

Finska Läkaresällskapet

Handlingar

Årgång 160 Nr 1, 2000

Tema: Astma

Specialredaktör Brita Stenius-Aarniala

Innehåll

Per-Henrik Groop: Svagheter i vår hälso- och sjukvård	3
Brita Stenius-Aarniala: Astma blir allt vanligare men behandlingen allt bättre	4
Risto Pelkonen: Den medicinska horisonten <i>Arkiaterns tal vid invigningsfesten i Mejlans</i>	6
Carl G. Gahmberg: Invigning i Mejlans den 6 april 2000 <i>Finska Läkaresällskapets ordförandes hälsning</i>	10
Teri Haahtela, Tuula Metso och Paula Ryttilä: Sputumprov som test av astmatisk inflammation	12
Anssi R. A. Sovijärvi: Kväveoxid i utandningsluften vid astmatisk inflammation	17
Jouni Hedman: Endogen astma, en gåtfull sjukdom	20
Erkka Valovirta: Hjälper hyposensibilisering vid allergi och astma?	23
Jussi Männistö: Leukotrienantagonister vid behandling av astma	29
Timo Klaukka: Effektiv läkemedelsbehandling vid astma – vilket är priset	32
Christer Janson: Akut astma	37
Jaakko Herrala: Är behandling av astma skadligt?	41
Brita Stenius-Aarniala: Astmapatienter med andra sjukdomar – farmakologiska problem	47
Årsberättelse, bibliotekariens rapport och skatt- mästarens berättelse 1999	51
Peter Wahlberg och Leif Andersson hedersmedlemmar	54
In memoriam Birgitta Knape, Olof Alfthan och Anders Langenskiöld	55
Jörgen Lundälv: Trafikskadades upplevelser av omhändertagande och rehabilitering i Finland	58



Redaktion

Huvudredaktör
Per-Henrik Groop
Medicinska kliniken
Helsingfors universitetscentralsjukhus
Kaserngatan 11-13
00130 Helsingfors
Tel. 09-471 882 03, fax 09-471 884 00
E-post ph.groop@pp.fimnet.fi

Redaktörer
Hans Blomberg, Johan Lundin och
Hans Falck

Redaktionssekreterare
Svante Stenman
Näldammsvägen 10 B 9
00920 Helsingfors
Tel. 09-349 26 13, fax 09-565 39 48
E-post Svante.Stenman@ff.fimnet.fi

Språkgranskare
Marianne Saanila
Tel. 09-135 19 28

Finska Läkaresällskapet

Kanslist
Gerd Haglund
Adress
PB 82
00251 Helsingfors
Besöksadress
Johannesbergsvägen 8, Mejlans
Tel. 09-477 680 90, fax 09-436 20 55
E-post fls@fls.fi
Hemsida: www.kulturfonden.fi/fls

Finska Läkaresällskapet Handlingar

ISSN 0015-2501
Utges av Finska Läkaresällskapet
Oy Nord Print Ab, Helsingfors 2000

Finska Läkaresällskapets styrelse och funktionärer 2000

Styrelse: Ordförande Carl G. Gahmberg, viceordförande Brita Stenius-Aarniala, sekreterare Marianne Gripenberg, skattmästare Johan Edgren

Ledamöter: Tora Jansson, Nina Linder, Johan Lundin, Tom Pettersson

Klubbmästare: Johan Lundin

Bibliotekarie: Fredrika Pekonen

Finska Läkaresällskapets Handlingar: Huvudredaktör Per-Henrik Groop, redaktörer Hans Blomberg, Hans Falck, Johan Lundin, redaktionssekreterare Svante Stenman

Pris- och stipendienämnden: Ordförande Krister Höckerstedt (suppleant Brita Stenius-Aarniala), Karl Åkerman (suppleant Ulf-Håkan Stenman), Tom Pettersson (suppleant Ewert Linder)

Programkommittén: Sällskapets ordförande och sekreterare, Nina Linder, Micaela Hernberg, Taisto Sarkola, Minna Kylmäla, Paul Grönroos

Revisorer: Folke Tegengren, CGR (suppleant Rabbe Nevalainen, CGR), Kaj Tallroth (suppleant Björn Eklund)

Styrelsen för fastighetsbolaget Johannesbergsvägen 8: Anders Albäck, Johan Edgren, Thorax disponent

Representanter i ledningsgruppen för Läkardagarna: Tom Pettersson, Brita Stenius-Aarniala

Representant i direktionen för Centralbiblioteket för hälsovetenskaper: Fredrika Pekonen

Representant i Vetenskapliga samfundens delegation: Leif Andersson

Representant i Delegationen för den svenskspråkiga litteraturens främjande: Svante Stenman

Representant i A-klinikstiftelsen: Georg Borgström

Representant i Matti Äyräpää-priskommittén: Carl G. Gahmberg

Representant i Konrad ReijoWaara-priskommittén: Björn-Olof Ehrnström

Representant i Medicinska understödsföreningen Liv och hälsa: Henrik Riska



Pärmbilden: Nummela sanatorium

Detta nummer handlar om den i dag viktigaste lungsjukdomen astma. För ett sekel sedan var lungtuberkulosen den ojämförligt viktigaste sjukdomen över huvud taget.

Finska Läkaresällskapet insåg till fullo betydelsen av att "I Finland dör varje timme året runt en människa i tuberkulos", som slagordet i kampen mot denna folksjukdom löd. Sällskapet beslöt vid sitt möte den 19 september 1889 att "verka för inrättandet av ett slutet sommar- och vintersanatorium för lungsjuktiga, beräknat för ett större antal patienter". Man ansåg att Nummela kronopark i Nurmijärvi var det lämpligaste stället för ett helt nytt sjukhus medan generalguvernör Bobrikov däremot anvisade någon kasern som blivit nedlagd när den finska militären upplöstes. År 1901 biföll senaten dock ansökan om få att bygga ett nytt sjukhus och 21.11.1903

kunde sanatoriet som hade ritats av Magnus Schjerfbeck öppnas. Det låg på södra stranden av den glasklara, avloppslösa sjön Sääksjärvi i Rökkä by i Nurmijärvi.

Sjukhuset ägdes av AB Nummela Sanatorium, vars aktieteckning sköttes av Finska Läkaresällskapets tuberkuloskommitté. Eldsjälen bakom sanatoriets tillkomst, liksom inom hela tuberkulosarbetet i Finland, var Richard Sievers (1852–1931, arkitekt 1928). Axel v. Bonsdorff (1869–1945, professors titel 1928) blev sjukhusets första överläkare och skrev en historik över det första årtiondet: *Nummela Sanatorium 1903–1913*.

Samma år som Finska Läkaresällskapet invigde Nummela Sanatorium, invigdes i Punkaharju Takaharju sanatorium uppfört av Duodecim. Dessa var de första inhemska sanatorierna i vårt land. Tidigare byggda sanatorier var avsedda främst för ryska patienter.

Sanatoriets sista överläkare, 1948–1958 var Nils Riska (1910–1988, professors titel 1963) under vars ledning sjukhuset utvecklades till landets främsta på området. När kampen mot tuberkulosen blivit framgångsrik, lades Nummela sanatorium ned 31.5.1958. Verksamheten och den mycket kompetenta läkarkåren flyttade till Mjölby sanatorium i Karis. Nummela sanatoriums arkiv och ritningar har räddats för eftervärlden av Nils och Henrik Riska.

Sjukhusfastigheten köptes av Helsingfors stad som där hade ett B-sinnessjukhus, Rökkä sjukhus, och senare ett långvårdssjukhus. Detta nedlades 30.3.1996 och fastigheten är nu till salu.

Vem har bilder från IV Medicinska kliniken?

För en historik över IV Medicinska kliniken 1947–1994 efterlyses foton som illustrerar livet på och kring Kliniken.

Ber kollegerna ha vänligheten att se efter i sina arkiv om Ni har foton från denna tid. Tiden på Maria sjukhus är särskilt bristfälligt representerad; från Unionsgatan har jag några interiörer. Alla bidrag mottas med tacksamhet.

Vore tacksam över att få låna sådana foton; jag låter kopiera dem jag behöver och returnerar sedan bilderna.

