och hörde inte till epidemin. Siffrorna vid strecken som förenar isolaten visar skillnaderna mellan isolaten (antalet gener med skillnader). Det skulle inte gå att skilja isolaten från varandra med traditionell spa- och MLST-typning eftersom alla isolat i analysen hade samma spa-typ och MLST-typ.

och det hörde alltså inte till samma kluster. Analysen var till betydande ekonomisk nytta: före helgenomsekvenseringsepoken hade isolatet ansetts höra till samma kluster och man hade inlett omfattande screening av patienter som hade vårdats på avdelningen under de tre månaderna mellan det enstaka fallet och klustret.

Figur 2 visar ett exempel på en omfattande epidemiutredning inom ett sjukvårdsdistrikt,

där en cgMLST-analys visade sin överlägsna upplösningsförmåga jämfört med traditionella metoder. När THL fick en begäran om helgenomsekvensering hade MRSA-stammar av samma spa- och MLST-typ hittats under ett drygt år, främst på två av sjukvårdsdistriktets sjukhus hos fler än tjugo patienter, och nya fall upptäcktes fortlöpande. Uppföljningen av epidemin var besvärlig och det fanns felande länkar i smittkedjan. Var det fråga om ett

större eller eventuellt om flera kluster? Alla de isolat som hade samma spa-typ som vid epidemin inom sjukvårdsdistriktet sekvenserades. Den WGS-baserade cgMLST-analysen visade att det inom distriktet fanns ett stort kluster och tre små kluster som inte hängde ihop sinsemellan. Alla sekvenserade isolat hade alltså samma spa-typ och MLST-typ; dessa traditionella metoder visade alltså att isolaten inte alls skiljde sig från varandra. Den noggranna differentiering av stammarna som möjliggjordes med cgMLST-analysen preciserade och avgränsade bilden av epidemin betydligt.

Helgenomsekvensering för att ta fram uppföljningsdata

Under flera decennier har vi samlat in rikligt med data som har tagits fram med fenotypiska och molekylära typningsmetoder och vi kan tolka resultaten av dessa data. Man måste kunna jämföra data från WGS med existerande data och man måste kunna tolka WGS-producerade data rätt. Problemet är för närvarande inte att producera sekvenser utan att förstå den erhållna informationen. Framsteg har dock gjorts inom denna sektor och vi kan redan nu dra många slutsatser av draft genome-sekvenser. Det lyckas nästan alltid att kalkylera sekvenstyp (MLST) och för MRSA:s del spa-typ ur draft genomen. Däremot är det betydligt svårare att beräkna serotyp, men också inom denna sektor har det skett framsteg. Pneumokockers och salmonellabakteriers serotyper kan redan nu beräknas ur draft-genomsekvenser i mer än 95 procent av fallen (5). Däremot går det inte att beräkna pulsältstyper förrän vi har tillgång till hundraprocentiga genomsekvenser.

Övriga WGS-tillämpningar

WGS-data kan utnyttjas också till annat än bara för att jämföra bakteriestammar sinsemellan eller för att få epidemiologisk typningsinformation för uppföljning av infektionsjukdomar. En viktig sektor är att bestämma antibiotikakänsligheten. I princip bestäms alla fenotypiska egenskaper hos en bakteriestam av stammens genom. Det är således möjligt att sluta sig till resistensprofilen för antibiotika enbart utgående från genomsekvensen. *S. aureus* är ett exempel på en bakterie vars resistensprofil relativt väl kan fastställas enbart ur genomsekvensen. Det går i själva verket bättre att bestämma resistensen ur genomsekvensen

för *S. aureus* än med traditionella metoder för känslighetsbestämning. WGS är dock än så länge en för dyr metod. För många bakteriers del har vi dessutom inte tillräckliga kunskaper om de gener eller mutationer som orsakar resistens för att enbart på basis av WGS kunna bestämma bakteriens resistensegenskaper tillräckligt omfattande och exakt. Epidemiologisk uppföljning av resistensgener kan dock göras uteslutande med WGS, och metoden håller också på att ersätta traditionella PCR-baserade metoder för att påvisa resistensgener. Dessutom kommer användningen av WGS att öka vid känslighetsbestämning för bakterier som är svåra att odla, bland annat *Mycobacterium tuberculosis*. WGS används sannolikt för att identifiera resistentastammar av *M. tuberculosis*, och den egentliga resistensen säkerställs dessutom med fenotypisk känslighetsbestämning. I något skede kommer fenotypisk känslighetsbestämning av *M. tuberculosis*-stammar kanske att helt överges. Vad beträffar mykobakterier är det också viktigt att påvisa bakterien och dess resistens direkt i provet för att spara tid. Direkt påvisning av rifampicinresistens i sputumprov med PCR-metodik är för närvarande ett användbart sätt att snabbt påvisa multiresistentastammar *M. tuberculosis*-stammar, och metoden kan än så länge inte ersättas med WGS. Också inom denna sektor kommer WGS att spela en roll i framtiden.

Vid sidan av bestämning av läkemedelsresistens kan möjligheten att sluta sig till bakteriestammens virulens, det vill säga dess förmåga att orsaka sjukdom, vara en ny viktig tillämpning baserad på genomsekvensen. Man känner till en mängd gener som inverkar på virulensen och det är inte svårt att leta fram dem i gensekvensen. Problemet är att förstå betydelsen av olika slags virulensgener och kombinationer av dem. Det behövs mycket större kunskaper för att virulensgendata ska vara till praktisk nytta för bekämpningsåtgärder. Detsamma gäller gener som har samband med bakteriernas spridning. Vi vet av erfarenhet att en del bakteriestammar upprätthålls och sprids lätt till exempel på sjukhus. De är till sina egenskaper sådana att de har anpassat sig till sjukhusmiljön. Om vi skulle känna till de gener som inverkar på virulens och spridningsförmåga och deras olika kombinationer, kunde vi med hjälp av WGS dra slutsatser om varje bakteriestams egenskaper och utgående från det rikta in bekämpningsåtgärderna på de stammar som är anpassade till vårdinrättningarna och som är mer virulenta än normalt

eller som har båda egenskaperna. Än så länge är detta inte möjligt. Vi behöver ytterligare grundforskning om infektionssjukdomar för att bättre kunna förstå vilka faktorer som inverkar på virulensen och på spridningen av bakterierna.

Egenskaper som har samband med antibiotikaresistens och virulens finns ofta utanför bakteriernas kromosomer i plasmiderna. Nuvarande NGS-tekniker kan oftast inte ge sekvenser för hela plasmider och först tredje generationens tekniker erbjuder en lösning på detta problem. Det största problemet också inom denna sektor är dock att tolka resultaten och förstå deras betydelse.

Laboratorieteknikerna utvecklas synnerligen snabbt och molekylärdiagnostiken ersätter i snabb takt traditionella metoder. Trots det behövs mikrobstammar också i framtiden bland annat för att ge data om antibiotikakänslighet och för att bedöma mikrobstammarnas genetiska variation. Med molekylärdiagnostik hittar vi bara det som vi förstår att söka efter. WGS är en viktig del av molekylär epidemiutredning och den har ersatt många traditionella fenotypiska eller molekylära metoder för att typa bakterier. Att få fram sekvensdata är inte längre ett problem, utan problemet är att analysera framtagna data och framför allt att förstå resultaten. På vissa delområden såsom epidemiutredningar har man framskridit mycket bra med de viktiga släktskapsanalyserna. Det går bra att hitta de gener som orsakar antibiotikaresistens hos bakterier i genomsekvensen, men att tolka

resultaten är fortfarande en stor fråga. I framtiden kan vi använda WGS för att identifiera bakteriellstammar som har utbredningsförmåga och är mer virulenta än normalt, vilket gör att bekämpningsåtgärderna kan riktas in mer effektivt.

Jari Jalava
jari.jalava@thl.fi

Laura Lindholm
laura.lindholm@thl.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Sabat AJ, Budimir A, Nashev D, Sá-Leão R et al.; ESCMID Study Group of Epidemiological Markers (ESGEM). Overview of molecular typing methods for outbreak detection and epidemiological surveillance. *Euro Surveill.* 2013; 18:20380.
2. Margulies M, Egholm M, Altman WE, et al. Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature.* 2005;437:376–380.
3. Holden MT, Hsu LY, Kurt K, et al. A genomic portrait of the emergence, evolution, and global spread of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pandemic. *Genome Res.* 2013;23:653–664.
4. Bletz S, Mellmann A, Rothgänger J, Harmsen D. Ensuring backwards compatibility: traditional genotyping efforts in the era of whole genome sequencing. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:347.e1–4.
5. Kapatai G, Sheppard CL, Al-Shahib A, Litt DJ et al. Whole genome sequencing of *Streptococcus pneumoniae*: development, evaluation and verification of targets for serogroup and serotype prediction using an automated pipeline. *PeerJ.* 2016;4:e2477.
6. Aanensen DM, Feil EJ, Holden MT, Dordel J et al. European SRL Working Group. Whole-Genome Sequencing for Routine Pathogen Surveillance in Public Health: a Population Snapshot of Invasive *Staphylococcus aureus* in Europe. *MBio.* 2016;7:444–416.

Summary

Molecular diagnostics of epidemics

Epidemiological investigation of an outbreak is part of infection prevention and control. Typing methods for differentiating among various bacterial isolates are essential tools of modern outbreak investigation. Traditional methods such as serotype-, biotype-, or phage-typing have been in use for many decades. However, the development of molecular biology techniques is rapidly displacing traditional typing methods. Whole-genome sequencing is a new typing technique that has revolutionized bacterial typing. It can utilize almost all of the genetic information of the bacterial chromosome and can differentiate very efficiently among different bacterial isolates.

Antibiotikaresistens ur One Health-perspektiv – Hur antibiotikaanvändning hos djur inverkar på människors hälsa

ANNAMARI HEIKINHEIMO OCH ASKO JÄRVINEN

Infektionssjukdomar orsakade av multiresistenta bakterier är ett växande globalt problem. Om trenden inte svänger, kommer uppskattningsvis hela tio miljoner människor att dö i infektioner orsakade av multiresistenta bakterier 2050. Tänkesättet One Health ser djurhälsan och humanhälsan som en helhet och beaktar också det ekosystem där människor och djur lever. Med avseende på antibiotikaresistens ingår i tänkesättet att man beaktar dels livsmedlens och dricksvattnets, dels livsmiljöns roll för spridningen av resistenta bakterier och resistensantigener mellan djur och människor. Bakom resistensutvecklingen ligger den rikliga användningen av antibiotika hos människor och djur. Också utsläppen av antibiotika i naturen främjar resistensutvecklingen. Samarbete mellan olika sektorer med avseende på såväl uppföljning, information och forskning som utbildning är viktigt för att upprätthålla effekten av antibiotika.

SKRIBENTERNA

Annamari Heikinheimo, veterinärmedicin doktor, är universitetslektor vid veterinärmedicinska fakulteten på Helsingfors universitet, avdelningen för livsmedelshygien och miljöhälsa. Hon har också arbetat som forskare vid Livsmedelssäkerhetsverket Evira. Heikinheimos forskningsgrupp forskar om förekomsten av och bekämpningsmetoder för antibiotikaresistenta zoonosbakterier i djur, livsmedel och miljö. Hon har nyligen avslutat ett spetsprojekt finansierat av Finlands Akademi om förekomsten och bekämpningen av bredspektrigt laktamasproducerande *Escherichia coli* (ESBL) och meticillinresistenta *Staphylococcus aureus*-bakterier (MRSA) i djurproduktionen.

Asko Järvinen, MD, är docent, överläkare och linjechef för infektionssjukdomar vid Hucs inflammationscentrum. Asko Järvinen har varit intresserad av klinisk användning av antibiotika och har lett en nationell multicenterstudie om behandling av *Staphylococcus aureus*-bakteriemi. Han är ansvarig kliniker i ett projekt som utvecklar bakteriofagterapi. Järvinen är medlem i många nationella kommittéer som arbetar för rationell användning av antimikrobiella läkemedel.

Antibiotikaresistens är en allvarligt global hälsofara, som när den sprids utgör ett hot mot humanhälsa och djurhälsa överallt i världen (1). Årligen uppskattas 700 000 människor dö av infektioner orsakade av multiresistenta bakterier och merparten av dödsfallen sker i låg- och medelinkomstländer (2). Om resistensutvecklingens riktning inte bryts, uppskattas det enligt det värsta scenariot att upp till tio miljoner människor kommer att dö i infektioner orsakade av multiresistenta bakterier 2050. Många medicinska rutiningrepp kommer på nytt att bli livshotande igen och infektioner orsakade av multiresistenta bakterier kan komma att bli vanligare dödsorsaker än cancersjukdomar (2). Enligt forskningsdata som publicerats i USA fram till 2014 är 40–50 procent av de bakterier som orsakar kirurgiska infektioner resistenta mot profylaktiskt använd antibiotika (3). Om antibiotikaprofylaxens effekt minskar med 30 procent leder det årligen till 120 000 postoperativa infektioner och 6 300 dödsfall i USA.

Antibiotikaresistens hos människor har redan länge följts upp, och man har försökt förhindra resistensspridningen genom att styra både hygienrutinerna och användningen av antibiotika på vårdinrättningarna. Ett mindre uppmärksammat faktum är att mängden

antibiotika som ges till djur, ofta för att främja tillväxten, har varit många gånger större än den mängd som används av människor. I Danmark, där användningen av antibiotika hos människor är restriktiv, ökade användningen av många antibiotika, till exempel av tetracykliner, hos djur så sent som på 00-talet (4). Användningen av antibiotika hos djur har uppmärksamats när det har visat sig att uppkomsten av en del av resistensproblemen kan kopplas till djuren. Till exempel har infektioner orsakade av vankomycinresistenta enterokocker (VRE) blivit vanligare i den europeiska djurproduktionen i och med den ökande användningen av avoparcin, som är nära besläktat med vankomycin. Användningen av avoparcin och andra antibiotika som tillväxtbefrämjare förbjöds i Europa 2005 och förekomsten av VRE har minskat sedan dess. Andra fenomen som har lyfts fram är att vissa stammar av *Clostridium difficile* kan härstamma från produktionsdjur, samt det nyaste att genen *mcr-1*, som i pressen har sagts ge resistens mot alla antibiotika, har hittats hos djur och på samma gång också hos människor (4–6). Upptäckten av genen *mcr-1* ledde snabbt till ett löfte från Kina att förbjuda användningen av kolistin i djurproduktionen (6). Det är betecknande att det inom loppet av bara ett halvt år efter upptäckten av genen *mcr-1* konstaterades att den hade spritt sig runt omkring i världen och att den hittades i prover tagna på människor i nästan tjugo länder. Användning av antibiotika i djurproduktionen har gjort det möjligt att tillgodose behovet av mat, och i synnerhet behovet av protein, för den explosionsartat växande befolkningen (4). Förenta Nationernas jordbruksorganisation FAO uppskattar att mer än 10 procent av världens befolkning är undernärda. Det att medelinkomstländer har övergått till intensiv produktion av djurprotein har uppskattats föra med sig att användningen av antibiotika i världen har ökat med 67 procent (7).

Tänkesättet One Health

Enligt tänkesättet One Health hänger människors och djurs hälsa samman med varandra och med ekosystemet där de lever. Det uppskattas att mer än 60 procent av människans patogener härstammar från djuren, det vill säga har zoonotiskt ursprung (8). Initiativet One Health kom till i början av 2000-talet när influensa, SARS och andra virussjukdomar av zoonotiskt ursprung resulterade i ett multidisciplinärt samarbete i

USA mellan experter inom medicin och veterinärmedicin (One Health Initiative). Trots att begreppet One Health då var nytt, hade samarbete mellan olika områden redan länge förekommit på liknande grunder. Behovet av multidisciplinärt samarbete ökar hela tiden, eftersom människor, djur och livsmedel rör sig allt mer i en globaliserad värld, vilket gör att också sjukdomar sprids mer effektivt över artgränser och geografiska gränser (9, 10). Klimatförändringen och andra förändringar i miljön, demografiska förändringar och urbaniseringen medverkar till att också epidemiologin förändras. One Health är av avgörande betydelse för att bekämpa antibiotikaresistensen. En resolution av FN:s generalförsamling i september 2016 konstaterar att antibiotikaresistens inte är bara ett hälsomässigt utan också ett socialt och ekonomiskt hot, som undergräver de teman som FN fastställt för hållbar utveckling (1). Läke-medelsresistensen har också jämförts med klimatförändringen, där ett multisektoriellt och multinationellt angreppssätt är nödvändigt för att nå en lösning. FN-organen Världshälsoorganisationen WHO, Världsförbundet för djurhälsa OIE och Livsmedels- och jordbruksorganisationen FAO har alla förbundit sig till tankesättet One Health i sitt kompanjonskap för att stävja antibiotikaresistens (11). One Health har också ställts i fokus för EU:s handlingsplan för att bekämpa antibiotikaresistens (12). I Finland har One Health-synsättet redan länge tillämpats i resistensbekämpningen. Vid ett möte på Hanaholmen i Esbo 1997 utarbetade representanter för olika områden en konsensusresolution om resistensbekämpning (13), och vid ett expertmöte på den europeiska antibiotikadagen 2010 drogs sektorsöverskridande riktlinjer upp för att bekämpa antibiotikaresistens (14). Den nationella expertgruppen för bekämpning av antibiotikaresistens har i sin verksamhet och i sitt nationella program för resistensbekämpning betraktat användningen av antibiotika hos människor och djur som likvärdiga föremål för åtgärder (15).

Spridning och utveckling av antibiotikaresistens

Bakterier kan smitta mellan djur och människor på olika sätt. Smittan kan ske antingen i direkt kontakt med ett djur eller indirekt via livsmedel, dricksvatten eller miljöfaktorer (Figur 1). Helgenomsekvensering av bakteriестammar har blivit vanligare inom den epidemiologiska forskningen och erbu-

der ett verktyg för att klargöra släktskapen mellan stammarna och deras smittvägar (16). Möjligheterna att utreda smittvägarna kompliceras av att resistensen kan spridas mellan bakteriestammar och arter inte bara genom klonal spridning utan också genom horisontell överföring av gener. Den globala spridningen av antibiotikaresistenta bakterier främjas bland annat av att människor reser till länder som är problematiska ur resistenssynpunkt (17). Bakterier sprider sig från land till land också via djur och livsmedel. Förutom produktionsdjur kan också sällskapsdjur bära på resistent zoonosbakterier (18). Flyttfåglar och andra djur som lever i naturen kan också verka som bakteriespridare. Antibiotikaresistensen följer inte geografiska eller biologiska gränser, utan det är lättare för resistent bakterier och resistensgener att sprida sig från ett ställe till ett annat i och med att rörligheten för livsmedel, djur och människor ökar alltmer i takt med globaliseringen. Användning av antibiotika inom en sektor kan ge problem också inom en annan sektor. Globalt sett har resistensproblemet inom djurproduktionen ställvis utvecklats till ett mycket allvarligt hot: till exempel i Kina förekommer redan nu bakteriestammar som är resistent mot alla kända antibiotika på gårdar med produktionsdjur (5). När gramnegativa tarmbakterier som är resistent mot kolistin och karbapenem sprider sig från gårdarna till livsmedelskedjan utgör de ett allvarligt hot mot livsmedelssäkerheten. Vid sidan av att följa upp djuren är det alltså ur resistensbekämpningssynpunkt viktigt att också följa upp importerade livsmedel.

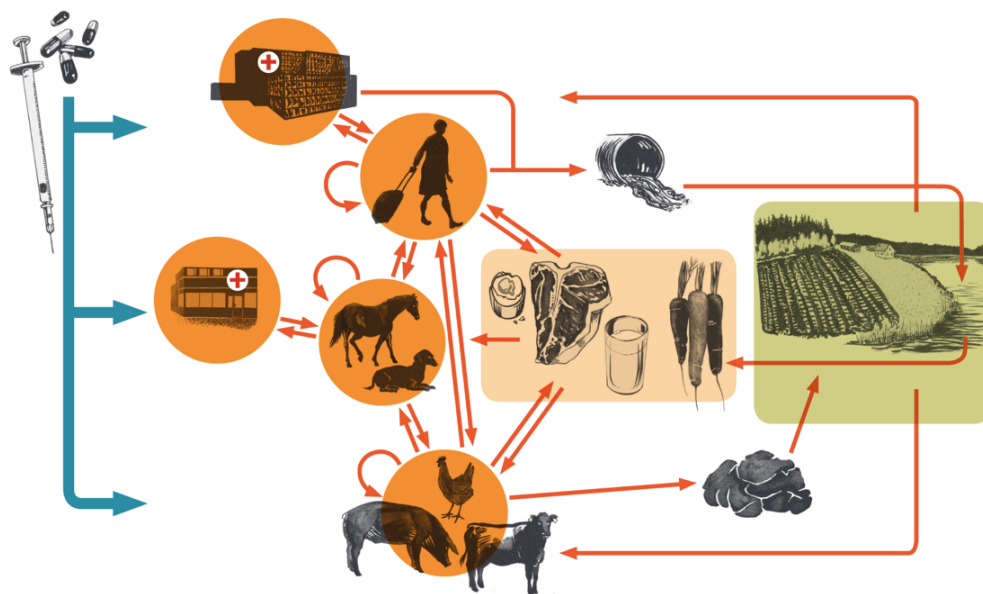
Ett samband har konstaterats mellan praxis för antibiotikaanvändning hos djur och infektioner hos människor orsakade av multiresistenta bakterier (19). När en resistent bakterie med ursprung i djur orsakar infektioner hos människor talar man om zoonotisk resistens. Djuret är då ofta en symptomfri smittbärare. Vägen för zoonosbakterier kan också vara den motsatta: en resistent bakterie som förekommer hos människan kan överföras till ett djur. Man känner till flera zoonotiska bakteriarter, men de mest betydelsefulla ur resistenssynpunkt är sådana där det förekommer resistens mot läkemedel som explicit används för att bekämpa infektioner orsakade av den arten. Ett samband har konstaterats mellan fluorokinolonresistens hos *kampylobakterier* och *salmonellor* som isolerats vid infektioner hos människor å ena sidan och användning av fluorokinoloner i djurproduktion å andra sidan (19). Man har också funnit

ett samband mellan användning av makrolider hos djur och makrolidresistent *Campylobacter coli* hos människan (19, 20). Infektioner orsakade av *Escherichia coli* med resistens mot tredje generationens cefalosporiner påstås däremot i huvudsak ha samband med användning av dessa läkemedel på sjukhus och inte i djurproduktion (19).

Även om resistenssituationen för djurpatogener i Finland än så länge i huvudsak är god (21), har förekomsten av vissa resistent zoonosbakterier ökat också i vårt land i och med den ökande internationella djurförelingen och importen av djur. Däremot har den effektiva salmonellabekämpningen i Finland gjort att inhemska salmonellafynd är sällsynta och känsliga för antibiotika (22). Meticillinresistent *Staphylococcus aureus* (MRSA), särskilt det klonala komplexet CC398, har under de senaste åren blivit vanligare på svingårdar och orsakat fall av smitta hos människor som arbetar med djuren. Denna MRSA som härstammar från produktionsdjur anses inte överföras via livsmedel, utan smittan sker mer sannolikt i direkt kontakt med djuret eller miljön. *Escherichia coli* som är resistent mot tredje generationens cefalosporiner (ESBL/AmpC) har likaså blivit vanligare hos matkyckling och i kycklingkött också i Europa (23). Det finns än så länge inga uppgifter om dessa stammars betydelse för finländska infektioner. Upphetning av köttet dödar bakterierna och minskar risken att få bakterien från köttet. Ur smittbekämpningssynpunkt är det också viktigt att inte låta rått kött komma i kontakt med övriga livsmedel. Både i storkök och i hemkök är det viktigt att understryka betydelsen av att inte låta råa livsmedel och arbetsredskap komma i kontakt med den mat som serveras. Förutom produktionsdjur kan också sällskapsdjur och djur i naturen bära på zoonotiska bakterier och på så sätt fungera som smittkällor. ESBL- och kolistinresistenta *E. coli*-bakterier (bärare av genen *mcr-1*) har till exempel påträffats hos herrelösa hundar som importerats från utlandet. I Finland har också smitta av karbapenemasproducerande *E. coli* mellan sällskapsdjur och människa beskrivits (18).

Sambandet mellan användning av antibiotika och klinisk antibiotikaresistens hos mikrober

Mängden använd antibiotika har på populationsnivå ett klart samband med förekomsten av antibiotikaresistens, och också på individ-

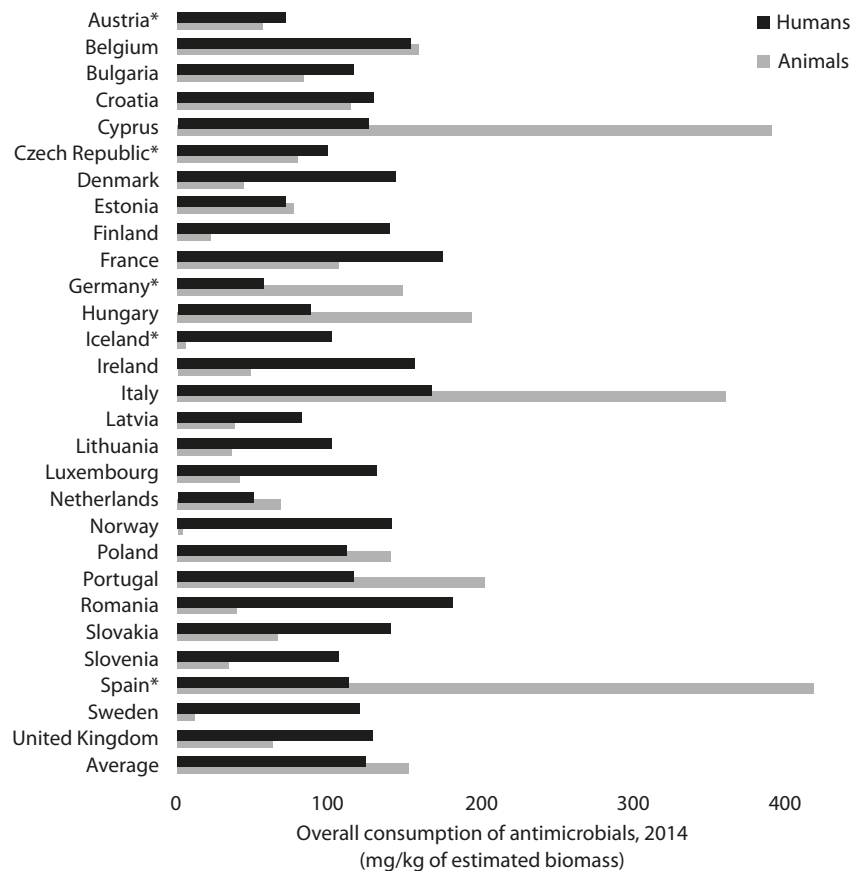


Figur 1. Spridning av resistent bakterier och resistensgener i naturen. Bild: Ika Österblad.

nivå ökar risken för uppkomsten av resistent bakterier med längden på antibiotikabehandlingen (24, 25). Resistensproblemen är större i utvecklingsländer, där användningen av antibiotika per person är mindre än i de industrialiserade länderna. Det har också framförts att dålig förvaltningskultur är en faktor som inverkar på resistensutvecklingen, eftersom förekomsten av korruption korrelerar med förekomsten av resistens (26).

Man har uppskattat att mer än hälften av antibiotika i världen används inom jordbruket och den andelen har inte beaktats i ovanstående studier. Antibiotika som används för att främja tillväxten anses vara extra problematiska, eftersom små mängder läkemedel som fortlöpande ges friska djur utvecklar och upprätthåller resistens bland djurens tarmbakterier och i produktionsmiljön. Användningen av tillväxtfrämjare är fortfarande vanlig runtom i världen, men inom EU är det förbjudet att använda dem. Trots det används rikligt med antibiotika för djur i EU-länderna, och i flera länder är de mängder som ges till djur större än de mängder som ges till människor (Figur 2). Det finns upp till hundrafaldiga skillnader mellan EU-länderna i mängden antibiotika som används för djur. Finland hör till de länder i Europa som har de minsta mängderna (27). I Finland ges läkemedlen oftare till enskilda produktionsdjur än till grupper av djur, vilket medverkar till de måttfulla siffrorna. Den starka rättsliga grunden och satsningarna på hälso- och sjukvård för produktionsdjur samt

preventionen av sjukdomar har också medverkat till den kontrollerade användningen av antibiotika i vårt land (28). I Finland har användningen av antibiotika hos djur också i årtionden styrts av myndighetsåtgärder och praxisrekommendationer. Bland annat fick vi redan 1949 lagstiftning som stadgar att antibiotika för djur är receptbelagda läkemedel och att veterinärerna inte får göra vinst på att sälja dem. I många andra europeiska länder har det uppskattats att mängderna veterinärmedicinska läkemedel påverkas av att veterinärernas inkomster till stor del härrör sig från försäljning av läkemedel. Det finns dock rum för förbättringar också i Finland. Vi använder förhållandevis mer antibiotika för sällskapsdjur än många andra länder (29). Minskad användning av antibiotika för sällskapsdjur har därför lyfts fram som ett mål inom veterinärmedicinsektorn. För detta arbete behövs det insatser förutom av veterinärkåren också av aktörerna inom sällskapsdjursförädlingen för att djurens hälsa ska gynnas framför yttre egenskaper vid förädlingen. Många förädlade raser av sällskapsdjur är känsliga för luftvägs- och hudinfektioner och löper därför risk för upprepade antibiotikakurer. Sådana är till exempel bradycefala hundraser och raser med rikliga hudveck. Också för produktionsdjuren spelar djurförädlingen en viktig roll vid användningen av antibiotika. Återhållsam användning antibiotika inom alla sektorer av läkemedelsbehandling är nödvändig för att bekämpa antibiotikaresistens, och det ses



Figur 2. Antibiotikaanvändning i förhållande till biomassa hos människor och djur i Europa 2014. Figuren har publicerats på European Medicines Agency Science Medicines Healths webbsida.

som ett av de viktigaste sätten för resistensbekämpning.

Miljöns roll som depå för antibiotikaresistens

Läckage av antibiotika till naturen kan möjliggöra selektion för antibiotikaresistens hos miljöbakterier, som under gynnsamma förhållanden kan överföra resistensgenerna till patogena bakterier. Stora halter av läkemedelsrester i kombination med resistensgener har upptäckts i närheten av indiska läkemedelsfabriker, vilket har väckt människor till insikt om betydelsen av antibiotika som kommer ut i omgivningen (30, 31). Den snabbt spridande genen *ndm-1* (New Delhi metallo-beta-laktamas), som förekommer i gramnegativa bakterier, har upptäckts i vattenpölar på stora områden i New Delhi (därav namnet) och till och med i brunnar för rent vatten (32). Det är möjligt att läkemedelsutsläpp i miljön i utvecklingsländer och otillräcklig sanitetsteknik

har en större betydelse för spridningen av antibiotikaresistenta bakterier än man har insett.

Hos oss är särskilt sjukhusens avloppsvatten extra problematiskt ur resistensutvecklingssynpunkt, eftersom stora mängder såväl läkemedel som patogener kan komma ut i naturen via avloppen. Rening av avloppsvattnet dödar en stor del av patogenerna, men en del av bakterierna kommer undan. Vattenrening avlägsnar inte heller läkemedelsresterna. Slam som har framställts ur avloppsvattnet och djurspillning sprids också på åkrarna i Finland. Globalt sett är det särskilt problematiskt att avfall från mer än sex miljarder människor kommer ut obehandlat i naturen via avloppen. Det finns inte mycket forskningsdata om spridningen av resistenta bakterier och resistensgener i omgivningen och därifrån eventuellt via djur och livsmedelskedjan tillbaka till människor. I projekt för att utveckla reningsteknik för avloppsvatten försöker man hitta sätt att minska miljöresistensen genom att hindra läkemedel och bakterier

från att komma ut i naturen. Man undersöker också metoder att behandla spillning för att minska spridningen av resistens och rester. Omgivningens roll vid resistensutvecklingen är fortfarande i mångt och mycket ett okänt kapitel, och det behövs mera kunskap om vilken roll miljöbakterier och antibiotika som deponeras i miljön spelar för utvecklingen av kliniskt signifikant resistens. En nyligen gjord observation av förekomsten i omgivningen av bakteriofager som effektivt överför resistensgener också mellan vanliga *E. coli*-bakterier understryker vikten av att kontrollera förekomsten av antibiotika i naturen (33).

Bekämpning av antibiotikaresistens ur ett One Health-perspektiv

FN:s mål är att bryta utvecklingstrenden för antibiotikaresistens. Det är också målet för Finlands nationella femårsprogram för att bekämpa antibiotikaresistens 2017–2022 (15). I handlingsplanen behandlas bekämpning av antibiotikaresistens inte bara utgående från hälso- och sjukvård för människor utan också ur djurens, livsmedelssäkerhetens och miljöns synvinkel. Handlingsplanen består av sex insatsområden som är väsentliga för bekämpningen av antibiotikaresistens, nämligen utbildning och upplysning, nationellt koordinerad One Health-uppföljning (som omfattar uppföljning av antibiotikaresistens och användning av antibiotika), prevention av infektioner och förebyggande av spridning av multiresistenta bakterier, styrning av antibiotika användningen, forskning och administrativa strukturer som är engagerade i bekämpningen av antibiotikaresistens. Handlingsplanen efterlyser hänsyn till One Health-synsättet vid bekämpning av antibiotikaresistens och kräver samhällsomfattande åtgärder för att bekämpa antibiotikaresistensen. Det samarbete mellan olika sektorer enligt principerna för hållbar utveckling som FN efterlyser är viktigt vid såväl uppföljning som informationsspridning, utbildning och forskning.

Annamari Heikinheimo
annamari.heikinheimo@helsinki.fi

Inga bindningar

Asko Järvinen
asko.jarvinen@hus.fi

*Bindningar: Medicinsk sakkunnig: FPA,
Läkemedelsskadenämnden, Läketietokeskus,
Social- och hälsovårdsministeriet
Advisory Board: Unimedic*

Referenser

1. FN. Förenta nationernas politiska resolution om bekämpning av antibiotikaresistens. 2016. Hämtad 18.6.2018. https://www.un.org/pga/71/wp-content/uploads/sites/40/2016/09/DGACM_GAEAD_ESCAB-AMR-Draft-Political-Declaration-1616108E.pdf
2. O'Neill. Review on antimicrobial resistance. 2016. Läst 18.6.2018. https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf
3. Tellant A, Gandra S, Berter D, Morgan JD et al. Potential burden of antibiotic resistance on surgery and cancer chemotherapy antibiotic prophylaxis in the USA: a literature review and modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:1429–37.
4. Hao H, Cheng G, Iqbal Z, Ai X et al. Benefits and risks of antimicrobial use in foodproducing animals. *Front Microbiol*. 2014; 5, article 288.
5. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Ling-Xian YI. et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16: 161–168.
6. Walsh TR, Wu Y. China bans colistin as a feed additive for animals. *Lancet Infect Dis*. 2016;16: 1102–03.
7. van Boeckel TP, Brower C, Gilbert M, Grenfell BT et al. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112:5649–54.
8. Taylor LH, Latham SM, Woolhouse MEJ. Risk factors for human disease emergence. *Philos Trans R Soc London Ser B. Biol Sci*. 2001;356:983–9.
9. Sukura A, Hänninen ML. Ihmistien, eläinten ja ympäristön yhteinen terveys. 2016. <http://www.duodecimlehti.fi/lehti/2016/13/duo13214>
10. Heikinheimo A. Mikrobilääkeresistenssin torjuntaan yksi yhteinen terveys- teemalla. *Finsk veterinärtidskrift* 2015;121:518–521.
11. FAO, Förenta nationernas livsmedels- och jordbruksorganisation. 2018. Hämtad 18.6.2018. <http://www.fao.org/news/story/en/item/1136645/icode/>
12. Europeiska unionen. EU Antimicrobial resistance One Health Action plan 2017. Hämtad 18.6.2018. https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_action_plan_2017_en.pdf
13. Duodecim och Finlands Akademi. Finska Läkarföreningen Duodecim och Finlands Akademi. Antibioottiresistenssi – Säilykö lääkkeiden teho. 1997. Konsensusresolution 19.11.1997 Hanaholmen, Esbo ISBN 952-90-9298-9.
14. Evira 2010. Hämtad 18.6.2018. Antibioottien tehon säilyttäminen vaatii rohkeita päätöksiä ja kansainvälistä yhteistyötä. https://www.evira.fi/globalassets/elaimet/elainten-terveys-ja-elaintaudit/laakitseminen/antibioottiresistenssi/julkilausuma_2010.pdf
15. Hakanen A, Jalava J, Kaartinen L. Nationellt handlingsprogram mot antimikrobiell resistens 2017–2021, Social- och hälsovårdsministeriets publikationer 2017:4, <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-00-3955-4>
16. Lindholm L, Jalava J. Denna tidskrift, detta nummer.
17. Kantele A, Lääveri T, Mero S, Vilkinen K et al. Antimicrobials increase travelers' risk of colonization by extended-spectrum betalactamase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis*. 2015;60:837–46.
18. Grönthal T, Österblad M, Eklund M, Jalava J et al. Sharing more than friendship – transmission of NDM-5 ST167 and CTX-M-9 ST69 *Escherichia coli* between dogs and humans in a family, Finland 2015. *Eurosurveillance*. 2018;23:27.
19. ECDC, EFSA, EMA. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA) and European Medicines Agency (EMA). Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIA-CRA) Report. ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals. 2017. Hämtad 9.10.2018. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/07/WC500232336.pdf
20. Schrijver R, Stijntjes M, Rodríguez-Baño J, Tacconelli E et al. Review of antimicrobial resistance surveillance programmes in livestock and meat in EU with focus on humans. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018;24:577–590.
21. Finresvet 2017. Evira publications 5/2017. Finnish Veterinary Antimicrobial Resistance. Monitoring and Consumption of Antimicrobial Agents 2013–2015. Hämtad 9.10.2018. <https://www.evira.fi/elaimet/elainten-terveys-ja-elaintaudit/laakitseminen/antibioottiresistenssin-seuranta/finres-vet-raportit/>

-
22. EELA. Economic impacts of the Finnish Salmonella Control Programme for broilers. EELA:s publikationsserie 02/2003.
 23. EFSA, Europeiska livsmedelssäkerhetsmyndigheten. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2016. Hämtad 18.6.2018. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2018.5182>
 24. Riedel S, Beekmann SE, Heilmann KP, Richter SS et al. Antimicrobial use in Europe and antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26:485–490.
 25. Munoz-Price LS, Frencken JF, Tarima S, Bonten M. Handling time-dependent variables: Antibiotics and antibiotic resistance. *Clin Infect Dis*. 2016;62:1558–63.
 26. Collignon P, Athukorala P-C, Senanayake S, Khan F. Antimicrobial resistance: The major contribution of poor governance and corruption to this growing problem. *Plos One* 2015; 10(3): e0116746
 27. EMA, Europeiska läkemedelsmyndigheten. Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2015. Hämtad 18.6.2018. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/10/WC500236750.pdf
 28. Kaartinen, L. Eläinten hallittu mikrobilääkekäyttö – tutkimus ja varovaisuusperiaate törmäyskurssilla? Suomen eläinlääkäripäivien luentokokoelma 2016:71–76.
 29. Kivilahti-Mäntylä, K. Eläinten mikrobilääkkeiden kuluutus Suomessa ja maailmalla – edelläkävijä kompuroi? Suomen eläinlääkäripäivien luentokokoelma 2016:50–54.
 30. Fick J, Söderström H, Lindberg RH, Phan C et al. Contamination of surface, ground, and drinking water from pharmaceutical production *Environ Toxicol Chem* 2009;28:2522–27.
 31. Kristiansson E, Fick J, Janzon A, Grabic R et al. *Plos One* 2011;6(2): e17038.
 32. Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, Toleman MA. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *Lancet Inf Dis*. 2011; 11:355–362.
 33. Keen EC, Bliskovsky VV, Malagon F, Baker JD et al. Novel “superspreader” bacteriophages promote horizontal gene transfer by transformation. *mBio* 2017;8(1): e02115–16.