Med bästa hälsningar,

Peter Wahlberg

Åsvägen 14-B

22100 Mariehamn

Tel. 018-227 70, fax 018-237 69)

Svagheter i vår hälso- och sjukvård

Mitt i det skandinaviska midsommarfirandet publicerade WHO den av medierna stort uppmärksammade rapporten om funktionsdugligheten hos medlemsländernas hälso- och sjukvårdssystem. För många var det säkert överraskande att Finland fick nöja sig med bara en trettioförsta plats på en lista, som toppades av länder som Frankrike och Italien. Men enligt WHO är det inte bara Finland, som får stå i skamvrån utan våra nordiska grannar klarade sig inte heller mycket bättre. Av de nordiska länderna låg Norge bäst till som nummer 11, följt av Island som nummer 15, Sverige som nummer 23 och Danmark som nummer 34. Övriga länder att notera är Japan (10), England (18), USA (37), Ryssland (130) och Kina (144).

Den aktuella rapporten granskade situationen i medlemsländerna utgående från tre olika kriterier, nämligen det allmänna hälsotillståndet i landet, medborgarnas möjligheter att välja vårdtyp och att påverka hälsovårdssystemet och dess finansiering. När det gäller tillgången till vård, utbudet av vårdtjänster och vårdkvaliteten klarade vi oss bra.

Skillnaderna i hälsotillstånd mellan landets olika socialgrupper är dock stora. Dessutom är skillnaderna i dödlighet mellan män och kvinnor bland de största i den industrialiserade världen. Jämfört med övriga västländer är dödligheten bland unga män iögonfallande stor, vilket beror på att många finländska män drunknar, omkommer i trafiken och i arbetsolyckor eller begår självmord.

En svaghet i vårt system är att finländarna betalar mer för vården ur egen ficka än i EU-länderna i genomsnitt. Det innebär att personer med låga inkomster spenderar en stor del av sina tillgängliga resurser på vård. En annan olägenhet är att möjligheterna att påverka vårdssystemet är små. Vår hälsovård är mer decentraliserad än i något annat utvecklat land, och den enskilda patienten har i praktiken mycket små möjligheter att välja var eller hos vem hon söker vård eller att inverka på hur hälsovården fungerar. Sådana faktorer väger tungt i WHO:s utredning.

I rapporten introduceras ett nytt begrepp, dvs. den förväntade livstiden som frisk i olika åldersgrupper. Det förväntade värdet används som en indikator på befolkningens hälsotillstånd och korrelerar till hälsovårdens prestationsförmåga enligt antagandet att ett fungerande system även befrämjar god hälsa. Hälso- och sjukvårdens förmåga att producera hälsa beräknas som en kvot mellan förväntan och gjorda satsningar. Finland placerar sig på tjugonde plats beträffande förväntansvärdet vid födseln för ett friskt liv, men när detta relateras till de ekonomiska resurser som Finland satsar på hälso- och sjukvården faller vi ner till plats 44. Detta innebär att WHO anser att vår hälso- och sjukvård såsom den nu är organiserad har en bristande förmåga att bevara hälsan hos finländare som föds friska.

Omedelbart efter det att rapporten offentliggjordes framhövdes de problem, som uppstår vid jämförelser av detta slag. Framförallt kri-

tiserades datainsamlingen och mätmetoderna. De statistiska uppgifter, som insamlats i olika länder och sedan använts som källmaterial är inte med säkerhet exakta och därtill kommer att läget i berörda länder bedömts av experter i de fall dokumentation inte funnits tillgänglig. Det kan därför ifrågasättas huruvida de variabler, som undersökts övergripande och med korrekta prioriteringar mäter hälsovårdssystemens prestationsförmåga och om denna verkligen kan komprimeras till ett enda jämförelseindex. Även om varje försök att bedöma och indexera hälsoläget och resursanvändningen i 191 mycket olika länder onekligen blir artificiell, skall vi inte bortse från att utredningen gjorts av ett stort antal experter med

kunskap om läget i de berörda länderna samt om hälso- och sjukvårdsstatistik. WHO rapporten är otvivelaktigt den bästa som står till buds vad beträffar globala jämförelser.

Trots att rapporten på många punkter kan kritiseras, kan det inte förnekas att den pekar på svagheter i systemen, och det är ett budskap vi bör ta på allvar. Det finns nog fog för Finlands överraskande låga placering och egentligen borde vi vara tacksamma att rapporten kanske har hittat våra svagheter. Vår hälso- och sjukvård är inte illa organiserad, men den kan och bör förbättras.

Per-Henrik Groop
ph.groop@pp.fimnet.fi

Astmapatienten med andra sjukdomar – farmakologiska problem

Brita Stenius-Aarniala

Astmapatienten har ofta samtidigt också andra sjukdomar, som kan fordra farmakologisk behandling. Denna kan förorsaka problem då vissa läkemedel inte passar för astmatiker, eller då det förekommer oönskade interaktioner mellan olika läkemedel. I översikten nedan har tonvikten lagts på klinisk praxis.

En patient med hyperreaktiva luftrör och pågående behandling med kanske flera olika läkemedel ställer den behandlande läkaren inför flera frågor, som kan vara svåra att finna svar på i en hast. För att åtminstone delvis råda bot på detta har jag sammanställt nedanstående artikel. Som bas för den har jag mestadels använt mig av rapporter och fallbeskrivningar i de senaste årens medicinska litteratur, men i vissa fall refererar jag endast till Pharmaca Fennica, där även uppgifter från läkemedelsindustrins interna arkiv noteras. Om inga referenser är givna grundar sig mina påståenden på egen klinisk erfarenhet.

Astma och kardiovaskulära problem

För behandling av astmatikernas kardiovaskulära problem passar kalciumblockerare bäst. Angiotensin-II-antagonister av typen losartan har visat sig ge mindre hosta än ACE-hämmare [1] och verkar kliniskt lämpa sig för astmatiker. I en prospektiv studie där patienterna på förhand var ställda på regelbunden och tillräcklig astmabehandling gav ACE-blockerare inte biverkningar [2]. Å andra sidan har tusentals fall av hosta och kraftigare astmasymtom, relaterade till be-

handling med ACE-hämmare, anmälts till biverkningsregistren i Sverige och WHO [3].

Behandling med betablockerare bör helst undvikas. En astmatiker kan visserligen tåla en selektiv betablockerare (t. ex. bisoprolol eller betaxolol) när astman är i balans, men vid förändringar i betareceptorbalansen och hyperreaktiviteten, t.ex. vid en akut luftvägsinfektion, kan betablockeraren ändå accentuera astmasymtomen [4, 5]. Om man blir tvungen att använda betablockerare måste astmamedicineringen i allmänhet intensifieras och patientens tillstånd följas mycket noga med täta kontroller och peak flow-mätning. Celiprolol, esmolol och karvedilol verkar vara vältolererade [6, 7].

Adenosin hör till de aktiva mediatorerna vid astmans patogenes och kan förorsaka bronkospasm i terapeutiska doser [8].

FÖRFATTAREN

Brita Stenius-Aarniala är professor i lungsjukdomar vid Helsingfors Universitet och biträdande överläkare vid Kliniken för lungsjukdomar vid Helsingfors universitetscentralsjukhus.

Astma och glaukom

Lokalt använda betablockerare eller kolinerg mediciner kan förvärra astma. Man har till och med beskrivit dödsfall i astma i samband med användning av timolol [9]. Betaxolol är också i detta fall den tryggaste betablockeraren, men behandling med betablockerare och kolinergera preparat skall helst undvikas. Enligt en svensk undersökning verkar däremot behandling med med latanoprost, en prostaglandinanalogue, att vara risk för astmatiker med glaukom [10].

Stora doser orala eller inhalede glukokortikoider samt lokala nässteroider kan förvärra okulär hypertension [11].