Summary

Antibiotic resistance from a One-Health perspective – How does the use of antibiotics in animals influence humans?

Infections due to multidrug-resistant bacteria are a growing global concern. Unless action is taken, the burden of deaths from these bacteria could balloon by 2050 to 10 million lives annually. The One-Health perspective considers humans, animals, and their environment as one entity. Antimicrobial-resistant-bacteria transmission involves food, water, and environmental aspects. One of the main drivers in resistance development is the massive global consumption of antimicrobials by humans and animals. Moreover, environmental release of antimicrobials causes resistance development. Multi-sectorial co-operation in surveillance, research, communication, and education is important in maintaining the effectiveness of antimicrobials.

Molekylär diagnostik av diarrésjukdomar

SAKARI JOKIRANTA

Diarrésjukdomar är vanliga besvär hos både barn och vuxna. En stor del av dessa sjukdomar orsakas av en mikrob. Vid diarréer där smittan överförts i Finland är det oftast fråga om virus, medan bakterier är vanligare orsaker till diarréer som överförts på resor. Av parasiterna är det bara protozoerna som i betydande mån orsakar diarré. Sjukdomen börjar då oftast mer smygande än akut och protozoer ger oftare utdragna magbesvär än akut diarré. Den mikrobiologiska diagnostiken av diarrésjukdomar har genomgått en omvälvning de senaste åren. Tidigare grundade sig diagnostiken för bakteriernas del nästan uteslutande på odlingsmetoder, för protozoernas del på mikroskopi av fecesprover som behandlats på många olika sätt och för virus rentav på elektronmikroskopi. Nu kan alla tre patogengrupper hittas i fecesprover med metoder som grundar sig på påvisning av nukleinsyror och som upptäcker flera mikrober samtidigt. Detta har gjort den praktiska diagnostiken lättare och snabbare och det har också ökat sannolikheten att hitta vissa patogena mikrober såsom enterohemorragisk *E. coli*, *Dientamoeba* eller *Cryptosporidium*. Bland annat av dessa orsaker är det viktigt att den praktiserande läkaren bekantar sig med den nya diagnostiken av diarrésjukdomar. De molekylära metoderna har dock inte helt undanträngt de gamla analyserna av fecesprover, eftersom resistensbestämning av bakterier kräver traditionell odling av proverna i petriskålar. Dessa odlingar kan nu inriktas enbart på de prover där diarrébakterier har påvisats med DNA- eller PCR-metoder. F-BaktVIP kan således redan nu anses vara den primära undersökningen vid diagnostik av bakteriell diarré. Oberoende av i vilken riktning den diagnostiska mikrobiologin utvecklas i framtiden, kommer nukleinsyrabaserade påvisningsmetoder i fortsättningen att vara diagnostikens huvudfråga, måhända i form av kombinationsundersökningar som kan upptäcka bakterier, virus och parasiter.

Diarré kan ha många orsaker. Enbart utgående från sjukdomsbilden kan orsaken till diarré inte exakt fastställas, också om det vanligen ligger en infektion bakom akut diarré medan orsaken till långsamt insättande diarré eller kroniska magbesvär ofta är icke-infektiös. Sådana symtom kan orsakas av exempelvis

celiaki, inflammatoriska tarmsjukdomar, funktionella magbesvär, malabsorption, irritabel tarm och annat. Eftersom magbesvär är en mycket vanlig orsak för att söka läkarhjälp är det viktigt att identifiera de patienter där symtomen beror på en lättbehandlad infektion, eller där upptäckten av en infektion gör att man kan undvika onödiga och ofta dyra fortsatta undersökningar med endoskopier och bildundersökningar. Därför är infektionsdiagnostik vanligen den första åtgärden vid utredning av diarré- och magbesvärspatienter, både vid akut diarré och vid utdragna magbesvär.

SKRIBENTEN

Sakari Jokiranta, MD, är docent i medicinsk mikrobiologi och immunologi och specialitetsläkare i klinisk mikrobiologi. Han har länge varit verksam som lärare i klinisk mikrobiologi vid Helsingfors universitet och verkar nu som ledande överläkare för Synlab Finland och Förenade Medix Laboratorier.

Bakterier som orsakar diarré

De bakterier som oftast orsakar icke-vårdrelaterad diarré är toxinproducerande *E. coli*-stammar, *Campylobacter jejuni* och *C. coli*, *Salmonella*-arter, *Shigella dysenteriae* och

Yersinia enterocolitica (1). En i finländska förhållanden sällsynt men internationellt ytterst viktig diarrébakterie är *Vibrio cholerae* som orsakar kolera. De *E. coli*-stammar som kan orsaka diarré är enterotoxigen *E. coli* (ETEC), enteroaggregativ *E. coli* (EAEC), enteropatogen *E. coli* (EPEC), enterohemoragisk *E. coli* (EHEC) och enteroinvasiv *E. coli* (EIEC)(2). Av dessa *E. coli*-stammar ger ETEC, EHEC och EIEC vanligen de mest allvarliga sjukdomsbilderna, och smittan är inte lika ofta symtomfri som vid EAEC och EPEC.

En del av de bakterier som orsakar diarré är endemiska i Finland, och av dem är *Campylobacter*, *Yersinia* och *Salmonella*-arterna av betydelse också för livsmedelsindustrin. Fall av shigellasmitta eller särskilt kolerasmitta är inte kända från Finland, men *E. coli*-bakterier som orsakar diarré kan emellertid cirkulera bland befolkningen också här. Vanligen är diarrégivande *E. coli*-stammar, liksom de flesta fall av *Campylobacter*- och *Salmonella*-smitta, dock importerade från utlandet (3). På 2000-talet har antalet fynd av *Campylobacter* stadigt ökat i långsam takt, medan *Salmonella*-fynden småningom har minskat så att vi under de senaste åren har haft ungefär tre gånger så många *Campylobacter*-fynd som *Salmonella*-fynd (Figur 1 A).

Vid vårdrelaterade diarréfall är det ofta fråga om att antibiotikabehandlingar förändrar tarmfloran så att en anaerob bakterieart, *Clostridium difficile*, kommer åt att föröka sig och genom det toxin som den producerar orsaka en infektion som kan ha lindriga eller svåra symtom och till och med leda till pseudomembranös kolit (4). Denna infektion är inte alls sällsynt enligt Registret för smittsamma sjukdomar. Av diarrébakterier har det vanligaste fyndet varit *C. difficile* sedan det 2008 blev obligatoriskt att anmäla denna bakterie som smittsam sjukdom (Figur 1 A).

Virus som orsakar diarré

Av virus som orsakar diarré är de vanligaste norovirus, sapovirus, astrovirus, rotavirus och vissa typer av adenovirus (5). Förekomsten av rotavirus har snabbt minskat sedan vaccinet togs med i i det allmänna vaccinationsprogrammet för barn i september 2009 (Figur 1 B). Av virus som orsakar diarré för Institutet för hälsa och välfärd statistik över noro-, rota- och enterovirus. Att fynden av norovirus har ökat sedan 2007 är troligen en följd av att molekylär diagnostik har blivit vanligare. Norovirus upptäcktes 2017 i väsentligt större

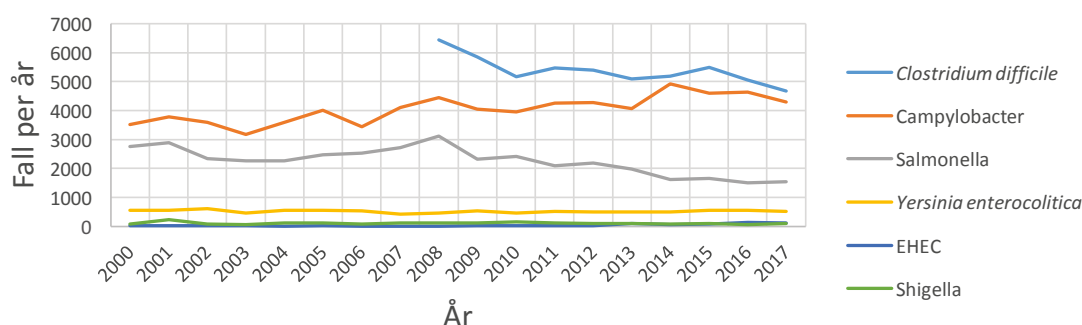
omfattning än de föregående åren i många sjukvårdsdistrikt runtom i landet (Figur 1 B). Största delen av diarrévirusmittorna fås i Finland, men i viss mån påträffas virusdiarré också hos resenärer (6).

Protozoer som orsakar diarré

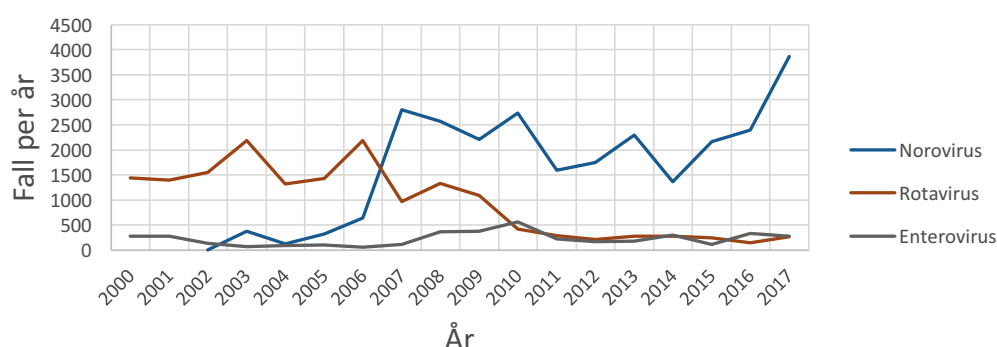
Den diarréorsakande protozo som globalt sett är viktigast är *Entamoeba histolytica*, eftersom infektioner orsakade av den årligen leder till omkring 70 000 människors död. Andra diarréorsakande protozoer är *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium*-arter, *Cyclospora*, *Cycloisopora*, *Balantidium coli* och *Dientamoeba fragilis*. De ger inte livshotande infektioner hos i övrigt friska personer, men åtminstone *Cryptosporidium* kan ge allvarlig och till och med dödlig sjukdom hos patienter med grav immunbrist. Den kliniskt mest betydande protozosjukdomen hos i övrigt friska människor är akut eller subakut diarré och, om infektionen blir kronisk, utdragna magbesvär och avmagring samt i fattiga länder störd tillväxt och utveckling hos barn om infektionerna inte behandlas (7).

De vanligaste diarréorsakande protozoerna i Finland är *Dientamoeba fragilis* och *Giardia* (Figur 1 C och 2 B). *Dientamoeba* har säkerställts som orsak till diarré hos vuxna först under det senaste decenniet. Hos barn har det åtminstone ännu inte kunnat påvisas att den är patogen. Fynden av *Dientamoeba* i Finland är för närvarande åtminstone på två diagnostiska laboratorier fler än fynden av *Giardia*, men det finns ingen tillförlitlig nationell statistisk om antalet infektioner. I Finland diagnostiseras årligen cirka 300–400 fall av *Giardia*, och i statistiken kan en ökning av antalet fynd ses som följd av den vattenburna epidemin i Birkaland 2008 (Figur 1 C). Största delen av giardiafynden kommer från invandrare (särskilt barn) och resenärer (8). *Cryptosporidium* är däremot endemisk i Finland och epidemierna de senaste åren (till exempel 2012 och 2016) har varit följder av inhemsk vatten- eller matburen smitta (9). Det faktum att *Cryptosporidium* är endemisk beror antagligen på att den i Finland som i andra västländer är en vanlig orsak till tarminfektioner hos kalvar (10). I statistiken över smittsamma sjukdomar kan en betydande uppgång i antalet *Cryptosporidium*-fynd ses 2017, särskilt inom Vasa sjukvårdsdistrikt, men också inom Syd-Österbottens, Mellersta Österbottens och Norra Österbottens samt Helsingfors och Nylands sjukvårdsdistrikt

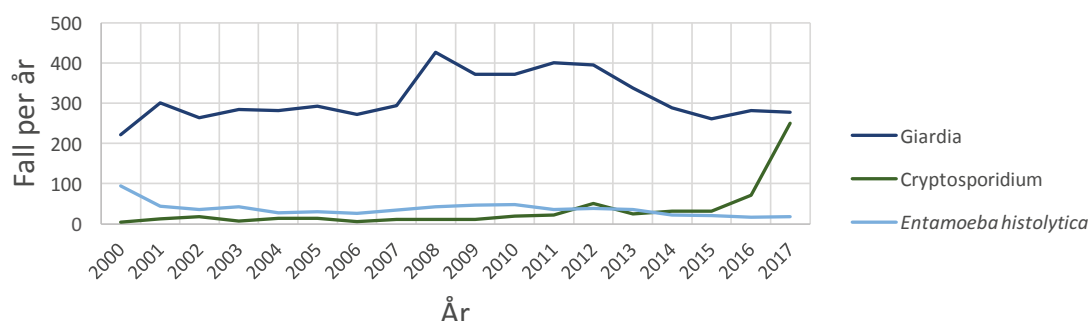
A



B



C



Figur 1. Antal diarréorsakande mikrober som har anmälts till registret för smittsamma sjukdomar årligen under detta årtusende. A. Bland antal diarréorsakande bakterier ses ett stort antal fynd av *Clostridium difficile* efter att bakterien började omfattas av anmälningsskyldigheten för smittsamma sjukdomar 2008, fler fynd av *Campylobacter* och färre fynd av *Salmonella*. **B.** Av virus som orsakar diarré för Institutet för hälsa och välfärd statistik enbart över noro-, rota- och enterovirus. På y-axeln ses att rotavirus har blivit ovanligare efter 2009 i och med vaccinationerna samt att fynden av norovirus har ökat sedan 2007, mycket tack vare den molekylära diagnostiken. Toppen 2017 för norovirus beror på det ökande antalet fynd från flera sjukvårdsdistrikt. **C.** För diarréorsakande protozoer ses en ökning i antalet fynd av *Giardia* som följd av den vattenburna epidemin i Birkaland 2008 samt ökat antal *Cryptosporidium* som följd av epidemierna 2012, 2016 och 2017, och 2017 också på grund av den snabbt ökande användningen av PCR-diagnostik. Källa för statistikuppgifter: statistikdatabas från Registret för smittsamma sjukdomar, Institutet för hälsa och välfärd (www.thl.fi).

(Figur 1C). Den ökande förekomsten av *Cryptosporidium* är ofta en följd av en vattenburen epidemi, men ibland är orsaken en epidemi

som uppkommit av att livsmedel tvättats med förorenat vatten eller via direktkontakt med nötkreatur.

Tabell I. Inkubationstider för mikrober som orsakar diarrésjukdomar. Tiderna är riktgivande och grundar sig på en helhetsbild från olika källor och på erfarenheter av kliniskt arbetande läkare.

Tid från exposition till symtomdebut	De vanligaste patogenerna
1–8 h	Matförgiftning (toxinmedierade)
8–12 h	Matförgiftning, <i>Vibrio cholerae</i> , (Salmonella), <i>Clostridium botulinum</i>
12–48 h	Diarréorsakande <i>E. coli</i> , Salmonella, Shigella, Yersinia, Norovirus
48–72 h	Rotavirus, (ETEC, Campylobacter, Shigella)
3–11 dagar	Campylobacter, Adenovirus, Cryptosporidium
7–28 dagar	Giardia, <i>Entamoeba histolytica</i>

Latens från exposition till uppkomst av diarrésymtom

Flera typer av mikrober kan orsaka diarré och andra magbesvär. En del av diarrésjukdomarna börjar snabbt; matförgiftningar orsakade av toxiner i mikroberna så snabbt som inom cirka en timme. Av tarminfektionerna kan vissa virus- och bakterieinfektioner ge symtom rätt snabbt, till exempel kolera orsakad av *Vibrio cholerae* inom 12 timmar efter smittan och diarré orsakad av diarréframkallande *E. coli*-stammar, salmonella, Shigella eller norovirus inom 12–48 timmar (Tabell I) (1,11). En del diarréframkallande infektioner, exempelvis kampylobakter- och protozoainfektioner, ger symtom ofta först med flera dagars och upp till en veckas dröjsmål.

Turistdiarré

Fler än 100 000 finländare insjuknar årligen i turistdiarré. Resedestinationen inverkar väsentligt på risken. Av finländare som reser till exempel till Sydostasien får cirka 80 procent turistdiarré. Beroende på patogenen är inkubationstiden för turistdiarré vanligen 2–7 dygn. Diarrén orsakas vanligen av en bakterie (i 80 procent av fallen), ibland av virus (5–25 procent) och någon gång av protozoer (mindre än 10 procent av fallen) (3). Ibland finns det flera patogener, om smittan kommer av exposition från fecesförorenad mat eller dryck. De vanligaste patogena bakterierna är ETEC, EAEC och EPEC (sammanlagt upp till 60 procent).

Diarréepidemier

Tarminfektionsalstrande mikrober kan utgöra en betydande risk för epidemier. De huvudsakliga orsakerna till detta är att det som

följd av tarminfektionen produceras mycket stora mängder mikrober, som sedan kommer i kontakt med många andra människor genom kontamination av kläder och händer eller via eventuellt kontaminerat avloppsvatten. Dessutom påverkas förmågan att orsaka epidemier av att en del infektiösalstrande bakterier kan föröka sig i livsmedel, och en del av de smittsamma formerna av tarmmikrober (såsom protozoers cystor eller oocystor eller *C. difficile*-sporer) väl tolererar förhållandena i miljön i långa tider (12).

Traditionell diagnostik av diarrépatogener

Diagnostiken av diarrébakterier har sedan början av 1900-talet grundat sig på fecesodlingar. Det centrala i dessa metoder är att de patogena bakterierna anrikas medan tillväxten av icke-patogener förhindras. På så sätt får man ur relativt små mängder avföring fram de bakteriearter som man vill söka. I Finland har den vanligaste fecesodlingen för diarrépatienter varit ett undersökningspaket (F-BaktVi1) där man identifierar de fyra viktigaste bakteriegrupperna som orsakar akut diarré: Salmonella, Campylobacter, Yersinia och Shigella. I vissa laboratorier har man också sökt de sällsynta diarrépatogenerna Aeromonas- och Plesiomonas-arter. Med detta odlingspaket upptäcks inte vare sig den epidemiologiskt viktiga bakterien EHEC eller den i finländska förhållanden sällsynta men globalt viktiga diarrépatogenen *Vibrio cholerae*. Andra brister i odlingspaketet är att där inte ingår vare sig *C. difficile* eller de sedvanliga diarréorsakande *E. coli*-stammarna (ETEC, EAEC, EPEC).

Vid fall av vårdrelaterad diarré har man traditionellt sökt bakterien *C. difficile* med odling. Denna undersökning har ingått i pa-

Tabell II. Jämförelse mellan traditionell och nukleinsyrabaserad diagnostik av bakterier som orsakar icke-vårdrelaterad diarré.

Bakterie	Bakterieodling på feces 1 (F-BaktVi1)	Påvisning av nukleinsyror (F-BaktVIP)
Salmonella	X	X
Shigella	X	X
Yersinia	X	X
Campylobacter	X	X
EAEC (enteroaggregativ <i>E. coli</i>)		X
EHEC (enterohemorragisk <i>E. coli</i>)		X
EIEC (enteroinvasiv <i>E. coli</i>)		X
EPEC (enteropatogen <i>E. coli</i>)		X
ETEC (enterotoxigen <i>E. coli</i>)		X

ketet fecesodling-2, som dock redan för några år sedan ersattes av tester som identifierar toxinproducerande *C. difficile* (13).

Diarrévirus har traditionellt sökts klart mera sällan än bakterier. Den viktigaste orsaken till det är att specifikt kurativ behandling inte finns att tillgå för virusdiarré på samma sätt som för bakteriediarré. En rätt stor mängd prover har dock undersökts, synbarligen mest för att klargöra epidemier, för att upptäcka virus som orsakar allmänsymtom och kanske för att undvika onödiga antibiotikakurer. Eftersom metoder som grundar sig på den traditionella elektronmikroskopin är ytterst omständliga och dyra, har metoder som utgår från påvisande av nukleinsyror införts i denna diagnostik tidigare än i den bakteriologiska eller parasitologiska diagnostiken (14). Parallellt med dem har det utvecklats metoder för påvisande av antigen som lämpar sig för patientnära diagnostik av vissa vanliga diarrévirus.

Den traditionella diagnostiken av tarmparasiter har i huvudsak utgått från mikroskopi av formalinbehandlade fecesprov och i mindre grad från mikroskopi av prover fixerade med polivinylalkohol (PVA)/Ecofix eller tester som påvisar antigener. Testningsalgoritmen är dyr och arbetskrävande, eftersom man inte med en eller ens två metoder kan upptäcka alla betydande tarmprotozoer.

Modern påvisning av nukleinsyror vid diarrédiagnostik

Sedan 2012 har man i Finland i allt högre grad övergått till att använda metoder som grundar sig på påvisning av nukleinsyror vid diagnos-

tik av diarrébakterier (15). Dessa metoder kallas ofta molekylärbiologiska tester eller PCR-tester. I början gjordes testerna parallellt med bakterieodlingar (F-BaktVIP), men för cirka två år sedan övergick man utgående från samlad information till att som screening använda enbart PCR-test och göra en odling bara när PCR-fyndet gav anledning till det.

PCR-metodens mest betydande fördelar jämfört med odlingsmetoder är snabbhet och känslighet samt att diarréorsakande *E. coli*-bakterier upptäcks (Tabell II, Figur 2 A). Resultaten av PCR-tester för diarrébakterier har gett ny information, särskilt om *E. coli*:s andel av bakteriediarréerna både hos personer som återvänder från resor och hos personer som har fått smittan i Finland (16). PCR-metodens huvudsakliga svaghet vad gäller bakteriediarréer är avsaknaden av antibiotikaresistensbestämning. Det innebär att man vid fynd av salmonella, Shigella, Campylobacter och Yersinia måste göra en särskild resistensbestämning med odlingsmetoder, vilket också ingår i undersökningspaketet F-BaktVIP vid positivt PCR-fynd. Den höga sensitiviteten kan också vara en svårighet med PCR-metoden, vilket gör att man inte alltid vet hur man ska förhålla sig till resultatet när patienten behandlas. Ett exempel på detta är hur man ska ställa sig till bakterien EHEC, som upptäcks klart oftare än med den gamla odlingsmetoden, både vid behandling av en enskild patient och ur epidemiologisk smittskyddssynvinkel (Figur 2 A). PCR-metodens sensitivitet visas också av att man hos en del symptomfria patienter kan påvisa en del sådana *E. coli*-typer (närmast EPEC eller EAEC) som

Tabell III. Jämförelse mellan traditionell och nukleinsyrabaserad diagnostik av protozoer.

Protozo	Formalinprov (F-Para-O x3)	Annan traditionell test	Påvisning av nukleinsyror (F-ParaNhO)
<i>Giardia lamblia</i>	Kan påvisas	F-GiCrAg	Kan påvisas
<i>Entamoeba histolytica</i>	Kan påvisas	F-EhistAg	Kan påvisas
		F-AmebVra	
<i>Cryptosporidium</i>	- b	F-CrypVr	Kan påvisas
		F-GiCrAg	
<i>Dientamoeba fragilis</i>	- b	F-AmebVr (EcoFix eller färsk)	Kan påvisasc
Patogen <i>Entamoeba histolytica</i> och icke-patogen <i>E. dispar</i> kan inte särskiljas			
Protozoen kan inte identifieras, men misstanke om infektion kan uppkomma och leda till att ytterligare undersökning rekom- menderas			
Bara en den av de F-ParaNhO- tester som används i Finland upptäcker <i>D. fragilis</i> .			

också kan orsaka diarré. Ett sådant fynd hos en symptomfri patient har synbarligen ingen klinisk betydelse. Också EHEC hittas hos symptomfria personer, men betydligt mer sällan än EPEC och EAEC. Ett sådant fynd kan ha betydelse för att säkerställa att patienten inte längre bär på bakterien och eventuellt för att överväga att undersöka familjemedlemmar, trots att det inte finns regler om detta eller klar vetenskaplig evidens om den eventuella nyttan av fortsatta åtgärder.

Vad gäller virus är påvisning av nukleinsyra en ytterst användbar metod, eftersom nästan alla andra metoder är antingen långsamma eller dyra eller sådana som bara upptäcker ett virus åt gången. Liksom vid bakteriediagnostik kan man för att upptäcka virus använda så kallad multiplexteknik, där samma analys upptäcker flera mikrober. I Finland används ett test som påvisar norovirus GI och GII, sapovirus, astrovirus, rotavirus och adenovirustyperna F40/41 (undersökningskod F-VirNhO). Eftersom patientens sjukdomsbild inte ger mycket fingervisning om vilket virus som står bakom diarrén, är ett test som påvisar många olika virustyper en betydande diagnostisk förbättring (17). Att testet har införts kan vara en orsak till att fynden av norovirus ökade förra året. En annan orsak kan vara att apparater som hittar diarrévirus med

antigenteknik som bordsidetest (MariPOC®) har blivit vanligare.

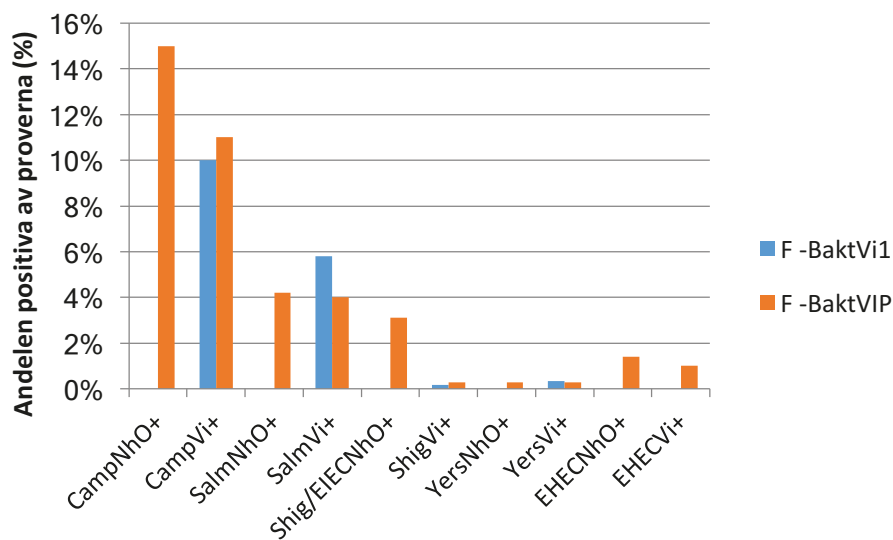
Vad beträffar tarmprotozoerna är påvisning av nukleinsyra en alldeles särskilt betydelsefull nyhet inom diagnostiken (18). Det beror på att den tidigare diagnostiken var så invecklad och besvärlig både ur patientens och ur hälso- och sjukvårdens synvinkel och på att man med PCR-metoden (F-ParaNhO) ur ett enda prov med en känslig metod kan upptäcka samtliga av de fyra mest betydande protozoarter som orsakar diarré och utdragna magbesvär (Tabell III). Sedan metoden infördes har antalet fynd av både *Dientamoeba* och *Cryptosporidium* ökat (Figur 2 B).

Påvisning av nukleinsyra i framtiden

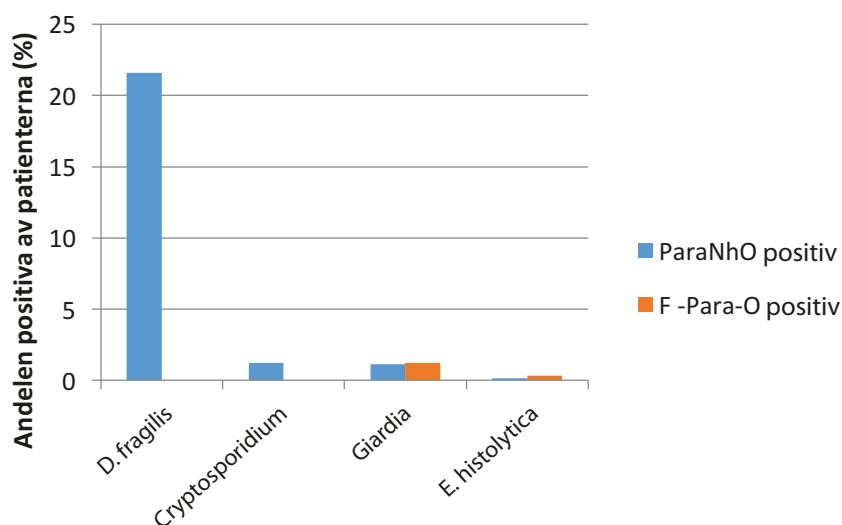
Hittills har bakterier, virus och protozoer setts som skilda diagnostiska grupper i alla diarrétester. Multiplextekniken har dock gjort det möjligt att söka mikrober av olika slag i samma prov (17). Det kan därför hända att det i framtiden erbjuds testpaket till exempel så att ett paket för akut diarré undersöker både diarrébakterier och virus och ett paket för utdragna magbesvär undersöker såväl bakterier och protozoer som maskar.

En annan möjlig framtida utvecklingstrend är att patienterna tar prover mer självständigt,

A



B



Figur 2. Påvisningen av diarréorsakande mikrober har förbättrats i och med övergången till PCR-metoden.

A. Jämförelse mellan antalet bakteriefynd gjorda med bakterieodling på feces (F-BaktVi1) och påvisning av nukleinsyra (F-BaktVIP) i ett öppenvårdsmaterial från Förenade Medix Laboratorier Ab (A. Muotiala/S. Jokiranta, n > 5 000 odlingar och n > 1 000 nukleinsyrabestämningar). De gröna staplarna visar andelen fynd av alla prover med nukleinsyrapåvisning och de blå staplarna med odling. Vid jämförelse bör det noteras att odling av EHEC inte hör till paketet F-BaktVi1. B. Jämförelse mellan antalet fynd av diarréorsakande protozoer med mikroskopi respektive påvisning av nukleinsyra 2017 och 2018 på Förenade Medix Laboratorier Ab. Här ses det mycket större antalet fynd av Dientamoeba med nukleinsyrapåvisning och också en klar ökning av antalet fynd av Cryptosporidium.

dock så att testet utförs i ett centrallaboratorium med pålitliga metoder för att påvisa nukleinsyror. Arrangemanget skulle vara att patienten antingen betalar testpaketet själv eller att en tjänsteleverantör inom hälso- och sjukvården beställer ett provtagningskit hem till patienten. Det senare alternativet kunde

vara behändigt till exempel för behandlingskontroller efter parasitinfektioner; man kunde då undvika onödiga besök för att lämna in prover och höra resultaten.

Oberoende av i vilken riktning den diagnostiska molekylärmikrobiologin går, är det klart att metoder för att påvisa nukleinsyror

i fortsättningen kommer att vara en allt viktigare huvudfåra för diagnostiken av diarrépatogener.

Sakari Jokiranta
sakari.jokiranta@medix.fi

Bindningar: Författaren är ledande överläkare vid Synlab Finland och Förenade Medix Laboratorier samt verkställande direktör vid och ägare av Tammer-Tutkan Maljat Oy. Dessutom har författaren verkat som konsult och medlem i styrgruppen vid flera läkemedelsföretag.

Referenser

1. DuPont HL. Acute infectious diarrhea in immunocompetent adults. *N Engl J Med.* 2014;370:1532–40.
2. Liu J, Platts-Mills JA, Juma J, Kabir F et al. Use of quantitative molecular diagnostic methods to identify causes of diarrhoea in children: a reanalysis of the GEMS case-control study. *Lancet.* 2016;388:1291–01.
3. Lääveri T, Vilkkumäki K, Pakkanen SH, Kirveskari J, Kantele A. A prospective study of travellers' diarrhoea: analysis of pathogen findings by destination in various (sub)tropical regions. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24:908.e9–908.e16.
4. Leffler DA, and Lamont JT. *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med.* 2015;373:287–288.
5. Corcoran MS, van Well GT, and van Loo IH. Diagnosis of viral gastroenteritis in children: interpretation of real-time PCR results and relation to clinical symptoms. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33:1663–73.
6. Lääveri T, Kantele A, Hakanen A, and Mattila L. Turistiripuli, matkailijan yleisin vitsaus. *Duodecim.* 2010;126:403–410.
7. Petri WA, Jr, Mondal D, Peterson KM, Duggal P et al. Association of malnutrition with amebiasis. *Nutr Rev* 2009;67 Suppl 2, S207–215.
8. Rimhanen-Finne R, Sakari Jokiranta T, Virtanen MJ, Kuusi M. *Giardia* and *Cryptosporidium* infection in Finland: a registry-based study of their demographic determinants. *APMIS.* 2011;119:735–740.
9. Aberg R, Sjoman M, Hemminki K, Pirnes A et al. *Cryptosporidium parvum* Caused a Large Outbreak Linked to Frisee Salad in Finland, 2012. *Zoonoses Public Health* 2015;62:618–624.
10. Autio T, Karhukorpi J, Mäkelä M, Meri T et al. Kotopörräinen kryptosporidioosi - alidiagnosoitu tauti Duodecim. 2012;128:1887–90.
11. Thielman NM, Guerrant RL. Clinical practice. Acute infectious diarrhea. *N Engl J Med.* 2004;350:38–47.
12. Efstratiou A, Ongerth JE, Karanis P. Waterborne transmission of protozoan parasites: Review of worldwide outbreaks - An update 2011–2016. *Water Res.* 2017;114:14–22.
13. Arkkila P, Mattila E, Anttila VJ. Ulosteesiirto *Clostridium difficile* -infektion hoitona Duodecim. 2013;129:1671–79.
14. Ahmed SM, Hall AJ, Robinson AE, Verhoef L et al. Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:725–730.
15. Antikainen J, Kantele A, Pakkanen SH, Laaveri T et al. A quantitative polymerase chain reaction assay for rapid detection of 9 pathogens directly from stools of travelers with diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:1300–07 e1303.
16. Rintala A, Munukka E, Weintraub A, Ullberg M et al. Evaluation of a multiplex real-time PCR kit Amplidiag(R) Bacterial GE in the detection of bacterial pathogens from stool samples. *J Microbiol Methods.* 2016;128:61–65.
17. Vila J. New molecular diagnostic tools in traveller's diarrhea. *J Travel Med.* 2017;24:S23–S28.
18. Nurminen N, Juuti R, Oikarinen S, Fan YM, et al. High-throughput multiplex quantitative polymerase chain reaction method for *Giardia lamblia* and *Cryptosporidium* species detection in stool samples. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;92:1222–26.

Summary

Microbiological diagnostics of diarrhea

Acute infectious diarrhea is usually caused by bacteria or viruses, whereas prolonged symptoms are more often caused by protozoan parasites. Microbiological diagnostics is an essential part of the management of acute and chronic diarrhea cases, independent of the possible travel history of the patient. Traditionally, the diagnostics of intestinal bacteria has been based on culture methods, whereas detection of protozoa has been based on microscopy. Nucleic-acid-based multiplex tests have changed detection of diarrhea-associated bacteria, viruses, and protozoa. This has influenced patient management by simplification of diagnostic procedures and improved detection of microbes that have, earlier, required special diagnostics.

Borrelios – fakta och fiktion?

JULIA RASK OCH JUKKA HYTÖNEN

Lyme-borrelios är ett aktuellt ämne som väcker mycket debatt bland såväl hälsovårdspersonal som lekmän. I antalet sjukdomsfall ses en jämnt stigande trend. Fästingar påträffas numera i hela Finland ända upp till södra Lappland. Risken för borrelios efter ett fästingbett är i genomsnitt 2 procent och därför är ett bitt inte en indikation för antibiotikabehandling. Behandlingen av den typiska hudförändringen, erythema migrans, som uppstår på huden omkring bittet, består däremot av en antibiotikakur. Inga laboratorieprov behövs i detta skede.

SKRIBENTERNA

Julia Rask är femte årets studerande och medicine kandidat vid Åbo universitet.

Jukka Hytönen, MD, är biträdande professor i bakteriologi vid Åbo universitet och specialistläkare i klinisk mikrobiologi på Åbo universitetscentralsjukhus. Hans särskilda intresseområden är borrelios och andra fästingburna infektioner.

Symtomen på disseminerad borrelios kan vara mångfacetterade och i det stadiet behövs laboratorieprov som stöd för diagnostiken. I Finland utförs borreliaserologi enligt internationella rekommendationer och resultaten från finländska laboratorier är pålitliga. Till metoder som inte är att rekommendera hör bland annat testning av borreliaantigen i urinen, lymfocyttransformationstest, ELISPOT och bestämning av CD57-positiva NK-celler. Dessa metoder saknar specificitet för att skilja friska patienter från patienter med borrelios. Fästingtester för hemmabruk som har dykt upp på marknaden är inget att rekommendera heller.

Borrelios behandlas med antibiotika, vilken oftast är effektiv. Möjliga kvarstående post-Lyme-symtom kan förebyggas genom tidig behandling. Mekanismen bakom symtomen är dåligt känd, möjligtvis handlar det om en autoimmun reaktion eller en vävnadsskada som uppstått under infektionen. Det väsentliga är ändå att inga vetenskapliga bevis på kvarstående bakterier finns efter antibiotikabehandling. Ingen forskning talar heller för långa antibiotikabehandlingar när det handlar om post-Lyme. Trots att antibiotika finns att tillgå bör man inte underskatta vikten

av daglig kontroll av huden efter eventuell exponering för fästingar.