Astma och diabetes

Ibland blir man tvungen att sköta astma med systemsteroider under en period av förvärrad sjukdom. Detta medför vanligen att sockerbalansen försämras, och diabetesbehandlingen därför måste intensifieras. En astmatiker med diabetes skall inte ta steroidkurer på egen hand om inte en speciell kur och dess inverkan på sockersjukan är noggrant utprövad sedan tidigare. I allmänhet brukar man dosera systemsteroiderna som en engångsdos på morgonen. Då patienten har diabetes kan det vara skäl att fördela steroiddoserna med tolv timmars mellanrum så, att kvälsdosen utgör ungefär en tredjedel av morgondosen. På detta sätt uppnås en bättre diabeteskontroll. Om systemsteroidbehandling måste ske regelbundet, är det för diabetiker bättre att ge samma dos varje dag än att försöka genomföra intermitterande behandling, t.ex. varannandagsdosering. Inhalationssteroider ger lätt biverkningar i form av svampinfektioner i munhåla och svalg, och dessa kan accentueras vid diabetes. En noggrann sköljning av munhålan och svalget är viktig, och det kan vara skäl att pröva en metod som en av mina patienter rekommenderade: Ta först inhalationsmedicinen, skölj och gurgla därefter gärna i duschen, drick ett glas apelsinsaft och ät därefter. Borsta till sist ytterligare tänderna normalt. Det är också klokt att ge en diabetiker med astma recept på en fungicid att använda lokalt vid behov.

Astmatiker med smärtor och värk

Tio procent av alla astmatiker lider av s.k. värkmedelskänslighet. Detta innebär att icke-steroida antiinflammatoriska smärtstillande

Tabell 1. Olämpliga preparat vid NSAID-känslighet

Acetylsalicylsyra	Diflunisal
Diklofenak	Meloxicam
Fenylbutazon	Metamizol
Ibuprofen	Mefenamisyra
Indometacin	Nimesulid
Ketoprofen	Nabumeton
Naproxen	Tiaprofensyra
Piroxicam	Tenoxicam
Tolfenamisyra	Ketorolac
Sulindak	

OBS ! Kontrollera texten i Pharmaca Fennica om den planerade behandlingen omfattar ett preparat som inte nämns i ovanstående lista!

medel (NSAID) kan ge svåra t.o.m. livshotande astmaanfall. Det är inte fråga om en allergi i vanlig bemärkelse, då man inte har kunnat påvisa några säkra antigen-antikroppsmechanismer. Troligen kan känsligheten förklaras med att nämnda medel hos vissa astmatiker kan framkalla en överproduktion av bronkospasmogena metaboliter av arakidonsyra. NSAID-känsligheten är förvärrad och hör vanligen ihop med den dogen astma (se Jouni Hedmans artikel i detta nummer). En noggrann anamnes är oftast tillräcklig för att klargöra överkänsligheten. Man bör nämna några vanliga värkmedel vid namn (Aspirin, Disperin, Burana, Litalgin etc.) och fråga om patienten har tyckt sig få astmasymtom av dessa. Vanligen är anamnesen mycket tydlig, men vissa patienter använder aldrig värkmedel, och bland dessa kan det teoretiskt finnas sådana astmatiker som skulle få astmasymtom om de gjorde det. Det gäller att använda sunt förnuft när anamnesen är oklar och vid behov konsultera specialklinik.

NSAID-känslighet kan behandlas enligt hyposensibiliseringsprincipen: man ger patienten mycket små doser av t.ex. acetylsalicylsyra och ökar efter hand. Detta måste göras på specialklinik, och man får bereda sig på att behandla ökade astmasymtom. Behandlingen är verksam endast om patienten sedan för all framtid tar ett NSAID-preparat dagligen. Emellertid har man nästan aldrig behov av en så drastisk behandling, det finns tillräckliga alternativ för behandling av även en NSAID-känslig patients smärttillstånd (Tabell 2).

En NSAID-känslig astmatiker bör alltid ha med sig information om sin belägenhet, så att inte misstag sker vid behandling av något till-

Tabell 2. *Lämpliga preparat vid NSAID-känslighet.*

Paracetamol
Petidin (bör undvikas om astman inte är i balans)
Oxikodon
Dextropropoxifen
Spasmolytika och antikolinergika, såsom atropinderivat
Ergotamin
5-HT₁-receptorantagonister
Centrala muskelrelaxantia

OBS! Kontrollera alltid sammansättningen av kombinationspreparat!

stånd där astman inte i första hand är problemet, t.ex. akuta gynekologiska situationer eller gallstensanfall.

De flesta astmatiker tål NSAID-gruppens läkemedel. Regelbunden behandling med dessa medför inte ökad risk för att känslighet ska uppstå, och en patient som utan besvär då och då tar ett värkpiller kan fortsätta med detta utan risk. De relativt nya migränmedicinerna, 5-HT₁-receptorantagonisterna, är vältolererade vid astma [12].

Astma och epilepsi

Teofyllin kan utlösa kramper och är därför inte lämpligt för epilepsipatienter.

Astmatiker med depression eller psykos

I allmänhet är depressionsmediciner väl tolererade och försämrar inte astma. Före ordineringsen av depressionsmedicin bör man emellertid förvissa sig om att depressionen inte är en följd av astmasymtom. Dålig astmabalans med därtill hörande sömndeprivation och nedsatt allmän livskvalitet kan ge svår depression, som bäst sköts genom intensifierad behandling av astman. Vissa av de nya depressions- och psykosmedicinerna kan accentuera biverkningarna av sympatomimetika. Teofyllinbehandling bör utsättas dagen före behandling med elchock, på grund av teofyllinets konvulsiva egenskaper.

Systemsteroider kan som känt förorsaka eller accentuera psykos och depressioner och bör användas med stor försiktighet om patienten har dylika symtom i anamnesen.

Astma och kronisk snuva

De flesta astmatiker har besvär med säsongbetonad eller kronisk snuva. Ofta behandlas dessa med lokala farmaka i näsan och innebär då vanligen inga problem (se under rubriken Glaukom och astma). Snuva av allergisk typ behandlas ibland med antihistamin eller med en kombination av antihistamin och vasokonstriktor. Vasokonstriktorkomponenten glöms ofta bort, och kombinationspreparaten uppfattas som vanliga antihistaminer. En peroral vasokonstriktor kan emellertid accentuera biverkningarna hos teofyllin och sympatomimetika, dvs. tremor, rytmstörningar och retlighet.

Operativa ingrepp

Astmatiker borde alltid ha med sig uppgifter om eventuella värkmedels- och bedövningsmedelskänslighet samt om kortikosteroidbehandling.

Före ett elektivt kirurgiskt ingrepp bör astman evalueras extra noga. Det är ofta skäl att intensifiera astmabehandlingen och fortsätta den under konvalescenstiden. En patient med labil astma kan tas in någon dag på lungavdelning för observation och genomgång av behandlingen strax före ett större kirurgiskt ingrepp. På operationsdagen kan astmamedicinerna i allmänhet användas normalt. Strax före själva ingreppet ges eventuellt en extra dos bronkdilaterande medel. Kodein och morfin är histaminfrisättande och bör undvikas [13], liksom betablockerare och kolinergera preparat.

Andra problem

Allergi mot läkemedel, t.ex. mot antibiotika och bedövningsmedel, är något vanligare hos astmatiker än hos befolkningen i övrigt. I allmänhet är det lätt att hitta ett lämpligt antibiotikum i stället för det patienten är allergisk mot. Överkänslighet mot lokalbedövningspreparat kan utgöra ett besvärligt problem och begränsar planeringen av kirurgiska ingrepp. I osäkra fall kan det vara skäl att remittera patienten till specialklinik för testning och utredning av lämpliga alternativ.

Vid behandling av Ménières sjukdom använder man betahistin. Detta stimulerar främst histaminreceptorer av typ H₃ men även H₁-receptorerna reagerar i viss mån. Betahistin bör undvikas vid astma [8].

Osteoporos är ett vanligt problem som accentueras av både lokalt och systemiskt använda glukokortikosteroider. Bisfosfonater, som är effektiva vid behandling av osteoporos, tolereras ofta väl av astmatiker [14] men kan förvärra astmasymtomen hos vissa patienter. Försämringen inträffar enligt min personliga erfarenhet gradvis under den första veckan av behandlingen, men också akuta astmaanfall har beskrivits hos patienter med samtidig värkmedelskänslighet [15]. Mekanismerna vid detta är oklara.

Astmapatienterna följer som alla andra ofta med modeströmningar och vill pröva alternativ medicin och naturmedel. Atopiska patienter med pollenallergier bör emellertid vara medvetna om att naturmedel och naturkosmetik kan innehålla allergen såsom kamomilleextrakt, pollen, honung, äggprotein och mandelolja.