Lyme-borrelios är en fästingburen infektion som orsakas av bakterier i gruppen *Borrelia burgdorferi sensu lato* (1, 2). Antalet sjukdomsfall har ökat i jämn takt i Finland under de senaste åren. År 2000 registrerades 900 laboratoriebekräftade fall av borrelios i registret över smittsamma sjukdomar som upprätthålls av THL (Institutet för hälsa och välfärd), men de senaste åren har omkring 2 000 fall per år statistikförts. År 2017 var siffran drygt 2 300, vilket betyder rekordmånga fall. Man uppskattar dock att antalet insjuknade totalt kan vara hela 6 000–7 000 per år (3). Detta på grund av att största delen av dessa fall är tidiga lokaliserade hudinfektioner, vilka alltså inte statistikförs i registret över smittsamma sjukdomar. En av orsakerna till att borreliosfallen ökar tros vara den globala klimatförändringen som bland annat lett till mildare vintrar i Finland. Den förändringen är gynnsam för fästingen och dess värdjur. Antalet fästingar har i vissa områden rentav tiodubblats under de senaste 15 åren, visar forskning (4). Den geografiska fördelningen och de tätaste områdena med fästingförekomst är dock så gott som oförändrade. Mest fästingar och de flesta fall av borrelios påträffas i kustområdet från sydost till Bottniska viken (3, 5).

På olika håll i Europa har det rapporterats varierande siffror om befolkningens borreliaseropositivitet och det årliga antalet insjuknade i borrelios. I södra Sverige har incidensen rapporterats som 69 fall per 100 000 invånare och i andra områden i Europa är motsvarande siffra 3–137 fall per 100 000 invånare. Den högsta incidensen rapporteras i Mellaneuropa och Östeuropa. Seropositiviteten varierar mellan 5 och 15 procent. Inom vissa riskgrupper (skogsarbetare, orienterare, jordbrukare) kan seropositiviteten vara hela 20–50 procent.



Figur 1. Till vänster *Ixodes ricinus* och till höger *Ixodes persulcatus*. Individerna är fullvuxna honor. Figur: Veikko Rinne, Åbo universitet.

Enligt forskningsresultat från 1998 var i genomsnitt var femte ålänning seropositiv, och i åldersgruppen över 70 år var seropositiviteten över 40 procent (6). På fastlandet är motsvarande siffror cirka 4 procent enligt våra egna analyser (7). Enligt registret över smittsamma sjukdomar var incidensen av laboratoriebekräftade borreliafall i fasta Finland 42 per 100 000 invånare och på Åland över 2 000 per 100 000 invånare år 2017. Om man räknar med det tidigaste stadiet av borrelios, det vill säga den lokala hudinfektionen erythema migrans, så uppskattas den totala incidensen vara nästan 120 per 100 000 invånare (3).

Fästingar

i Finland förekommer två fästingararter som sprider borrelios, *Ixodes ricinus* och taigafästingen *Ixodes persulcatus* (Figur 1). Dessa två arter är svåra att artbestämma med blotta ögat. De trivs i likadana livsmiljöer och har samma värddjur. *I. ricinus* påträffas i nästan hela Finland upp till södra Lappland (5). Däremot har *I. persulcatus* påträffats framför allt från Vasatrakten norrut längs hela Bottniska vikens kust, i mellersta Finland och i Birkaland samt i norra Karelen och i norra Savolax. *I. ricinus* förekommer framför allt på Åland och i sydvästra Finlands skärgård, medan *I. persulcatus* inte har påträffats där.

Fästingarna trivs speciellt i skogens markvegetation, där fuktigheten och temperaturen är optimala. Tidigare rådde en uppfattning om att fästingar trivs bäst i lövskogens bottenvegetation, men numera vet man att barrskogar med till exempel blåbärsris är en lika viktig livsmiljö (4). För att föröka sig behöver fästingen värddjur att suga blod från. En del

av dessa djur (mus, sork) fungerar också som reservoarer för borreliabakterien, medan exempelvis rådjur endast verkar ha rollen som värddjur. Förekomsten av dessa djur är därför avgörande för epidemiologin för borrelios. Fästingarna är aktiva från april till slutet av året. Enligt åländsk-svensk forskning är risken för borrelios efter ett fästingbett i genomsnitt 2 procent (8).

Borreliabakterier

Borreliabakterierna är spiroketer, som använder sig av leddjur som vektorer. I Finland utgörs de viktigaste patogenerna av gruppen *Borrelia burgdorferi* sensu lato, som orsakar Lyme-borrelios och sprids via *Ixodes*-gruppens fästingar. Samma fästing sprider även TBE-virus som orsakar hjärnhinneinflammation. Spiroketen *Borrelia miyamotoi*, som orsakar återfallsfeber, har också påträffats i fästingar i Finland, men inga kliniska infektioner har kunnat konstateras. De fall av *B. miyamotoi*-infektioner som rapporterats in i andra länder har liknat influensa med hög feber, illamående, huvudvärk och muskelsmärter. Symtombilden vid en *B. miyamotoi*-infektion avviker alltså från Lyme-borrelios.

B. burgdorferi sensu lato består av ett tjugotal genetiskt olika underarter. Man har sedan länge känt till att *B. burgdorferi* sensu stricto, *B. garinii* och *B. afzelii* orsakar borrelios hos människan. Under de senaste åren har man utifrån prover från patienter kunnat påvisa att även tidigare okända arter (bl.a. *B. spielmannii* och *B. bavariensis*) orsakar borrelios. Till bakteriens livscykel i naturen hör så kallade reservoardjur, vilka är livsviktiga för fästingen. Som reservoarer fungerar olika ryggradsdjur,

varav småfåglar och gnagare är symtomfria bärare av borreliainfektionen. För att fästingen ska övergå från ett stadium till ett annat (larv-nyf-fullvuxen) behöver den suga blod från ett värddjur, vilket leder till att bakterier förflyttar sig från det infekterade värddjuret till fästingen och i samband med nästa måltid till följande värddjur. Att kunna överleva i två helt olika värddjur är en fascinerande egenskap hos borreliabakterien. Människan är från fästingens och av den spridda patogenens synvinkel sett en sista hållplats (så kallad dead-end host), eftersom deras livscykel högst antagligen når sitt slut hos denna.

Symtom

De kliniska manifestationerna varierar allt från en lokaliserad infektion till infektioner, där det centrala nervsystemet, leder eller hjärtat infekteras. Den klassiska indelningen av borrelios består av tre stadier, nämligen det tidiga stadiet samt ett tidigt och ett sent disseminerat stadium. Det går inte alltid att skilja åt dessa stadier hos en enskild patient. Ibland kan patientens enda symtom vara en hudinfektion, medan en annan drabbas av exempelvis ledsymtom eller ansiktsförslamning som första tecken på borrelios.

Den typiska hudförändringen erythema migrans, som uppstår på huden omkring fästingbettet, är den vanligaste typen av borrelios. Behandlingen består av en effektiv antibiotikakur och inga laboratorieprov behövs i detta skede. Om hudutslaget inte utvecklas eller det förblir oupptäckt kan infektionen spridas till andra organ, det vill säga dissemineras. Symtombilden kan då bestå av olika neurologiska symtom, såsom facialispares, smärttillstånd i bland annat extremiteterna, ögon- och hjärtsymtom, långvariga hudsymtom och fluktuerande ledsymtom. I det disseminerade stadiet behövs laboratorieprov som stöd för diagnostiken. I praktiken är det väsentligt att urskilja lokala hudinfektioner från systemisk borrelios. En typisk erythema migrans behandlas i primärvården utifrån den kliniska bilden, utan laboratorieprov, medan diagnostiken och behandlingen av disseminerad borrelios huvudsakligen sker inom den specialiserade sjukvården.

En del av de insjuknade upplever att de trots antibiotikabehandling har kvarstående symtom, såsom ledsymtom, trötthet eller koncentrationssvårigheter. Symtomen är verkliga, men det är svårt att objektivt konstatera dem och deras koppling till borreliainfektionen

är osäker. De atypiska formerna av borreliabakterien har påståtts kunna "väja för" antibiotika, orsaka kronisk infektion och därmed vara orsaken till de långvariga symtomen, men det finns inga vetenskapliga bevis för påståendet (9).

Kvarstående symtom trots antibiotikabehandling kallas felaktigt för kronisk borrelios. En mer korrekt benämning skulle vara post-Lyme-symtom. Termen har dock tills vidare ingen godkänd översättning från engelskan. Mekanismen bakom symtomen är dåligt känd, möjligtvis handlar det om en autoimmun reaktion eller en vävnadsskada som uppstått under infektionen. Det väsentliga är ändå att inga vetenskapliga bevis på kvarstående bakterier efter antibiotikabehandling finns. Det finns heller ingen forskning som talar för långa antibiotikabehandlingar när det handlar om post-Lyme (10, 11), trots att man i försöksdjur kunnat påvisa att borrelia-DNA kan kvarstå länge i organsystemet i till exempel möss som behandlats med antibiotika (12).

Att begreppet kronisk borrelios används i sammanhang där sambandet mellan patientens symtom och en borreliainfektion är oklar eller rentav utesluten, orsakar onödig förvirring och oro (13). Hos en del av dessa patienter kan en annan entydig sjukdom konstateras, utan tecken på borrelios. Andra har oklara symtom och en mer eller mindre positiv borreliaserologi som tecken på en borreliainfektion tidigare i livet. Det mest problematiska är när patienten har ospecifika symtom och låtit sig testas av ett "speciallaboratorium" (t.ex. i Tyskland), som genom metoder utan vetenskaplig validering diagnostiserat "kronisk borrelios". Hos dessa patienter bör man som läkare fokusera på diagnostik och behandling av patientens verkliga sjukdom i stället för på långa antibiotikakurer eller alternativ medicin (14). Inom litteraturen har tragiska fall beskrivits, där patienter som stämplats som fall av "kronisk borrelios" till och med haft en elakartad sjukdom och diagnosen har fördröjts (15).

Diagnostik

En typisk erythema migrans diagnostiseras på basen av kliniska tecken. Även diagnosen disseminerad Lyme-borrelios baserar sig på kliniska fynd, men i det stadiet behövs laboratorieprov som stöd för diagnostiken. Den mest väsentliga av laboratorieundersökningarna är bestämning av borreliaantikroppar i patientens serum och vid behov även i rygg-

märghsvätskan. Antikroppar uppstår till följd av att människans immunsystem bekämpar borreliabakterien. Oftast är fördröjningen 3–4 veckor, från tidpunkten för fästingbettet och till att antikropparna är på en pålitligt mätbar nivå för att påvisa ett positivt resultat. Därför fås ofta ett negativt resultat när antikroppar testas i erythema migrans-stadiet. När symtom på en disseminerad infektion uppstått, är nivån på antikroppar huvudsakligen mätbar och ofta märkbart förhöjd. Ett negativt resultat betyder i praktiken att det inte handlar om borrelios. Symtomfria patienter bör inte testas för borrelios, eftersom nivån på antikroppar kan vara förhöjd till följd av en tidigare infektion och den kan därmed vara svårtolkad. Dessutom finns alltid en risk för ett falskt positivt resultat.

Serologin fungerar bra när det handlar om en individs första borreliainfektion, men det är svårt att utifrån antikroppsbestämning urskilja en akut infektion från en tidigare borrelios. Detta försämrar diagnostiken framför allt i områden där befolkningen insjuknar i borrelios flera gånger under sin livstid. Ingen bestående immunitet utvecklas efter borrelios, vilket betyder att en ny infektion är möjlig efter antibiotikabehandlingen. Att utveckla nya biomarkörer som reagerar vid en färsk infektion vore därför viktigt på laboratoriefrenten.

I Finland verkställs diagnostiken enligt internationella rekommendationer, det vill säga man använder en testningsprincip i två steg ("two-tier testing"). Alla prover testas först med ett sensitivt screeningtest och av dessa går de reaktiva proverna vidare till nästa fas, där ett specifikt test används (16). Vid misstanke om borrelios beställer läkaren mätning av borreliantikroppar under rubriken "S-BorAb". I laboratoriet testas blodproven först med den sensitiva EIA-metoden eller motsvarande screeningtest (Figur 2). Av dessa testas de prov som visar reaktivitet ytterligare med ett specifikt test (S-BorAbJt) för att bekräfta positiviteten. Dessa test är ofta så kallade line- eller bead-immunanalyser som baserar sig på rekombinanta proteiner (Figur 3). Det är även möjligt att använda ett upplägg med två EIA-test (streckad linje i Figur 2), där man i det andra skedet använder sig av en metod som baserar sig på till exempel borreliabakteriens C6-peptid (en del av bakteriens VlsE-ytprotein) (17–19). Sensitiviteten och specificiteten beror på vilka antigener och vilka gränsvärden som används. Ett positivt resultat i serologin tyder på en aktiv eller en tidigare infektion. De metoder som används

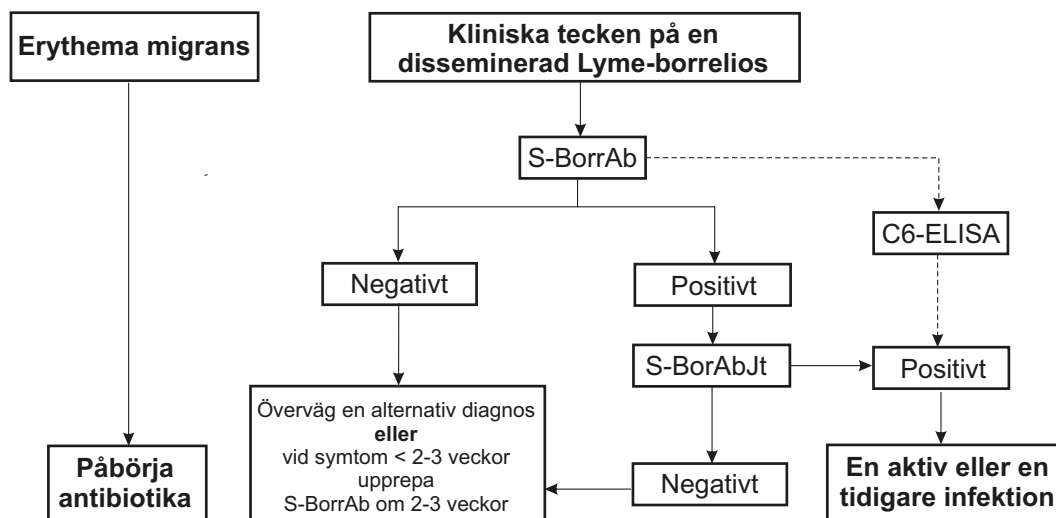
varierar i olika laboratorier, vilket klinikern bör beakta vid tolkning och jämförelse av svaren. Oftast ger enheten för klinisk mikrobiologi ett uttalande om resultatets betydelse i praktiken.

En mycket pålitlig metod för att konstatera en akut infektion är påvisning av borreliadna i vävnadsprover (hud, ledvätska, likvor) med PCR. I praktiken är metodens sensitivitet tyvärr låg, vilket betyder att ett negativt testresultat inte utesluter borrelios. Å andra sidan är ett positivt resultat ett säkert tecken på en pågående infektion. Odling av bakterien är möjlig, men i praktiken lämpar sig inte metoden för rutindiagnostik. För det första växer bakterien långsamt och dessutom är ofta mängden bakterier i vävnadsprovet så liten att odlingen inte nödvändigtvis ger ett positivt utslag fastän det skulle handla om en infektion.

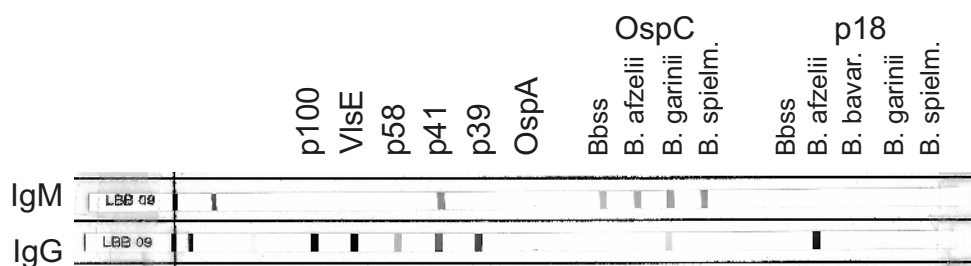
Grunden för diagnostiken vid neuroborrelios är kliniska tecken på infektion och laboratorieundersökningar av ryggmärgsvätskan (20). Laboratediagnostiken baserar sig på pleocytos i ryggmärgsvätskan och påvisning av så kallad intratekal borreliantikroppsproduktion (21). En positiv PCR-undersökning understöder diagnosen. Till laboratediagnostikens problem hör att pleocytosen i likvor är ospecifik, att antikroppsproduktionen sätter igång fördröjt och att en förhöjd antikropps-nivå kvarstår även om infektionen behandlats med goda resultat.

CXCL13-kemokinen, som kan analyseras ur likvorprov, är en ny markör i diagnostiken av neuroborrelios (22). Höga halter av CXCL13 hör specifikt ihop med akut neuroborrelios. CXCL13 stiger snabbare till mätbar nivå än antikroppar när det handlar om akut neuroborrelios och markörhalten sjunker dessutom snabbt när antibiotikabehandling ges. En CXCL13-analys av likvor i fall med misstänkt akut neuroborrelios hjälper läkaren att rikta antibiotikabehandlingen till rätt patienter (23). Diagnosen kan ställas snabbt, medan onödiga antibiotikakurer undviks när man med stor sannolikhet kan utesluta borrelios hos dem som har symtom på grund av något annat tillstånd. På detta sätt minimeras biverkningarna av antibiotika och motverkas antibiotikaresistens.

Ibland kan en patient visa upp dokument över test som utförts utomlands och som gett ett positivt utslag av borrelios, trots att inhemska tester varit negativa. Läkaren finner sig då i en knepig situation med två olika testresultat och möjliga förväntningar från



Figur 2. Schema över diagnostik av Lyme-borreliosis.



Figur 3. Line-immunanalys i S-BorAbJt-borreliaserologin, där man ser både IgM- och IgG-antikroppar mot flera borreliaantigener (p100, VlsE...). IgM-antikroppar har testats på den övre raden och IgG-antikroppar på den nedre raden.

patientens sida. I en sådan situation bör man beakta att alla laboriemetoder har vissa begränsningar, vilket naturligtvis också gäller borreliadiagnostik. Ingen metod är nämligen till hundra procent specifik. Det betyder att falska positiva testresultat är möjliga när det handlar om friska personers prover. Detta faktum är något patienten kanske inte beaktar när han eller hon är övertygad om att ha insjuknat i borreliosis och låtit sig testas upprepade gånger, ända tills testet visat ett positivt resultat. I Finland utförs borreliaserologin enligt internationella rekommendationer och resultaten från finländska laboratorier är pålitliga.

Till metoder som inte är att rekommendera hör bland annat testning av borreliaantigen i urinen, lymfocyttransformations-test (LTT), ELISPOT och bestämning av CD57-positiva

NK-celler (16, 24). Dessa metoder saknar verifiering för att användas inom borreliadiagnostiken och deras specificitet och sensitivitet för att skilja friska patienter från patienter med borreliosis är otillräckliga. Under de senaste åren har så kallade fästingtester för hemmabruk dykt upp på marknaden. Meningen är att man med hjälp av dem bland annat ska kunna testa borreliapositiviteten hos en fästing som avlägsnats från huden. Arbetsgruppen ESGBOR som specialiserat sig på borreliosis och hör till den europeiska föreningen för klinisk mikrobiologi och infektionssjukdomar (ESCMID) rekommenderar dock att undvika liknande test (www.escmid.org/esgbor). Motiveringen bakom rekommendationen är bland annat att ingen forskning ger stöd för att testerna verkligen fungerar. Dessutom saknas instruktioner om

hur man ska gå till väga om testet är positivt respektive negativt. Att fästingen visar positivt resultat för borrelia betyder nödvändigtvis inte att en infektion uppstått, eftersom smitta är sällsynt vid en fästingkontakt på mindre än 24 timmar. Ett annat problem är den falska trygghetskänslan om fästingen visar sig vara negativ. Inga publicerade forskningsresultat om testernas sensitivitet finns. Trots ett negativt test kan personen ha andra fästingbett som man inte lagt märke till och som man då inte heller har följt upp. Ett fästingbett är inte en indikation för antibiotikabehandling, inte ens om den enligt ett fästingtest bär på borrelios.

Behandling

I behandlingen av Lyme-borrelios delas patienterna huvudsakligen in i två grupper: patienter med EM och patienter med disseminerad infektion. Behandlingsprinciperna kan variera mellan olika länder och också mellan vårdcentraler inom samma land. När det handlar om erythema migrans är förstahandsvalet av antibiotika en två till tre veckors amoxicillinkur (500 mg–750 mg x 3) eller doxycyklinkur (100 mg–150 mg x 2). Inom pediatriken används amoxicillin med doseringen 50 mg/kg/dygn uppdelat i tre dagliga doser i två veckors tid. Från åtta års ålder och uppåt kan doxycyklin ges med dosen 4 mg/kg/dygn uppdelat i två doser per dag, likaså i två veckors tid. Som alternativa antibiotika kan cefuroxim användas som en 14 dagars kur eller azitromycin som en 6 dagars kur. Behandlingen av EM lyckas så gott som alltid.

Behandlingspraxis varierar när det gäller disseminerad borrelios, så det lönar sig alltid att konsultera en specialistläkare om behandlingen. I Finland rekommenderas ceftriaxon (2 g/dygn) intravenöst, vanligtvis i tre veckors tid. I vissa fall kan istället oralt amoxicillin eller doxycyklin användas.

Resultatet av behandlingen bedöms framför allt genom att observera förändringar i patientens kliniska tillstånd. Minskning av antikroppar i serum kan ses hos endast en del av patienterna, men en tydlig negativ trend tyder på lyckad behandling. Rutinmässig

kontroll av antikroppar rekommenderas dock inte. CXCL13-nivån sjunker betydligt några veckor efter successiv behandling, trots att en tydlig pleocytos och antikroppsproduktion i likvor kan kvarstå.

Symtomen kan försvinna mycket långsamt trots behandlingen. I synnerhet ledsymtom kan kvarstå i flera månader efter antibiotikakuren. Den bakomliggande etiologin är oklar, men man anser att det handlar om en autoimmun reaktion. En del patienter har även andra kvarstående symtom, vilka kallas post-Lyme-symtom. Några vetenskapliga bevis på att det skulle handla om en kvarstående borreliainfektion finns inte. Långa antibiotikakurer eller alternativmedicin har inte visat sig ha större effekt på symtomen än placebo (11, 25).

Sammanfattning

Borrelios är oftast en lättskött infektion, men sjukdomen kan vara svårdiagnostiserad och har ibland en mycket mångfacetterad symtombild. Därför är det viktigt att öka läkarnas kunskaper och befolkningens medvetenhet om sjukdomen. Det finns inget vaccin mot borrelios och det bästa sättet att skydda sig är att använda täckande klädsel (26). Att göra en daglig kontroll från topp till tå efter vistelse i naturen och att avlägsna eventuella fästingar med fästingpincett, som säljs på apoteken bör höras till kvällsrutinerna för alla som rör sig i områden med risk för fästingbett. Det är värt att komma ihåg att hudirritation är en normal reaktion efter insektsbett, alltså att akut lätt rodnad inte i sig är ett tecken på borrelios, utan att reaktionen först måste följas upp under några dagars tid.

Julia Rask
julia.j.rask@utu.fi

Inga bindningar

Jukka Hytönen
jukhyt@utu.fi

Bindningar:

Sakkunnig: Labquality

Konsult: Reagentia Oy, LSPL Oy

Referenser

1. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet* 2012;379:461–473.
2. Steere AC, Strle F, Wormser GP, Hu LT et al. Lyme borreliosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16090.
3. Sajanti E, Virtanen M, Helve O, Kuusi M et al. Lyme Borreliosis in Finland, 1995–2014. *Emerg Infect Dis*. 2017;23:1282–8.
4. Sormunen JJ, Klemola T, Vesterinen EJ, Vuorinen I et al. Assessing the abundance, seasonal questing activity, and *Borrelia* and tick-borne encephalitis virus (TBEV) prevalence of *Ixodes ricinus* ticks in a Lyme borreliosis endemic area in Southwest Finland. *Ticks Tick Borne Dis*. 2016;7:208–215.
5. Laaksonen M, Sajanti E, Sormunen JJ, Penttinen R et al. Crowdsourcing-based nationwide tick collection reveals the distribution of *Ixodes ricinus* and *I. persulcatus* and associated pathogens in Finland. *Emerg Microbes Infect*. 2017;6:e31.
6. Carlsson SA, Granlund H, Nyman D, Wahlberg P. IgG seroprevalence of Lyme borreliosis in the population of the Åland Islands in Finland. *Scand J Infect Dis*. 1998;30:501–503.
7. van Beek J, Sajanti E, Helve O, Ollgren J et al. Population-based *Borrelia burgdorferi* sensu lato seroprevalence and associated risk factors in Finland. *Ticks Tick Borne Dis*. 2018;9:275–280.
8. Wilhelmsson P, Fryland L, Lindblom P, Sjöwall J et al. A prospective study on the incidence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection after a tick bite in Sweden and on the Åland Islands, Finland (2008–2009). *Ticks Tick Borne Dis*. 2016;7:71–79.
9. Lantos P. M, Auwaerter PG, Wormser GP. A systematic review of *Borrelia burgdorferi* morphologic variants does not support a role in chronic Lyme disease. *Clin Infect Dis*. 2014;58:663–671.
10. Klemmner MS, Baker PJ, Shapiro ED, Marques A et al. Treatment trials for post-Lyme disease symptoms revisited. *Am J Med*. 2013;126:665–669.
11. Berende A, ter Hofstede HJ, Vos FJ, van Middendorp H et al. Randomized Trial of Longer-Term Therapy for Symptoms Attributed to Lyme Disease. *N Engl J Med*. 2016;374:1209–20.
12. Salo J, Jaatinen A, Söderström M, Viljanen MK et al. Decorin binding proteins of *Borrelia burgdorferi* promote arthritis development and joint specific post-treatment DNA persistence in mice. *PLoS One*. 2015;10:e0121512.
13. Feder HM, Johnson BJ, O'Connell S, Shapiro ED et al. A critical appraisal of "chronic Lyme disease". *N Engl J Med*. 2007;357:1422–30.
14. Steere AC, Arvikar SL. What Constitutes Appropriate Treatment of Post-Lyme Disease Symptoms and Other Pain and Fatigue Syndromes? *Clin Infect Dis*. 2015.
15. Nelson C, Elmendorf S, Mead P. Neoplasms misdiagnosed as "chronic lyme disease". *JAMA Intern Med*. 2015;175:132–133.
16. Dessau RB, van Dam AP, Fingerle V, Gray J et al. To test or not to test? Laboratory support for the diagnosis of Lyme borreliosis: a position paper of ESGBOR, the ESCMID study group for Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:118–124.
17. Branda JA, Linskey K, Kim YA, Steere AC et al. Two-tiered antibody testing for Lyme disease with use of 2 enzyme immunoassays, a whole-cell sonicate enzyme immunoassay followed by a VlsE C6 peptide enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis*. 2011;53:541–547.
18. Branda JA, Strle K, Nigrovic LE, Lantos PM et al. Evaluation of Modified 2-Tiered Serodiagnostic Testing Algorithms for Early Lyme Disease. *Clin Infect Dis*. 2017;64:1074–80.
19. Lipsett SC, Branda JA, McAdam AJ, Vernacchio L et al. Evaluation of the C6 Lyme Enzyme Immunoassay for the Diagnosis of Lyme Disease in Children and Adolescents. *Clin Infect Dis*. 2016;63:922–928.
20. Koedel U, Fingerle V, Pfister HW. Lyme neuroborreliosis-epidemiology, diagnosis and management. *Nat Rev Neurol*. 2015;11:446–456.
21. Mygland A, Ljøstad U, Fingerle V, Rupprecht T et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol*. 2010;17:8–16, e1–4.
22. Hytönen J, Kortela E, Waris M, Puustinen J et al. CXCL13 and neopterin concentrations in cerebrospinal fluid of patients with Lyme neuroborreliosis and other diseases that cause neuroinflammation. *J Neuroinflammation* 2014;11:103.
23. Pietikäinen A, Oksi J, Hytönen J. Point-of-care testing for CXCL13 in Lyme neuroborreliosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018.
24. Dessau RB, Fingerle V, Gray J, Hunfeld KP et al. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of Lyme borreliosis has currently not been shown to be clinically useful. *Clin Microbiol Infect*. 2014.
25. Lantos PM, Shapiro ED, Auwaerter PG, Baker PJ et al. Unorthodox Alternative Therapies Marketed to Treat Lyme Disease. *Clin Infect Dis*. 2015.
26. Due C, Fox W, Medlock JM, Pietzsch M, Logan JG. Tick bite prevention and tick removal. *BMJ*. 2013;347:f7123.

Summary

Borreliosis: facts and fiction

Lyme borreliosis is a tick-borne infection caused by the spirochete Borrelia burgdorferi sensu lato. The disease covers a wide spectrum of clinical manifestations affecting the skin, the nervous and musculoskeletal systems, and the heart. In Finland, the annual incidence of disseminated borreliosis is up to 2300 cases, with the number of local skin infections being three to five times that of the disseminated infections. Diagnosis is based on clinical suspicion and on the patient's symptoms and signs, and laboratory test results either support or exclude the diagnosis. In most borreliosis patients, antibiotic therapy is curative.

Vad nytt om rosfeber?

JAANA SYRJÄNEN OCH MATTI KARPPÉLIN

Rosfeber är en snabbt uppkommande infektion orsakad av betahemolytiska streptokocker där symtomen är att huden hettar och rodnar. Infektionen kan vara antingen skarpt eller diffust avgränsad. Termen rosfeber används här såväl för klassisk erysipelas som är skarpt avgränsad och upphöjd från den friska huden som för mer diffust avgränsad cellulit som sträcker sig längre ner i fettvävnaden. Vid rosfeber har patienten vanligen alltid allmänsymtom på infektion, såsom feber, frossa och sjukdomskänsla. Rosfeber måste kunna särskiljas från sällsynta nekrotiserande mjukdelsinfektioner, variga infektioner och fotinfektioner hos diabetespatienter, eftersom behandlingen av dem avviker från behandling av rosfeber. Behandlingen av rosfeber inriktas på streptokocken, som alltid är känslig för smalspektrigt fenoximetylpenicillin (penicillin V), prokainpenicillin och benzatinpenicillin. Hos patienter som kräver sjukhusvård ges penicillin först intravenöst (bensylpenicillin). Prokainpenicillin som ges intramuskulärt är användbart vid poliklinisk behandling. Så snart infektionen börjar avta kan man övergå till peroral behandling. Fenoximetylpenicillin är lämpligt som tablettbehandling. Om patienten är i gott skick, kan behandlingen redan från början ske peroralt. Behandlingstiden för akut rosfeber är 7–14 dygn beroende på behandlingssvaret. I Finland har praxis varit att behandla akut rosfeber länge och med onödigt brett spektrum. Rosfeber reciderar tyvärr hos många patienter. Predisponerande faktorer är kronisk svullnad, sändrig hud, övervikt och tidigare genomgången ros. För förebyggande av rosfeber används antibiotikabehandling antingen benzatinpenicillin med två till fyra veckors intervall eller fenoximetylpenicillin dagligen per os. Om det är möjligt bör man också behandla faktorer som predisponerar för rosfeber. Senast innan man inleder profylaktisk behandling bör man överväga de differentialdiagnostiska alternativen som är talrika, både infektioner och andra sjukdomar. Allt som rodnar på huden är inte rosfeber.

Med rosfeber avses i Finland och i Norden erysipelas och cellulit, som är en akut infektion i huden och den subkutana vävnaden. Rosfeber är en akut infektionssjukdom som är förknippad med hetta och rodnad i huden

SKRIBENTERNA

Jaana Syrjänen, MD, är docent i internmedicin och specialistläkare i internmedicin och infektionssjukdomar. Hon arbetar som avdelningsöverläkare vid Tammerfors universitetssjukhus. Hon är medlem i den nationella expertgruppen för bekämpning av antibiotikaresistens vid Institutet för hälsa och världsfärd och i delegationen för smittsamma sjukdomar vid Social- och hälsovårdsministeriet.

Matti Karppelin, MD, är specialistläkare i internmedicin och infektionssjukdomar vid Tammerfors universitetssjukhus.

som kan vara skarpt eller diffust avgränsad. Särskilt i litteratur från Förenta staterna avses med erysipelas enbart den klassiska sjukdomsbilden, där rodnaden har skarpa gränser och är något upphöjd från den friska huden. Man ser den som en ytlig form av infektion i huden och subcutis, alltså cellulit. Cellulit påminner till symtomen om erysipelas, men där sträcker sig infektionen djupare ner i den subkutana fettvävnaden. Infektionen har då diffusare gränser och är inte så tydligt upphöjd i förhållande till den omgivande huden. I praktiken är det ofta svårt att dra en skarp gräns mellan ytlig erysipelas och djupare cellulit. De bildar ett sjukdomskomplex där riskfaktorerna, sjukdomsförloppet och recidivbenägenheten är likadana. På svenska är rosfeber en användbar term för att beskriva båda sjukdomstillstånd. I engelskspråkig litteratur används om detta komplex också termen icke-nekrotiserande cellulit (non-necrotizing cellulitis) eller icke-purulent cellulit (non-purulent cellulitis). Det är väsentligt att kunna

differentiera rosfeber från de mycket sällsynta nekrotiserande mjukdelsinfektionerna, vilkas behandling avviker från behandlingen av rosfeber och alltid kräver kirurgisk revision. Man måste också kunna differentiera rosfeber från purulenta infektioner, exempelvis abscesser, furunklar, karbunklar, purulenta sårinfektioner, purulent artrit och akut osteomyelit, där *Staphylococcus aureus* är en typisk patogen. Infektioner i samband med ischemiska eller neuropatiska sår hos diabetespatienter (så kallade diabetiska fotinfektioner) utgör också sitt eget sjukdomskomplex. De anses i huvudsak vara blandinfektioner, men *S. aureus* och betahemolytiska streptokocker är också vid dem de viktigaste patogenerna. Hos diabetespatienter förekommer även vanlig rosfeber och diabetes är en riskfaktor för sjukdomen. Rosfeber hos en diabetespatient kan behandlas på samma sätt som hos andra patienter; det behövs inte mer bredspektrig eller långvarig behandling. Behandlingsprinciperna för diabetiska fotinfektioner är dock inte desamma och ofta behövs kirurgi (1, 2). Vissa sjukdomar, exempelvis erythema migrans, gikt, venös trombos, dermatiter, erythema nodosum och Charcotfot (neuroartropati) kan likna rosfeber och det är bra att ha dem i åtanke vid differentialdiagnostiken. Det har bedömts att en tredjedel av sjukdomsfall som ursprungligen har behandlats som rosfeber i själva verket är något annat sjukdomstillstånd (3, 4). Diagnosen rosfeber är klinisk och kan inte säkerställas med bildundersökningar. Om sjukdomsbilden är kronisk eller subakut och feber, frossa och allmän sjukdomskänsla helt saknas och CRP inte stiger vid uppföljning, är orsaken till den rodnande huden sannolikt någon annan än rosfeber. Man måste dock hålla i minnet att CRP kan stiga och det kan förekomma feber exempelvis vid gikt eller erythema nodosum. Tabell I visar några av de viktigaste differentialdiagnostiska alternativen med sina typiska kliniska drag. Enligt olika utredningar har de vanligaste feldiagnoserna varit staseksem, annat eksem, lymfatisk svullnad och lipodermatoskleros.

Orsaker

Rosfeber orsakas vanligen av betahemolytiska streptokocker. Streptokocker från grupperna A (*Streptococcus pyogenes*) samt G och C (*Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis*) är de vanligaste, men också betahemolytiska streptokocker från grupp B (*Streptococcus agalactiae*) påträffas. Vid celluliter i samband

med purulenta hudinfektioner (sår, abscess, furunkel, karbunkel) är orsaken ofta *S. Aureus*. Vid rosfeber är blododling positiv i färre än fem procent av fallen och ger sällan närmare information som inverkar på behandlingen. Blododlingen ger dock oftare ett resultat som kan vara till avsevärd nytta i fall när sjukdomsbilden är atypisk, när det finns en avvikande exponering såsom djur- eller vattenkontakt, eller om patienten har diabetes eller immunbrist, är kliniskt instabil (störning i medvetande, andning eller livsfunktioner) eller har lågt blodtryck (5). Vid rosfeber finner man vanligen inte den sjukdomsalstrande betahemolytiska streptokocken med bakterieodling från huden, sårnader eller blåsvätska. Däremot kan man ofta från sårnader odla *S. aureus*, som sannolikt har koloniserat sårnaden och inte är den bakterie som orsakar rosfebern, och den behöver inte behandlas med antibiotika (6–8). Om infektionen inte är purulent, är det alltså inte lönt att ta bakterieodling enbart från sårnader. Vid celluliter i samband med klart purulenta infektioner är bakterieodling däremot indicerad. Också celluliter i samband med akuta traumatiska sår eller operationssår orsakas i typiska fall av *S. aureus*. Vid antibiotikabehandling av dem bör läkemedlet täcka *S. aureus*. Vid infektioner i samband med kroniska sår är spektret av möjliga bakterier bredare och också då är *S. aureus* den vanligaste enskilda patogenen. Serologin kan ibland vara till nytta vid rosfeber, eftersom en förhöjd antistreptolysintiter (AST) tyder på betahemolytiska streptokocker som orsak (8).

Behandling

Behandlingen av rosfeber kan inriktas på betahemolytiska streptokocker som alltid är penicillinkänsliga (7, 9). Hos patienter som kräver sjukhusvård ges penicillinet först intravenöst (bensylpenicillin). Vid poliklinisk behandling kan man använda prokainpenicillin som ges som intramuskulär injektion. Man kan övergå till peroral behandling genast när febern har gått ner och man ser att inflammationsområdet inte längre utvidgas, oftast redan efter några dygn. Fenoximetylpenicillin är lämpligt som tablettbehandling. Om patienten är i gott skick, kan behandlingen redan från början ske peroralt (10). När infektionen från början är omfattande och av cellulittyp, kan det gå 3–4 dygn innan symtomen lättar, också om antibiotikan har fullgod effekt på den sjukdomsalstrande streptokocken (11). Man bör inte i detta skede förhastat övergå till antibiotika med bredare spektrum om patien-

Tabell I. Differentialdiagnostiska alternativ vid rosfeber.