Patienten bör uppmuntras att läsa varudeklarationen noga och framför allt inte använda naturpreparat utan att rådfråga läkare eller Astma- och Allergiförbundets eller Lungskadeförbundets rådgivande telefon.

Brita Stenius-Aarniala
Kliniken för lungsjukdomar
Helsingfors universitetscentralsjukhus
PB 340
00290 HUS

Referenser

1. Gavras I, Gavras H. Safety and tolerability of eprosartan. *Pharmacotherapy* 1999;19:102S-107S.
2. Riska H, Stenius-Aarniala B, Sovijärvi A. Comparison of the effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor and a calcium channel blocker on blood pressure and respiratory function in patients with hypertension and asthma. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10 (suppl. 10):S79-S81
3. Lunde H, Hedner T, Samuelsson O, Lötvalld J, Andrén L, Lindholm L, Wiholm B-E. Dyspnoea, asthma, and bronchospasm in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *BMJ* 1994;308:18-21.
4. Hunt LW. Safety considerations in treating concomitant diseases in patients with asthma. *Drug Safety* 1998;18:357-68.
5. Palva E. Nya betablockare i biverkningsregistret. *TABU* 1995;5:22.
6. Zitnik RJ. Drug-induced lung disease: Cardiovascular agents. *J Resp Dis* 1996;17:293-6.
7. Pujet JC, Dubreuil C, Fleury B, Provendier O, Abella ML. Effects of celiprolol, a cardioselective beta-blocker, on respiratory function in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1992;5:196-200.
8. Pharmacia Fennica 2000. V: Lääketietokeskus, West Point; 1999.
9. Salminen L: Paikallisten silmälääkkeiden imeytyminen ja systeemivaikutukset. *TABU* 1995;5:6-8.
10. Hedner J, Everts B, Ström Möller C : Latanoprost and respiratory function in asthmatic patients. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1305-9.
11. Garbe E, LeLorier J, Boivin J-F, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *JAMA* 1997;277:722-27.
12. Lloyd DK, Pilgrim AJ. The safety of sumatriptan in asthmatic migraineurs. *Cephalalgia* 1993;13:201-4.
13. Popa V. Codeine-induced bronchoconstriction and putative bronchial opiate receptors in asthmatic subjects. *Pulm Pharmacol* 1994;7:333-41.
14. Gallacher SJ, Anderson K, Banham SW, Boyle IT. Bisphosphonate-induced bronchoconstriction in aspirin-sensitive asthma. *Lancet* 1994;343:92
15. Rolla G, Bucca C, Brussino L. Bisphosphonate-induced bronchoconstriction in aspirin-sensitive asthma. *Lancet* 1994;343:426-7.

Den medicinska horisonten

Arkiater Risto Pelkonen

Förändringars exponentiella natur är kännetecknande för denna tid. Detta gäller nästan vilken företeelse som helst; befolkningens tillväxt och det ökande antalet åldringar men även teknikens framsteg och den ökade mängden information. Emedan visdom och förståelse inte tycks växa i samma exponentiella takt, ter sig vår framtid hotande och skrämmande. Hur skall man då inträda i det begynnande årtusendet; vågar vi se framtiden i ögonen och fråga efter öppna futurer eller går vi baklänges utan horisonter och idéer? Så här frågar Stephen Toulmin i sin bok Kosmopolis. I terrängen mellan nostalgi och utopier är människan ambivalent i sitt förhållande till nuet och framtiden.

Läkekonstens framtid är beroende av vilka sjukdomar människor drabbas av, hur vetenskapen och teknologin utvecklas, hur hälsovården finansieras och vem som fattar beslut här hos oss. Är det de ultraliberala som litar på konkurrens och individualistiska principer eller är det de idealister som tror på solidaritet och gemensamt ansvar. Vilka är folkets förväntningar och krav, och vilka värderingar råder här i Finland och globalt?

Sjukdomar uppkommer till följd av interaktion mellan genetiska faktorer och miljöeffekter men även av de många val som människan gör under sitt långa liv. Arvsmassan förändras inte inom de närmaste årtiondena, inte under den beständigt framskridande evolutionen och inte heller på grund av människans egna åtgärder. Det finns prognoser om att genetisk selektion och genmanipulering i slutet av detta årtusende leder till att människosläktet består av två olika sinsemel-

lan inkompatibla subpopulationer den naturliga och en artefakt, en genetisk elitgrupp. Dessa prognoser är intressanta tankelekar och reflektioner men kommer knappast att förverkligas. Desto mer förändras människans uppväxt- och livsmiljö: den fysikaliska, den organiska, den socioekonomiska och den andliga. Förändringen är så snabb, att det framträder många olika psykiska anpassnings-svårigheter. Med dem följer nya syndrom såsom cybermani eller internetberoende, personlighetsklyvning – en ny typ av schizofreni – orsakad av virtuell teknik, där påtaglig och virtuell verklighet blandas med varandra. Ytterligare uppstår natur-, naturlighets- och tystnadsfobi. Många av de genetiska faktorer, som i forna tider innebar en överlevnadsfördel, har i nya förhållanden blivit en börda för människan: pandemin av diabetes av vuxentyp, orörlighetens skötesynd, är ett bra exempel på detta.

Hurdan kan man då föreställa sig den demografiska, kulturella, ekonomiska och sociala miljö där kommande generationer skall leva? När folk lever längre än nu och nativiteten sjunker, finns det allt färre i arbetsför ålder som kan ta hand om åldringarna. Efter ungefär tjugo år kommer den här relationen hos oss att vara en av de lägsta i EU. Folk

Denna artikel baserar sig på arkiater Risto Pelkonens tal vid invigningen av Finska Läkarsällskapets och Thorax nybyggnad i Mejlans den 6 april 2000.

är bättre utbildade än förr, rör sig mindre, väger mera men är lika långa. Största delen av befolkningen bor i tillväxtområden, arbete och inkomster fördelar sig på ojämlika grupper. Detta betyder att de redan nu stora regionala och socioekonomiska skillnaderna i sjukligheten ytterligare kommer att skärpas.

Finland är inte någon sluten krets utan en del av den nya europeiska förbundsstaten, av dess värdgemenskap och en del av den internationella ekonomin. Därför beror hälso- och sjukvårdens inriktning inte enbart på vilka beslut som fattas här. Därav följer att alla vindar som blåser i vårt eget samhälle, i Europa och ute i världen kommer att ruska om den finländska hälso- och sjukvården.

På sin mottagning kommer den blivande läkaren liksom nu att för det mesta möta vanliga finländare, lindströmmar och sundbergar. Men de är annorlunda än dagens patienter, bättre utbildade, mera krävande än nu, alltmer medvetna om sina egna sjukdomar, samt insatta i olika undersöknings- och behandlingsmetoder. I denna stora grupp utkristalliseras särskilda delgrupper, vilka kommer att bli en väsentlig del av läkarens vardagsjobb. Där finns osäkra unga som söker sin identitet, där finns den nya smalt utbildade med krav på särbehandling men lätt sårbara elektronikgenerationen som lever i livets huvudström, men där känner man också igen förlorarna som kommit på sidan om. Även invandrare med sina exotiska sjukdomar och outsidersyndrom finns där. Majoriteten kommer dock att utgöras av äldre med många samtidiga kroniska sjukdomar. Jag kan dessutom föreställa mig att läkaren allt oftare konfronteras med problem som hamnar utanför eller i utkanten av biomedicinens traditionella sfär.

Vilken betydelse har då vetenskapen och tekniken för att främja ett gott liv och hälsa samt för sjukvården? Det har hävdats att dagens medicin genomgår sin tredje revolution. Den första var naturvetenskapernas revolution under förra århundradet, den andra var den tekniska revolutionen. Som ett resultat av den kom antibiotika och psykofarmaka, hormoner och hormonell prevention, och i går kom transplantations-, reservdels- och bypasskirurgi. Tekniska metoder har börjat dominera diagnostiken, och så småningom hamnar händernas konst på sidan om. Den kostandsmedvetna evidensbaserade medicinen har kallats medicinens tredje kulturrevolution. Och hur är det med den fjärde, vem skall genomföra den? Kunde det vara den holistiska och humanistiska medi-

cinens kontrarevolution mot den tekniska hege-monin? Inte omöjligt eftersom det finns tendenser i den riktningen, men kanske ändå inte. Eller kunde revolutionen bli regressiv – en antivetenskaplig återgång till mystik och medicinsk tro? Knappast – även om det finns vissa tecken på det. Stoff till den fjärde revolutionen finns redan. Det finns de som menar att det blir molekylbiologins och molekylgenetikens revolution, medan andra talar om instrumentalism eller om en period där medel är viktigare än värderingar.