Infektionssjukdomar	Drag som påminner om rosfeber	Differentialdiagnostiska tecken
Nekrotiserande infektioner	Rodnande hud, eventuellt med blåsbildning och blödningar	Mycket kraftig smärta på ett större område än hudlesionen, försämrat allmäntillstånd
Purulent hudinfektion, såsom abscess, furunkel eller karbunkel	Hudrodnad på och kring varansamlingen	Abscessen fluktuerar, vid furunklar/karbunklar tränger varet ut ur hårfollikelns öppningar
Purulent artrit eller endoprotetininfektion	Feber, rodnande hud, hettande hud, svullnad	Vätska i leden, rörelsesmärta och inskränkt rörlighet i leden
Erythema migrans	Skarpt avgränsad rodnad	Subakut början, det rodnande området växer under några dagar eller veckor, ingen svullnad, sällan lindrig feber
Herpes zoster	Stickningar i huden, smärta, rodnad	Vanligen på bålen, avgränsas av mittlinjen, vanligen typisk blåsbildning
Primär herpes simplex-infektion	Rodnad, svullnad, ibland feber	Typisk blåsbildning, oftast i genitalområdet eller på ett finger
Erysipeloid	Skarpt avgränsad rodnad, ibland blåsor	Långsamt spridande hudförändring, på sin höjd lindriga allmänsymtom, djurkontakt
Andra infektioner		
Djup ventrombos	Diffus rodnad, hettande hud, svullnad	På sin höjd lindrig feber, ingen lymfkörtelsvullnad
Staseksem	Skarpt avgränsad hudförändring, omfattningen kan variera	Kroniskt tillstånd, ofta bilateral, ingen feber
Hudrodnad i samband med ateroskleros, "dependent rubor"	Diffus rodnad på foten och ibland på underbenet, svullnad	Ingen feber, huden sval, rodningen försvinner när benet lyfts i horisontalläge
Gikt	Akut början, diffus rodnad, smärta, ibland lindrig feber, recidiverande	Ofta typisk klinisk bild, kristallanalys av ledvätskan leder till rätt diagnos
Charcotfot	Unilateral svullnad, rodnad, värme i en neuropatisk fot, ibland smärta, CRP och sänkningsreaktionen kan ibland stiga	Praktiskt taget enbart hos diabetiker, ingen feber, i det kroniska stadiet är fotens form avvikande, MRI-undersökning leder till rätt diagnos
Erythema nodosum	Upphöjd rodnande, ömmande hudförändring, ibland lindrig feber, kan recidivera	Vanligen flera förändringar, inte hög feber, kan orsakas av en annan infektion, en systemsjukdom eller ett läkemedel

tens hemodynamik är stabil och det inte finns något som tyder på en annan patogen (12).

Vid rosfeber i samband med purulenta infektioner (abscess, furunkel, karbunkel, purulent sårinfektion, osteomyelit) bör *S. aureus* beaktas vid den empiriska behandlingen. Behandlingen bör täcka *S. aureus* också vid celluliter i samband med akuta traumatiska sår, operationssår och kroniska sår. Stafylokokpenicillin kloxacillin är då användbart för parenteral behandling och flukloxacillin för tablettbehandling. I motsats till Sverige har användning av stafylokokpenicilliner

glömts bort i Finland. Stafylokokpenicillinerna har effekt också på betahemolytiska streptokocker (13) och de har smalare spektrum än cefalosporinerna. Hos oss täcker man vanligen *S. aureus* med andra eller tredje generationens cefalosporiner som har onödigt brett spektrum (5). Om en sjukdom av rosfebertyp är förknippad med störningar i medvetande, andning eller livsfunktioner eller om patienten är hemodynamiskt instabil, måste man ha möjligheten av nekrotiserande infektion i åtanke. Då är det motiverat att börja behandlingen med bredspektrigt

piperacillin-tazobaktam eller meropenem. Patientens tillstånd måste noggrant följas upp och kirurg måste konsulteras om det verkar vara en nekrotiserande infektion. Om det sedan framkommer att det inte är fråga om nekrotiserande sjukdom eller om patogenen visar sig vara en betahemolytisk streptokock, bör man övergå till penicillin med smalt spektrum. För patienter med penicillinallergi kan cefalosporin eller klindamycin vanligen användas om det inte har förekommit anafylaxi.

De rekommenderade behandlingstiderna för rosfeber har av tradition varit rätt långa i Finland medan de är klart kortare i andra länder. I europeiska rekommendationer är den vanligaste längden för behandlingen 10 dagar, men rekommendationerna varierar från 7 dagar i Storbritannien till 2–3 veckor enligt den finländska God medicinsk praxis-rekommendationen. Den svenska rekommendationen är 10–14 dagar (14). Den enda randomiserade studien om längden på behandlingen är gjord med levofloxacin, som kommer i fråga närmast bara om allergier utesluter också andrahandsalternativen. Där såg man ingen skillnad i behandlingsresultat mellan fem och tio dagars behandling (15). På basis av denna enda undersökning rekommenderas i Förenta staterna fem dygns behandling, dock vid behov längre beroende på behandlingssvaret. Det är uppenbart att behandlingssvaret kan bestämma längden på behandlingen vid rosfeber. Feberfrihet och avklingad rodnad i huden är tecken på tillfrisknande, varvid antibiotikabehandlingen utan risk kan avslutas. Ett CRP-värde som har sjunkit till normal nivå kan också ses som ett tecken på tillfrisknande, trots att värdet ibland kan vara något förhöjt också efter att de kliniska tecknen har försvunnit. Tillräcklig behandlingslängd kan beroende på sjukdomens svårighetsgrad anses vara 7–14 dygn. Behandlingen kan genomföras antingen helt per os eller inledas parenteralt för att sedan övergå till tablettform. Vid blododlingspositiv rosfeber orsakad av streptokocker bör den intravenösa behandlingen vara 7–10 dygn.

Kraftig rodnad och svullnad orsakade av rosfeber lindras inte alltid ens inom en vecka. Orsaken kan vara en abscess, men det blir vanligen uppenbart redan tidigare. I dessa situationer sätter man ibland in klindamycin, som anses inverka på bakteriernas produktion av toxiner. Någon gång kan detta ha önskad effekt, men det kan hända att sjukdomen hade avklingat också annars. Det finns ingen forskningsevidens för nyttan av klindamycin.

Om det är säkerställt att det inte är fråga om en abscess eller nekrotiserande infektion, kan man pröva en kort kortisonbehandling, till exempel prednisolon 20 mg/dygn i fem dagar. En randomiserad studie har visat att prednisolonbehandling i åtta dagar tillsammans med penicillin förkortar sjukdomens längd med en dag. Man såg ingen skillnad i recidivfrekvensen jämfört med placebogruppen under ett års uppföljning (16). I en färsk retrospektiv kohortstudie verkade kortikosteroidbehandling ha effekt hos patienter som tagits in på sjukhus om den inleddes i snitt den femte behandlingsdagen. Studieupplägget var sådant att man inte kan dra några säkra slutsatser om nyttan, men skadeverkningarna ökade åtminstone inte i behandlingsgruppen (17).

Förebyggande

Enligt fall-kontrollstudier är de främsta riskfaktorerna för rosfeber kronisk svullnad, sårnader i huden, övervikt och tidigare genomgången ros, och de predisponerar också för recidiv (18–20). Genomgången rosfeber kan predisponera för recidiv till exempel via skador på lymfkärlen (21). Utgående från tidigare studier kan man bedöma att den kumulativa recidivrisk för rosfeber är cirka tio procent om året (22, 23). I vår egen undersökning var risken efter den första episoden 26 procent under fem års uppföljning, men efter minst två episoder var den uppe i 57 procent (20). Man vet inte med säkerhet om recidivrisk ökar i och med genomgången sjukdom eller om den beror på en individuell belastning av riskfaktorer. Eventuellt inverkar bådadera.

Man har vanligen försökt förhindra recidiv genom att åtgärda riskfaktorer hos patienter, främst kronisk svullnad och sårnader, bland annat svampinfektioner mellan tårna. Det finns ingen forskningsdata om nyttan av dessa åtgärder för att förebygga ros. Det kan i vilket fall som helst vara nyttigt att behandla kronisk svullnad, särskilt om patienten har haft bensår. Det är också att rekommendera att uppluckrad hud och svampinfektioner mellan tårna behandlas. Det finns ingenting som tyder på att vi får ett streptokockvaccin inom den närmaste framtiden.

Till dags dato har fem randomiserade studier om antibiotikaproylax av ros publicerats (24). Den senaste av dem (25) är den mest omfattande och metodologiskt den bästa, och kanske den som mest pålitligt kan tillämpas på den finländska populationen. För studien randomiserades 274 patienter som haft minst

Tabell II. Antibiotika som i första hand används vid behandling och profylax av rosfeber samt dosering vid normal njurfunktion.

Behandling av akut rosfeber	
Förstahandspreparat:	
Bensylpenicillin (penicillin G)	1–4 miljoner IU x 4–6 iv
Bensylpenicillinprokain (prokainpenicillin)	1,2–1,5 miljoner IU x 1 im
Fenoximetylpenicillin (penicillin V)	1 miljoner IU x 3–4 po
Andrahandspreparat:	
Klindamycin	600 mg x 3–4 iv 600–1 800 mg/dygn uppdelat på 3–4 doser po
Cefuroxim	1,5 g x 3 iv
Cefalexin	500–1 000 mg x 3 po
Profylaktisk behandling av recidiverande rosfeber	
Bensylpenicillinbenzatin (benzatinpenicillin) ¹	1,2–2,4 miljoner IU med 2–4 veckors intervall im
Fenoximetylpenicillin (penicillin V)	1 miljoner IU x 1–2 po

¹Flera preparat med tidsbestämt specialtillstånd. Kan ordinerar med vanligt recept utan ansökan om specialtillstånd.

två episoder av rosfeber till att få antingen 250 mg (ca 400 000 IU) fenoximetylpenicillin eller placebo två gånger om dagen i ett år. Penicillinet förhindrade cirka hälften av recidiven, men vid tre års uppföljning återgick recidivrisken till den tidigare efter avslutad profylaktisk behandling. Det förblir öppet om en större penicillindos hade varit effektivare. Det skulle också vara nyttigt att utreda om det vore befogat att erbjuda antibiotikaprofylax redan efter den första episoden av rosfeber, särskilt hos patienter med betydande riskfaktorer. Om man beslutar sig för profylaktisk behandling, är det troligen befogat att ge den i ett år. Under den tiden är det bäst att ingripa i de predisponerade faktorer som det går att åtgärda. Om rosen recidiverar efter avslutad profylax kan man överväga mer långvarig eller rentav bestående underhållsbehandling.

I Finland har man för profylax av rosfeber oftast använt intramuskulärt benzatinpenicillin 1,2–2,4 miljoner IU med 2–4 veckors intervall. Enligt klinisk erfarenhet verkar detta vara lika effektivt som fenoximetylpenicillin i tablettform. Den enda randomiserade studien som har gjorts med benzatinpenicillin har visat en statistiskt signifikant effekt för profylax av rosfeber (26). För patienter med penicillinallergi har man använt till exempel roxitromycin 250 mg x 1 eller cefalexin 500 mg x 1. Innan man inleder profylaktisk behandling är det bäst att överväga om det

faktiskt är fråga om ros eller om det är något annat tillstånd som orsakar återkommande rodnad i huden. Tabell II visar de antibiotika som i första hand används vid behandling och profylax av rosfeber samt deras dosering vid normal njurfunktion.

Sammanfattning

Rosfeber läks med nuvarande behandlingsmetoder praktiskt taget alltid, men ett besvärligt drag är tendensen till recidiv. Behandlingen av rosfeber bör alltid inriktas på streptokocker. Det finns dock fortfarande flera öppna frågor gällande behandling och profylax. Den bästa doseringen, läkemedelsformen, behandlingens längd och tidpunkten att sätta in profylaxen samt profylaxens längd är fortfarande inte klarlagda. I ljuset av nuvarande information kan man använda kortare antibiotikabehandling med smalare spektrum än vad praxis i Finland hittills har varit. Antibiotikaprofylax kan övervägas efter det första recidivet och dess längd bedömas individuellt. I nuläget grundar sig beslutet om profylax på läkarens kliniska överväganden och patientens önsningar, särskilt när man väljer mellan injektionsbehandling och tablettbehandling samt beträffande dosstorlek och doseringsintervall. När man inleder behandling, och speciellt profylaktisk behandling, bör man överväga differentialdiagnostiska alternativ. Det är till

nytta att behandla riskfaktorer för rosfeber, såsom kronisk svullnad, sårnader och övervikt, inte bara för att förhindra ros utan också för patientens allmänna välbefinnande.

Jaana Syrjänen
jaana.syrjanen@pshp.fi

Bindningar:
Konsult och sakkunneting: BMS,
Csl-Behring, Gilead, GSK, Janssen-Cilag,
MSD, Octapharma

Matti Karppelin
matti.karppelin@pshp.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Diabeetikojn jalkaongelmat (online). God medicinsk praxisrekommendation. Arbetsgrupp tillsatt av Finska Läkarsällningen Duodecim, Diabetesförbundet läkarråd, Finlands Endokrinologförening och Suomen Ihotautilääkäriyhdistys. Helsingfors: Finska Läkarsällningen Duodecim, 2009 (refererad 17.7.2016). Tillgänglig på www.käypähoito.fi.
2. Jääskeläinen IH, Hagberg L, Forsblom E, Järvinen A. Microbiological Etiology and Treatment of Complicated Skin and Skin Structure Infections in Diabetic and Nondiabetic Patients in a Population-Based Study. *Open forum infectious diseases*. 2017;4:ofx044. Epub 2017/05/05.
3. Levell NJ, Wingfield CG, Garioch JJ. Severe lower limb cellulitis is best diagnosed by dermatologists and managed with shared care between primary and secondary care. *The British journal of dermatology*. 2011;164:1326–8. Epub 2011/05/14.
4. Weng QY, Raff AB, Cohen JM, Gunasekera N, et al. Costs and Consequences Associated With Misdiagnosed Lower Extremity Cellulitis. *JAMA dermatology*. 2016. Epub 2016/11/03.
5. Jääskeläinen IH, Hagberg L, From J, Schyman T et al. Treatment of complicated skin and skin structure infections in areas with low incidence of antibiotic resistance—a retrospective population based study from Finland and Sweden. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2016;22:383 e1–e10. Epub 2016/01/26.
6. Eells SJ, Chira S, David CG, Craft N et al. Non-suppurative cellulitis: risk factors and its association with *Staphylococcus aureus* colonization in an area of endemic community-associated methicillin-resistant *S. aureus* infections. *Epidemiol Infect*. 2011;139:606–612. Epub 2010/06/22.
7. Jeng A, Beheshti M, Li J, Nathan R. The role of beta-hemolytic streptococci in causing diffuse, nonculturable cellulitis: a prospective investigation. *Medicine*. 2010;89:217–226. Epub 2010/07/10.
8. Karppelin M, Siljander T, Haapala AM, Aittoniemi J et al. Evidence of streptococcal origin of acute non-necrotizing cellulitis: a serological study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014. Epub 2014/11/19.
9. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;59:e10–52. Epub 2014/06/29.
10. Jorup-Rönström C, Britton S, Gavlevik A, Gunnarsson K et al. The course, costs and complications of oral versus intravenous penicillin therapy of erysipelas. *Infection*. 1984;12:390–394.
11. Jääskeläinen IH, Hagberg L, Forsblom E, Järvinen A. Factors associated with time to clinical stability in complicated skin and skin structure infections. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2017;23:674 e1–e5. Epub 2017/03/10.
12. Bruun T, Oppegaard O, Hufthammer KO, Langeland N et al. Early Response in Cellulitis: A Prospective Study of Dynamics and Predictors. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;63:1034–41. Epub 2016/07/13.
13. Smith JM. Isoxazolyl Penicillins: Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin, and Flucloxacillin. In: Grayson ML, editor. *Kucers' The Use of Antibiotics*. Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group; 2018. p. 143–161.
14. van Bijnen EM, Paget J, den Heijer CD, Stobberingh EE et al. Evidence-based primary care treatment guidelines for skin infections in Europe: a comparative analysis. *The European journal of general practice*. 2014;20:294–300. Epub 2014/01/25.
15. Hepburn MJ, Dooley DP, Skidmore PJ, Ellis MW et al. Comparison of short-course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. *Arch Intern Med*. 2004;164:1669–74.
16. Bergkvist PI, Sjöbeck K. Relapse of erysipelas following treatment with prednisolone or placebo in addition to antibiotics: a 1-year follow-up. *Scand J Infect Dis*. 1998;30:206–207.
17. Solomon M, Barzilai A, Elphasy H, Trau H et al. Corticosteroid Therapy in Combination with Antibiotics for Erysipelas. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2018;20:137–140. Epub 2018/03/13.
18. Björnsdóttir S, Gottfredsson M, Thorisdóttir AS, Gunnarsson GB et al. Risk factors for acute cellulitis of the lower limb: a prospective case-control study. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1416–22.
19. Dupuy A, Benchikhi H, Roujeau JC, Bernard P et al. Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): case-control study. *BMJ*. 1999;318:1591–4.
20. Karppelin M, Siljander T, Aittoniemi J, Hurme M et al. Predictors of recurrent cellulitis in five years. Clinical risk factors and the role of PTX3 and CRP. *J Infect*. 2014. Epub 2014/12/03.
21. Cox NH. Oedema as a risk factor for multiple episodes of cellulitis/erysipelas of the lower leg: a series with community follow-up. *Br J Dermatol*. 2006;155:947–950.
22. Jorup-Rönström C, Britton S. Recurrent erysipelas: predisposing factors and costs of prophylaxis. *Infection*. 1987;15:105–106.
23. McNamara DR, Tleyjeh IM, Berbari EF, Lahr BD et al. A predictive model of recurrent lower extremity cellulitis in a population-based cohort. *Arch Intern Med*. 2007;167:709–715.
24. Oh CC, Ko HC, Lee HY, Safdar N et al. Antibiotic prophylaxis for preventing recurrent cellulitis: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2014;69:26–34. Epub 2014/03/01.
25. Thomas KS, Crook AM, Nunn AJ, Foster KA et al. Penicillin to prevent recurrent leg cellulitis. *N Engl J Med*. 2013;368:1695–703. Epub 2013/05/03.
26. Chakroun M, Ben Romdhane F, Battikh R, Souki A et al. Intérêt de la benzathine pénicilline dans la prévention des récurrences d'érysipèle. *Méd Mal Infect*. 1994;24:894–897.

Summary

Erysipelas, what is new?

Acute non-necrotizing cellulitis, or erysipelas, is a streptococcal infection of the dermis and subcutaneous tissue that has a tendency to recur. It is important to differentiate between acute non-necrotizing cellulitis and necrotizing cellulitis, as well as purulent skin and skin structure infections, as their treatment differs. Penicillin is the drug of choice (in treatment), intravenously, intramuscularly or orally. Penicillin prophylaxis has been used and can be recommended after a first recurrence. Risk factors for cellulitis, such as disruption of the cutaneous barrier, toe-web intertrigo, chronic oedema of the extremity, and obesity require treatment.

***Staphylococcus aureus*-bakteriemi**

En av de mest allvarliga och allt oftare förekommande blododlingspositiva infektionerna

ERIK FORSBLOM OCH ASKO JÄRVINEN

Staphylococcus aureus är en av de viktigaste patogenerna bakom svåra bakteriemi och medför betydande morbiditet och mortalitet. Västvärldens föråldrande befolkning, utbredd användning av immunsuppressiv behandling, ökande användning av kanyler i vården och ett stigande antal invasiva ingrepp ökar kontinuerligt förekomsten av dessa bakteriemi. Sedan 1990-talet har den årliga förekomsten av *S. aureus*-bakteriemi (SAB) stigit och 2017 påträffades över 2 000 fall i Finland. Patognomont för SAB är utbredningen av djup infektionsfokus, och finländsk forskning har påvisat att upp till 80 procent av patienterna uppvisar djupa infektionsfokus i ett tidigt skede av sjukdomsförloppet.

Prognosen beror på snabbt påbörjad och adekvat längd på antibiotikabehandling samt diagnostisering, lokalisering och sanering (eradikering) av djupa infektionsfokus. Förekomsten och eradikeringsmöjligheten av infektionsfokus dikterar även längden på antibiotikabehandlingen. *S. aureus*-bakteriemi påträffas av samtliga läkare i kliniskt arbete, varför huvudprinciperna för behandling och påvisande av djupa infektionsfokus även bör vara bekant för alla. Konsultation av infektionsläkare har i upprepade studier visat sig påskynda diagnostik och eradikering av infektionsfokus, optimera val och längd av antibiotikabehandling, förhindra infektionsrelaps och minska mortaliteten. Rutinmässig konsultation av infektionsläkare rekommenderas numera för varje SAB-patient.

SKRIBENTERNA

Erik Forsblom MD, är specialistläkare i internmedicin samt läkare under specialistutbildning inom infektionssjukdomar. Han har forskat inom *Staphylococcus aureus*-bakteriemi och handleder två doktorsavhandlingar tillsammans med docent Asko Järvinen.

Asko Järvinen är docent och specialistläkare i internmedicin och infektionssjukdomar samt klinisk farmakologi och är verksam som överläkare och linjechef vid infektionskliniken, Hucs Inflammationscentrum. Han har varit intresserad av klinisk användning av antibiotika och lett en nationell multicenterstudie om *Staphylococcus aureus*-bakteriemi. Projektet har resulterat i tre kliniska avhandlingar och två till är under arbete.

Bakteriemi i Finland 2018

Förekomsten av blododlingspositiva infektioner har kontinuerligt stigit i Europa och även i Finland (1–4). År 2017 påträffades i Finland drygt 17 000 fall, vilket utgjorde en ökning på 4 procent jämfört med 2016. Den största ökningen av bakteriemi förekomsten påträffas hos patienter över 65 år (1,5). Ökningen antas bero dels på ett ökat antal blododlingar, dels på ett stigande antal infektionskänsliga patienter. Detta eftersom andelen positiva odlingar av alla tagna prover redan länge proportionellt sett varit konstant. Totalt påträffas årligen över hundra olika bakteriestammar i blododlingarna. Trots detta är det samma 3 (–5) bakteriearter som årligen dominerar. Den gramnegativa staven *Escherichia coli* är vanligast, medan den grampositiva koagulaspositiva gruppcocken *Staphylococcus aureus* kommer på andra plats. Därefter följer

Tabell I. De tre vanligaste bakteriella patogenerna enligt ålder i Finland 2017 *.

Plats	Alla åldersgrupper	1–14 år	15–64 år	> 65 år
1.	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
2.	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (pneumokock)	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
3.	Klebsiella-arter (gramnegativ stav)	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (pneumokock)	Klebsiella-arter (gramnegativ stav)

* Institutet för Hälsa och Velfärd. Rapport: Tartuntataudit Suomessa 2017.

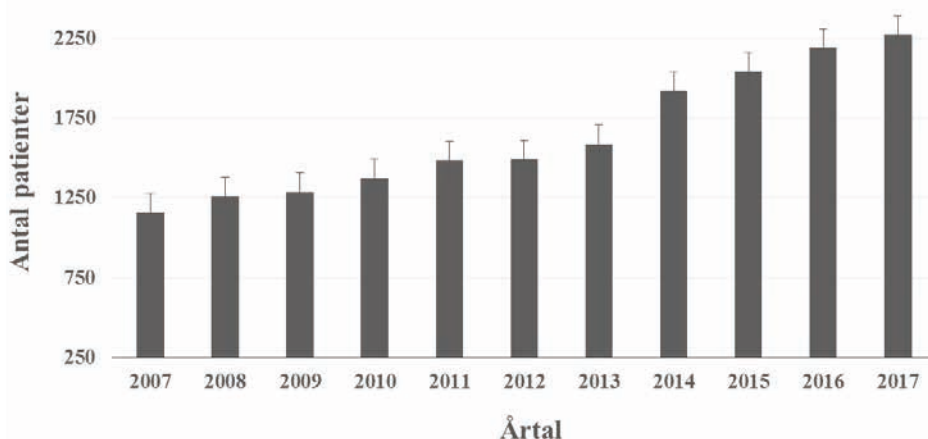
allmänt påträffade bakterier i blododlingar, koagulasnegativa stafylokocker, till exempel *Staphylococcus epidermidis* (oftast en kontaminering från huden) pneumokocken *Streptococcus pneumoniae* och Klebsiella-gruppens gramnegativa stavar som är en vanlig orsak till urinvägs- och sjukhusinfektioner (Tabell I).

Staphylococcus aureus-bakteriemi

Incidenstrender

Under senaste decennierna har incidensen av SAB ökat såväl internationellt som i Finland. I drygt tio år har den årliga förekomsten av SAB i Finland stigit från 1 180 fall år 2007 till 2 270 fall år 2017 (Figur 1). Ökningen av SAB-förekomsten har skett i alla åldersgrupper, men främst hos personer över 74 år (1,5). Ungefär hälften av alla bakteriemi börjar hemma medan den andra hälften har sitt ursprung i sjukhusvård. Både hemma- och sjukhusförvärvade fall har uppvisat liknande incidensökningar (6).

Hemma- och sjukhusförvärvade fall skiljer sig markant från varandra och denna riktlinje är ett viktigt kliniskt verktyg vid behandling av patienter. Bakteriemi som börjar under sjukhusvistelsen föregås ofta av ett ingrepp eller en vaskulär kateter, där bakterien kommer in i blodomloppet (6). Studier har påvisat att över 50 procent av dessa kunde förhindras genom noggrannare användning av intravenösa katetrar (7). Alla kanyler bör dagligen kontrolleras och onödiga kanyler avlägsnas. Vid sjukhusförvärd SAB är patienten vanligtvis äldre och multisjuk, infektionsporten oftast verifierbar, medan förekomsten av djup infektionsfokus är lägre och antibiotikabehandling påbörjas snabbare än hos patienter med hemmaförvärd bakteriemi (6). Hos hemmaförvärd SAB-patienter har förekomsten av intravenöst drogmissbruk ökat klart under de senaste åren, men trots detta påträffas största delen av SAB-fallen hos tidigare friska personer. *S. aureus* hör till de bakterier som kan orsaka svår livsho-



Figur 1. Samtliga fall av *Staphylococcus aureus*-bakteriemi i Finland 2007–2017 (Institutet för hälsa och välfärd. Rapporten Tartuntataudit Suomessa 2017).

Tabell II. Predisponerande faktorer för hemma- och sjukhusförvärd *S. aureus*-bakteriemi.

Parametrar	Hemmaförvärd		Sjukhusförvärd		
	Generellt	Forsknings-data ³	Generellt	Forsknings-data ³	p-kvot
Ålder	Yngre	52,9 ± 19 år ⁴	Äldre	62,4 ± 15 år ⁴	< 0,001
Missbruk 1. Alkoholism 2. Droghmissbruk ¹	Vanligare Vanligare	16 % 21 %	Ovanligare Ovanligare	7 % 1 %	0,002 < 0,001
Underliggande sjukdomar ²	I övrigt frisk	88 %	I övrigt frisk	41 %	
Potentiell infektionsport 1. Central venkateter 2. Perifer venkateter 3. Kirurgi ≤ 3 månader 4. Hjärtklaffsprotés ≤ 1 år 5. Vaskulär protés ≤ 1 år 6. Ortopediskt föremål ≤ 1 år	Vanligen oklar	0 2 % 8 % < 1 % 2 % 3 %	Vanligen latrogen	19 % 14 % 44 % 5 % 8 % 6 %	--- < 0,001 < 0,001 0,008 0,005 NS ⁵
Septisk chock vid initialskedet	Möjlig	7 %	Ovanlig	4 %	NS ⁵
Djupa infektionsfokus 1. Samtliga fokus 2. Endokardit	Högre förekomst	87 % 20 %	Lägre förekomst	80 % 15 %	0,045 NS
Mortalitet (3 månader)	Lägre	13 %	Högre	22 %	0,023
Bakteriemirelaps (3 månader)	Högre	4 %	Lägre	2 %	NS ⁵

¹ Vanligtvis intravenöst droghmissbruk. ² Klassificering för frisk eller icke-fatal underliggande sjukdom (McCabe & Jackson 1962). ³ Enligt forskningsdata (6). ⁴ Medeltal ± standardavvikelse. ⁵ Non-signifikant (icke-signifikant).

tande bakteriemi hos tidigare friska unga och personer i arbetsför ålder. Predisponerande faktorer för hemma- och sjukhusförvärd SAB presenteras i Tabell II.

Riskfaktorer

Nasal kolonisering

Av den friska befolkningen är 20 procent ständiga och 30 procent tillfälliga bärare av *S. aureus* (Figur 2) (8). Vanligast är nasal kolonisering, men *S. aureus* kan även förekomma kring armhålor, ljumskar och perineum. Hos diabetiker, dialyspatienter, hiv-patienter och narkomaner är risken för kolonisering förhöjd. Nasalt bärarskap utgör en betydande predisponerande faktor för sjukhusförvärd *S. aureus*-bakteriemi och postoperativa *S. aureus*-infektioner. Studier har påvisat att bakteriestammen vid upp till 80 procent av sjukhusförvärd *S. aureus*-bakteriemi är densamma som den som kan isoleras nasalt (9).

Ålder och komorbiditet

Hög ålder, underliggande sjukdomar och komorbiditet är välkända riskfaktorer för *S. aureus*-bakteriemi. Vid kliniska studier

är patienter i 65 års ålder eller äldre överrepresenterade och utgör ofta upp till två tredjedelar av patienterna (6). Alla kroniska underliggande sjukdomar ökar risken för *S. aureus*-bakteriemi och komorbida tillstånd med kardiovaskulära sjukdomar, kronisk obstruktiv lungsjukdom, kronisk njursvikt, diabetes mellitus och maligniteter förekommer ofta. I vår egen forskning har upp till 28 procent av patienterna uppvisat komorbida tillstånd (medförande uppskattad livstid på 0,5–5 år) (6,10).

Kliniska manifestationer och infektionsfokus

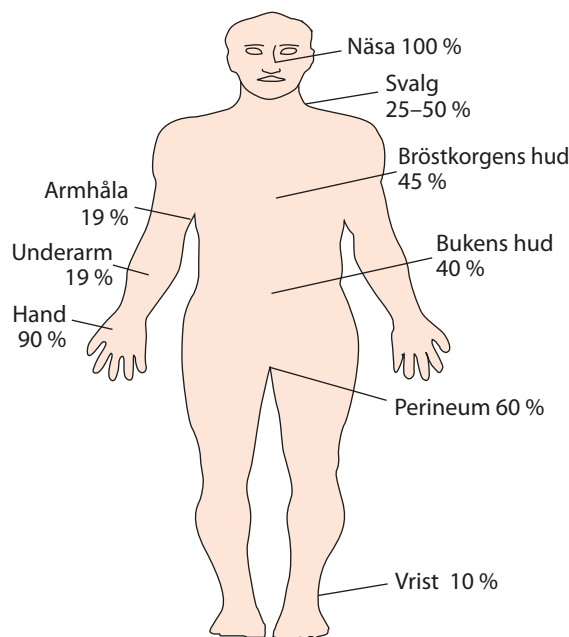
Klassificering av infektionsfokus

S. aureus-bakteriemi föregås ofta av ett ytligt sår eller primär infektionsfokus (infektionsport). De vanligaste primära fokuserna är infekterad hud, exempelvis ett hudsår eller en furunkel, postoperativa sår eller intravenösa föremål, till exempel en infekterad kärlkateter, medan bland annat urinvägarna är mera ovanliga som infektionsport. Från den primära infektionsfokuserna följer disseminering till djupare vävnader och blodomloppet

med *S. aureus*-bakteriemi som resultat (Tabell III). I nästa stadium bildas djupa (sekundära eller metastaserade) infektionsfokus. Alla vävnader och organ kan i princip infekteras. Bland djupa fokus är pneumoni, endokardit, djupa abscesser, osteomyelit och septisk artrit de vanligaste, medan exempelvis meningit är ovanlig. Definierbara primära infektionsfokus har varierat mellan 61 och 88 procent (11,12). De fall där ett primärt infektionsfokus saknas talar för att *S. aureus*-bakteriemi kan uppstå även utan en påvisbar infektionsport, och då används benämningen primär *S. aureus*-bakteriemi.

Patognomont för *S. aureus* är dess unika kapacitet att efter systemisk disseminering i blodomloppet snabbt bilda infektionshärdar (fokus) i olika organ. Denna egenskap förefaller vara kraftigare än vid bakteriemi orsakade av andra patogener. Vidare hör *S. aureus* till de bakterier som enkelt fäster sig på ytan av främmande föremål (t.ex. proteser) och bildar en skyddande glykokalyx, en biofilm runt omkring sig. Kunskap om dessa egenskaper är av högsta betydelse vid behandling av *S. aureus*-bakteriemi.

Förekomsten av djupa infektionsfokus har varierat mellan 16 och 53 procent i den tidigare litteraturen (11,13). Nyare undersökningar har visat att djupa infektionsfokus förekommer hos en avsevärt större del av patienterna. Vi har i vårt eget forskningsmaterial identifierat djupa fokus hos 87 procent av patienter med hemmaförvärd *S. aureus*-bakteriemi (6). Nya avancerade radiologiska metoder har förbättrat diagnostiken av djupa fokus. Vidare vet vi nu att endast få patienter saknar påvisbart fokus (Tabell IV). Tidigare studier har visat att uppkomsten av djupa fokus sker under 1–2 veckor efter positiva blododlingar (14,15). Nu vet vi att en stor del av djupa infektionsfokus uppstår redan inom tre dygn efter bakteriemi (6,16). Traditionellt har risken för bakteriemisk relaps (återfall) varit hög (12–16 %) även efter adekvat behandling (11,15). Förekomsten av relaps har dock minskat



Figur 2. Förekomst av *S. aureus* hos bärare (8).

successivt i ny forskning. Detta antas bero på en allt utförligare diagnostik och effektivare eradikering av infektionsfokus i kombination med en optimerad längd på antibiotikabehandling samt kontroll av eradikerade fokus innan avslutad antibiotikabehandling (16,17).

Identifiering av infektionsfokus

Samtliga infektionsfokus måste identifieras och saneras. Detta är en av de mest avgörande parametrarna för prognosen (11,12). Primära infektionsfokus (infektionsportar) kan i många fall identifieras och saneras genom noggrann klinisk undersökning, exempelvis en infekterad perifer kanyl kan avlägsnas bedside. Diagnostiken av djupa infektionsfokus kräver däremot avancerade radiologiska undersökningar, av vilka ultraljud av hjärtat (ekokardiografi) för uteslutning (eller verifiering) av endokardit och datortomografi (på några få undantag när) rekommenderas för varje patient. Ytterligare

Tabell III. Uppkomst av primära och djupa (sekundära) infektionsfokus vid *S. aureus*-bakteriemi.

Primärt (ytligt) fokus		Sekundärt (djupt) fokus
Hudområde	<i>S. aureus</i> -bakteriemi ----- >	Pneumoni
Postoperativa sår		Endokardit
Intravenösa föremål		Osteomyelit
Urinvägar		Septisk artrit
Lungor		Protesinfektion
Okänd		Meningit

Tabell IV. Presentation av djupa infektionsfokus hos patienter med *S. aureus*-bakteriemi i en finländsk studie (6).

Infektionsfokus	Sjukhusförvärvad	Hemmaförvärvad	p-kvot *
Samtliga djupa fokus	80 %	87 %	< 0,05
Pneumoni	39 %	38 %	NS
Djup abscess	35 %	56 %	< 0,001
Osteomyelit	28 %	41 %	< 0,01
Infekterat främmande föremål	25 %	11 %	< 0,001
Endokardit	15 %	20 %	NS
Septisk artrit	11 %	17 %	NS
Mediastinit	9 %	< 1 %	< 0,001
Kutant infektionsfokus	69 %	62 %	NS
Infekterad central venkateter	19 %	0	---
Infekterad perifer venkateter	14 %	2 %	< 0,001
Avsaknad av fokus	2 %	5 %	NS

* NS=Non-signifikant (icke-signifikant).

undersökningar såsom magnetkameraundersökningar kan ge viktig kompletterande information vid bland annat spondylodiskit och epidurala abscesser och de bör alltid göras när kliniska symtom eller misstanke föreligger. Transtorakal ultraljudsundersökning av hjärta (TTE) rekommenderas för varje patient, men kliniker bör komma ihåg att sensitiviteten för endokardit endast är 40–80 procent (18-20). Transesofageal ultraljudsundersökning har högre sensitivitet (upp till 95 %) och kan rekommenderas när misstanken om endokardit är hög eller för patienter som trots adekvat antibiotikabehandling uppvisar upprepade positiva blododlingar. Blododlingar ska kontrolleras dagligen tills man uppnått negativa svar två dagar i rad.

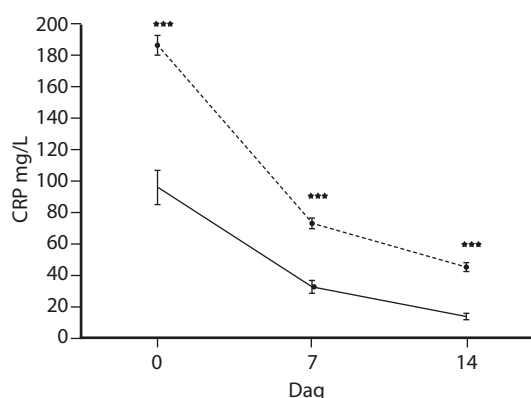
Förutom avancerad radiologi kan även enkla kliniska metoder användas vid identifiering av djupa infektionsfokus. Tydlig korrelation mellan C-reaktivt protein (CRP) och förekomst av djupa infektionsfokus har bekräftats (21). Markant förhöjda CRP-värden påträffas vid positiva blododlingar och fortgår under de första 30 dygna (Figur 3). Statistiska gränsvärden (cut-off-värden) gällande förmågan hos CRP att prediktera djupa infektionsfokus har utvecklats och presenteras i Tabell V (21).

Antibiotikabehandling – val av preparat samt behandlingslängd

Behandling med antibiotika ska påbörjas omedelbart efter blododlingar vid misstanke om

Tabell V och Figur 3. Korrelation mellan C-reaktivt protein och förekomst av djupa infektionsfokus hos patienter med *S.aureus*-bakteriemi.

CRP	Dag 1	Dag 7	Dag 14
gränsvärde (cut-off)	108 mg/l	44 mg/l	22 mg/l
oddskvot (odds ratio)	4,9 (2,9–8,2)	5,7 (3,2–10)	4,4 (2,4–8,1)
p-värde	< 0,001	< 0,001	< 0,001



bakteriella infektioner. Fördöjningar med att påbörja intravenös antibiotikabehandling vid *S. aureus*-bakteriemi har en väldokumenterad och klart negativ prognostisk inverkan (23).

Tack vare den låga förekomsten av meticillinresistent *S. aureus* i Finland (< 2–3%) (1) är valet av empirisk antibiotika vid miss-

tanke om bakteriella infektioner i Finland vanligtvis andra generationens cefalosporin (cefuroxim). Efter rapporterat blododlings-svar bör den empiriska behandlingen bytas ut till ett smalspektrigt preparat, vanligtvis antistafylokokkpenicillin (cloxacillin). Hos patienter med penicillinallergi rekommenderas att empiriskt påbörjad cefuroximbehandling fortsätter. För patienter med misstänkt eller bekräftad allvarlig penicillin- och/eller cefalosporinallergi (risk för anafylaktisk reaktion) är clindamycin eller vankomycin alternativa val. Behandlingsresultaten har visat sig vara sämre med vancomycin än med cloxacillin eller cefalosporiner (22, 24). Trots att cloxacillin i många länder rekommenderas och föredras framför cefalosporiner har vi i vår forskning nyligen påvisat att det inte finns någon klar långsiktig prognostisk skillnad mellan dessa två (10).

Data och resultat gällande behandling med antibiotikakombinationer för bättre prognos är kontroversiella. Rifampicin, som främst används mot tuberkulos, har en potent antistafylokokkverkan, men resistensutvecklingen sker snabbt vid monoterapi. Rifampicin har förbättrat behandlingsresultaten i experimentella infektioner med djupa infektionsfokus eller infekterade främmande föremål (25). Vi har kunnat påvisa att patienter med djupa infektionsfokus hade lägre mortalitet när rifampicin kombinerades med standardbehandling (16). I en nyligen publicerad randomiserad studie hade kombinations-terapi med rifampicin däremot ingen effekt på mortaliteten när samtliga patienter med *S. aureus*-bakteriemi inkluderades (dvs. även patienter utan djupa infektionsfokus inkluderades) (26). Nackdelen med rifampicin är den kraftiga induceringen av cytokrom P-450-leverenzym (främst CYP3A4), vilket leder till snabbare eliminering av många andra läkemedel. Potentiella risksituationer kan uppstå när rifampicin behandlingen avslutas om dosering av eventuella tidigare kompensatoriskt förhöjda doser av andra läkemedel inte justeras nedåt.

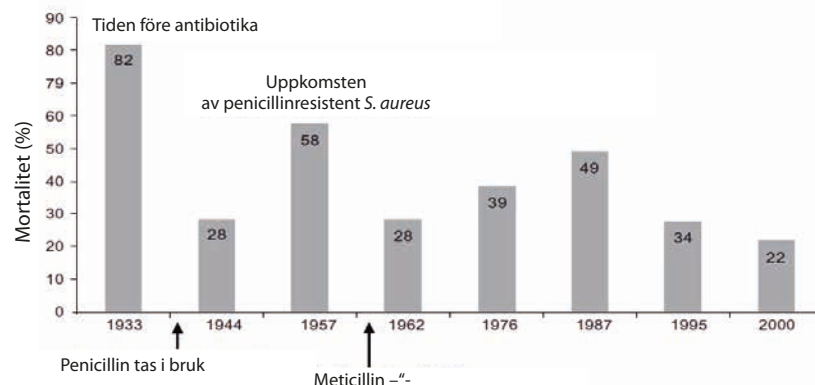
Kombinationsterapier med clindamycin är vanliga vid SAB. Clindamycin uppvisar god penetration av benvävnaden, varför preparatet lämpar sig väl vid till exempel osteomyeliter. Inga uppgifter finns gällande eventuella prognostiska fördelar med kombination av β -laktam-antibiotika och clindamycin. Kombinationen blir dock onödigt bredspektrigt och ökar risken för biverkningar och bör därför undvikas. Vidare är clindamycin

bakteriostatiskt, vilket kan öka risken för relaps, och monoterapi vid endokardit rekommenderas följaktligen inte (27). De nya fluorokinolonerna levofloxacin och moxifloxacin har en potent effekt mot *S. aureus in vitro*, men kombinationsbehandling med β -laktam-antibiotika har inte uppvisat någon prognostisk fördel (16).

Precis som vid många andra infektions-sjukdomar är den exakta behandlingstiden vid SAB oklar. Behandlingstider kortare än 10–14 dagar har klart ökat mortaliteten och endokarditrisken (11, 16). SAB-relaps korrelerar med kortare behandlingstider och i dessa fall har diagnostiken av djupa infektionsfokus vanligtvis även varit ofullständig. Grundprincipen är intravenös behandling omfattande ett minimum på 14 dygn vid avsaknad av djupa infektionsfokus och 28 dygn vid förekomst av djupa infektionsfokus (16, 22). Behandling av endokardit kan kräva intravenös antibiotikabehandling i upp till 42 dygn (6 veckor). Vid endokardit på nativ klaff utgörs behandlingen av antistafylokokkpenicillin, exempelvis cloxacillin i 4–6 veckor, medan det vid endokardit på klaffprotes rekommenderas en kombination av antistafylokokkpenicillin (cloxacillin) (4–6 veckor) med en aminoglykosid, till exempel gentamycin, (2 veckor) samt rifampicin. En avsevärd del av endokarditpatienterna kräver även kirurgisk behandling. Klara indikationer för kirurgi är instabil hemodynamik och okontrollerbar infektion (persisterande bakteriemi trots adekvat behandling) (29). Endokardit på en klaffprotes kräver vanligtvis kirurgiskt klaffbyte eller alternativt bestående (livslång) supprimerande antibiotikabehandling, vilket trots allt inte alltid lyckas förhindra återfall av bakteriemi och endokardit.

Prognostiska faktorer

Under den preantibiotika tidsperioden, fram till början på 1940-talet, överskred mortaliteten vid *S. aureus*-bakteriemi 75 procent. Introduktionen av penicillin sänkte mortaliteten kraftigt. Härefter utvecklade *S. aureus*-stammarna snabbt resistens mot penicillin, vilket återigen resulterade i ökad mortalitet (Figur 4). Det första antistafylokokkpenicilinet, meticillin, introducerades 1959 och sänkte återigen mortaliteten. Uppkomsten av meticillinresistens försämrade på nytt prognosen från och med 1970-talet. Sedan 2000-talet har mortaliteten varierat kring 13–37 procent för såväl hemma- som sjukhusförvärd *S. aureus*-bakteriemi (6, 11, 12). Paradoxalt



Figur 4. Mortalitet och resistensutveckling vid *Staphylococcus aureus*-bakteriemi på 1900-talet (30).

nog, trots intensiv forskning och en allt djupare förståelse av *S. aureus*-bakteriemi, har mortaliteten inte nämnvärt påverkats under 2000-talet. Av prognosparametrarna har speciellt vikten av konsultation med infektionsläkare erhållit mycket uppmärksamhet under 2000-talet. Flera studier har påvisat att konsultation med infektionsläkare optimerar antibiotikabehandlingen, förbättrar diagnosen och eradikeringen av infektionsfokus samt höjer prognosen. Vi har vidare påvisat att formell bedsidekonsultation med en infektionsspecialist är en överlägsen åtgärd jämfört med informell telefonkonsultation (oddskvot 2,31) (17). Trots de framsteg som skett inom behandlingen av *S. aureus*-bakteriemi antas det ökade antalet äldre och komorbida patienter förklara det faktum att mortaliteten under 2000-talet än så länge inte sjunkit nämnvärt.

Erik Forsblom
erik.forsblom@helsinki.fi

Inga bindningar

Asko Järvinen
asko.jarvinen@hus.fi

*Bindningar: Medicinsk sakkunnig: FPA,
Läkemedelsskadenämnden, Läketietokeskus,
Social- och hälsovårdsministeriet
Advisory Board: Unimedic*

Referenser

- Jaakkola S, Lyytikäinen O, Rimhanen-Finne R, Salmenlinna S et al. Terveystien ja hyvinvoinnin laitos. Tartuntataudit Suomessa 2016. Raportti 5/2017:62–63.
- Skogberg K, Lyytikäinen O, Ollgren J, Nuorti JP et al. Population-based burden of bloodstream infections in Finland. Clin Microbiol Infect. 2012;18:170–176.
- Madsen KM, Schonheyder HC, Kristensen B, Sørensen HT. Secular trends in incidence and mortality of bacteraemia in a Danish County 1981–1994. APMIS. 1999;107:346–352.

- Wilson J, Elgohari S, Livermore DM. Trends among pathogens reported as causing bacteraemia in England 2004–2008. Clin Microbiol Infect. 2011;17:451–458.
- Lyytikäinen O, Ruotsalainen E, Järvinen A, Valtonen V et al. Trends and outcome of nosocomial and community-associated bloodstream infections due to *Staphylococcus aureus* in Finland, 1995–2001. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005;24:399–404.
- Forsblom E, Ruotsalainen E, Mölkänen T, Ollgren J et al. Predisposing factors, disease progression and outcome in 430 prospectively followed patients of healthcare- and community-associated *Staphylococcus aureus* bacteraemia. J Hosp Infect. 2011;78:102–107.
- Mitchell BG, Collignon PJ, McCann R, Wells A. A major reduction in hospital-onset *Staphylococcus aureus* bacteraemia: 12 years of progress: an observational study. Clin Infect Dis. 2014;59:969–975.
- Wertheim HF, Melles DC, Vos MC. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. Lancet Infect Dis. 2005;5:751–762.
- Wertheim HF, Vos C, Ott A, van Belkum A et al. Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. Lancet. 2004;364:703–705.
- Forsblom E, Ruotsalainen E, Järvinen A. Comparable Effectiveness of First Week Treatment with Anti-Staphylococcal Penicillin versus Cephalosporin in Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus* Bacteremia. PLoS One 2016;11:e0167112.
- Jensen AG, Wachmann C, Espersen F, Scheibel J et al. Treatment and outcome of *S. aureus* bacteraemia: a prospective study of 278 cases. Arch Intern Med. 2002;162:25–32.
- Kim SH, Park WB, Lee KD. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in patients with eradicable foci versus noneradicable foci. Clin Infect Dis. 2003;37:794–799.
- Ringberg H1, Thorén A, Lilja B. Metastatic complications of *Staphylococcus aureus* septicemia. To seek is to find. Infection. 2000;28:132–136.
- Libman H, Arbeit RD. Complications associated with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. Arch Intern Med. 1984;144:541–545.
- Fowler VG, Jr., Olsen MK, Corey GR, Woods CW et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteraemia. Arch Intern Med. 2003;163:2066–72.
- Ruotsalainen E, Järvinen A, Koivula I, Kauma H et al. Levofloxacin does not decrease mortality in *Staphylococcus aureus* bacteraemia when added to the standard treatment: a prospective and randomized clinical trial of 381 patients. J Intern Med. 2006;259:179–190.
- Forsblom E, Ruotsalainen E, Ollgren J, Järvinen A. Telephone Consultation Cannot Replace Bedside Infectious Disease Consultation in the Management of *Staphylococcus aureus* Bacteraemia. Clin Infect Dis. 2012;56:527–535.
- Fowler VG Jr, Li J, Corey R. Role of echocardiography in evaluation of patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: experience in 103 patients. J Am Coll Cardiol. 1997;30:1072–78.
- Shively BK, Gurule FT, Roldan CA. Diagnostic value of transesophageal compared with transthoracic echocardiography in infective endocarditis. J Am Coll Cardiol. 1991;18:391–397.

-
20. Purnell PW, O'Brien DP, Appelbe AF. Nosocomial Staphylococcus aureus bacteraemia: a high incidence of endocarditis found on transesophageal echocardiography. *Intern Med J*. 2001;31:A23.
 21. Mõlkänen T, Ruotsalainen E, Rintala EM, Järvinen A. Predictive Value of C-Reactive Protein (CRP) in Identifying Fatal Outcome and Deep Infections in Staphylococcus aureus Bacteremia. *PLoS One*. 2016;16:11(5):e0155644.
 22. Thwaites GE, Edgeworth JD, Gkrania-Klotsas E, Kirby A et al. Clinical management of Staphylococcus aureus bacteraemia. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:208–222.
 23. Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ. Outcomes analysis 465 of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired S. aureus bacteraemia. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1418–23.
 24. Kim SH, Kim KH, Kim HB et al. Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:192–197.
 25. Perlroth J, Kuo M, Tan J et al. Adjunctive use of rifampin for the treatment of Staphylococcus aureus infections: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med*. 2008;168:805–819.
 26. Thwaites GE, Scarborough M, Szubert A, Nsutebu E et al. Adjunctive rifampicin for Staphylococcus aureus bacteraemia (ARREST): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;17:391(10121):668–678.
 27. Watankunakorn C: Clindamycin therapy of S. aureus endocarditis. Clinical relapse and development of resistance to clindamycin, lincomycin and erythromycin. *Am J Med*. 1976; 60:419–25.
 28. Rahal JJ Jr, Chan YK, Johnson G. Relationship of staphylococcal tolerance, teichoic acid, and serum bactericidal activity to therapeutic outcome in S. aureus bacteremia. *Am J Med*. 1986;81:43–52.
 29. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. *Circulation*. 2015;132:1435–86.
 30. Med.dr. Eeva Ruotsalainen. Doktorsavhandling HU 2006. Epidemiology, treatment and outcome of Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis <http://ethesis.helsinki.fi/julkaisut/laa/kliin/vk/ruotsalainen/epidemio.pdf>

Summary

Staphylococcus aureus bacteremias – one of the most serious and more frequently occurring blood-culture-positive infections

Staphylococcus aureus causes severe bacteraemias with mortality ranging in recent studies up to 30%. Throughout the last decade, incidence of S. aureus bacteremia (SAB) has increased both worldwide and in Finland. Pathognomonic for SAB is the spread of deep infection foci at an early stage. Proper management of SAB requires non-delayed initiation of intravenous antimicrobial therapy and meticulous localization and eradication of deep infection foci. Recent studies have concluded that infectious-specialist consultation accelerates deep infection foci diagnostics, enhances choice and duration of antimicrobial therapy, and improves outcome. Such infectious-specialist consultation is therefore recommended for all patients with SAB.

Infektioner vid hälsocentralsjukhus inom HUS

MARJAANA PITKÄPAASI, JAANA-MARIJA LEHTINEN OCH MARI KANERVA

En ny lag om smittsamma sjukdomar trädde i kraft 2017 och den förpliktar till omfattande uppföljning och bekämpning av vårdrelaterade infektioner. För att kartlägga situationen med avseende på vårdrelaterade infektioner på hälsocentralsjukhusen inom HUS och för att sätta igång uppföljningen utförde HUS Mobilenhet två omfattande prevalensstudier 2015 och 2017. I studierna användes protokollet HALT-2 från ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). Prevalensen av patienter med vårdrelaterade infektioner var 11,5–10,3 procent och 29,3–25,1 procent av patienterna fick minst ett antimikrobiellt läkemedel. I båda studierna hade 13 procent av patienterna urinkateter, och 18 procent hade kärlkateter. De vanligaste vårdrelaterade infektionerna var pneumoni och urinvägsinfektion. För att bekämpa vårdrelaterade infektioner bör särskilt avseende fästas vid gott smittskydd, vid god handhygien och vid infektionsspecifika riskfaktorer som katetrar och kanyler samt vid vaccinationer. Resistensutveckling kan bekämpas med att använda antimikrobiella läkemedel på rätta indikationer och med rätta doser. Det är också viktigt att undvika alltför långvarig antimikrobiell behandling samt att inte behandla symtomfri bakteriuri och virusinfektioner med antimikrobiella läkemedel.

SKRIBENTERNA

Marjaana Pitkäpaasi, ML, är specialistläkare i internmedicin och arbetar som läkare under specialistutbildning inom infektionssjukdomar vid Hucs Inflammationscentrums linje för infektionssjukdomar och forskar i vårdrelaterade infektioner och MRSA i öppenvården.

Jaana-Marija Lehtinen är hygienskötare, internmedicinsk och kirurgisk sjukskötare. Hon arbetar vid Mobilenheten vid HUS infektionsbekämpningsenhet. Hon är medlem i organisationskommittén för de utbildningsdagar som arrangeras av Föreningen för sjukhushygien i Finland.

Mari Kanerva, MD, är docent och specialistläkare i internmedicin och infektionssjukdomar och är avdelningsöverläkare vid Hucs Inflammationscentrums linje för infektionssjukdomar. Hon arbetar vid polikliniken för infektionssjukdomar, vid Mejlans sjukhus och vid Infektionsbekämpningsenheten och har forskat i multiresistenta mikrober och vårdrelaterade infektioner. Hon är ordförande för Föreningen för sjukdomshygien i Finland.

Den reviderade lagen om smittsamma sjukdomar trädde i kraft den 1 mars 2017 (1). Lagen nämner på flera ställen vårdrelaterade infektioner och multiresistenta mikrober samt bekämpningen av dem. Alla enheter inom hälso- och socialvården, också de som ger långvarig vård, förpliktas att följa upp och bekämpa vårdrelaterade infektioner. Effektiv bekämpning grundar sig på uppföljning som ger information om hur bekämpningsåtgärderna bör riktas in. Uppföljningen av vårdrelaterade infektioner kan ske antingen som prevalensstudier vid en viss tidpunkt eller som fortlöpande incidensuppföljning. Uppföljningen av åtminstone de viktigaste infektionstyperna är i rutinanvändning vid alla universitets- och centralsjukhus i Finland, medan många hälsocentralsjukhus eller långvårdsenheter inte alls följer upp dem eller har inarbetad uppföljning.

HUS Mobilenhet gjorde 2015 och 2017 två prevalensstudier med samma innehåll gällande vårdrelaterade infektioner vid hälsocentralsjukhusen inom HUS område, och vid några privatdrivna rehabiliteringsjukhus med likartat patientmaterial. Målet var att göra sjukhusens infektionsansvariga personal förtrogen med uppföljningsmetoder

för vårdrelaterade infektioner enligt andan i lagen om smittsamma sjukdomar. Vid efterföljande möten gavs feedback om resultaten och utbildning om infektionsbekämpning med tillhörande material.

I Finland har det inte tidigare publicerats rikstäckande prevalensstudier från hälsocentralsjukhus, och också på sjukvårdsdistriktsnivå bara en gång, nämligen från Norra Österbottens sjukvårdsdistrikt 2006 (2). Däremot har motsvarande riksomfattande studier gjorts tre gånger vid akutsjukhus. De två senaste ingick i en europeisk studie vid EU:s smittskyddsmyndighet (3-5). Förutom prevalensstudierna vid akutsjukhus har EU:s smittskyddsmyndighet också genomfört europeiska prevalensstudier vid långvårdsinrättningar, som går under namnet HALT (Healthcare-associated infections in long-term care facilities) 2010, 2013 och 2016–17 (6,7). Från Finland deltog 2010 nio och 2013 sex långvårdsinrättningar. Resultaten från prevalensstudien 2016–2017 har ännu inte publicerats.

De finländska vårdavdelningarna på hälsocentralsjukhus är i europeisk jämförelse en rätt unik form av vårdinrättning, eftersom den förenar akutvård, långvård, rehabiliterande vård och vård i livets slutskede. I det övriga Europa behandlas akutpatienter endast vid sekundär- och tertiärsjukhus, medan det finns skilda inrättningar för långvård, rehabiliterande vård och vård i livets slutskede. Vid de finländska hälsocentralsjukhusen ("primär-sjukhus") behandlas stora mängder patienter som får den här typen av vård. Syftet med studien vid HUS Mobilenhet var att kartlägga de vårdrelaterade infektionernas art och antal, användningen av antimikrobiella läkemedel, förekomsten av riskfaktorer för infektioner och praxis för infektionsbekämpning vid hälsocentralsjukhusens vårdavdelningar inom Finlands till befolkningsunderlaget största sjukvårdsdistrikt.

Metoder

Vid prevalensstudierna användes protokollet för EU:s smittskyddsmyndighets studie HALT-2. Undersökningsblanketterna tillhandahölls av Institutet för hälsa och välfärd som stod för översättningen till finska. Med små tillägg lämpade sig undersökningsblanketterna för bedömning av patienter på hälsocentralsjukhusens vårdavdelningar. Till undersökningsprotokollet hörde två blanketter för insamling av data. En patientblankett fylldes i för varje

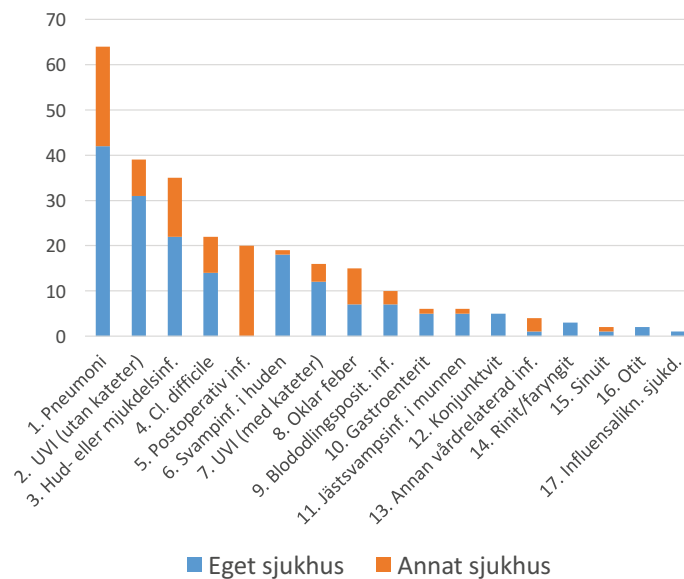
patient och med en blankett för enheterna samlades uppgifter in om praxis beträffande infektionsbekämpning och användning av antimikrobiella läkemedel på varje sjukhus.

Den första prevalensstudien genomfördes hösten 2015 och den andra våren 2017. En inbjudan att delta i den frivilliga studien skickades till alla överläkare och ledande skötare vid de sjukhus som ingick i studien. Före vardera studien ordnades utbildningar där sjukhusens infektionsbekämpningsteam instruerades i att fylla i datablanketterna och fick information om definitionerna för vårdrelaterade infektioner. På samma gång gavs en kort utbildning i infektionsbekämpning. Före 2017 års studie upprättades dessutom en skriftlig instruktion om bekämpning av vårdrelaterade infektioner och den skickades till sjukhusens infektionsbekämpningsteam.

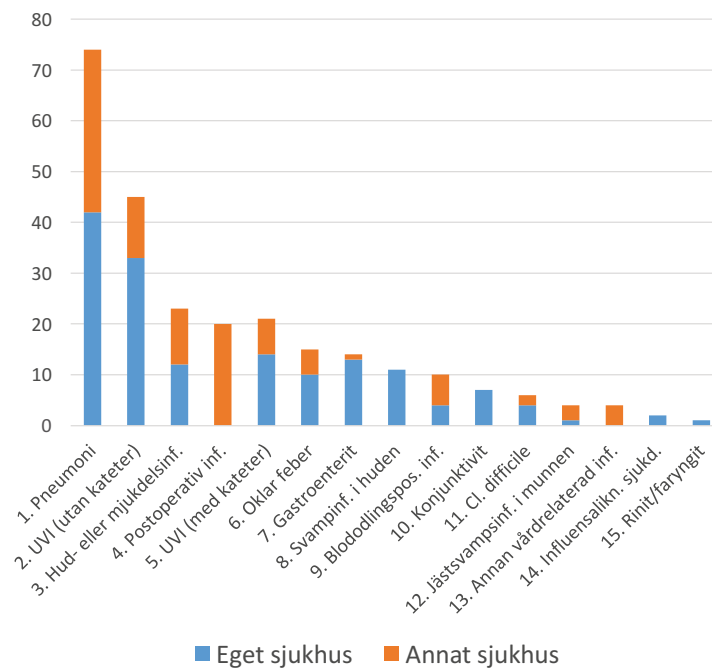
Det rekommenderades att studierna skulle göras under en viss tidsperiod, så att sjukhusen själva kunde välja de en till tre vardagar som passade dem bäst. Alla de patienter som på undersökningdagen klockan åtta fick vård på avdelningen togs med i studien. Sjukhusens hygienskötare fyllde i blanketterna tillsammans med patientens egen skötare. Blanketterna fylldes i utgående från journalhandlingarna och patienterna besöktes inte för studien.

Vid sidan av information om vårdrelaterade infektioner samlade studierna också in uppgifter om ett eller flera antimikrobiella läkemedel som patienten använde samtidigt, inklusive bakterie-, svamp- och tuberkulosläkemedel. Beträffande vårdrelaterade infektioner frågades det om infektionen hade sitt ursprung på samma hälsocentralsjukhus eller på ett annat sjukhus som patienten hade kommit från för fortsatt vård. Dessutom insamlades för varje patient (också de som inte hade vårdrelaterade infektioner eller inte använde antimikrobiella läkemedel) data om demografiska faktorer och riskfaktorer för infektioner. Identifikationsuppgifter om patienten antecknades inte på blanketten.

Blanketterna postades till HUS Mobilenhet, där de granskades och fördes in i en Excel-tabell. Resultaten analyserades med programmet SPSS. Efter båda studierna hölls feedbackmöten för sjukhusens infektionsbekämpningsteam där studieresultaten presenterades. Sjukhusen fick sina egna resultat också skriftligt. Enligt finländsk och europeisk praxis offentliggörs resultaten för enskilda sjukhus inte så att sjukhusen kan identifieras. En artikel om 2015 års prevalensstudie har publicerats i Finlands Läkartidning (8).



Figur 1a. Vårdrelaterade infektioner (antal) och deras ursprung 2015.

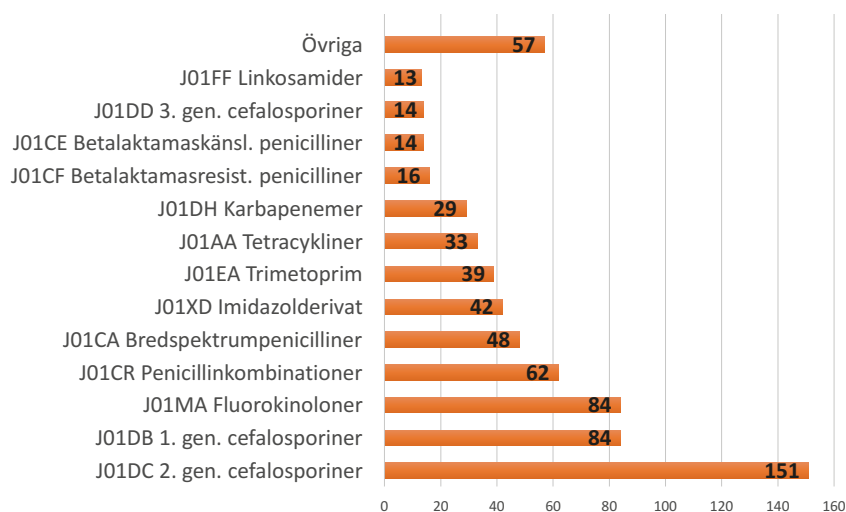


Figur 1b. Vårdrelaterade infektioner (antal) och deras ursprung 2017.

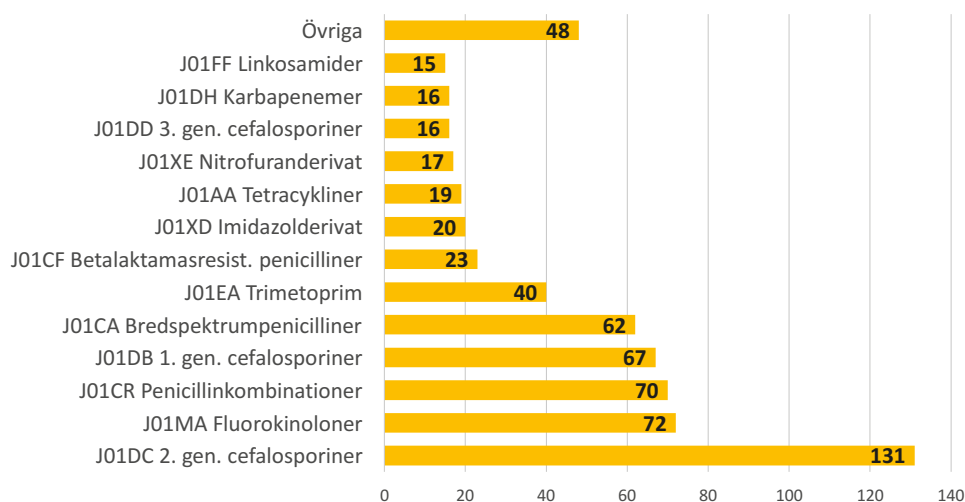
Resultat

I 2015 års studie deltog 22 sjukhus med 2 218 patienter, och 2017 deltog 25 sjukhus med 2 343 patienter. Prevalensen för vårdrelaterade infektioner var i den första studien 11,3 procent (variationsintervall mellan

sjukhusen 4,3–24,2 procent) och i den andra 10,5 procent (variationsintervall 3,8–30,8 procent). I båda studierna var den vanligaste vårdrelaterade infektionen pneumoni eller annan infektion i nedre luftvägarna. Den näst vanligaste var likaså i båda studierna urinvägsinfektion och den tredje vanligaste



Figur 2a. Systemiska antimikrobiella läkemedel 2015 (antal).



Figur 2b. Systemiska antimikrobiella läkemedel 2017 (antal).

hud- och mjukdelinfektion. Den fjärde vanligaste vårdrelaterade infektionen i 2015 års studie, gastroenterit orsakad av *Clostridium difficile*, kom först på elfte plats 2017 (Figurerna 1a och 1b).

Andelen patienter som fick antimikrobiell läkemedelsbehandling 2015 var 29,3 procent (variationsintervall mellan sjukhusen 6,1–54,9 procent) och i 2017 års studie 25,1 procent (variationsintervall 7,6–53,6 procent). De antimikrobiella läkemedlen analyserades enligt ATC-grupp så att de indelades i grupper enligt de fem första tecknen i ATC-koden, till exempel J01DC (andra generationens cefalosporiner), J01MA (fluorokinoloner) och J01CE (betalaktamaskänsliga penicilli-

ner). I båda studierna var den mest använda gruppen antimikrobiella läkemedel andra generationens cefalosporiner, i praktiken enbart cefuroxim. I studien från 2015 delades andra platsen mellan första generationens cefalosporiner (J01DB), i praktiken enbart cefalexin, och fluorokinoloner (J01MA), som i denna studie var ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin och norfloxacin. År 2017 var den näst vanligaste gruppen antimikrobiella läkemedel fluorokinoloner (J01MA), som nu var ciprofloxacin, levofloxacin och moxifloxacin. Den tredje vanligaste gruppen 2017 var penicillinkombinationer (J01CR), som utgjordes av amoxicillin-klavulansyra och piperacillin-tazobaktam (Figurerna 2a och 2 b).

Tabell I. Sjukhusens vanligaste praxis för infektionsbekämpning och antimikrobiella läkemedel.

Praxis	2017 (n = 26) n (%)	2015 (n = 22) n (%)
För infektionsbekämpningen svarar en person som är insatt i vårdrelaterade infektioner	19 (73)	18 (82)
Varje avdelning har en egen hygienkontaktperson	20 (77)	18 (82)
Systematisk uppföljning av förekomsten av MDR-mikrober och smittspårning	11 (42)	7 (32)
Riskinformationssystem och/eller alarmsystem för MDR-mikrober	17 (65)	16 (73)
Systematisk uppföljning av vårdrelaterade infektioner	13 (50)	7 (32)
Uppföljning av användningen av handsprit	15 (58)	16 (73)
Den desinficerande tvättmaskinens/autoklavens funktion kontrolleras regelbundet	25 (96)	18 (82)
Influensavaccin erbjuds alla patienter	26 (100)	21 (95)
Influensavaccin erbjuds personalen	26 (100)	22 (100)
Läkarna erbjuds årligen utbildning i att ordinera antimikrobiella läkemedel	7 (27)	8 (36)
Läkarna erbjuds uppföljningsinformation om den årliga förbrukningen av antimikrobiella läkemedel	9 (35)	8 (36)

I studierna samlades det in uppgifter om antimikrobiella läkemedel från alla patienter, både de med infektioner inom öppenvården och de med vårdrelaterade infektioner. För patienter som fick antimikrobiell läkemedelsbehandling samlades uppgifter också in om eventuella odlingsresultat och om resistenta bakterier. De vanligaste odlingsresultaten i båda studierna var *Escherichia coli* och *Staphylococcus aureus*. I 2015 års studie förekom inte alls meticillinresistent *Staph. aureus* (MRSA), medan tio procent av odlingsfynden av *Staph. aureus* 2017 utgjordes av MRSA. Av gramnegativa stavbakterier var 23 procent 2015 och 11 procent 2017 resistenta mot tredje generationens cefalosporiner. Andelen karbapenemresistent *Pseudomonas aeruginosa* var 18 procent 2015 och 20 procent 2017.

Av de demografiska faktorerna var patienternas medianålder i båda studierna 79 år (variationsintervall 11–104 år 2015 och 13–106 år 2017). I studierna 2015/2017 hade 37/39 procent av patienterna kommit till hälsocentralsjukhuset från hemmet, 6 procent från långvårdsinrättningar, 38/43 från sjukhus inom HUS och 12/19 procent från andra sjukhus. Av patienterna var 48/41 procent akutpatienter, 32/38 procent rehabiliteringspatienter, 18/17 långvårdspatienter och 2/4 procent patienter som fick vård i livets slutskede. Av riskfaktorer för infektioner

hade i båda studierna 13 procent av patienterna urinkateter och 18 procent kärlkateter. Urin- eller avföringsinkontinens hade 65/62 procent, trycksår 7/6 procent och andra sår 19/21 procent.

I Tabell I visas förekomsten av sjukhusens viktigaste rutiner med avseende på infektionsbekämpning och antimikrobiella läkemedel.

Diskussion

Var tionde patient på hälsocentralsjukhus hade vid studietidpunkten en vårdrelaterad infektion. En tredjedel av dessa härstammade från den föregående vårdinrättningen, alltså specialiserad sjukvård inom HUS. Vårdrelaterade infektioner förlänger vårdperioden och belastar de sjukhus som står för den fortsatta vården. Två tredjedelar av infektionerna uppkom på hälsocentralsjukhus, vilket gör det viktigt att dessa sjukhus blir mer uppmärksamma på infektionsbekämpning. En fjärdedel av patienterna använde minst ett antimikrobiellt läkemedel.

Definitionen på en infektion inverkar på prevalensen i studierna och definitionerna kan variera mellan olika studier. Infektionsdiagnostiken är aktivare på akutsjukhus än på långvårdsinrättningar, vilket också påverkar infektionernas prevalens. Det stora antalet pneumonier och övriga infektioner i de nedre

luftvägarna i båda studierna visar att dessa infektioner belastar vårdavdelningarna på hälsocentralsjukhus och att de också ofta är orsaken till att patienter inom den specialiserade sjukvården kräver efterbehandling på hälsocentralsjukhus.

Slumpen kan inverka på prevalensstudiernas resultat eftersom studierna granskar bara en enda tidpunkt, men förekomsten av *C. difficile* har enligt uppgift från HUSLAB stadigt minskat sedan 2008. Sedan hösten 2015 har ett stort hälsocentralsjukhus inom HUS renoverats och ett annat stort sjukhus ersatts med ett nybygge. Efter dessa byggnadsprojekt har antalet enkelrum på hälsocentralsjukhusens vårdavdelningar inom HUS klart ökat. Detta kan ha medverkat till minskningen av *C. difficile*-infektioner.

Studierna visar att det är viktigt att uppmärksamma prevention av särskilt pneumonier och urinvägsinfektioner, som är de vanligaste infektionerna som har fått sin början på dessa sjukhus. De vårdrelaterade infektionerna har vanligen sitt ursprung i patientens egen mikroflora. För att förebygga infektioner är det viktigt att betona infektionsbekämpningen, där handhygien och ren miljö är av avgörande betydelse (9). Vid sidan av detta bör man bedöma specifika riskfaktorer för de olika infektionstyperna. Indikationerna för att anlägga kärlkanyl eller urinkateter bör vara välgrundade och indikationen bör antecknas i patientjournalen. Katetrar som inte längre behövs ska avlägsnas så fort som möjligt. Munvård, förebyggande av aspiration, patientens egen handhygien samt influensa- och pneumokockvaccin är viktiga för att förebygga pneumonier på vårdavdelningar. Att desinficera händerna före och efter varje patientkontakt är en viktig metod för att förhindra både vårdrelaterade infektioner och spridning av multiresistenta bakterier (10).

Skyddshandskar används vanligen onödigt ofta och mest för att medarbetaren vill skydda sig själv. De bör användas enbart när det finns risk för att utsättas för sekret, och de behövs inte när man berör frisk hud. Skyddshandskar kan gå sönder när de används. Med smutsiga skyddshandskar kan man förorena omgivningen och patientens hud, och också till exempel sitt eget ansikte om handskarna används felaktigt. Händerna ska desinficeras innan man tar på sig handskarna och efter att man tar dem av sig.

I de här studierna var resistenta mikrober rätt ovanliga orsaker till infektion eller till skyddsåtgärder vid beröring. Bredspektrum-

antibiotika användes rikligt, vilket gör det lättare för resistenta bakterier att få en tillväxtfördel. I dessa studier användes betalaktamaskänsliga och betalaktamasresistenta (s.k. stafylokokpenicilliner) penicilliner i mycket liten utsträckning jämfört med de mest använda antimikrobiella läkemedlen (cefalosporiner, fluorokinoloner och penicillin-kombinationspreparat). Genom att gynna antimikrobiella läkemedel med smalare spektrum kan man förhindra resistensutveckling.

Under prevalensstudiernas gång framgick det att begreppet vårdrelaterad infektion inte alltid är klart. Datablanketterna hade av misstag fyllts i också med uppgifter om till exempel öppenvårdsinfektioner. I cirka en fjärdedel av blanketterna upptäcktes det vid granskningen något att rätta eller lägga till. Enligt responsen från feedbackmötena upplevdes prevalensstudien som nyttig. Processen aktiverade sjukhusens hygienpersonal till att känna igen vårdrelaterade infektioner och fundera på sätt att förebygga dem. Dessutom var de bra för samarbetet mellan yrkespersoner inom infektionsbekämpning. Det var frestande att jämföra resultaten sjukhusen emellan, och det fanns en vilja att på så sätt utvärdera resultaten från infektionsbekämpningen. När resultaten tolkas måste man dock beakta skillnaderna i patientmaterial och i vårdnivå mellan sjukhusen. Dessutom inverkar slumpen och typen av patienter på prevalensen vid studietidpunkten. Det skulle vara mera ändamålsenligt att jämföra resultaten på enskilda sjukhus genom att upprepa studien. Höga prevalenssiffror eller klara uppdagade problem kan användas för att motivera ökade resurser för infektionsbekämpningsarbetet på sjukhusen.

Inom HUS har man beslutat att sätta prevalensstudierna i system som verktyg för infektionsbekämpning: i fortsättningen undersöks prevalensen en till två gånger om året på samma gång på alla hälsocentralsjukhus. Dessutom begränsas innehållet i datablanketten för att optimera tidsanvändningen och göra det lättare att analysera resultaten. I fortsättningen avser man att samla in uppgifter om de vårdrelaterade infektionernas antal och art, ursprungssjukhus, användning av urinkateter, användning av och indikationer för antimikrobiella läkemedel samt antal patienter i kontaktisolering. Sjukhusen kan lätt själva samla in, granska och analysera standardresultaten och genast använda dem för bekämpningen. Dessutom kan sjukhusen skicka resultaten för kännedom till kommu-

nens smittskyddsläkare och sjukvårdsdistrik-
tets infektionsenhet.

Marjaana Pitkäpaasi
marjaana.pitkapaasi@hus.fi

Jaana-Marija Lehtinen
jaana-marija.lehtinen@hus.fi

Mari Kanerva
mari.kanerva@hus.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Lagen om smittsamma sjukdomar 21.12.2016/1227.
2. Puhto T, Ylipalosaari P, Ohtonen P, Syrjälä H. Point prevalence and risk factors for healthcare-associated infections in primary healthcare wards. *Infectio*. 2011;39:217–223.