Den här våren kommer alla tre miljarder bokstäver i människans genom att vara kartlagda. Förhoppningarna är höga eftersom man så småningom kommer att lära sig hur cellerna fungerar, hur de kommunicerar sinsemellan och förstå protein–proteininteraktion och växelverkan mellan gener och miljöfaktorer.

Den genetiska polymorfismens betydelse vid uppkomsten av vanliga sjukdomar undersöks inte längre bland människor eller med epidemiologiska metoder utan i en levande surrogatmänniska, MINIME, Miniature Manlike Entity, som har skapats av stamcellodling och innehåller alla andra mänskliga element utom medvetande och medvetenhet. Medvetande- och känslofunktioner har avlägsnats ur MINIME genom manipulation av homeoboxgener, sin energi får den via fotosyntes och sitt snabba åldrande genom progeriagener. Så här presenterades MINIME av Joshua Vogelstein i Science för några månader sedan, kanske en önskedröm för många forskare men en mardröm för varje humanist.

Bioteknikens framryckning syns överallt, såväl i diagnostik som i behandling. Vanliga sjukdomar splittras upp på många olika sjukdomar som ser lika ut men som uppstår och behandlas på olika sätt. Diagnostiska DNA-chips används för att identifiera individuella särdrag i sjukdomar och omsättningen av läkemedel. Med hjälp av dem görs också individuella riskprofiler upp utifrån ärftliga faktorer. Då man till detta informationspaket lägger till också andra personliga egenskaper som beskriver människans beteende, uppstår ett individuellt dataprogram som tillåter var och en att på förhand följa sitt kommande öde. Då lever människan tre liv samtidigt, sitt nuvarande, sitt kommande och sitt önskade. Skrämmande, anser en del medan andra i programmet ser stora möjligheter för profylaktiska åtgärder.

Särskilt stora förväntningar riktas på genteknikens möjligheter i fertilitetsmedicin och reserv-

delsteknik. Genom odling av stamceller och xeno-transplantationer kan man ersätta skadade organ. Genom att flytta gener och byta ut dem behandlar man somatiska sjukdomar och försöker att påverka ofödda individers gener i önskad riktning: till en början repareras genfel, senare ändras kanske också mänskliga egenskaper. Med hjälp av psykofarmaka byter man sinnesstämning enligt önskan.

De tekniska möjligheterna förefaller alltså så gott som obegränsade, och alla upptäckter kommer säkert att prövas. Därför frågar vi oss var det finns gränser som inte skall överskridas, eller om det överhuvudtaget finns sådana gränser, och om de finns, vem definierar dem i så fall? Något entydigt svar på dessa frågor finns inte, men gränserna måste prövas eftersom vi i något skede säkert stöter på dem. Någon drar gränserna på ekonomiska grunder, andra på moraliska, och för en del kommer den sociala jämlikheten i första hand.

Problemen med den nya medicinska tekniken är både ekonomiska och moraliska. Det finns en risk för att endast den rika delen av befolkningen har råd att utnyttja den allt dyrare tekniken. Om produktutvecklingen främst inriktas på att tillfredsställa de individuella behoven hos den rikaste delen av världens befolkning kommer världens stora hälsoproblem att förbli olösta. Hälsa- och sjukvårdens största problem kommer överallt att vara hur det alltjämt växande behovet kan fördelas på ett rättvist sätt och hur tillräcklig vård för alla i hela världen kan tryggas.

Det finns också andra bekymmer. Hur kommer tekniken på sikt att förändra människobilden? Blir människan ett redskap som vid behov kan repareras eller förbättras för att nå något särskilt mål? Då är livet inte längre som sådant värdefullt, något man kan glädjas över bara för att man finns till. Jag kan föreställa mig att toleransen gentemot olikheter och brister samt mot sorger och motgångar minskar – oavsett om de är synliga eller dolda. Därför frågar man sig hur det i denna värld av medel går för kreativiteten som uppstår ur lidande och äkta upplevelser, eller för vetenskapen som skall söka sanningen och inte enbart utveckla metoder. Och för religionen, som befinner sig utanför naturvetenskaperna.

Vilket är då forskarens ansvar? Läkarvetenskapen kan inte enbart vara industrins tjänare eller en teknisk medhjälpare då det gäller att fylla människors ändlösa behov. Forskarna måste därför

definiera sin plats i förhållande till omvärlden och bevara sin autonomi. Det är forskarnas plikt att betrakta sin vetenskapsgren som en del av den kulturella helheten så att de kan berika den, inte bara med tekniskt betydelsefulla uppgifter utan också med idéer som har betydelse för människan. Så skriver Jacob Monod i sin bok *Le hazard et la nécessité*.

Hälsa, sjukdom och gott liv är så komplexa begrepp att det snävt cellbiologiska MINIME-projektet inte räcker till. Hälsans orsaker finns inte i ett provrör utan i den psykosociala miljö, där barnen blir fullvuxna, vuxna lever sin aktiva period och de äldre tillbringar sin levnads afton. Stora idéer som har betydelse för människan uppstår endast ur tvärvetenskaplig forskning. I samarbetet deltar biologer och sociologer, ekologer och epidemiologer, kliniska forskare och grundforskare vid sidan av humanister. Tvärvetenskaplig forskning blomstrar bara vid universiteten. Den producerar inga snabba vinster. Därför måste det teknologidominerade och utifrån styrda projektbaserade finansieringssystemet rättas till så att universiteten själv kan bestämma över forskningsinriktning och undervisning.

För att behålla eller återställa sin uppgift som bildningens vägvisare måste universitetens autonomi tryggas med tillräckligt stora budgeterade anslag. I annat fall är det företag och marknadskrafter som styr undervisning, utbildning och forskning. Värde på aktier stiger och sjunker, mobiltelefoner kommer och går, men kulturen består.

Den patientorienterade kliniska forskningen kommer att uppleva en renässans. Dess uppgift är att de anonyma generna ett ansikte och en mänsklig gestalt för den nya kunskap som uppstår vid grundforskning. Klinisk forskning är ytterst viktig för att den ständigt framåtskridande tekniken skall kunna tillämpas på ett förnuftigt sätt. Den skall utveckla kvalitativa metoder som beaktar också andra livsvärden än livsloppets längd. Värdefull forskning är inte bara det som kan mätas i siffror. De kliniska forskarnas utbildning, arbetsvillkor och karriärmöjligheter måste vila på säker grund för att trygga en hög kvalitet i sjukvården. Utan grundforskning och klinisk forskning av hög kvalitet finns det bara fåfänglighet.

Hur blir det då med den vanlige läkaren? Hur kommer hans arbetsmiljö att se ut? Den ena inriktningen är avancerat tekniskt kunnande och specialisering, den andra samhällskunskap och

helhetsbetonad vård av patienten. Alla läkare utnyttjar telemedicinska fjärrtjänster, konsulterar experter på olika håll i landet och i världen samt internationella medicinska databaser. Patientjournalerna är elektroniska, de har kopplats till vårdprogram och innehåller en mängd larmsignaler om interaktion mellan läkemedel och många andra riskfaktorer.

De nya sjukhusen är robotdrivna teknikcentraller, ställen man besöker för korta behandlingar. Den regionala infrastrukturen byggs upp på ett nytt sätt genom koncentration av krävande expertis och genom användning av videobaserad datateknik. Ett datatekniskt kommunikationssystem upprättas, ett samtalsforum där sjukvårdsinrättningar och vanliga medborgare, patienter i öppen vård och hemvård deltar. Vid hälsocentralen bedömer husläkaren behovet av vård och vårdställe, sköter, vägleder och råder patienten. Ju flera tekniska behandlingsalternativ det finns, desto viktigare blir det att lyssna till patienten och att utföra traditionell klinisk undersökning för att välja individuell terapi. Tillsammans med patienten studerar läkaren på Internet den lämpligaste evidensbaserade behandlingen och vem som ansvarar för den. Slutligen väljer man vårdställe enligt de bästa behandlingsresultaten. De mest upplysta patienterna gör detta själva. På mottagningen samtalar läkaren och patienten med varandra som nu, men de har också sina mikrodatare med vilka man utbyter satellitförmedlad information.