3. Lyytikäinen O, Kanerva M, Agthe N, Möttönen T. Sairaala-infektioiden esiintyvyys Suomessa 2005. *Finlands Läkartidning*. 2005;60:3119–23.
4. Kärki T, Lyytikäinen O. Hoitoon liittyvien infektioiden esiintyvyys Suomessa 2011. *Finlands Läkartidning*. 2013;68:39–45.
5. thl.fi/fi/web/infektiotaudit/seuranta-ja-epidemiati/hoitoon_liittyvien_infektioiden_seuranta/prevalenssitutkimus/prevalenssitutkimus-2016
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European long-term care facilities. May–September 2010. Stockholm: ECDC;2014.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European long-term care facilities. April–May 2013. Stockholm: ECDC;2014.
8. Pitkäpaasi M, Kanerva M, Lehtinen J-M. Hoitoon liittyvien infektioiden prevalenssi HUS-alueen terveyskeskussairaloissa 2015. *Finlands Läkartidning*. 2018;73:999–1007.
9. Anttila VJ, Hellstén S, Rantala A, Routamaa M, Syrjälä H, Vuento R, toim. Hoitoon liittyvien infektioiden torjunta. *Finlands Kommunförbund* 2010;18–35.
10. Allegranzi B, Pittet D. Role of hand hygiene in healthcare-associated infection prevention. *J Hosp Infect*. 2009;73:305–315.

Summary

Infections in health-care and social institutions

According to the new Infectious Diseases Act of Finland (March 2017), a survey of healthcare-associated infections (HAIs) in all healthcare and social institutions became obligatory. The Mobile Unit of Infection Prevention and Control in Helsinki and Uusimaa hospital district held two consequent point prevalence surveys (PPSs) in all primary care hospitals of the hospital district in 2015 and 2017. The prevalence of HAIs was a respective 11.3% and 10.5%. The most commonly used antimicrobials were cephalosporins and fluoroquinolones. According to the surveys, surveillance and prevention of HAIs require improvement in primary care.

Infektioner och hälsoproblem hos asylsökande, flyktingar och papperslösa

VILLE HOLMBERG

Antalet flyktingar i världen har ökat snabbt de senaste åren, och 2015 och 2016 var antalet asylsökande i Europa klart högre än tidigare. Den ökade invandringen har väckt frågor om det finns risk för att nyanlända för med sig infektioner som kan orsaka nya epidemier. Här beskrivs vilka infektioner som är mest relevanta bland invandrare och hur man bäst kan förebygga dem genom vaccinering, screening och bättre boendeförhållanden. Många invandrare har begränsad tillgång till vård, vilket kan göra det svårare att upptäcka och behandla infektioner i tid.

Migration är en naturlig del av den mänskliga populationsdynamiken och drivs av sociala, ekonomiska, politiska och miljörelaterade faktorer. Som en följd av konflikterna i Syrien, Demokratiska republiken Kongo och Myanmar ökade antalet flyktingar i världen 2017 snabbare än någonsin tidigare. I slutet av 2017 levde 69 miljoner människor på flykt från sina hem, varav 25 miljoner har flytt till ett annat land (1). Totalt finns det 258 miljoner internationella migranter, vilket utgör 3,4 procent av världens befolkning (2). I höginkomstländer utgör migranterna 14 procent av befolkningen.

Under de senaste åren har flyktingar sökt sig till Europa huvudsakligen över Medelhavet från Turkiet till Grekland eller från Libyen till Italien (Figur 1). År 2015 tog sig över en miljon människor över Medelhavet, varav 3 771 dog eller försvann under båtresan (1). Som en följd av EU:s avtal med Turkiet och Libyen har nu antalet asylsökande i EU-länderna sjunkit tillbaka till nivån före 2015.

I olika studier om migranternas hälsotillstånd i förhållande till den lokala befolkningen har

resultaten varit motstridiga (3, 4). I Nordamerika har det påvisats ett bättre hälsotillstånd hos migranter, vilket tolkats bero på en selektionseffekt där de som emigrerat varit friskare än de som stannat kvar. I Europa har däremot flera studier visat att migranternas hälsa är sämre än lokalbefolkningens. De motstridiga resultaten beror förmodligen på att migranternas hälsotillstånd påverkas av en rad olika faktorer, som bland annat kön, ålder, ursprungsland, orsak till att man flyttar, socio-ekonomisk situation, utbildning, övriga levnadsvanor och tillgång till hälso- och sjukvård. Mortaliteten hos migranter är högre i infektionssjukdomar, speciellt i tuberkulos och hiv. Däremot är mortaliteten i cancer och självmord lägre än hos den övriga befolkningen (5).

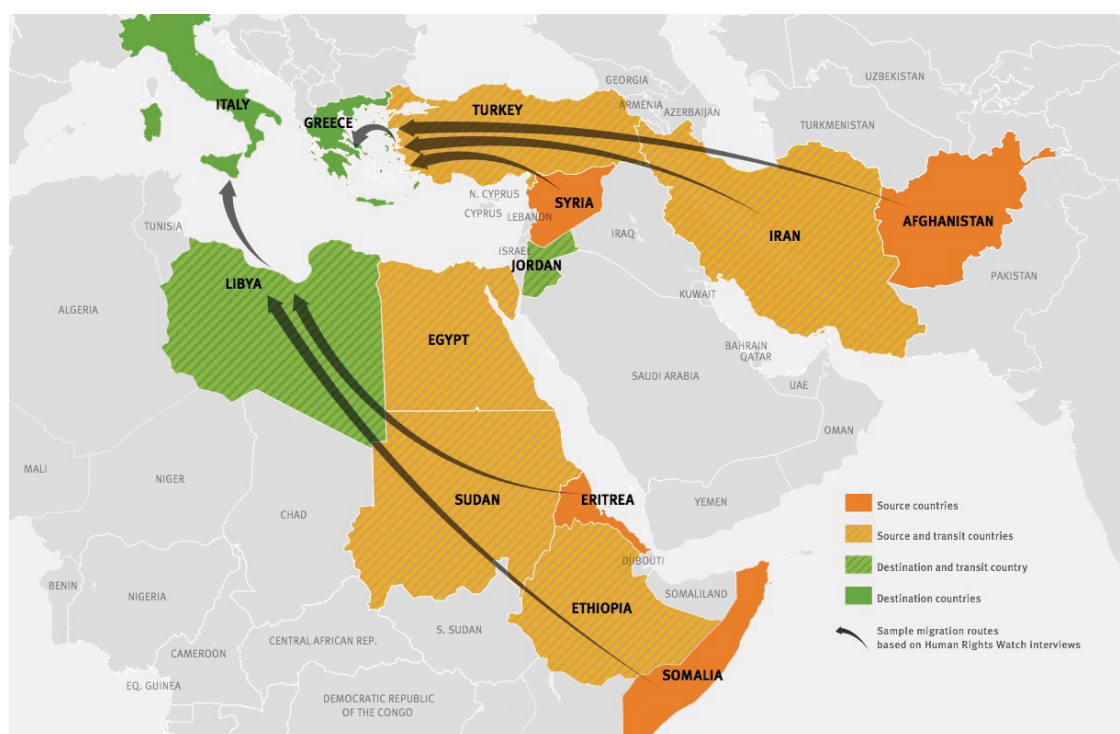
Infektioner hos nyanlända migranter

Infektioner är vanligtvis inte det primära hälsoproblemet hos nyanlända flyktingar på förläggningar. Istället är det ofta traumatiska, obstetriska eller psykologiska problem som är mest allmänt förekommande. Av 880 asylsökande från Mellanöstern som besökte en jourpoliklinik i Schweiz åren 2011–2014 hade 2,5 procent någon infektion (6). Orsaken till besöken var kirurgiska i 43,3 procent, internmedicinska i 36,5 procent och psykiatriska i 15,6 procent av fallen.

Trångt boende och begränsade möjligheter att sköta den personliga hygien under långa resor och vistelser på flyktingläger eller flyktingförläggningar bidrar till att skabb och löss är ett allmänt problem bland flyktingar (Figur 2) (7). Det är viktigt att upptäcka och

SKRIBENTEN

Ville Holmberg, MD, är specialistläkare i infektionssjukdomar och internmedicin. Han arbetar som klinisk lärare vid Helsingfors universitet och som specialistläkare vid Infektionskliniken, HUS. Sedan 2011 har han varit frivillig läkare vid Global Clinic för papperslösa i Helsingfors.



Figur 1. Bilden visar de huvudsakliga rutterna för migrationen över Medelhavet till Europa under de senaste åren. Från Afghanistan, Irak och Syrien har de flesta tagit sig via Turkiet till Grekland. Från Somalia, Eritrea och Sudan har en annan rutt gått via Libyen till Italien. (Modifierad efter Human Rights Watch, 2015).

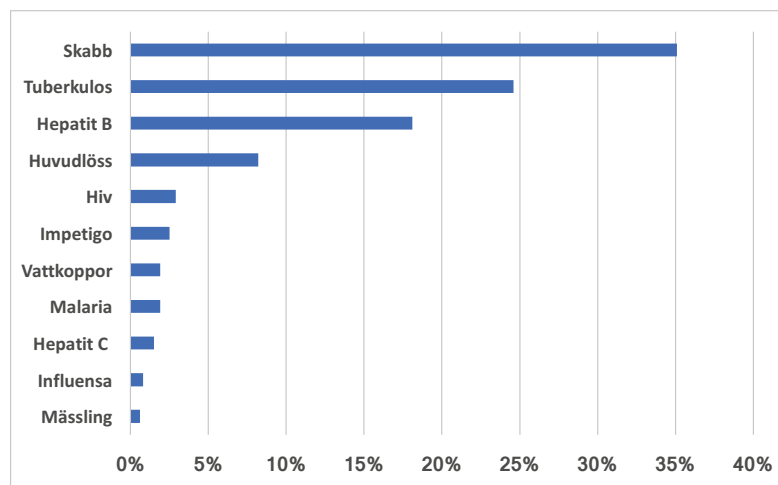
Tabell I. Definitionen av olika grupper av migranter och deras rätt till vård i Finland.

Flykting	En person som fått asyl i Finland eller som fått uppehållstillstånd som kvotflykting. Flyktingar har samma rätt till vård som alla andra med hemkommun i Finland.
Asylsökande	En person som sökt asyl i Finland har rätt till akutvård och nödvändig behandling av kroniska sjukdomar.
Papperslös	Papperslösa är personer som befinner sig i Finland utan giltigt visum eller uppehållstillstånd eller som har fått negativt asylbeslut. Också romer från Bulgarien och Rumänien klassificeras som papperslösa, eftersom de oftast inte har sjukförsäkring i sitt hemland och därmed inte har rätt till europeiskt sjukförsäkringskort (kallas också sjukvårdskort i Finland). Enligt lag har papperslösa rätt att endast få akutvård utan subventioner. Helsingfors erbjuder papperslösa subventionerad akutvård, vård av barn och gravida samt nödvändig behandling av kroniska sjukdomar.
Migrant, invandrare	Migrant eller invandrare är benämningen på personer som är födda utomlands och nu bosatta i Finland.
EU-medborgare	Personer med sjukförsäkring i ett annat EU-land har rätt att få vård som inte kan anstå på samma villkor som personer med hemkommun i Finland.

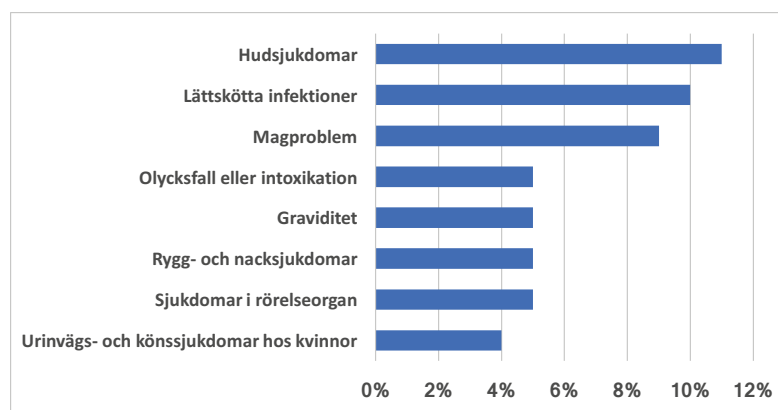
begränsa spridningen genom behandling och hygienåtgärder, eftersom de annars kan orsaka också sekundära bakterieinfektioner och sprida sjukdomar som skyttegravsfeber (*Bartonella quintana*) och lusburen återfallsfeber (*Borrelia recurrentis*). Kontaminering

av mat eller vatten kan leda till epidemier av gastroenterit och hepatit A.

Malaria och övriga akuta tropiska sjukdomar är sällsynta bland flyktingar eftersom de ofta kommer till Europa först flera veckor eller månader efter att de lämnat de endemiska



Figur 2. Procentuella andelen av olika infektioner som rapporterades hos 15 137 flyktingar och asylsökande som behandlades på en förläggning i München åren 2014–2016 (7).



Figur 3. De vanligaste hälsoproblemen vid Global Clinic år 2016 enligt ICD-10:s sjukdomsgruppering (13).

områdena. Kroniska former av malaria som *Plasmodium vivax* och *ovale* kan ibland upptäckas ännu långt senare, och den möjligheten bör beaktas vid oklara fall av feber.

Flyktingar från tropiska områden bär ofta på tarmparasiter som för det mesta är symptomfria. Hypereosinofili kan vara det enda tecknet på schistosomiasis eller andra parasitinfektioner. Prevalensen av strongyloidiasis är ofta hög hos migranter och bör beaktas eftersom den kan bli akut långt senare om patienten får immunsuppressiv behandling. I Finland screenas endast barn under 16 år för tarmparasiter med F-Para-O (8).

Tuberkulos

Tuberkulos är en infektion av central betydelse att beakta eftersom den är relativt allmän, utmanande att behandla och lätt kan smitta vidare (7, 9). En stor del av flyktingarna och

andra migranter kommer från länder med hög tuberkulosincidens. Boendeförhållandena under resan och den första tiden i Europa bidrar också till att risken för ny smitta är förhöjd. Därtill gör stress och andra hälsoproblem, exempelvis hiv, att en tidigare latent infektion kan aktiveras.

För att upptäcka nya fall av tuberkulos så tidigt som möjligt är det viktigt att alla migranter har tillgång till hälso- och sjukvård där man vid typiska tuberkulossymtom (feber, hosta över två veckor, viktnedgång, nattsvettning) snabbt kan bekräfta diagnosen med thoraxröntgen och sputumprover. Vårdspersonalen bör komma ihåg tuberkulos som en av de relevanta differentialdiagnoserna när en migrant har långvarigare luftvägsbesvär.

Genom screening av tuberkulos med thoraxröntgen försöker man hitta fall av aktiv lungtuberkulos i ett tidigt skede hos flyktingar från länder med hög incidens. Problemet är

att en stor del av reaktiveringarna sker först i ett senare skede och därmed inte syns vid ankomsten. Nyttan av screening av latent tuberkulos med IGRA (Interferon Gamma Release Assay) är fortfarande oklar och här finns det stora variationer i rutinerna och rekommendationerna runtom i Europa. I Finland screenas endast barn under sju år med IGRA-blodprov.

Hiv, hepatit B/C och könssjukdomar

Prevalensen av hiv, hepatit B och hepatit C hos migranter motsvarar prevalensen i det land som man kommer ifrån. I Finland rekommenderas screening för flyktingar som kommer från högriskländer (8). Under 2015 och 2016 screenades i Finland cirka 36 000 asylsökande, varav de flesta kom från Irak, Afghanistan, Somalia eller Syrien (10). Prevalensen av hiv (testad med S-HIVAgAb) var 0,3 procent, kronisk hepatit B (S-HBsAg+) 1,4 procent och syfilis (S-TrpaAb) 1,0 procent.

Kvinnliga flyktingar har en stor risk att under resan och under tiden i flyktinganläggningar utsättas för sexuellt utnyttjande eller våld och därmed också utsättas för könssjukdomar. Eftersom en stor del av de kvinnliga flyktingarna är i fertil ålder, är det viktigt också med tanke på kommande graviditet och förlossning att vid minsta misstanke om könssjukdom undersöka dem för klamydia, gonorré, syfilis, hiv och hepatit B.

Vaccinationer

Vaccinationsstatus hos flyktingar är ofta svår att ta reda på eftersom pålitlig dokumentation saknas. Baserat på seroprevalensdata från Tyskland 2015 är immuniteten hos vuxna flyk-

tingar på en tillfredställande nivå gällande de sjukdomar som hör till det finländska vaccinationsprogrammet (11). Seropositiviteten för till exempel mässling var 93 procent. Däremot saknade en stor del av barnen immunitet mot mässling, difteri, stelkramp, kikhosta och hepatit B. Därför är det viktigt att det nationella vaccinationsprogrammet implementeras för alla nyinflyttade barn utan fördröjningar. För vuxna bör man försäkra sig om att de blivit vaccinerade mot mässling och difteri. Speciellt viktigt är skyddet mot mässling, eftersom vaccinationstäckningen på många håll i Europa är alltför låg och flera lokala epidemier under de senaste åren brutit ut, däribland på flyktinglägret i Calais i Frankrike.

Hälsoproblem hos papperslösa i Finland

Papperslösa personer är ur hälso- och sjukvårdens synvinkel de som inte har rätt till offentlig hälso- och sjukvård på grund av att de saknar hemkommun i Finland. Det kan vara fråga om personer som kommit till landet utan visum, personer som sökt asyl men fått negativt beslut, studenter eller andra som stannat kvar efter att ett tidsbestämt uppehållstillstånd upphört (12).

I Finland har det uppskattats bo cirka 1 000–2 000 papperslösa, men antalet förväntas stiga de närmaste åren på grund av ett stort antal negativa asylbeslut för personer från Irak och Afghanistan. Därtill finns det några hundra romer från Rumänien och Bulgarien som inte har tillgång till vård på samma sätt som andra EU-medborgare, eftersom de saknar sjukförsäkring i sina hemländer.

Enligt nuvarande lagstiftning har papperslösa i Finland tillgång endast till akutvård och

Tabell II. Preventiva metoder för att minska risken för infektioner och epidemier hos migranter.

Preventiva metoder	Infektioner hos migranter
Bättre hygien och boendeförhållanden	Skabb, löss Gastroenteriter, hepatit A Tuberkulos
Prevention av sexuellt våld och användning av kondom	Hiv, hepatit B, hepatit C Klamydia, gonorré, syfilis
Vaccinering	Mässling Difteri, stelkramp, kikhosta Polio Hepatit B
Screening	Hiv, tuberkulos, hepatit B, syfilis
Tillgång till tidig diagnos och behandling	Hiv, tuberkulos

också den faktureras enligt verkliga kostnader utan normal subvention. Helsingfors och några andra stora städer har fattat separata beslut om att ge papperslösa barn och gravida kvinnor samma rätt till vård som alla andra. I Helsingfors får papperslösa akutvård samt nödvändig behandling av kroniska sjukdomar till samma subventionerade pris som alla andra.

Vid Global Clinic i Helsingfors har frivilliga läkare, tandläkare, sjukskötare, barnmorskor och psykologer sedan 2011 erbjudit papperslösa kostnadsfri vård en kväll i veckan. År 2016 behandlades 556 patienter med 45 olika nationaliteter på Global Clinic (13). Största delen av besöken gäller sjukdomar som vanligtvis behandlas i primärvården (Figur 3). Ofta är det fråga om eksem, luftvägsinfektioner, gastrointestinala symtom och muskuloskeletala smärttillstånd. Patienter med kroniska sjukdomar som hypertension, diabetes och astma brukar komma för uppföljning och för att få recept förnyade. Av kvinnors besök gäller en betydande del graviditeter eller andra gynekologiska problem (12). Värde på den vård som gavs vid Global Clinic 2016 var 39 547 euro räknat enligt primärvårdens kostnader per enhet (13). Tropiska sjukdomar eller allvarliga infektioner har inte varit något större problem vid Global Clinic eller motsvarande kliniker i de övriga nordiska länderna. År 2016 skickades en patient vidare till specialiserad sjukvård på grund av tuberkulosmisstanke och två för behandling av hiv (13).

Sammanfattning

Det finns ingenting som tyder på att infektioner hos flyktingar eller papperslösa skulle utgöra ett hot mot folkhälsan i Europa. Däremot har migranter själva ofta flera riskfaktorer som gör att de är utsatta för olika infektionssjukdomar. Fattigdom, svåra boendeförhållanden, bristfällig hygien och näring, social marginalisering och sexuellt våld ökar risken för nya infektioner. För att förebygga epidemier och kroniska infektioner hos migranter måste de preventiva åtgärder som finns implementeras effektivt. Det behövs systematisk screening

av nyinflyttade baserad på prevalenserna av infektioner i ursprungsländerna, och vid positiva screeningsresultat bör behandling av de upptäckta infektionerna erbjudas. Man bör också se till att både barn och vuxna har de vaccineringsrekommendationer som rekommenderas. God tillgång till hälso- och sjukvård för alla migranter oberoende av deras legala status är av central betydelse för att infektioner ska bli diagnostiserade och behandling påbörjas så tidigt som möjligt. Det är till nytta för både individen och det mottagande landets befolkning när nya smittor på det sättet kan minimeras.

Ville Holmberg
ville.holmberg@hus.fi

Inga bindningar

Referenser

1. UNHCR. Global Trends. Forced displacement in 2017. Geneva.
2. United Nations. International Migration Report 2017. New York.
3. Y. Moullan, F. Jusot. Why is the 'healthy immigrant effect' different between European countries? *Eur J Public Health*. 2014;24 Suppl 1:80–86.
4. S.S. Nielsen, A. Krasnik. Poorer self-perceived health among migrants and ethnic minorities versus the majority population in Europe: a systematic review. *Int J Public Health*. 2010;55:357–371.
5. U.Z. Ikram, J.P. Mackenbach, S. Harding, G. Rey, R.S. Bhopal, E. Regidor, et al. All-cause and cause-specific mortality of different migrant populations in Europe. *Eur J Epidemiol*. 2016;31:655–665.
6. C.A. Pförtmueller, M. Schwetlick, T. Mueller, B. Lehmann, A.K. Exadaktylos. Adult Asylum Seekers from the Middle East Including Syria in Central Europe: What Are Their Health Care Problems? *PloS one*. 2016;11:e0148196.
7. M. Alberer, S. Malinowski, L. Sanftenberg, J. Schelling. Notifiable infectious diseases in refugees and asylum seekers: experience from a major reception center in Munich, Germany. *Infection*. 2018;46:375–383.
8. Pakolaisten ja turvapaikanhakijoiden infektio-ongelmien ehkäisy. STM. 2009.
9. F. Castelli, G. Sulis. Migration and infectious diseases. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23:283–289.
10. P. Tiittala, K. Tuomisto, T. Puumalainen, O. Lyytikäinen, J. Ollgren, O. Snellman, et al. Public health response to large influx of asylum seekers: implementation and timing of infectious disease screening. *BMC public health*. 2018;18:1139.
11. A. Jablonka, C. Happle, U. Grote, B.T. Schleenvoigt, A. Hampel, C. Dopfer, et al. Measles, mumps, rubella, and varicella seroprevalence in refugees in Germany in 2015. *Infection*. 2016;44:781–787.
12. H. Salmi, P. Tiittala, T. Lundqvist, R. Monttinen, S. Sainio, H. Aali, et al. Kuinka hoidon paperitonta potilasta? *Lääkärilehti*. 2016;71:915–922.
13. N. Tjukanov. Paperittomien terveyden edistäminen: Rekisteritutkimus Helsingissä tavattujen paperittomien terveysongelmista, käyntisyistä, perustason hoidosta ja hoidon kustannuksista. Sosiaali- ja terveyshallintotieteen pro gradu -tutkielma. Vaasa, 2018.

Summary

Infections and health problems in migrants

Infections in migrants do not pose a significant threat to the public health of host populations in Europe. However, many newly arrived migrants are susceptible to infections due to lack of adequate shelter, sanitation, hygiene, and nutrition. Social marginalization and sexual violence are also risk factors for new infections. Thus, vaccinations and screening for infectious diseases is essential to prevent, identify, and address the health needs of migrants. Good access to health care services for all migrants is important for early diagnostics and treatment of infections, and can minimize the risk for epidemics.

Hjärnskador hos foster till följd av myggbett – en kort historik över zikaviruset

ESSI KORHONEN OCH OLLI VAPALAHTI

På kort tid förändrades zikaviruset från att ha varit en sällsynt och exotisk abovirusinfektion i marginalen till att bli ett globalt infektionshot, särskilt efter att viruset hade spridit sig och utvecklats till en epidemi i Syd- och Mellanamerika. I slutet av 2015 misstänktes det att viruset hade en koppling till mikrocefali hos foster och kopplingen bekräftades senare. I likhet med denguevirus sprids zikaviruset via "gula febern-myggor" (*Aedes aegypti*) och orsakar vanligen en ofarlig sjukdom med feber och hudutslag som påminner om denguefeber. Oftast hör också konjunktivit till symtombilden. Viruset smittar inte bara via myggor utan också vid sexuell kontakt och blodtransfusioner. Enligt de nyaste bedömningarna leder uppskattningsvis 14 procent av infektioner under graviditet till fosterskador, "kongenialt zikavirussyndrom", och 1–3 procent till mikrocefali. Hos vuxna och barn kan virusinfektionen leda till Guillain-Barrés syndrom eller orsaka meningit, encefalit, myelit eller generaliserad infektion hos immunsupprimerade. I den akuta fasen bygger diagnostiken på påvisning av nukleinsyror och senare på serologi, som dock försvåras av korsreaktioner med andra flavivirus, särskilt med denguevirus. Infektionen lämnar efter sig bestående immunitet. Effektiva vaccin håller på att tas fram, men inga vaccin finns än så länge att tillgå på marknaden. Följaktligen är insektsbekämpning och avrådda resmål (par som planerar att skaffa barn eller där kvinnan är gravid ska undvika epidemiområden) de vanligaste sätten att bekämpa spridningen. Å andra sidan kommer den ökande immuniteten bland befolkningen sannolikt att motverka att viruset fortsatt cirkulerar.

Det var inte många virusforskare som tidigare hade hört talas om det sällsynta och till synes ofarliga zikaviruset som isolerades från apor i Ziikaskogen i Uganda 1947. Sommaren 2015 deltog en brasiliansk kollega, professor Figueiredo från trakterna kring Sao Paulo, i ett

Sigrid Jusélius-symposium som vi arrangerade på Hanaholmen. Under ett föredrag om nya infektionshot presenterade han zikaviruset som hade fått fotfäste i Brasilien. De första fallen hade upptäckts i början av 2015 och viruset föreföll att vara en ofarlig släkting till dengueviruset. I vilket fall som helst var viruset så nära släkt med dengueviruset att en infektion med zikavirus serologiskt sett utan vidare kunde diagnostiseras som dengue. För att få en säker diagnos behövdes det specifik detektion av framför allt virusets nukleinsyra.

Till vår förvåning kunde vi redan samma sommar ställa diagnosen zikavirusinfektion på en finländsk resenär, men det geografiska området var den verkligt stora överraskningen. Personen hade varit anställd för ett finskt företag på Maldiverna och återvänt till Finland med hudutslag och lätt feber. Utifrån serologin föreföll diagnosen att vara denguevirus och företagshälsovården ville ha det utrett vilketdera av de fyra denguevirusen det var fråga om. Vid nya undersökningar kom det

SKRIBENTERNA

Essi Korhonen, FD, är forskare vid Helsingfors universitets medicinska och veterinärmedicinska fakultet. Hennes doktorsavhandling behandlade ett flavivirus som sprids av myggor.

Olli Vapalahti, MD, är docent i virologi och specialistläkare i klinisk mikrobiologi. Han är professor i zoonosvirologi vid veterinärmedicinska fakulteten samt vikarierande överläkare vid HUSLAB. Hans forskningsgrupp undersöker sjukdomar som sprids via naturen, bland annat arbovirus.

fram att det inte var denguevirus, utan en zikavirusinfektion. Diagnosen verifierades med så kallad *pan-flavi-nukleinsyrareplikation* (1) som gjordes på urinprov och innefattade ett flertal flavivirus besläktade med dengue. Vid detektering klarar sig dengue- och zikavirus något längre i urin än i serum, där de kan upptäckas bara under en kort tid vid akut infektion. En sekvensbit från ett urinprov i Finland bekräftade att det epidemiska zikaviruset, som vid det laget hade hunnit påträffas i Amerika, också hade fått fotfäste på öarna i Indiska oceanen, där det aldrig tidigare hade påträffats.

De här fallen representerade emellertid relativt betydelselösa fynd som inte intresserade så många andra än ett fåtal arbovirologer. Men så började det hända i slutet av november 2015. Ett drygt halvår efter att zikaviruset hade påträffats i nordöstra Brasilien upptäcktes en aldrig tidigare påträffad anhopning av fall av mikrocefali. Redan tidigare hade viruset påträffats kring Stilla havet och det hade rapporterats om tydliga kopplingar mellan zikavirusinfektion och Guillain-Barrés syndrom. Allt medan epidemin spred sig deklarerade WHO i februari 2016 att utbrottet utgjorde ett internationellt hot mot folkhälsan, PHEIC ("Public Health Emergency of International Concern"). I brist på dokumenterad information krävde detta hot bland annat att zikavirusinfektioner, mikrocefali och Guillain-Barrés syndrom skulle följas upp mer minutiöst och att det gjordes närmare undersökningar för att klarlägga orsakssambandet mellan viruset och mikrocefali. Vidare måste både diagnostiken och bekämpningsmetoderna förbättras (2).

I december 2015 gav testet med pan-flavi-nukleinsyrareplikation positivt resultat hos en gravid finländsk kvinna, som hade varit på semester i ett epidemiområde en månad tidigare. Viruset föreföll att ha blivit kvar i kroppen för att replikera efter den akuta fasen, eventuellt i moderkakan eller fostret. Närmare bildundersökningar visade att fostrets hjärna var svårt skadad, bland annat vidgade hjärnventriklar, förtvinad pannlob, förkortad corpus callosum och avstannad normal tillväxt av huvudomfånget. Graviditeten avbröts och zikaviruset isolerades från hjärnvävnad hos fostret. Tillsammans med utdragen viremi bekräftade detta orsakssambandet mellan zikavirusinfektionen under graviditeten och hjärnskadorna hos fostret (3). Lite tidigare hade slovenska forskare avbildat hela zikavirusgenomet i hjärnan på ett foster med

mikrocefali hos en kvinna som hade varit i Brasilien i början av sin graviditet (4).

Senare gjordes samma upptäckt experimentellt hos makakiapor. Efter en infektion blir viruset kvar för att persistera i blodbanan hos gravida apor och ungarna får mikrocefali, men också andra skador på det centrala nervsystemet (5–7). Mikrocefali som följd av en kongenital zikavirusinfektion upptäcktes samtidigt hos många andra djur, rentav hos kycklingar (8). Vidare upptäckte man att viruset på cellnivå kan växa hos många olika celltyper. Extra bra växer viruset i nervceller och nervstamceller och orsakar beroende på stam och dos apoptos och störd celldelning, vilket passar in på de kliniska iakttagelserna. Också i cellerna i moderkakan växer viruset bra (9–11).

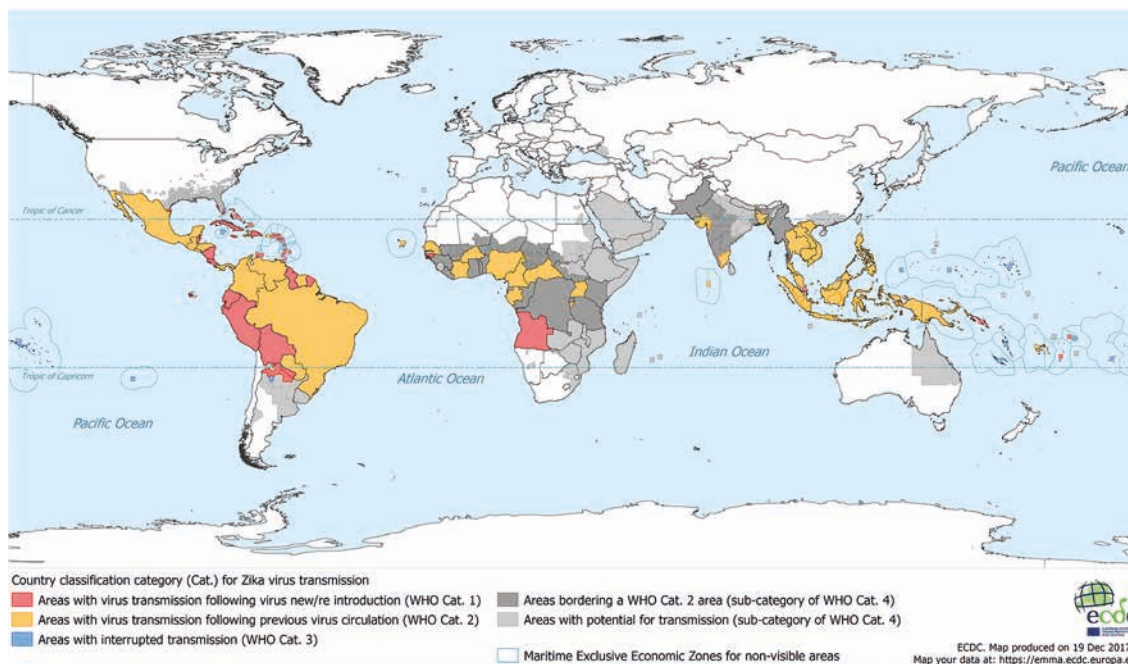
Zikavirus – struktur och replikering i korthet

Zikaviruset hör precis som dengueviruset och TBE-viruset till släktet flavivirus och vidare till virusfamiljen *Flaviviridae*. De är 50 millimeter stora virus omgivna av en mantel. Det 11 kb stora RNA-genomet är samtidigt en sändare som kodar för tio proteiner. Flavivirusen förökar och knoppar sig i det endoplasmatiske nätverket. Tillsammans med RNA bildar C-proteinet kapsiden, medan M- och E-proteinerna bildar ytskikten på viruset. E-proteinet hos flavivirusen har i så hög grad samma struktur att de ger korsreaktioner i många serologiska test. Proteinet NS1 spelar en viktig roll vid replikationen, men det utsondras också från cellen ut i blodbanan där det reagerar tillsammans med komplementprotein och hämmar immunsvaret. Genetiskt sett delas flavivirusen in i fästing- och myggburna virus, virus överfört av leddjur och virus som uteslutande är insektburna.

Epidemiologi

Utbredning

Zikaviruset upptäcktes i Uganda redan 1947, men före 2007 var ingenting annat känt än att viruset hade gett upphov till enstaka lindriga sjukdomsfall i Afrika och Sydostasien. Överlag uppfattades zikaviruset som en ofarlig släkting till dengueviruset. Men så orsakade viruset en epidemi på Yapöarna i Mikronesien och efter det spreds det på några år till Franska Polynesien och Sydamerika (12). Vid utbrottet i Brasilien 2015 såg man första gången att förekomsten av mikrocefali hade

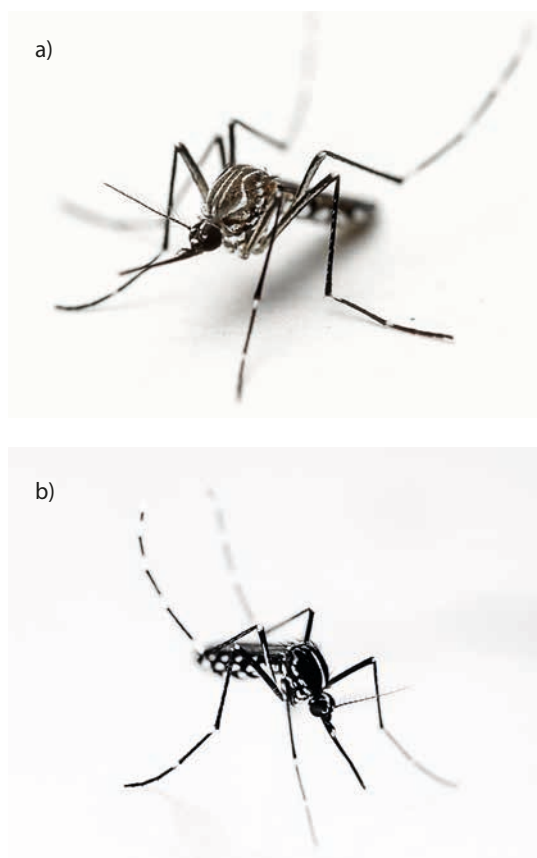


Figur 1. Zikavirusets utbredning i dagsläget. Källa: ECDC 21.12.2017. ecdc.europa.eu/en/publications-data/current-zika-transmission-worldwide.

mångdubblats, men senare kom det fram att fall av mikrocefali relaterade till zikavirusinfektion hade funnits redan vid samma tid som – eller lite efter – epidemin i Polynesien (13). För närvarande förekommer zikaviruset i Syd- och Mellanamerika, Afrika och Sydostasien (Figur 1). Förekomstområdena kan förändras snabbt och viremiska resenärer kan sprida viruset till nya områden om det råkar finnas lämpliga myggarter där som spridit viruset. I själva verket tror man att epidemin i Franska Polynesien fick sin början med en turist som hade återvänt dit från en resa till Filippinierna. Det finns två kända linjer av zikaviruset, en afrikansk och en asiatisk. Det har varit den asiatiska linjen som har stått bakom de stora epidemierna och som har associerats till neurologiska symtom och mikrocefali.

Smittvägar

Den vanligaste smittvägen är myggbett. Den myggart som huvudsakligen sprider zikaviruset är en nära släkting till den som sprider dengueviruset, nämligen *Aedes aegypti* (Figur 2). Också myggarten *Aedes albopictus* av asiatiskt ursprung och även känd som tigermygga har konstaterats kunna sprida zikaviruset. I motsats till malaria som mestadels förekommer i avlägsna trakter är zika och dengue sjukdomar som uppträder i urbana miljöer, vilket beror på de spridande myggar-



Figur 2. Myggor som sprider zikavirus, a) *Aedes aegypti* och b) *Aedes albopictus*. Foto: Anders Lindströms arkiv/ SVA (Statens veterinärmedicinska anstalt).

ternas preferenser vid val av livsmiljö. Dessa myggararter finns än så länge inte i Finland, men *Ae. albopictus* finns redan nu i Sydeuropa och i vissa delar av Centraleuropa. Man kan anta att myggarten med den globala uppvärmningen utvidgar sitt spridningsområde norrut, men i Finland kommer den knappast att påträffas de närmaste decennierna.

Utöver överföring via myggbett kan zikaviruset överföras antingen sexuellt eller från modern till fostret under graviditet eller vid förlossning. Dessutom har överföring via blodtransfusion rapporterats. Flera månader efter överföringen kan zikaviruset påträffas i sperma med bibehållen infektiösa kapacitet (14).