Eftersom framtidens patient i allt flera fall är en åldring med många krämpor och sjukdomar, kommer patientens egen välutbildade allmänläkare att vara i nyckelställning. Med honom står och faller systemet. Eftersom få sjukdomar kan botas helt blir det primära att sköta symtomen. Denna läxa måste nötas in redan under den första årskursen.

Av den blivande läkaren förväntar man sig kunskande på många plan: den grundläggande biologin måste behärskas bättre än tidigare, eftersom läkaren annars inte kan följa med utvecklingen och förstå nya idéer om sjukdomars uppkomst. På samma sätt borde han lära sig att inte allt inom människan går att reducera till celler, molekyler eller gener. Människan är en helhet och måste ses som en del av den kultur där hon lever. Om hon rycks lös från sin livsmiljö, från sitt arbete och sin familj, sina intressen och sina drömmar, sin fruktan och sitt hopp, uppstår en artefakt som egentli-

gen inte existerar. Man måste således lära sig att se och förstå livets mångfald och människors olikhet. Därför kommer humanistiska studier att ha en central roll i läkarens schema. Huruvida studierna skall börja från cellerna, som nu, eller från människans varande, från ontologiska och kulturanthropologiska aspekter måste diskuteras.

Undervisningsprogrammen i alla våra fem fakulteter skrivs nu om liksom i hela världen. Detta är nödvändigt för att vi skall kunna möta framtidens utmaningar. Men lika viktigt är att på något sätt kunna mäta undervisningens resultat. Därför har jag föreslagit en gemensam slutexamen för alla fakulteter för att jämföra vilket program som ger de bästa färdigheterna för de blivande läkarna. Jag upppepar förslaget.

Vetenskapens snabba utveckling ställer stora krav på det livslånga lärandet, fortlöpande medicinsk utbildning, och behärskandet av kunskap. Eftersom inte ens den flitigaste läsarens tid räcker till för att följa all aktuell litteratur eller annan information och endast få har förmågan att plocka fram adekvat kunskap ur den stora informationsmassa som står till buds är tillförlitliga, lättillgängliga databaser ett måste för alla. Det gäller att det oaktat bevara sin nyfikenhet och ha mod att använda sitt eget förstånd, så att inte de färdigt sålade kunskapen utplånar insiktens glädje och associationsförmåga. Ty vad annat är intuitionen än snabba synapser och långvariga minnesspår? De uppstår endast som ett resultat av självständigt tänkande. Kort sagt: organisering av de livslånga lärandet är läkarkärens ödesfråga. Därför är jag mycket glad över att läkarföreningarna har grundat en gemensam arbetsgrupp för att planera hur detta skall genomföras och finansieras.

Många frågar sig nu om den här teknologiska kulturens huvudström kommer att innebära den humanistiska medicinens död såsom det har påståtts. Tekniken i sig är inte ond utan full av möjligheter. Den har bara en benägenhet att leda till blindhet och skapa beroende. Allt beror på sjukdomsuppfattningen och människobilden. Närmar vi oss den sjuka människan som ett subjekt, och en som upplever lidande eller som ett naturvetenskapligt objekt? Eller uppfattar vi sjukdomar som en del av människans personlighet i stället för ett separat tekniskt problem som måste skötas med teknologiska metoder? Det viktiga är att i undervisningen finna balans mellan biomedicinska kunskaper och humanistiska värderingar, mellan tekniska färdigheter och kommunikationsförmåga. Det svåraste

i läkarens arbete blir att kombinera den analyserande experten med den närstående människan.

Men läkaren är inte endast en specialist, utan framför allt en levande människa, med sina sorger och glädjeämnen, sin familj och sina vänner. Därför borde vi ta hand om oss själva som lekande människor och om varandra som kamrater. Kamratskap lever inte av sig själv. Det måste skötas liksom människors inbördes kärlek. Var och en är sin lyckas smed i sin gemenskap.

En läkarförening finns inte enbart för att diskutera vetenskapliga frågor eller samtala om allvarliga saker och ting. Sådana finns det tillräckligt gott om i det dagliga livet. Att ha trevligt tillsammans och mötas bara för att umgås med vänner är minst lika viktigt. Jag kan föreställa mig hur fint kamratskapet mellan unga och äldre trivs i detta vackra hus och hur tankarna här höjer sig över vardagens trivia-

liteter. Det som Axel Wallgren diktade under festmiddagen vid Sällskapets 50-årsjubileum passar väl också vid denna invigningsceremoni:

*Tron ej att visheten kan köpas,
med endast grubbel dag och natt.
Nej fliten bör med glädje döpas
om du vill vinna visdoms skatt.
Så var vårt sällskaps lösen ständigt,
så skall den ständigt bli.
Ty funnes glädje ej däri,
visst vore då vårt liv eländigt.
Nej bröder frukten ej, ej bringas vi på fall.
Drick ur! En ädel saft vår strupe fukta skall.*

Jag önskar allt gott för Läkaresällskapet och för detta vackra hus, må det vara hemvist för vetenskap och kamratskap samt för ett gott liv.

Att påvisa astmatisk inflammation med undersökning av sputum

Tari Haahtela, Tuula Metso ja Paula Rytölä

Läkarna har nästan helt saknat metoder för att rutinmässigt kunna diagnostisera slemhinneinflammation i andingsvägarna. Astma är en inflammatorisk sjukdom i luftrören, men i praktiken diagnostiseras och följs inflammationen inte upp. Undersökningar av sputum har använts länge men har de senaste åren utvecklats för att påvisa den för astma typiska eosinofila inflammationen på ett tidigt stadium. Det är ändamålsenligt att undersöka sputum hos patienter som lider av utdragen hosta: bestämning av inflammationsceller och mätning av inflammationsmarkörer röjer inflammationens art och leder till rätt behandling.

Redan vid lindrig astma är slemhinnan inflammationerad och flimmerepitelet något skadat. Vid astma är det typiskt att eosinofila leukocyter ackumuleras i epitelet och de underliggande vävnaderna. I kroniska fall ses förändringar i slemhinnans struktur: basalmembranen förtjockas, bindväv bildas under epitelet, glattmuskelskiktet förtjockas och kapillärer nybildas. Strukturförändringen kan göra luftrören stelare och försämrar hos en del patienter lungfunktionen irreversibelt.

Utdragen hosta, slembildning, andnöd och ibland pipande andning är kliniska symtom på astma. Rubbad lungfunktion, som traditionellt varit grunden för diagnostiken av astma, är en följd av slemhinneinflammationen. När astmainflammationen är i en aktiv fas innehåller slemhinnan rikligt med eosinofila leukocyter. I slemhinneprovbiter som tagits vid bronkoskopi ses inflammationsförändringar redan på ett tidigt stadium av astma, när sjukdomen ännu inte framskridit så långt att funktionen rubbas bestående. Det är uppenbart att slemhinnan drabbas av inflammation redan innan funktionsrubbing utvecklas.

Astmainflammationen borde avslöjas redan när sjukdomen är lindrig och funktionsrubbing ännu inte regelbundet förekommer. Att undersöka ett inducerat sputumprov är ett

”nytt” sätt att påvisa slemhinneinflammation noninvasivt. Med hjälp av sådant kan även effekten av inflammationslindrande behandling vid astma följas upp. I ett sputumprov som härstammar från de nedre luftvägarna kan man vid inflammation påvisa celler mikroskopiskt och mäta markörer som frisätts av aktiverade inflammationsceller.

Bakgrund

Sputumundersökningar har sedan urminnes tider utnyttjats av lungläkare t.ex. för att påvisa tuberkulosbakterier och maligna celler vid cancermisstanke. Vid astma väcktes intresset för sputumundersökningar när det konstaterats att epitelskador och inflammationsförändringar förekommer redan på ett

FÖRFATTARNA

Docent Teri Haahtela är specialist i lungsjukdomar och allergologi och överläkare vid Hud- och allergisjukhuset vid HUCS. Fil. lic. Tuula Metso är sjukhuskemist och med. lic. Paula Rytölä sjukhusläkare vid samma klinik.

Tabell 1. Anvisning för induktion av sputum

1. Före induktionen inhalerar patienten 200 µg salbutamol. Efter tio minuter mäts PEF-värdet tre gånger och det bästa värdet noteras. Om PEF-värdet är under 300 l/min, startas induktionen bara under läkartillsyn. Patienten informeras om undersökningens syfte och undervisas i rätt hostteknik (provet skall komma upp ur de nedre luftvägarna). Munnen sköljs och näsan snyts.
 2. I läkemedelsbehållaren på en Omron U1-ultraljudsnebulisator (Omron, Tyskland, representant NormoMedical) hälls 5 ml steril 3 % koksaltlösning. Patienten inandas lugnt koksaltlösning utan näsklämma i cirka 15 minuter. Andningen avbryts genast om patienten börjar hosta så att sputum kan tas till vara. Patienten skall inte lämnas ensam under induktionen.
 3. Allt sputum tas till vara i en steril kopp. Ett bra sputumprov innehåller material från de nedre luftvägarna. Enbart saliv duger inte.
 4. Induktionen avbryts när man fått tillräckligt mycket sputumprov, 15 minuter förlöpt eller koksaltlösningen tagit slut. Om patienten får andnöd eller andra symtom avbryts induktionen.
 5. Slutligen mäts PEF-värdet tre gånger, och om det sjunkit mer än 15 procent från utgångsvärdet ges patienten luftrörsvidgande medicin (t.ex. 200 µg Buventol Easyhaler®).
 6. Sputumprovet förvaras i kylskåp och behandlas så fort som möjligt, helst inom två timmar.
-

tidigt stadium av sjukdomen. På 1990-talet har metoderna att behandla och analysera prov av sputum utvecklats och visat sig vara tillräckligt pålitliga och reproducerbara.

Induktion av prov

Vid induktion av sputum används en ultraljudsaerosol och lätt hyperton saltlösning. I anvisningen i Tabell 1 har man använt en Omron U1-ultraljudsnebulisator (Omron, Tyskland, representant i Finland NormoMedical) samt treprocentig koksaltlösning. Före induktionen får patienten bronkutvidgande läkemedel (t.ex. Buventol Easyhaler® 200 µg) eftersom induktionen kan orsaka lindrig bronkokonstriktion. Utandningens peak flow (PEF) mäts före och efter induktionen. Detta tillvägagångssätt är helt riskfritt för patienten. Med lite övning kan 90 procent av patienterna och friska kontrollpersoner ge ett bra sputumprov från de nedre luftvägarna.

Behandling av sputumprov

En enkel metod som lämpar sig för rutinanalyser för att bestämma koncentrationer av inflammationsmarkörer i sputumprov beskrivs i Tabell 2.

Behandling av prov i primärvården

Ett sputumprov kan förvaras i kylskåp ett par timmar innan det behandlas. Detta hindrar bakterieaktivitet och sputumcellerna bevaras hela och sönderfaller inte. Sputum separeras från saliven i provet med pincett. Sputum-

klumparna sammanförs och rörs om med pincett, och en del används för utstryksglas. Lufttorkade glas är hållbara i rumstemperatur en vecka utan att cellernas morfologi lider. Resten av sputumprovet läggs i frys (-20°C) för att vänta på transport till laboratoriet.

Behandling av prov på laboratoriet

Det krävs att sputumprovet är representativt material från de nedre luftvägarna. Ett bra sputumprov innehåller mycket makrofager och lite epitelceller från slemhinnan. Att provet är representativt kontrolleras genom att de obehandlade utstryksglasen färgas med eosin-metylenblått och studeras i mikroskop. Differentialräkning av cellerna i sputum kan inte göras på utstrykspreparat, utan de olika cellernas andelar uppskattas semikvantitativt.

De klumpar som separerats ur sputumprovet behandlas med slemupplösande ämnen (Sputolysin®) som likvifierar provet. Därefter behandlas provet med cellupplösande reagens (detergens), vilket frigör intracellulära markörer som kan mätas.

Om man vill undersöka inflammationscellernas procentuella andelar i sputumprovet (differentialräkning) kan provet inte djupfrysas i väntan på analys. Det likvifieras med Sputolysin, men cellerna upplöses inte med detergens. Med cytocentrifug görs ett preparat som färgas med MGG (May-Grünwald-Giemsa) och cellerna räknas mikroskopiskt. Differentialräkning av sputumceller är en relativt arbetskrävande metod och lämpar

Tabell 2. *Behandling av inducerat sputumprov i rutinanalys. Punkterna 1–4 i den öppna vården, 5–7 i laboratorium*

1. Det inducerade sputumprovet samlas i en tom sputumburk. Konserveringsmedel (t.ex. etanol) får inte användas.
2. Sputumprovet hålls ut på en petriskål av plast, och med pincett plockas sputumklumparna ut ur saliven. Saliv och sputum kan särskiljas med hjälp av färgen och viskositeten. Saliven är en klar, nästan genomskinlig vätska. Sputum varierar till färgen från olika grader av ljust till helt klart, men kan även vara grönt, gult eller brunt. Sputum är segare än saliv och dess viskositet är högre än salivens.
3. Att provet är representativt kontrolleras genom att utstryk med tvåglasteknik görs av en del av det sputum som finns provet. Preparatet lufttorkas och fixeras inte.
4. Resten av provet sätts i ett provrör, vägs och djupfrysas.
5. Utstrykspreparatet färgas med metylenblått, och de färgade cellerna studeras i ljusmikroskop. För vidare behandling duger prov som innehåller makrofager och/eller bronkepitelceller med flimmerhår.
6. Provet tinas upp för behandling. I provröret tillsätts slemupplösande reagens (10 % Sputolysin utspädd i vatten, CalbioChem, USA) fyrfaldig volym ($4 \times A \mu\text{l}$) jämfört med mängden sputum (A mg).
7. I provröret tillsätts CTAB-reagens (0,4 % CTAB¹, 0,25 % HSA² i PBS-buffert³ pH 7,2) femfaldig volym ($5 \times A \mu\text{l}$) jämfört med mängden sputum (A mg). Provet blandas 15 minuter med en cellblandare.
8. Provet centrifugeras (10 minuter, 1 800 g, rumstemperatur). Klar supernatant tas till vara och fördelas på två provrör. Resten av provet (cellknappen) slängs.
9. I supernatanten bestäms inflammationsmarkörerna. ECP- och MPO-bestämningarna görs med kommersiella reagenser (Pharmacia & Upjohn Diagnostics, Uppsala, Sverige). Provet späds vid behov ut med provbuffert.

¹CTAB; cetyl-*N,N,N*-trimetylammoniumbromid. ²HSA; humant serumalbumin. ³PBS; 100 mM fosfatbuffrad koksaltlösning.

sig därför bara för specialistsjukvården och större laboratorier.

Undersökning av provet

Eosinofila leukocyter

Flera olika proteiner som inflammationscellerna utsöndrat kan bestämmas i provet med immunologiska metoder sedan de isolerade sputumklumparna behandlats och proteinerna gjorts lösliga. Vid astmaundersökningar är substanser som eosinofilerna utsöndrat de viktigaste. Även neutrofilspecifika proteiner behövs, eftersom neutrofil slemhinneinflammation ofta förekommer vid förvärrad astma, kronisk obstruktiv lungsjukdom (COPD) samt luftvägsinfektioner.

De eosinofila leukocyterna syntetiserar i sina granula flera specifika inflammationsproteiner, av vilka de mest undersökta är eosinofilernas katjoniska protein (ECP), eosinofilernas peroxidase (EPO), eosinofilernas protein X (EPX) och major basic protein (MBP). När cellen aktiverats, utsöndrar den dessa substanser som ofta är skadliga för luftvägsepitelet. Enligt den aktuella uppfattningen har slemhinneskadorna hos astmapatienter till stor del orsakats av eosinofila proteiner.