Klinisk bild

Inkubationstiden från ett myggbett till de första symtomen är 3–12 dagar och den kliniska bilden varierar stort. Hos vuxna går infektionen oftast över helt utan symtom och utan att de drabbade själva vet om smittan. En typisk symtombild hos vuxna är en febersjukdom i kombination med makulopapulärt hudutslag (Figur 3), huvudvärk, muskelsmärta, ledsmärta och inte minst konjunktivit som är så typisk för zikaviruset. Sjukdomsbilden är dock lindrig och symtomen läker av sig själva på ungefär en vecka. Vidare är symtomen relativt ospecifika och påminner mycket om symtomen vid infektioner orsakade av dengue- ja chikungunyavirusen som överförs via samma myggararter och förekommer i samma områden (15). Det är så gott som omöjligt att skilja infektionerna från varandra enbart på grundval av symtom och besökta länder. Exempelvis antas det att zikaviruset ursprungligen kom till Brasilien redan 2013, men att den till en början inte upptäcktes eftersom symtomen hade så stora likheter med dengue- och chikungunyavirusen (16).

Till följd av zikavirusets neurotropism kan neurologiska komplikationer, exempelvis Guillain-Barrés syndrom, neuropati, encefalit och myelit, uppträda både hos vuxna och hos barn. Men de är relativt sällsynta (uppskattad förekomst för GBS 2/10 000 zikavirusinfektioner) (17).

De allvarligaste formerna av zikavirusinfektion förekommer när viruset överförs till gravida kvinnor. Merparten av infektionerna är uppenbarligen ofarliga för fostret, men i vissa fall kan viruset ge upphov till komplexa neurologiska utvecklingsstörningar hos fostret. Av dem är mikrocefali den mest kända störningen. Mikrocefali har utvecklats



Figur 3. Hudutslag vid zikavirusinfektion.

i ungefär 1–3 procent av infektionerna under fosterstadiet, och ungefär 14 procent av fostren uppskattas få neurologiska komplikationer och andra störningar (18, 19). De utvecklingsstörningar som orsakas av zikaviruset, i första hand neurologiska störningar och ögonbesvär, kallas kongenitalt zikavirusyndrom. Utöver att en zikavirusinfektion orsakar utvecklingsstörningar i fostret kan den öka risken för missfall eller för tidig födelse. Än så länge finns det ingen exakt kunskap om hur barnets hälsa påverkas långsiktigt av zikavirusinfektion hos modern under graviditeten eftersom fenomenet i sig självt är så nytt. Uppföljningsstudier har dock gett vid handen att också barn som synbarligen varit friska vid födelsen senare i livet kan utveckla problem associerade till zikavirusinfektionen under fosterstadiet (20). Om vårdpersonalen känner igen symtomen på störningarna är det lättare att ge familjen hjälp på bästa sätt. Också i djurförsök har förekommit tecken som tyder på mer långvarig påverkan av det centrala nervsystemet utan att det funnits synliga skador vid tidpunkten för födelsen (21). Det är uppenbart att vi behöver mer ingående resultat från långvariga och kontrollerade uppföljningsstudier, men de låter än så länge vänta på sig.

Diagnostik

Infektionen kan diagnostiseras på patienter genom att påvisa zikavirusets nukleinsyra eller genom att bestämma zikavirus-specifika IgM- och IgG-antikroppar. Virusets RNA kan påvisas i serum från den akuta fasen (den första veckan); å andra sidan är urinprov och helblodsprov längre positiva, åtminstone fram till den andra veckan i initialstadiet. Hos gravida kvinnor kan virusets genom detekteras längre i blodbanan (22–24, 3).

Ett serologiskt problem är att det förekommer korsreaktioner mellan flavivirusen, särskilt med dengueviruset. Av IgG-svaret går det inte att med säkerhet sluta sig till att det handlar om ett infekterat flavivirus. Å andra sidan uppstår det inget zikavirus-IgM-svar alls hos personer med tidigare denguevirusinfektion (vilket är största delen av befolkningen i endemiska områden) vid akut zikavirusinfektion. Zikavirusantikroppar kan påvisas mer specifikt om man använder virusets NS1-protein som antigen. Det är användbart i synnerhet hos resenärer med zikasmitta, som inte haft tidigare denguevirusinfektion. Testet zikavirus IgM-EIA är vanligen positivt från och med den andra sjukdomsveckan och i en vecka framåt (22, 23).

Prevention och bekämpning

I skrivande stund finns det inget vaccin på marknaden för profylax av zikavirusinfektion. Detta trots att arbetet med att utveckla ett vaccin pågår för fullt och det genomförs kliniska tester och resultaten från djurförsök med både konventionellt och gentekniskt framtagna vaccin är lovande till exempel på andra primater (26). Sett i ett större perspektiv är kontrollen av den zikaspridande myggan en viktig del av de smittpreventiva åtgärderna. Zikaviruset sprids av myggor i släktet *Aedes aegypti* och de trivs väl i närheten av platser där människor bor och använder så gott som vilket stillastående vatten som helst som ägglägningsplats. Bland annat bildäck, hinkar och tunnor är utmärkta myggkläckrier. Resenärer kan själva skydda sig mot myggbett med lämplig klädsel och myggmedel. I motsats till myggorna i släktet *Anopheles* som sprider malaria är myggorna i släktet *Aedes* aktiva på dagarna. Därför är det inget hundra procentigt skydd mot zikavirusmitta att skydda sängen med myggnät. Gravida kvinnor bör över huvud taget undvika att resa till områden där zikavirus förekommer. Om en resa trots det måste göras, är det bra att prata med sin läkare om riskerna och hur de kan undvikas. I och med att zikaviruset kan överföras via sperma bör det noteras att också partnern kan smitta en gravid kvinna med viruset. Institutet för hälsa och välfärd och EU:s smittskyddsmyndighet (ECDC) har uppdaterade rekommendationer och annan information om riskområden på sina webbplatser.

Sammanfattning

Zikaviruset är ett exempel på ett nytt globalt infektionshot som utvecklats och realiserats snabbt. Zikaviruset kan cirkulera på samma ställen som dengueviruset, vilket innebär att möjligheterna att spridas i bland annat Indien, Kina och Afrika existerar och i själva verket redan delvis har blivit verklighet. Den ökande immuniteten i populationen i Sydamerika får epidemiglöden att falna, men viruset kommer att finnas kvar där och kan ta en sväng via diverse djungler bland andra myggor och primater. Det kommer att finnas mycket arbete framöver trots att verktygslådan för zikaviruset inom en snar framtid kompletteras med ett vaccin och trots att diagnosmetoderna samtidigt förbättras. Detsamma gäller utredningarna av prognosen vid infektion i fosterlivet, förståelsen av patogenesen och framtagningen av eventuella läkemedelsbehandlingar.

Essi Korhonen

essi.korhonen@helsinki.fi

Olli Vapalahti

olli.vapalahti@helsinki.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Korhonen EM, Huhtamo E, Smura T, Kallio-Kokko H et al. Zika virus infection in a traveller returning from the Maldives, June 2015. *Euro Surveill*. 2016;21:2.
2. Heymann DL, Hodgson A, Sall AA, Freedman DO et al. Zika virus and microcephaly: why is this situation a PHEIC? *Lancet*. 2016;387(10020):719–721.
3. Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM, Kuivaniemi S et al. Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. *N Engl J Med*. 2016;374(22):2142–51.
4. Mlakar L, Korva M, Tul N, Popović M et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med*. 2016;374(10):951–8.
5. Dudley DM, Aliota MT, Mohr EL, Weiler AM et al. A rhesus macaque model of Asian-lineage Zika virus infection. *Nat Commun*. 2016;28:7:12204.
6. Adams Waldorf KM, Stencel-Baerenwald JE, Kapur RP, Studholme C et al. Fetal brain lesions after subcutaneous inoculation of Zika virus in a pregnant nonhuman primate. *Nat Med*. 2016;22(11):1256–59.
7. Adams Waldorf KM, Nelson BR, Stencel-Baerenwald JE, Studholme C et al. Congenital Zika virus infection as a silent pathology with loss of neurogenic output in the fetal brain. *Nat Med*. 2018;24(3):368–374.
8. Goodfellow FT, Tesla B, Simchick G, Zhao Q et al. Zika Virus Induced Mortality and Microcephaly in Chicken Embryos. *Stem Cells Dev*. 2016;25(22):1691–97.
9. Li C, Xu D, Ye Q, Hong S, Jiang Y et al. Zika Virus Disrupts Neural Progenitor Development and Leads to Microcephaly in Mice. *Cell Stem Cell*. 2016;19(1):120–126.
10. Gabriel E, Ramani A, Karow U, Gottardo M et al. Recent Zika Virus Isolates Induce Premature Differentiation of Neural Progenitors in Human Brain Organoids. *Cell Stem Cell*. 2017;20(3):397–406.
11. Kuivaniemi S, Korhonen EM, Helisten AA, Huhtamo E et al. Differences in the growth properties of Zika virus foetal brain isolate and related epidemic strains in vitro. *J Gen Virol*. 2017;98(7):1744–1748.

12. Kindhauser MK, Allen T, Frank V, Santhana RS, Dye C. Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus. *Bull World Health Organ.* 2016;94(9):675-686C.
13. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *Lancet.* 2016;387(10033):2125-2132.
14. Medina FA, Torres G, Acevedo J, Fonseca S et al. Duration of Infectious Zika Virus in Semen and Serum. *J Infect Dis.* 2018.
15. Duffy MR, Chen T. H, Hancock WT, Powers AM et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.* 2009;360(24):2536-43.
16. Faria NR, Azevedo RDS, Kraemer MUG, Souza R et al. Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. *Science.* 2016;352(6283):345-349.
17. Mier-Y-Teran-Romero L, Delorey MJ, Sejvar JJ, Johansson MA et al. Guillain-Barré syndrome risk among individuals infected with Zika virus: a multi-country assessment. *BMC Med.* 2018;16(1):67.
18. Rice ME, Galang RR, Roth NM et al. Vital Signs: Zika-Associated Birth Defects and Neurodevelopmental Abnormalities Possibly Associated with Congenital Zika Virus Infection – U.S. Territories and Freely Associated States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:858-867. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6731e1>.
19. Brasil P, Pereira JP Jr, Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM et al. Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2321-34.
20. CDC, 2018. <https://www.cdc.gov/vitalsigns/zika-territories/>.
21. Stanelle-Bertram S, Walendy-Gnirß K, Speiseder T, Thiele S et al. Male offspring born to mildly ZIKV-infected mice are at risk of developing neurocognitive disorders in adulthood. *Nat Microbiol.* 2018 Sep 10.
22. Barzon L, Percivalle E, Pacenti M, Rovida F et al. Virus and Antibody Dynamics in Travelers With Acute Zika Virus Infection. *Clin Infect Dis.* 2018;66(8):1173-80.
23. Mansuy JM, Mengelle C, Pasquier C, Chapuy-Regaud S et al. Zika Virus Infection and Prolonged Viremia in Whole-Blood Specimens. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(5):863-865.
24. Suy A, Sulleiro E, Rodó C, Vázquez É et al. Prolonged Zika Virus Viremia during Pregnancy. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2611-13.
25. Simmons G, Stone M, Busch M. P. Arbovirus Diagnostics: From Bad to Worse due to Expanding Dengue Virus Vaccination and Zika Virus Epidemics. *Clinical Infectious Diseases,* 2018;66:8:1181-83.
26. Abbink P, Larocca RA, De La Barrera RA, Bricault CA et al. Protective efficacy of multiple vaccine platforms against Zika virus challenge in rhesus monkeys. *Science.* 2016;353(6304):1129-32.

Summary

Brain-damage in fetuses from a mosquito bite – a short history of Zika viruses

Zika virus (ZIKV) transformed from a marginal arbovirus into a global health threat in 2015-16 when the congenital infection was associated with microcephaly. Acute infection is a mild dengue-like illness with fever, rash, and conjunctivitis. Transmission occurs by yellow fever (Aedes aegypti) mosquitoes, occasionally via sex and by blood transfusion. Fetal damage follows 14% (microcephaly, 1-3%) of infections that occur during pregnancy. Complications include Guillain-Barré syndrome or meningitis/encephalitis. Diagnostics occurs by early detection of ZIKV-RNA, later by serology, complicated by flavivirus cross-reactions. Vaccines are still under development, so mosquito control and restriction of travel during and before pregnancy remain means of prevention.

Hur förbereder vi oss för infektionshot?

MIKA SALMINEN

Beredskap för infektionshot bygger på dagligt samarbete mellan lokala, regionala och nationella myndigheter ansvariga för smittskydd och hälsoskydd. Beredskapsplaner ska utarbetas både på kommun- och sjukvårdsdistriktsnivå och deras funktion måste testas genom övningar. Kritiskt för begränsningen av epidemier är att de första klinikerna som ser ett potentiellt infektionsfall med hög risk är vaksamma och vet vilka åtgärder som ska vidtas. Det är viktigt att både materiella och personella resurser planeras med tanke på olika hotscenarier. Den nationella Influensaberedskapsplanen ger en grund för kontrollåtgärder inför en respiratoriskt driven epidemi, men det finns också skäl att tänka på andra scenarier, såsom tropiska sjukdomar importerade av resenärer eller återkomsten av redan utrotade sjukdomar, såsom mässling eller enstaka fall av polio. Institutet för hälsa och välfärd (THL) följer den internationella situationen och informerar om aktuella infektionshot samt ger vid behov åtgärdsrekommendationer, som det gjordes under influensapandemin 2009 och 2010 och ebolaepidemin i Västafrika 2014 och 2015. Social- och hälsovårdsministeriet har utarbetat stödmaterial för hälso- och sjukvårdens beredskapsplanering.

Vad menar vi med infektionshot? Det finns flera definitioner, men generellt kan man definiera infektionshot som uppkomsten av någon form av en helt ny eller en återkommande mikrob som förorsakar eller kunde förorsaka allvarliga infektionssjukdomar och epidemisk spridning bland befolkningen. En konsekvens av globaliseringen är att livsmedelsindustrin

delvis får sina råvaror från globala nätverk, vilket har lett till många exempel på gränsöverskridande epidemier.

Så sent som på 1970-talet och även under senare decennier kunde man i den professionella diskussionen få höra att kampen mot infektionssjukdomar är ett övervunnet kapitel, att de är under kontroll och att vi hädanefter kan koncentrera oss på att bekämpa kroniska sjukdomar. Delvis stämmer detta då man ser på till exempel dödsorsaksstatistiken i de flesta höginkomstländer, men situationen i låginkomstländer är raka motsatsen. Globalt sett förorsakar infektionssjukdomar fortfarande betydande dödlighet (1).

SKRIBENTEN

Mika Salminen, MD och THL-professor, är docent i virologi och direktör för Hälsosäkerhetsavdelningen vid Institutet för hälsa och välfärd och medlem i institutets ledningsgrupp. Avdelningen ansvarar för epidemiologisk uppföljning, prevention och kontroll av infektionssjukdomar, inklusive vaccinationsprogrammet samt miljö- och hälsoskydd. Efter en tidig karriär som hiv-forskare i USA och Finland med särskilt intresse för genetisk variation har han sedan mitten av 2000-talet inriktat sig på folkhälsofrågor. Han har tidigare verkat som beredskapschef vid THL, enhetschef vid Europeiska smittskyddscentralen ECDC samt enhets- och avdelningschef vid THL. Han är också internationellt verksam inom WHO och ECDC, med särskilt fokus på beredskaps- och hälsosäkerhetsfrågor.

Nya infektionshot uppstår

Trots alla medicinska framgångar har nya infektionssjukdomar uppstått och de gamla bekanta utvecklats till nya besvärliga egenskaper såsom ökande antibiotikaresistens. Uppkomsten av hiv/aids på 1980-talet (2) och dess globala spridning var ett slags vändpunkt, och betydande resurser har därefter lagts ner på att bekämpa viruset. Senast år 2003 konstaterade man också på global nivå att de mekanismer som fanns för snabbt informationsutbyte och beredskap på global nivå var mycket otillfredsställande.

I slutet av 2002 uppstod i Kina en ny, allvarlig form av akut respiratorisk infektion med en allvarlig sjukdomsbild (3). Sars, som sjukdomen förorsakad av ett tidigare okänt Koronavirus döptes till, spreds med otrolig hastighet inte endast inom Kina, Hongkong, Taiwan och Singapore utan också till Toronto i Kanada samt till ett antal andra länder. Dödligheten bland de sjuka var hög. Under några månader rådde stor osäkerhet om man skulle kunna stoppa utbrottet eller om världen stod inför en pandemi (global epidemi) av tidigare oskådad omfattning. Genom massiva insatser i både Kina och i Kanada men även i 35 andra länder lyckades man stoppa spridningen och epidemin ebbade ut efter att ha förorsakat närmare 9 000 fall. Sars spred sig inom sjukvården både bland patienter och bland sjukvårdspersonal i Toronto. Spridningen berodde mycket på att man speciellt i början av utbrottet inte hade en klar uppfattning om smittrisker och hur man bäst kunde bekämpa dem, särskilt när man utförde intensiva sjukvårdsingrepp. Sjukdomen kunde ha spritt sig även i Finland, eftersom en av de allra första patienterna var en finländare och en plan för evakuering till Finland övervägdes. Personen avled dock innan det kunde göras. Redan 1997 drabbades Hongkong av en fågelinfluensaepidemi av typ A(H5N1) med flera humana dödsfall och därefter har flera olika typer av fågelinfluensaformer uppkommit i Sydostasien och Kina (4). Man befärar att fågelinfluensan kunde utveckla en effektiv förmåga att spridas från människa till människa, men hittills har detta inte skett.

Sarsepidemin visade på en rad betydande svagheter i den internationella beredskapen gällande infektionshot, exempelvis informerade Kina endast efter mycket stark internationell påtryckning om den verkliga situationen i landet och många länder konstaterade att de saknade grundläggande expertis och strukturer för att bekämpa sådana utbrott av infektionssjukdomar. År 2005 lyckades man under WHO:s ledning komma överens om en omfattande uppdatering av det Internationella hälsoreglementet, och denna konvention ratificerades av i praktiken alla 196 medlemsländerna i WHO (5). IHR (2005), som reglementet kallas, stipulerar att alla länder ska utveckla och upprätthålla så kallad baskapacitet inom folkhälsoområdet innefattande effektiva uppföljningssystem, laboratoriediagnostik, utbrottsutrednings- och bekämpningskapacitet samt kommunikationsfunktioner och gränsövervakning.

Målet var att nå full kapacitet i alla länder före 2012.

Tyvärr visade det sig snabbt att detta mål var överambitiöst och orealistiskt. Finland var bland de få länder som 2012 verkligen kunde rapportera till WHO att vi har den nationella kapacitet på lokal, regional och nationell nivå som IHR (2005) kräver. Två tredjedelar av länderna måste däremot be om tilläggstid och presentera en plan för att nå nödvändig kapacitet. Sedan dess har målsättningen upprepade gånger skjutits upp med två år i taget. Inom EU fick man dock fart på samarbetet och EU:s smittskyddsmyndighet (European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC) startade 2005 i Stockholm (6).

En av de allra största infektionshotbilderna kommer av möjligheten att det bryter ut en influensapandemi. Historiska data visar att en för människan ny typ av influensavirus uppkommer med jämna mellanrum och att den förorsakar en pandemi vars omfattning och sjukdomsbild oftast är mycket större än de epidemier vi ser varje vintersäsong. Detta beror på att influensaviruset kan kombinera olika existerande varianter till en helt ny, och då saknas det praktiskt taget immunitet helt och hållet bland hela världens befolkning. Under de senaste hundra åren har detta skett fyra gånger, med start från "Spanska sjukan" typ A(H1N1) år 1918 följd av "Asiaten" A(H2N2) år 1957, därefter av "Hong Kong" A(H3N2) år 1968 och slutligen "Svininfluensan" av typ A(H1N1)v år 2009. Även om den sista av dessa pandemier upplevdes som mildare än de tidigare, skördade den fler offer än de årligen återkommande säsongsinfluensaepidemierna och ledde till sjukhusvistelse bland i snitt yngre och friskare personer än under normala år. I Finland uppskattar man att cirka 10 procent av befolkningen insjuknade under den första epidemivågen vintern 2009–2010, och under den intensivaste perioden var 400 personer intagna på sjukhus på grund av influensa (7). Epidemin mildrades sannolikt av att 52 procent av befolkningen vaccinerades och virusmedicin fanns på lager. I enlighet med den nationella beredskapsplanen för influensapandemi (8) hade Finland ett beredskapsavtal om pandemivaccin och tack vare detta fick vi de första leveranserna av pandemivaccinet redan den 12 oktober 2009.

Då den första vågen av pandemin 2009–2010 var över kritiserade många WHO för att organisationen deklarerade en pandemi-situation, trots att sjukdomsbilden i snitt inte var speciellt allvarlig. Stora resurser sattes på

vacciner och virusmedicin och vissa ansåg dessa åtgärder överdimensionerade. Saken blev inte bättre av att det användas vaccinet påvisades ha ett samband med en plötslig ökning av narkolepsi bland barn som vaccinerats, något som var omöjligt att kunna förutse när besluten om anskaffning fattades eller när vaccinationerna utfördes (9). Användning av virusmediciner har konstaterats korrelera omvänt med dödlighet både i industrialiserade och mindre utvecklade länder.

År 2014 var det dags för en internationell infektionsepidemiologisk kris igen: i Västafrika startade ett ebolavirusutbrott vars utbredning visade sig bli mångfalt större än något av de tidigare upplevda (ett tjugotal tidigare epidemier, varav alla i afrikanska länder) (10). Ebolainfektion förorsakar en generell inflammation i de flesta av kroppens organ och leder till störningar av salt- och vätskebalans samt till direkt celledöd i multipla organ. Resultatet är hög feber, progressiv organsvikt och inre och slutligen också ytliga blödningar. Smittspridningen sker via exponering av den sjukas eller avlidnes kroppsvätskor på slemhinnor eller via sår. Dödligheten är extremt hög, i de flesta fall nära eller över 50 procent. Under loppet av 2014 och 2015 spreds sjukdomen i Guinea, Liberia och Sierra Leone och skördade över 11 000 dödsoffer (av cirka 28 000 insjuknade). Det var mycket nära att en stor epidemi hade startat också i miljonstaden Lagos i Nigeria.

Ebolaepidemin i Västafrika förvärrades av flera misstag som begicks i början av epidemin. Ebola var ett nytt fenomen i området och rädsla fick många människor att gömma sig trots exponering. Det enda sättet att bryta smittkedjorna är att isolera de sjuka i särskilda behandlingscentraler för ebolasjuka och sätta de exponerade i karantän. Också det faktum att hälsovårdspersonal insjuknade på grund av bristfällig skyddsutrustning och bristande sjukvårdshygien försvårade arbetet med att bekämpa viruset. Därtill är de tre länderna bland de fattigaste i världen. Dessa skäl och regelrätta försummelser ledde till att WHO under försommaren 2014 tolkade epidemiologiska data fel och förutspådde att epidemin börjar tyna ut. Detta var ett stort misstag och till slut insåg man att epidemin fortfarande växte och generaldirektör Margaret Chan utlyste en internationell nödsituation i augusti samma år. Kort därefter tog FN:s generalsekreterare över den allmänna koordinationen och inrättade specialprogrammet UNMEER enkom för att bekämpa situationen på plats.

Man ansåg då att WHO:s resurser, kompetens och mandat inte var tillräckligt starka för uppdraget. Efter bokstavligen heroiska insatser med stark extern resurstilldelning från USA, Storbritannien och EU samt många andra länder (Finlands Röda Kors upprättade två behandlingscentraler för ebola i Sierra Leone), fick man äntligen bukt med smittkedjorna och epidemin var över före sommaren 2015.

I de påföljande utvärderingarna utsattes WHO för massiv internationell kritik för den långsamma responsen och det var inte långt ifrån att organisationen skulle ha förlorat sitt mandat att koordinera utbrottsresponser. Till organisationens försvar bör dock sägas att samma kritiker några år tidigare hade kritiserat WHO för överreaktion under influensapandemin. Mellan 2009 och 2014 hade också WHO:s resurser minskat betydligt, speciellt när det gällde beredskapsresurserna, vilket många medlemsländer tycktes ha glömt bort. Organisationen begick utan tvekan ändå klara misstag. De värsta av dessa var att man på central nivå ignorerade varningssignaler från fältet eller också nådde dessa inte alls fram på grund av dåliga kriskommunikationsrutiner.

Ett resultat av ebolaepidemin var att krisberedskapen inom infektionsområdet på nytt togs mer på allvar på internationella fora. WHO har totalt omformat sin organisation och numera finns ett starkt internt program för hälsokrisrespons som leds av Peter Salama på DDG-nivå (Deputy Director General – biträdande generaldirektör). Också utvärderingen av medlemsländernas kapacitet har utvecklats och sedan 2016 har närmare 80 länder deltagit i en extern evaluering av sin folkhälsobaskapacitet i enlighet med IHR (2005). Finland evaluerades av ett multinationellt team våren 2017 och vår kapacitet konstaterades vara god eller mycket god inom nästan alla av de 19 delområdena (11).

Klart är att Finland inte ensamt och bara genom egna nationella insatser kan påverka utvecklingen eller uppkomsten av globala infektionshot och allvarliga pandemier. Globalt sett beror utvecklingen på hur alla länder kan både förebygga och bekämpa infektionsepidemier. I länder som saknar primärvårdskapacitet och där boskaps-, vatten- och livsmedelshygien är bristfällig är epidemiriskerna stora och kan utvecklas till globala situationer. Investeringar i dessa sektorer lokalt i de fattigaste länderna är därför av stor vikt för att kontrollera globala hotbilder. Världsbanken har dessvärre varit väldigt långsam med att prioritera finansieringen av

preventiva hälsoinsatser, trots att problemet lyfts fram egentligen varje gång världen drabbats av ett nytt infektionshot. Mycket har skrivits om den negativa cykeln av panik och försummelse som det internationella samfundet tycks genomgå gång på gång.

För att förhindra en upprepning av epidemier som sars och Ebola behövs det politiska beslut dels på nationell politisk nivå, dels också bland internationella finansiärer och utvecklingssamarbetspartners. Genom att investera i att bygga upp effektiv primärvård och folkhälsoverksamhet kan man minska de risker som leder till gränsöverskridande infektionshot, men också minska befolkningens sjukdomsburda och dödlighet (Figur 1, panel A). En analys av IHR-baskapaciteten har klart visat hur dessa indikatorer är associerade (Figur 1, panel B) (11b).

Lokal och regional beredskapsplanering av stor vikt för att motverka och förebygga infektionshot

De viktigaste funktionerna för god beredskap att tackla infektionshot baserar sig på samarbete mellan hälso- och sjukvården och miljö- och hälsoskyddet. Många av de nya infektioner som har uppkommit de senaste decennierna har sitt ursprung i zoonoser; detta gäller alla de exempel som nämnts ovan.

Den finländska beredskapsplaneringen grundar sig på att samma aktörer har ansvar såväl under normala förhållanden som i exceptionella situationer. Beredskapsövningar är viktiga men ännu viktigare är det att man samarbetar rutinmässigt. Det största ansvaret för att bekämpa infektionshot faller enligt 9 § i *lagen om smittsamma sjukdomar* på kommunens och sjukvårdsdistriktets ansvariga läkare för smittsamma sjukdomar (12). Regionförvaltningsverket ska samordna och övervaka arbetet och beredskapsplaneringen inom sitt område.

Enligt 38 § i *hälso- och sjukvårdslagen* ska en samkommun för ett sjukvårdsdistrikt i samråd med kommunerna inom sitt område besluta om den regionala hälso- och sjukvårdsberedskapen för storolyckor och exceptionella situationer inom hälso- och sjukvården. Samkommunen ska dessutom i samråd med kommunerna inom sitt område utarbeta en regional beredskapsplan för hälso- och sjukvård (13).

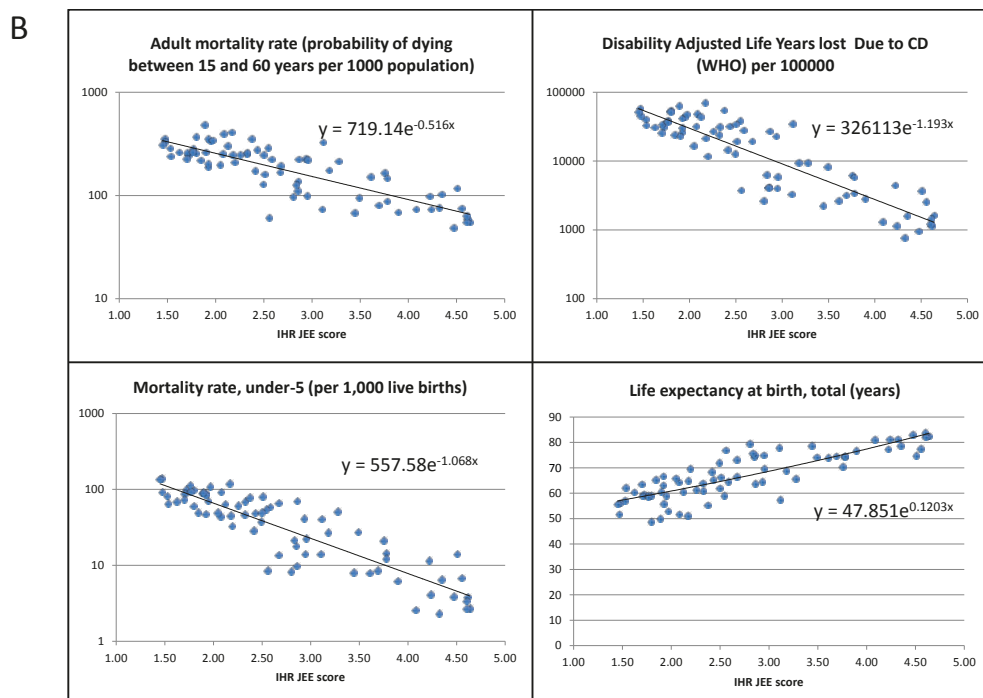
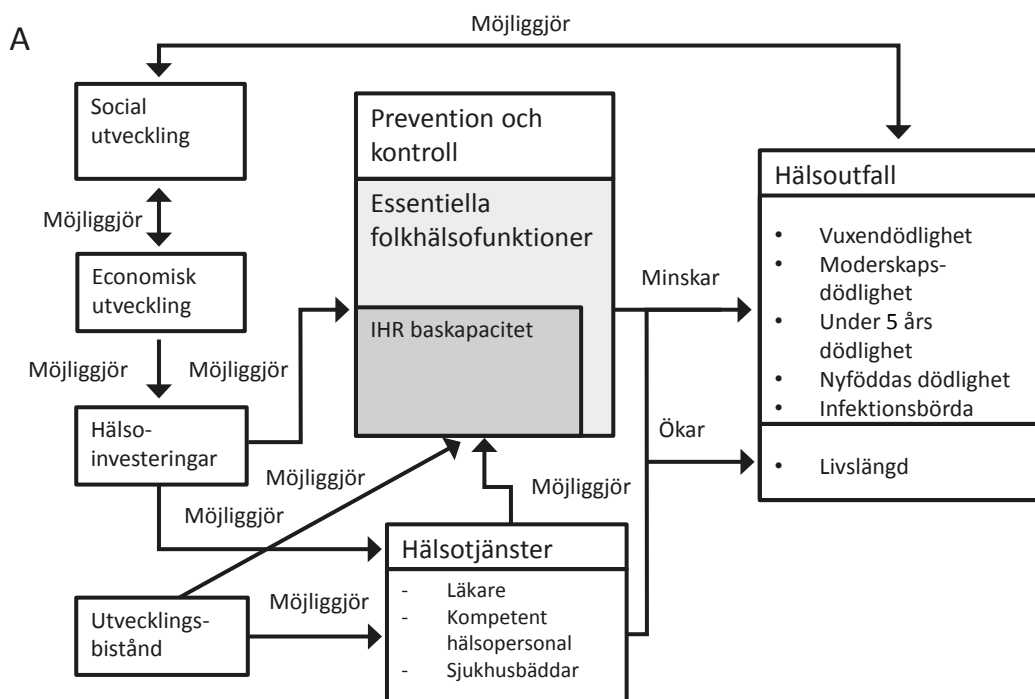
Därtill ska den kommunala hälsoskyddsmyndigheten enligt 8 § i *hälsoskyddslagen* i samarbete med andra myndigheter och

inrättningar utarbeta en beredskapsplan för störningssituationer som påverkar livsmiljön. Verksamheten ska planeras i förväg och övas så att man i en störningssituation kan förebygga, klarlägga och undanröja sanitära olägenheter som uppstått vid störningen, så att följderna av störningen kan minimeras och så att återhämtningen efter störningen kan komma i gång så snart som möjligt (14). Social- och hälsovårdsministeriet har gett ut flera handböcker och rekommendationer för att stödja beredskapsplanering inom hälso- och sjukvården (15).

Det är viktigt att se till att det dagliga praktiska samarbetet fungerar smidigt och att de olika myndigheterna får vana att arbeta tillsammans. En god möjlighet till detta ges vid utredning av vatten- eller livsmedelsburna epidemier, som då och då uppstår trots att målet givetvis är att förebygga dem så gott det går. Institutet för hälsa och välfärd har i samarbete med universitetssjukhusen, Livsmedelssäkerhetsverket EVIRA och försvarsmakten i många år anordnat en epidemiutredningskurs vars målgrupp är de kommunala hälsoskyddsmyndigheterna och hälsocentralernas ansvariga läkare för bekämpning av smittsamma sjukdomar.

Dessa tjänsteinnehavares uppgift är att enligt behov i en utbrottssituation etablera en epidemiutredningsgrupp som sedan ska både utreda orsaker och fatta beslut om nödvändiga motåtgärder. Till beredskapsplanering hör att både den materiella och den utrymmesmässiga beredskapen planeras för olika scenarier i förväg samt att jour, personal och stödfunktioner är på rätt nivå (t.ex. laboratoriekapacitet). Funktioner som sällan behövs kan sjukvårdsdistriktet eller universitetssjukhusen lämpligen ingå överenskommelse om. Ett gott exempel är specialiserad infektionsdiagnostik. Det är knappast klokt att upprätthålla specifik virusdiagnostik för blödarsjuka ens i alla sjukvårdsdistrikt utan hellre bör man satsa på att utarbeta snabb logistik för provtransport.

När en situation omfattar flera kommuner eller går över gränserna för sjukvårdsdistriktens samarbetsområde, ska regionförvaltningsverket och sjukvårdsdistriktets ansvariga läkare för bekämpning av smittsamma sjukdomar koordinera verksamheten. Vid behov kan kommunen be om stöd från Institutet för hälsa och välfärd (THL), inklusive stöd för mikrobiologiska laboratorieundersökningar. THL upprätthåller en rad olika specialundersökningar som används vid epidemiutredningar,



Figur 1.

Panel A. Modell om förhållandet mellan sociala och ekonomiska faktorer, preventiva folkhälsofunktioner, hälso-vårdskapacitet och hälsoutfall. Social utveckling genererar ekonomisk utveckling, vilket resulterar i möjligheter att investera i preventiv och kurativ hälso- och sjukvård på befolkningsnivå. Detta ger bättre befolkningshälsa, vilket i sin tur ger social utveckling, dvs. en positiv samhällslig utvecklingsspiral uppstår. Störningar i vilken som helst av de olika stegen kan leda till hinder för utvecklingen.

Panel B. Lineärt samband (på landsnivå) mellan essentiella folkhälsofunktioner representerade av IHR JEE score (indikator för implementering av IHR (2005); beskriver en betydlig del av de essentiella folkhälsofunktionerna) och olika hälsoutfall såsom vuxendödlighet, infektions(sjukdoms)börda på grundval av förlorade funktionsjusterade levnadsår, barndödlighet (under 5 år) och spädbarnsdödlighet. Senaste data från Världsbanken (WB) och Världshälsoorganisationen (WHO) har använts för jämförelserna. Lägga märke till den logaritmiska skalan i tre av sambanden.

samordnar verksamhet mellan statliga myndigheter och har också möjlighet att utnyttja internationell specialkompetens vid behov.

THL ansvarar för kontakterna med internationella organisationer (främst ECDC och WHO) och deras varningssystem samt utarbetar nationella handlingsrekommendationer i samarbete med kommunala och regionala infektionsspecialister. Institutet upprätthåller dygnet-runt-jour för myndighetsändamål i tätt samarbete med universitetssjukhusens infektionsjour. Kontaktuppgifterna är tillgängliga för myndigheter exempelvis via HUS infektionsjour eller på nödnumret 112. THL distribuerar veckovis en situationsanalys som beskriver internationella och nationella infektionshot till alla infektionskontaktpersoner i hela landet. Under tjänstetid upprätthåller THL en rådgivande telefontjänst för hälso- och sjukvårdspersonal (16). På institutets webbplats finns ett brett stödmateriel för olika infektionshot, aktuella infektionsnyheter och via olika övervakningssystem information i så gott som realtid om förekomsten av infektionssjukdomar i hela landet (17).

Om ett internationellt infektionshot uppstår, informerar THL via sin webbplats, sociala medier och andra medier både myndigheter och vid behov hela befolkningen.

Om en situation eskalerar eller blir långvarig kan social- och hälsovårdsministeriet ta över samordningen nationellt och också besluta om tilläggsresurser behövs. I sådana fall stöder THL ministeriet och de kommunala och regionala myndigheterna i deras arbete genom att utföra riskbedömning, snabbt informera om den internationella utvecklingen och informera myndigheter om eventuella nya åtgärder för bekämpning eller mikrobiologiska laboratorieundersökningar som blir tillgängliga.

I skrivande stund är det fortfarande oklart om den nationella vårdreformen kommer att genomföras. Om reformen blir av kommer beredskapsplanering och samordning av respons inför infektionshot att överföras på myndigheterna i landskapen. När det kommunala ansvaret minskar, är det viktigt att se till att det finns tillräckliga resurser på regional nivå och att på kontraktbasis också se till att samarbetet mellan privata hälsovårdstjänster och landskapets myndigheter fungerar och att ansvarsfördelningen i olika situationer också är mycket klar.

Mika Salminen
mika.salminen@thl.fi

Inga bindningar

Summary

How do we prepare for infection threats?

Preparedness against infection threats lies in co-operation between local, regional, and national authorities. Preparedness plans are developed at the municipal and health district level and tested. One has to plan for material and personnel resources. The National Pandemic Influenza preparedness plan provides the basis for preparing for infection threats involving respiratory transmission. Travel-related tropical infections and the re-emergence of eliminated infections such as measles and even polio require consideration. The National Institute for Health and Welfare (THL) closely follows international infection threats and informs the public and professionals. The Ministry for Social and Health affairs develops guidance for health services.

Referenser

1. WHO, 2016. The top 10 causes of death. Web-sida nedladdad 15.8.2018. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Pneumocystis Pneumonia – Los Angeles. Centers for Disease Control. Mord Mortal Weekly rep. 1981;21:250-251.
3. WHO. Severe Acute Respiratory Syndrome – (SARS).2003. <http://www.who.int/csr/sars/resources/en/> Hämtad 15.8.2018.
4. WHO. Avian and other zoonotic influenza. http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/en/ Hämtad 15.8.2018
5. WHO. Strengthening health security by implementing the International Health Regulations (2005). <http://www.who.int/ihr/publications/9789241580496/en/> Web-sida nedladdad 15.8.2018
6. ECDC <https://ecdc.europa.eu/en/about-us> Hämtad 15.8.2018
7. Lyytikäinen O, Kuusi M, Snellman M et al. Influenssa A(H1N1)v-epidemian valtakunnalliset seurantatulokset. Suomen Lääkärilehti 2010;65:1995-01.
8. Nationell beredskapsplan för en influensapandemi. Social- och hälsovårdsministeriets publikationer 2012/9. <https://stm.fi/sv/beredskapsarenden/pandemi> Rapport i pdf-format (finsk text med svensk sammanfattning)
9. Nohynek H, Jokinen J, Partinen M et al. Pandemiarokotteen yhteys lasten narkolepsian esiintyvyyden äkilliseen lisääntymiseen Suomessa. Suomen Lääkärilehti 2012;67:1035-44.
10. Salminen, M. Ebola-epidemia testaa infektiotilanteita. Pääkirjoitus. Suomen Lääkärilehti 2014; 34: 2011-12 <http://www.laakarilehti.fi/ajassa/paakirjoitukset/ebola-epidemia-testaa-infektiotilanteita/>
11. WHO. Joint External Evaluation of IHR Core Capacities of the Republic of Finland. Mission report March 2017. WHO/WHE/CPI/2017.24.Report <http://www.who.int/ihr/publications/WHO-WHE-CPI-2017.24-Report/en/> Rapport i pdf-format (engelska)
- 11.b Gupta V, Kraemer J, Katz R, Jha A et al. Analysis of Results from the Joint External Evaluation: Examining its Strength and Assessing for Trends among Participating Countries. Journal of Global Health. 2018, December, 8:4. doi: 10.7189/jogh.08.020416 (engelsk ursprungsartikel)
12. Lag om smittsamma sjukdomar 21.12.2016/1227. <https://www.finlex.fi/sv/laki/ajantasa/2016/20161227#L3P18>
13. Hälso- och sjukvårdslag 30.12.2010/1326 <https://www.finlex.fi/sv/laki/smur/2010/20101326>
14. Hälsoskyddslag 763/1994 <https://www.finlex.fi/sv/laki/smur/1994/19940763>
15. Social- och hälsovårdsministeriet – beredskapsarenden <https://stm.fi/sv/beredskapsarenden> Hämtad 15.8.2018
16. THL. Rådgivning för hälso- och sjukvårdspersonal <https://thl.fi/sv/web/infektionssjukdomar/kontaktuppgifter/radgivning-for-halso-och-sjukvardspersonal> Hämtad 15.8.2018
17. THL. Infektionstemasidor <https://thl.fi/sv/web/infektions-sjukdomar> Hämtad 15.8.2018

Henrik Riska gläds över allt bättre behandlingsresultat men Tusentals dog i tuberkulos ännu långt in på 1900-talet

Tuberkulos är fortfarande den största dödliga infektionssjukdomen i världen och orsakar omkring 1,5 miljoner dödsfall bland de cirka 10 miljoner nya fall av aktiv tuberkulos som upptäcks varje år.

I Finland registreras endast runt 300 nya fall årligen – mer än hälften bland invandrare – men så var Finlands tuberkulosbekämpning också tidigt världsledande. Henrik Riska är en av dem som upplevt framgångshistorien inifrån och han har ett ovanligt långt eget perspektiv.

Redan i treårsåldern flyttade han till Nummela sanatorium, där fadern **Nils Riska** blev överläkare och åtta år senare gick familjens flyttlass till Karis och Mjölby stad sanatorium, som det hette då. Det var också till stor del faderns förtjänst att tuberkulosen betvingades i Finland.

En annan personlig koppling till sjukdomen har Henrik Riska via modern, som insjuknade i besvärlig tuberkulos på 1940-talet när han föddes.

– Egentligen borde jag inte ha kommit i kontakt med mamma. På den tiden isolerades ju barn till tuberkulossjuka mödrar på så kallade julmärkeshem, men själv fick jag stanna hemma. Antagligen fick vår familj dispens på grund av pappas jobb.

Modern fick dessutom recidiv på 1950-talet, men medicineringen då hade god effekt, så hon tillfrisknade och levde till 94 års ålder.

Enkelt yrkesval

Att fadern Nils Riska gjorde en banbrytande insats först på Nummela sanatorium, där han lade om rutinerna i grunden, och sedan när Nummela lades ner år 1958, flyttade hela verksamheten

till Mjölby stad med apparatur, läkare och övrig personal och utvecklade verksamheten där, bidrog säkert till att Henrik Riska tidigt visste vad han ville bli.

– Först tänkte jag bli kirurg och deltog också i specialarbeten på hundar på Kirurgiska sjukhuset i Helsingfors under de tidiga försök som utfördes där i hopp om levertransplantationer på människor längre fram.

Han gjorde till och med ett dagslångt studiebesök i Denver hos levertransplantationspionjären **Thomas Starzl**, men som färdig läkare insåg han att kirurgi inte var hans gebit.

– Efteråt har jag undrat varför jag ändrade mig. Det kan vara eftertänksfullhet, men jag tror att jag kom till att jag inte som 55-åring ville stå och operera om nätterna, vilket äldre kirurger fortfarande gör, för det krävs alltid erfarenhet folk i komplicerade fall.

Riska hade tidigt upplevt hur ansvarsfullt kirurgarbetet var då han bland annat hade assisterat den välrenommerade hjärnkirurgen **Gunnar af Björkesten** på Tölö sjukhus.

– Där stod vi och opererade i åtta timmar, för hjärnoperationer är oerhört tidskrävande. Man avancerar millimeter för millimeter. Jag hjälpte ju bara till, men

nog var det intressant att till exempel se hur hjärnan pulserar i en öppnad skalle.

På IV Medicinska kliniken blev Henrik Riska specialist i inre medicin år 1977.

– Jag hade tidigt förklarat för klinikkens professor **Otto Wegelius** att det var lungor jag tänkte koncentrera mig på. Han försökte få mig att ändra mig, så jag blev en av de påläggsskalvar som han gjorde allt för att hålla kvar. Jag blev till och med t.f. biträdande professor. Men när jag skulle vidare specialisera mig på lungor var det omöjligt i Finland, för regeln då var att finländska läkare bara fick ha en specialitet.

Det var så det kom sig att Riska åkte över till Karolinska Institutet i Stockholm. Professor **Åke Hanngren** som var chef för lungkliniken där var en av faderns goda vänner.

När Stockholmskollegorna fick höra om arrangemanget lär de förresten ha frågat om Riska kunde svenska.

Hanngren uppges ha svarat: ”Ja, och bättre än ni.”

Vård i hemmet

Lungspecialiseringen klarades snabbt av, för sedan början av sin läkarbana hade Henrik Riska gjort inbrott på Mjölby stad

sjukhus och redan som 27-åring hade han disputerat med en avhandling om ambulans behandling av tuberkulos, det vill säga behandling i hemmet. En del av den forskningen fick han räkna sig till godo i Stockholm.

– Jag hade gått igenom mängder av journaler på Mjölbolsta. För avhandlingen jämförde jag nyinsjuknade personer med lungtuberkulospatienter som hade fått recidiv – antingen för att de slarvat med medicineringen eller på grund av att de fått inadekvat behandling, trots att det redan år 1968 hade lanserats nya, effektiva mediciner. Vi använde det ambulatoriska systemet för båda grupperna, och trots att recidiv är mer svårskötta blev resultatetsamma i båda grupperna. Hela 98 procent tillfrisknade. Det var antagligen världsrekord.

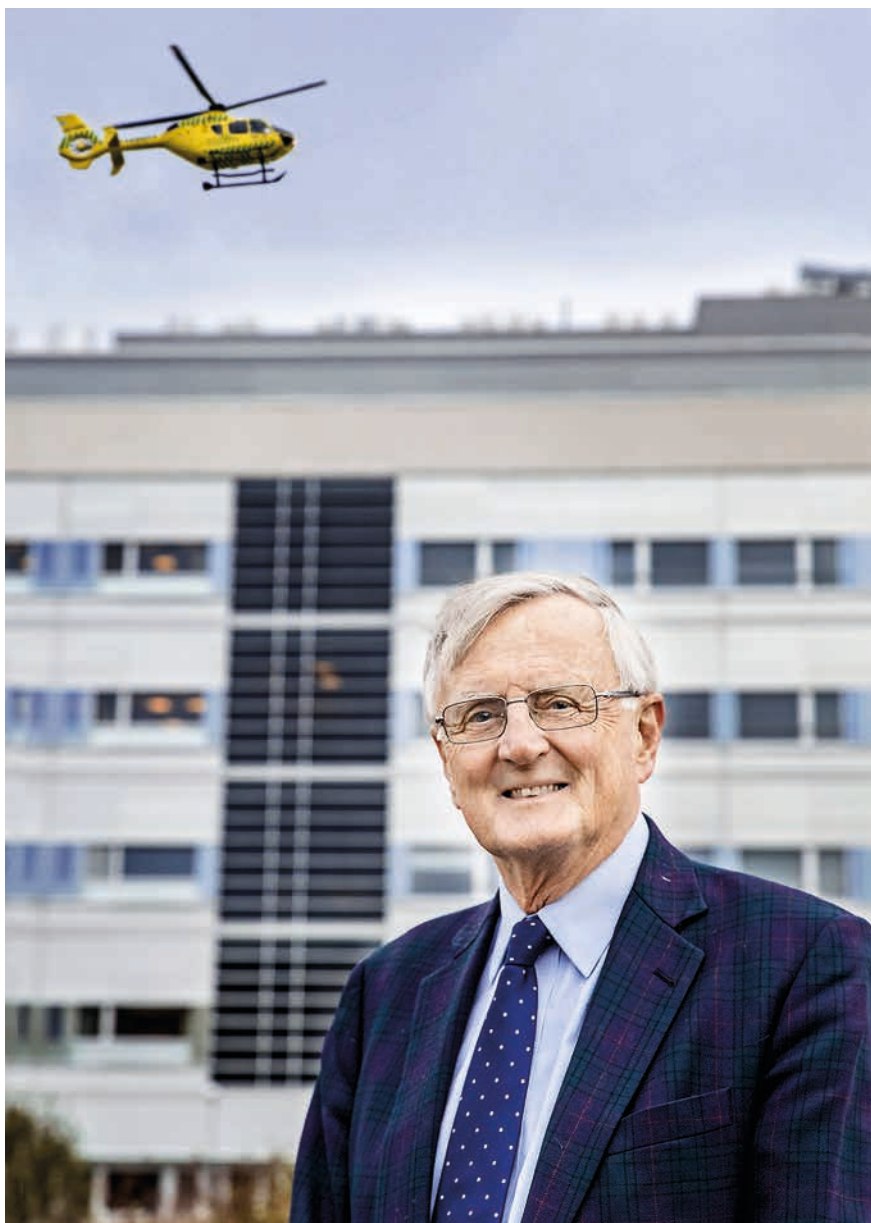
Riska påpekar att recidiv hos tuberkulospatienter har blivit sällsynta, för i dag sköts alla effektivt.

– Hur väl man lyckas med tuberkulosbehandlingen i ett samhälle syns på andelen recidiv. Om recidivfrekvensen är låg är behandlingen i sin ordning och systemet effektivt, men till exempel i det forna Sovjetunionen var recidivfrekvensen lika stor som andelen nya fall då var hos oss. Det var förfärligt.

I Finland var tuberkulosproblemet så gott som löst i början av 1970-talet och av de nya fall som registreras förekommer mer än hälften bland invandrare.

– Trenden är densamma i övriga Norden, men fenomenet syntes sist i Finland.

Trots en allmänt god utveckling har invandring, antibiotikaresistens och försvagat immunförsvar bland annat till följd av HIV inneburit utmaningar. Dessutom har ökad kunskap om andra typer av mycobakterier i någon mån vidgat sjukdomsspektret. Fortfarande klassas tbc som en av de smittfarliga infektionssjukdomar som



När professor Henrik Riska våren 2013 gick i pension från tjänsten som överläkare för lungenheten vid Hucs hade han upplevt tuberkulosbekämpning på många nivåer. I dag är det lätt att förbise vilken hälsofara tuberkulosen en gång var, säger han. Nu sköts tuberkulospatienter i Finland så bra att recidiv knappast alls förekommer, konstaterar Henrik Riska förnöjt, här framför Triangelsjukhuset i Mejlans, som blev hans sista arbetsplats.

måste anmälas och vid behov tvångsvårdas. För kontroll av smittspridning i tbc-patienternas närmaste omgivning ansvarar hälsocentralerna, men det är den specialiserade sjukvården som sköter behandlingen och Riska betonar att all tbc-behandling fortfarande måste ske kompromisslöst och under strikt kontroll.

Dödligheten länge stor

Sjukdomsalstraren *mycobacterium tuberculosis* upptäcktes år 1882 av **Robert Koch**, men ännu på 1930-talet dog över 8 000 finländare årligen i tuberkulos. I dag är dödligheten praktiskt taget noll, och Finland, som enligt WHO stått för den snabbaste och mest effektiva bekämpningen av tbc i världen, kan se tillbaka på en otrolig utveckling. Här har den specialiserade vård som småningom utvecklades på sanatorierna spelat en avgörande roll.

Redan innan man visste vad sjukdomen berodde på isolerades tbc-patienter – och det gällde i synnerhet barn – i mindre skala på små sjukstugor också hos oss, trots att det var först på 1880-talet som tanken på inhemska sanatorier aktualiserades. Förslaget väcktes av **Richard Sievers**, som småningom blev arkiater. Under en resa i Tyskland hade han besökt sanatoriepionjären **Herrman Brehmer** i Görbersdorf.

– Brehmer var en verklig eldsjäl. Han hade själv haft tuberkulos, men under en resa i Himalaya upplevt att symptomen lindrades och med den erfarenheten i bagaget föreställde han sig att tuberkulos kunde botas med hygienisk-dietiska kurer på slutet anstalt.

Det var så det kom sig att han år 1859 grundade världens första sanatorium enbart för behandling av tuberkulos och eftersom ozonrik luft då ansågs ha läkande kraft, vilket man först långt senare förstod att inte stämde, började

sanatorier grundas på isolerade platser, oftast omgivna av tallskogar.

Sievers blev sedan den som på Finska Läkaresällskapets allmänna möte år 1889 lanserade tanken på sanatorier i Finland genom att ställa frågan: ”Är inrättandet av ett lungotssanatorium i Finland ändamålsenligt och önskligt?”

Idén vann först inget gensvar, men år 1895 beslöt FLS tillsätta en kommitté med Sievers som ordförande för beredning av sanatoriefrågan och år 1903 kunde Finska Läkaresällskapet inviga Nummela sanatorium, som sällskapet både uppförde och ägde. Ungefär samtidigt aktiverade sig också det finsk-språkiga läkaresällskapet Duodecim, så Takaharju sanatorium i Punkaharju kunde öppna samma år.

Långa sjukskrivningar

På Nummela sanatorium fanns det plats för ett hundratal patienter och vårdtiderna uppgick till ett par år. Hit kom mest unga människor som själva betalade för behandlingen, men det fanns en träpaviljong som skötte patienter på så kallad allmän plats.

– Sanatoriesystemet byggdes sedan ut, framför allt under 1920-talet, och till slut fanns det 18 centralsanatorier, av vilka Mjölbolsta var ett. År 1948 stiftades en särskild tuberkuloslag, som garanterade patienterna sanatorievård.

Tuberkulos sprids lätt när obehandlade lungtuberkulospatienter hostar eller nyser, konstaterar Riska. Smitta är visserligen inte liktydigt med sjukdom och av alla som insjuknar tillfrisknar i stort sett hälften också utan behandling. Å andra sidan dör hälften av de insjuknade om de inte får adekvat behandling och till och med sedan effektiva läkemedel hade utvecklats och kommit i allmänt bruk hände det ofta att patienterna fick svårbehandlade recidiv.

– De första fungerande medicinerna kom ut på marknaden på 1940-talet, påminner Riska, men patienter utvecklade resistens, främst för att behandlingarna inte kontrollerades tillräckligt effektivt.

Senare förstod man att det krävdes tre samtidiga läkemedel för att slå ut bakterierna. Tuberkulosbakterier muterar nämligen, så med en enda medicin, så kallad singelterapi, tar det inte många år för olika mutanter att ta över. Innan man förstod det dog många patienter i recidiv.

– Numera inleds behandlingen med en tvåmånaderskur med tre mediciner, och den följs av en fyra månader lång behandling med två.

I dag är det lätt att förbise vilken stor hälsofara tuberkulosen var, för sjukdomen drabbade tidigare helt friska människor. Henrik Riska nämner bland andra författaren **George Orwell**, född 1903. Han var en av de första som fick singelterapi mot tuberkulos i England på 1940-talet, men år 1945 drabbades han av ett recidiv som ledde till döden. Först kort innan hade han blivit klar med boken 1984.

– På Nummela sanatorium fanns också flera bemärkta personer, bland andra **Edith Södergran** och **Guss Mattsson**. Tuberkulos figurerar ju också i operor som *La Bohème* och *La Traviata* där de dödssjuka hjältinnorna bara är kring 20 år gamla. Vi får inte heller glömma att tbc i mitten av 1700-talet, när Finland införde officiell dödsorsaksstatistik, var en av de vanligaste dödsorsakerna och att tbc-dödligheten då var bland de högsta i Europa.

Kamp för Mjölbolsta

Som nybliven lungspecialist blev Riska biträdande överläkare på Mjölbolsta år 1979 och där verkade han sedan tills Mjölbolstas tid som lungsjukhus var över, utom under perioden 1982–1988, då han först fungerade som biträdande

lärare på Mejlans och sedan som medicinsk biträdande överläkare på IV Medicinska kliniken.

– När **Olof Selroos** blev chef på Mjölbolsta tänkte jag att det där blir bra, det vill jag vara med om. Och det gick bra några år, men sjukhusets nedräkning hade dock börjat, och det visste Selroos, som länge hade arbetat i Sverige, så han åkte tillbaka till Lund år 1992. Då blev jag chef för lungdelen på Mjölbolsta, senare för hela huset.

Det kom för Riskas del att innebära långvarig kamp för Mjölbolstas existens. Sjukhuset hade ju utvecklats till ett välfungerande lungsjukhus med flera specialiteter.

– Vi skötte all tuberkulos, också sådan som satt på andra håll i kroppen. Lungtuberkulos är visserligen vanligast, men bakterien kan sitta i vilket organ som helst och till exempel körteltuberkulos är relativt vanligt.

Den andra stora sjukdom som lungsjukhuset behandlade var astma.

– Nu har professuren i lungmedicin vid Helsingfors universitet omvandlats till en lung- och allergologiprofessur och en del astma sköts på Allergisjukhuset, men länge tog lungsjukhusen hand om astmafallen och de kunde vara dramatiska. Patienter med livshotande tillstånd kom i ambulans med tjutande sirener.

Också när det gäller astma var Finland ett föregångsland, påminner Riska som gärna framhåller **Lauri Laitinens** och **Tari Haahtelas** insatser, och under Selroos gjorde Mjölbolsta bland annat en studie som visade att om astman sköts effektivt efter diagnos fås den under kontroll. Studien som publicerades i lungtidskriften *Chest* visade att ju tidigare behandlingen börjar, desto mindre blir problemen senare. Finland blev förresten ett av de första länder där knappast någon längre dog i astma och ändå har man på vissa håll inte kommit så långt ens i dag.

Betydligt anspråkslösare framsteg har Riska upplevt inom cancervården, alltså den del av jobbet som framför allt har handlat om lungcancer.

– Lungcancer är en viktig del av lungmedicinen och lungcancer dödar. Mot slutet av mitt yrkesverksamma liv gjorde vi på Mejlans många studier för olika företag för att testa nya lungcancermediciner. Det var jobbigt, för de fungerade sällan. Små framsteg har visserligen gjorts men vi väntar fortfarande på ett genombrott.

Andan på Mjölbolsta fin

Henrik Riska har verkat som lungläkare och administrativ lungvårdschef på flera sjukhus. När Mjölbolsta slutligen omvandlades till primär vårdenhet inom Raseborg år 1995 erbjöds han tjänsten som cheföverläkare på lungkliniken vid Akademiska sjukhuset i Uppsala och där trivdes han bra, men pendlandet från Kyrkslätt blev påfrestande i längden, så via en överläkartjänst på Jorv kom han tillbaka till Finland 2000. Följande år blev han överläkare och senare chef för lungenheten vid Hucs, där han blev kvar till pensioneringen våren 2013.

Men av alla sina arbetsplatser rankar han Mjölbolsta högst – i alla kategorier.

– Där fanns enormt god samarbetsvilja, den satt liksom i väggarna. Arbetskamraterna var trevliga, tjänstvilliga, roliga.

Dessutom publicerades där en lång rad artiklar i den medicinska världslitteraturen. Man satsade på klinisk forskning.

– I dag är den kliniska forskningen så gott som död. Få stöder den. Det forskas på cellnivå i stället, men det räcker inte.

Riska beklagar också att det blivit alltför komplicerat att få grönt ljus för forskning.

– Förr kunde ett projekt börja med att man satt och pratade över en kopp

kaffe. Då kunde det bli tal om något som man ansåg värt att titta närmare på. Var någon villig att skissera på ett studieupplägg under veckoslutet? Det gjordes på en A4 och så var man igång. I dag behövs det otaliga tillstånd av instanser som inte ens nödvändigtvis begriper vad saken gäller.

Nej, allt var inte bättre förr, men visst var mycket enklare. Och framför allt kunde läkarna utnyttja mottagningstiden för diskussion med patienterna

– Digitaliseringen har förstört mottagningssituationen. I dag sitter läkare med ryggen mot patienterna och halva tiden går åt till allt knäppande på datorn.

Text: Mardy Lindqvist

Foto: Cata Portin

Vem och vad?

Professor h.c. Henrik Riska född 1945 i Jakobstad.

Doktorerade år 1973 med en avhandling om ambulans tuberkulosbehandling.

Har arbetat som lungläkare på en rad sjukhus, men pensionerades våren 2013 från tjänsten som överläkare för lungenheten vid Hucs. Bäst trivdes han på Mjölbolsta därifrån han avgick som chefläkare 1995.

Ordförande för Finska Läkarsällskapet 1994–95

Ordförande för Finlands lungläkareförening 2003–06

Andningsförbundet Helis styrelseordförande 2003–2009

Familj: fru, två vuxna döttrar och fem barnbarn.

Fritidsintressen: litteratur, resor och golf.



Lena Sjöberg

Helsingfors universitet
Avdelningen för allmänmedicin
och primärhälsovård
HU, Avdelningen för
folkhälsovetenskap
Institutet för hälsa och välfärd

Disputation 27.4.2018
Helsingfors universitet

Opponent: Hans Thulesius,
Lunds universitet
Handledare: Risto Kaaja,
Jaakko Tuomilehto,
Janne Pitkaniemi

Reproduktiv hälsa bland kvinnor med typ 1-diabetes i Finland

Studien beskriver hur reproduktionsrelaterade hälsofrågor hos kvinnor med typ 1-diabetes utvecklats i Finland under de senaste årtiondena utgående från en omfattande populationsbaserad kohort.

Studiekohorten består av 2 327 kvinnor och två individuellt utvalda kontrollpersoner utan diabetes för var och en av kohortpersonerna. Kohorten omfattar alla finländare som fick diagnosen typ 1-diabetes före 18 års ålder åren 1965–1979. Kontrollpersonerna är personer utan diabetes, som är individuellt matchade beträffande ålder, kön och födelseregion. Tre av delstudierna (I, II och IV) är registerbaserade kohortstudier som jämför kvinnor med och utan diabetes med avseende på fyra faktorer: barnantal, frekvensen av aborter och steriliseringar samt mortalitet i relation till barnantalet. Delstudierna I och IV inkluderar också män. Den fjärde studien (III) är en enkätstudie kring övergångsåldern och faktorer som påverkar den ($n = 641$).

Kvinnor med typ 1-diabetes fick färre barn än kvinnorna i kontrollgruppen: medelantalet barn var lägre hos kvinnorna med diabetes än hos kontrollpersonerna, men i de yngre åldersgrupperna hade skillnaden mellan grupperna minskat i betydande grad. Bland kvinnorna med diabetes förekom fler avbrytanden av graviditeter jämfört med kvinnor i kontrollgruppen och de bakomliggande grunderna för avbrytandena var olika: hälsoskäl hos modern utgjorde 23,6 procent av avbrytandena i gruppen med diabetes och 0,3 procent i kontrollgruppen. Steriliseringsingrepp var signifikant vanligare i gruppen med diabetes och 22,9 procent av dem utfördes av hälsoskäl, medan motsvarande

andel bland kontrollgruppens kvinnor var 0,3 procent. Skillnaderna mellan grupperna beträffande steriliseringsfrekvens utjämnades kring år 2000.

Menopausåldern var associerad med graden av diabeteskomplikationer: menopausförekomsten i relation till åldern var högre hos dem som hade svåra mikrovaskulära komplikationer, det vill säga proliferativ retinopati (ögonbottenförändringar med nybildning av blodkärl) och svår nefropati (diabetisk njursjukdom). I medeltal var menopausåldern överlag inte lägre än i den övriga befolkningen.

Mortaliteten i relation till ålder var lägre bland personer som hade barn jämfört med barnlösa personer, oberoende av kön och diabetesstatus. Förhållandet mellan barnantal och mortalitet var annorlunda bland kvinnor än bland män: bland kvinnor med diabetes var mortaliteten lägre bland kvinnor med minst ett barn än bland kvinnor utan barn, medan motsvarande skillnad bland män sågs enbart hos män med minst två barn.

Studien visar att skillnaderna i reproduktiv hälsa mellan kvinnor med och utan typ 1-diabetes har minskat med tiden. Kvinnor med typ 1-diabetes har fått färre barn samt genomgått fler aborter och steriliseringar än kvinnor i den övriga befolkningen. Förhållandet mellan barnantal och mortalitet vid typ 1-diabetes är olika bland kvinnor och män, men de underliggande orsakerna är okända. Om graviditet har en skyddande effekt med tanke på livet efter graviditeten, kunde det delvis förklaras med att kvinnor med typ 1-diabetes lär sig upprätthålla god diabeteskontroll under graviditeten och att de är motiverade att upprätthålla denna kontroll också efter förlossningen.

**Antti Stenroos**

HUS avdelning för ortopedi
och traumatologi

Disputation 8.6.2018
Helsingfors universitet

Opponent: Petri Virolainen, TYKS
Handledare: Lauri Handolin, HUS

Alpine Sports injuries in Finland: A retrospective analysis of skiing and snowboard injuries

Alpin skidåkning är en av våra populäraste vintersporter. Skidåkning – och även snowboardåkning – anses ofta vara ett farligt tidsfördriv som kan leda till svåra skador. Rent statistiskt kan man säga att om det befinner sig tusen personer i skidbacken under en dag, kommer 3–4 skidåkare och 3–5 snowboardåkare att drabbas av skador som kräver medicinsk tillsyn. Skadetyperna vid snowboardåkning är helt annorlunda än skadorna vid skidåkning. Skador på övre extremiteterna (hand, handled, underarm, armbåge, skuldra) dominerar, medan knäskador och huvudskador är vanligare hos skidåkare.

Det övergripande syftet med denna avhandling var att försöka kartlägga antalet skador vid alpin skidåkning och snowboardåkning. Det sekundära syftet var att reducera antalet skador inom alpin skidsport med hjälp av van Mechelens modell i fyra steg, "Sequence of Prevention".

Med denna baskunskap som grund går man vidare och arbetar fram lämpliga preventionsstrategier.

I den första studien inkluderades alla utförsåkare som uppsökte sjukstugan i Levi inom två dygn efter en skada. Vid ankomsten fick de frivilligt fylla i en enkät som innehöll 30–35 frågor relaterade till individ, skidåkning och skadehändelse. Alla blev undersökta av en läkare som diagnostiserade, bedömde allvarlighetsgrad och behandlade skadan.

Kohorten till den andra studien bestod av alpina skidåkare som hade licens för Ski Sport Finland under minst en säsong, mellan säsongerna 2009/2010 och 2010/2011. Alla skidåkare som drabbades av en skada som hindrade skidåkning i minst en vecka var med i studien. Efter skadan fick de frivilligt fylla i en enkät

som innehöll 35 frågor relaterade till individ, skidåkning, behandling och skadehändelse.

I den tredje studien analyserades alla patienter som hade drabbats av tibiafraktur. Frakturmorfologi och skademekanismer analyserades i syfte att upptäcka skillnader mellan skidåkare och snowboardåkare.

I den fjärde studien analyserades antal och typ av huvudskador bland skidåkare och snowboardåkare som blev skadade på gator och utanför pistområden.

Skador på övre extremiteterna dominerade hos snowboardåkare, medan knäskador var vanligare hos skidåkare. Genomsnittsåldern var 24 år och skadefrekvensen var 0,98 skadade per 10 000 åk. Bland tävlingsåkare inträffade flest skador i knäleden hos båda manliga och kvinnliga skidåkare, och främre korsbandsskador stod för hälften av dessa knäskador. Antalet underbensfrakturer var anmärkningsvärt stort bland tävlingsåkare. Bland alla skidåkare var spiralfrakturer av tibia den vanligaste typen, medan tibiaplatåfrakturer var näst vanligast, vilket är en ny typ av skada bland skidåkare. Den vanligaste huvudskadan var hjärnskakning, och en fjärdedel av deltagarna drabbades av en allvarlig huvudskada.

Vissa skador var typiska för respektive sport; till skidåkning kan i första hand knäledsdistorsioner kopplas och till snowboard handledsfrakturer. Skadefrekvensen i Finland var lägre än i USA eller i Alperna, men på samma nivå som i Sverige och i Norge. Frekvensen av underbensfraktur var avsevärt mycket högre än det tidigare har rapporterats och antalet tibiaplatåfrakturer var högre än i studier, som har gjorts innan carvingskidor blev vanliga. Huvudskador i urban åkning är lika allvarliga som huvudskador i alpina områden.



Georg Rabbe Wallgren
28.11.1920–3.4.2018

Barnkirurgen, medicinalrådet Georg Rabbe Wallgren avled i Helsingfors den 3 april 2018 i en ålder av 97 år. Han föddes i Helsingfors 1920 och var äldst av fyra syskon. Släkttraditionen var starkt medicinskt färgad. Hans far var kirurgen Georg Wilhelm Wallgren (1890–1968), överläkare på Diakonissanstalten, och hans farbror, patologiprofessorn Ivar Wallgren (1891–1961). Farfar Ivar Alexander Wallgren (1856–1922) hade varit gardets fältskär och stadsläkare i Viborg och farfarsfar professor Georg Wallgren (1814–1889) stadsläkare i Borgå och borgarståndets talman vid 1877 års lantdag. Det var knappast förvånande att också Rabbe och hans båda yngre bröder Carl Gustaf, sedermera radiolog, och Eric Ivar, blivande pediater och kardiolog, valde en läkarkarriär. Då Rabbe själv redan som skolgosse var en skicklig slöjdare och flink med sina händer var det naturligt att han valde kirurgin som sin specialitet. Rabbe tog studenten i Broban 1939, men sedan kom vinterkriget den 30 november 1939, varvid Rabbe som aktiv skyddskårist genast anmälde sig frivilligt till krigstjänst. I fortsättningskriget sårades han svårt i högra armen som dock räddades på fältsjukhuset. Löjtnant Rabbe Wallgren hemförlovades i november 1944 efter exakt fem års krigstjänst och kunde återupptaga sina studier. Han var även aktiv på Nylands Nation bland annat som ordförande för stora utskottet.

Sin allmänkirurgiska utbildning fick Rabbe 1949–1953 vid Kotka Allmänna Sjukhus under docent Fridolf Franzas och sin barnkirurgiska utbildning från 1953 vid Barnklinikens kirurgiska avdelning under docent Matti Sulamaa. För att lära sig mera om hjärtkirurgi sökte Rabbe ett ASLA-stipendium och vistades 1957–1958 i Denver, Colorado där man hade forskat i hypotermi. Återkommen till Finland gjorde Rabbe våren 1958, som den första i Finland, en operation där patienten kylades ned så att man kunde stanna hjärtat, sluta en septumdefekt och sedan återstarta hjärtat, allt utan att den nedkylda hjärnan hann ta skada.

När Helsingfors stads barnkirurgiska verksamhet flyttades till Aurorasjukhuset, där en ny enhet byggdes upp, och både överläkartjänsten och biträdande

överläkartjänsten ledigförklarades söktes de av såväl Rabbe som den något äldre Lars Gripenberg. Rabbe ställdes i första förslagsrummet för överläkartjänsten men i nästa instans blev ordningen omvänd och Gripenberg utnämndes. De två perfekta gentlemännen samarbetade smidigt och lät inte utnämningssrivaliteten störa den verkligt goda anda som skapades kirurgerna emellan på Aurora. Efter Gripenbergs pensionering 1979 blev det Rabbes tur och han var sedan överläkare till sin egen pensionering 1983.

Den raka och snabba kliniska karriären gjorde att Rabbe inte kände behov att av karriärskäl pressa fram en avhandling, men han hade ett vetenskapligt sinne och var öppen för undersökningar närhelst ett undersökningsvärt problem dök upp ("det här är värt att publicera"). För sina unga kolleger var Rabbe ett tryggt stöd; alltid villig att rycka in med råd och dåd där det behövdes.

Rabbe var en flitig deltagare i kongresser och möten och hade ett känsligt finger på pulsen när det gällde att tillgodogöra sig och införa nya tänkesätt och metoder. Han hade också ett medfött tekniskt sinne och ett praktiskt handlag samt såg sammanhang och genvägar som kunde gynna den operativa verksamheten. Det nordiska samarbetet var en hjärtefråga för Rabbe som blev Nordisk Barnkirurgisk Förenings förste generalsekreterare (1964–1980) och därefter president fram till 1986. Föreningen präglades från första början av en varm och familjär nordisk samhörighet, som ytterligare stärktes genom följeslagarnas engagemang och däri hade Rabbe ett starkt stöd i sin glada och extroverta hustru Karin.

Arkiater Arvo Ylppö föreslog en professorstitel för Rabbe, men det var inte möjligt enär han ej hade disputerat. I stället tilldelades Rabbe, med stöd av bland annat Nils Oker-Blom och Ole Wasz-Höckert, år 1984 titeln medicinalråd.

Olof Lindfors
Arbetskamrat 1962–1966 och kirurg

Eric Ivar Wallgren
Bror och pediater

IN MEMORIAM



Lars Mikael Victorzon
14.1.1959–8.9.2018

Vår goda vän och kollega, professor Mikael Victorzon, avled plötsligt och oväntat den 8 september innevarande år under en segeltur på Skiftet i Ålands norra skärgård. Mikael föddes på Åland den 14 januari 1959 som den yngsta av fem barn till Birgit och Lasse Victorzon. När Mikael var tre år gammal flyttade familjen till Helsingfors, men Åland kom att ligga honom nära hjärtat livet ut och många somrar tillbringades seglande med familjen i den åländska arkipelagen.

Mikael utexaminerades som medicine licentiat från Åbo universitet 1988. Samma år gifte han sig med sin kurskamrat Sarita. Efter att ha tjänstgjort som assistentläkare på Bottenhavets kretssjukhus och Vasa centralsjukhus och familjen dessutom hade utökats med tre barn, flyttade familjen till Helsingfors där Mikael från och med 1993 specialiserade sig på IV kirurgiska kliniken. Därpå följande år antogs han som medlem i Finska Läkaresällskapet. Mikael blev specialist i allmänkirurgi 1995 och i gastroenterologisk kirurgi två år senare. Under specialiseringstiden påbörjade han även forskningsarbetet i en tumörmarkörforskningsgrupp på Kirurgiska sjukhuset, i vilken även Monika Carpelan-Holmström och Johan Lundin ingick. Gruppen handledes av Peter Roberts och Caj Haglund. Monika koncentrerade sig på kolorektal cancer, Johan på bukspottkörtelcancer och Mikael på ventrikeltcancer. Mikael okonstlade och glada lynne och hans härliga humor förgyllde forskningsvardagen. Samhörigheten i gruppen var stor och kanske rentav därför disputerade alla tre 1996. Samma år föddes Mikael och Saritas fjärde barn. Efter specialiseringen flyttade familjen tillbaka till Vasa, där Mikael började arbeta som specialistläkare vid Vasa Centralsjukhus. Mikael visade sig vara en driftig forskare och skicklig kirurg, och han avancerade snabbt inom karriären. Från och med 2003

var han biträdande överläkare vid Vasa centralsjukhus, under en mellanperiod åren 2004–2006 avdelningsöverläkare i Seinäjoki, varefter han återvände till Vasa centralsjukhus som dess överläkare i kirurgi. Mikael var erkänd och uppskattad som föreläsare och hans insats i många nationella och internationella forskningsprojekt var betydelsefull. Hans publikationer behandlade cancerkirurgi, laparoskopisk kirurgi och i synnerhet fetmakirurgi. Mikael blev en föregångare inom utvecklingen av fetmakirurgin och han rönt stort erkännande bland kolleger både nationellt och internationellt. Han blev docent i gastroenterologisk kirurgi år 2006 och professor i kirurgi vid Åbo universitet år 2011, med Vasa som ansvarsområde. Som överläkare, docent och professor var han ansvarig för den bland yngre kolleger så populära specialistläkarutbildningen i Vasa. Mikael var även verksam i flera läkarföreningars styrelser, däribland Kirurgiföreningen i Finland, Finlands Gastrokirurger, Lihavuus- ja metaboliakirurgian yhdistys samt som vice ordförande och sedermera ordförande i Vasa Läkarförening. Mikael idkade även privatläkarverksamhet på Mehiläinen i Vasa och Seinäjoki och Laser Tilkka i Helsingfors via sitt bolag Oy Victor Doctorzon Ab.

Mikael levde ett intensivt och lyckligt liv. Snabbt och målmedvetet förverkligade han sina idéer och planer, men kunde även vara ödmjukt lyssnande. Förutom av hustrun Sarita och barnen Mereca, Mats, Janica och Viveca, de fyra barnbarnen samt övrig släkt och vänner sörjs Mikael av många kolleger samt av ett stort antal patienter.

Monika Carpelan-Holmström
Caj Haglund
Johan Lundin
Peter Roberts

ORDFÖRANDENS GÄST



Reumatologen och medicinhistorikern Ido Leden höll ett föredrag under rubriken "Gravfynd från stenålder och medeltid ger krydda åt nutida debatt om sjukdomars etiologi" på Finska Läkarsällskapets möte den 14 december 2017 som ordförande Tom Petterssons gäst. Det intressanta föredraget har publicerats i Reuma Bulletin nr 125, 3/2018: http://svenskeumatologi.se/wp-content/uploads/2018/06/rb_3_18_ua.pdf.



Man från Egypten med s.k. bamburygg. Han levde under den 3dje dynastin (2980–2900 f Kr).



Visbymannen. Förbeningarna leder till blockbildning av ryggrad, revben och bäckenskovlar.