Av de eosinofila proteinerna känner man bäst till ECP som är ett intracellulärt basiskt

protein i granula. Det är toxiskt för parasitmaskarnas larver och bakterier och orsakar cellskador. Bestämning av ECP i serum har i stor utsträckning använts i diagnostiken av astma och svaret på behandlingen. Den eosinofila inflammationsreaktionen vid astma ses dock svagt i serum i lindriga faser eller begynnelsestadiet av sjukdomen, och förändringarna vid behandling är små. ECP-koncentrationen i sputum är mycket större än i serum, och den reagerar lätt på antiinflammatorisk behandling som påverkar den eosinofila inflammationen. I en studie av barnastmatiker korrelerade förändringarna i ECP-koncentration i sputum väl med patienternas symtom och lungfunktionsförändringar.

Neutrofila leukocyter

Neutrofila leukocyters andel i uppkomsten av astma är oklar. Vid inflammation i lungeepitelet lockar aktiverade celler med kemotaktiska faktorer neutrofiler till stället och aktiverar även andra celler att utsöndra kemotaxiner. Neutrofilerna har i sitt cytoplasma flera specialiserade populationer av granula, som innehåller mikrobödande substanser, såsom myeloperoxidas, lipokalin, lysozym, elastas och laktoferrin. Till följd av cellaktiveringen frisätts dessa utanför cellen. Vid fagocytos frisätts de intracellulärt och förstör den fagocyterade substansen. I den aktiva fasen av

sjukdomen kommer dessa substanser även ut i den omgivande vävnaden.

Om det förekommer rikligt med neutrofiler i lungepitelet, djupare i slemhinnorna och i sputum återspeglar detta avancerad inflammation. Enstaka neutrofiler i lungepitel och i sputum är ett normalt fenomen.

Myeloperoxidas (MPO) är det mest undersökta av proteinerna i primärgranula eftersom det förekommer även i monocytter. MPO frisätts i anslutning till fagocytos och cellaktivering, varvid det katalyserar oxidering. Det uppkomna MPO-väteperoxid-halid-komplexet är toxiskt för de flesta mikroorganismer, men mikrobdöden är även förenad med en inflammationsreaktion. Stegrat MPO-värde i sputum vittnar om aktivering av neutrofiler och tyder på aktuell luftvägsinfektion eller förvärrad astma. MPO-värdet i serum ligger nästan undantagslöst inom referensområdet hos astmatikerna, förutsatt att de inte samtidigt har en luftvägsinfektion.

Övriga inflammationsceller i sputum

En central roll vid allergiska reaktioner innehas av vävnadsmastceller eller basofiler. Mastcellernas andel i inducerade sputumprov är liten, hos astmatiker maximalt cirka två procent. Histamin och tryptas är mastcellsspecifika substanser som kan mätas i sputum. För tillfället kan tryptas- och histaminbestämningar i sputum inte utnyttjas i astmadiagnostiken, eftersom koncentrationerna ligger under mätmetodens känslighet.

Lymfocyter finns bara sparsamt i sputum, och cellspecifika markörer har än så länge inte använts i rutindiagnostiken. T-helpercellernas interleukin-5 (IL-5) är en viktig tillväxtfaktor för eosinofiler och B-celler. När astma förvärras ökar IL-5-halterna i sputum till mätbara nivåer, medan steroidbehandling sänker halterna. För närvarande hör cytokinbestämningar inte till standardundersökningarna.

Sputumundersökning i kliniskt bruk

Inducerat sputum är det enda direkta sättet att icke-invasivt karakterisera inflammation i luftvägarna. Även mätning av utandningsluftens kväveoxid påvisar inflammation i luftvägarna men talar inte om vilken typ av inflammation det är frågan om.

Induktion av sputum kan även bra göras på barn från fem år uppåt. I standarddiagnostiken lönar det sig för närvarande att semikvantitativt bestämma inflammationscel-

lerna i utstrykspreparat och mäta ECP, en markör som reflekterar aktivering av eosinofilerna, och i samma prov också MOP, en markör för neutrofiler. Hos astmatikerna motsvarar eosinofila leukocyter och ECP-halter väl varandra. Fördelen med att mäta markörer jämfört med cellräkning är att man får ett objektiva talvärde, som kan jämföras med referensvärden och vars förändringar kan följas under behandling.

Metoden kan tillämpas även i den öppna värden. Prov kan tas t.ex. på hälsocentraler och skickas till laboratorium för undersökning. Läkare i primärvården får ofta lov att gissa om en hostande patient har bakterieinfektion (behandling kanske med antibiotika) eller virusinfektion (behandling vila och varm dryck) eller inflammation av astma eller allergi (behandling t.ex. med inhalationssteroid). Sputumundersökningar kan vara till hjälp i när det gäller att skilja mellan infektion och allergisk inflammation, men än så länge inte när det gäller att särskilja bakterie- och virusinfektioner.

En eosinofil inflammation kan lugna sig spontant så småningom – i synnerhet om orsaken är exponering för allergener, och exponeringen upphör. Men i behandlingen med läkemedel har man ingen nytta av upprepade antibiotikakurer, hostmediciner, "slemlösande" eller luftrörsutvidgande medel, utan inflammationen borde behandlas med antiinflammatoriska medel. Den rätta behandlingen för patienter med astmaliknande inflammationer är närmast inhalationssteroider som kurer (t.ex. i tre månader). Sputumundersökningarna har öppnat en möjlighet att diagnostisera dessa patienters sjukdom och erbjuda en bättre behandling.

Vid astma och dess förvärrade stadier ses ofta även aktivering av neutrofiler. En kraftig infektion (t.ex. lungklamydia) kan sätta i gång en eosinofil inflammationsreaktion, och då ordineras både antibiotika och steroider. Även COPD-patienter har rikligt med neutrofiler i sitt sputum. När man mäter en neutrofilmarkör, myeloperoxidas (MPO), samtidigt som ECP kan neutrofilernas andel uppskattas (Tabell 3). Hos friska människor ser man kraftig sputumneutrofil samt stegrade MPO- och ECP-halter vid luftvägsinfektioner. Neutrofilerna kan ta upp ECP i sig, lagra det i sina granula och vid aktivering frisätta det igen utanför cellen. ECP-halten kan vara hög i sputum när det förutom eosinofiler innehåller också neutrofiler. Därför måste man bestämma ECP och MPO sam-

Tabell 3. *Tolkning av resultaten*¹

	ECP i sputum ²	MPO i sputum ²	Diagnos
1.	Stegrat	Normalt	Astma eller astmaliknande inflammation
2.	Stegrat	Stegrat	Astma, astmaliknande inflammation, luftvägsinfektion
3.	Normalt	Stegrat	Luftvägsinfektion
4.	Normalt	Normalt	Normalt fynd

1. ECP förhöjt och MPO normalt. Resultatet tyder på eosinofil aktivering som kan vara förknippad med astma eller astmaliknande inflammation i luftvägarna. Om patienten har lungfunktionsförändringar (varierande obstruktion) stöder fyndet diagnosen astma.
2. ECP förhöjt och MPO förhöjt. Resultatet kan vara förenligt med förvärrad astma men det kan även vara frågan om enbart luftvägsinfektion. Om utstryket företer eosinofiler stöder fyndet diagnosen astma.
3. ECP normalt och MPO förhöjt. Resultatet tyder på luftvägsinfektion.
4. ECP normalt och MPO normalt. Om provet är bra (makrofager på glaset) är resultatet normalt. Om cellerna på glaset är bara skivepitelceller är det frågan om salivprov och resultatet är otillförlitligt.

¹Metso T, Ryttilä P, Haahtela T. Hud- och allergisjukhuset, HUUS. (Opublicerat material/Nordiska kongressen i klinisk kemi, Åbo 1998). ²Referensvärden: Ex-ECP-total under 2 500 µg/l (n = 35); Ex-XWO-total under 1 200 mg/l (n = 30).

tidigt för att karakterisera inflammationen. I framtiden får vi nya inflammationsmarkörer, såsom peroxidas i eosinofiler (EPO) samt lipokalin i neutrofiler (HNL), som förbättrar undersökningens cellspecificitet.

Inducerade sputumprov lämpar sig bra för bedömning av inflammationens svårhetsgrad och kan därför användas för att följa upp effekten av behandlingen. Det vore särskilt viktigt att kunna se hur inflammationen lugnar sig när behandling av astma sätts in. Patienten kan vara ganska symptomfri och lungfunktionen normal medan sputumprovet fortfarande visar stark astmatisk inflammation. Då skall läkemedelsbehandlingen inte trappas ned eller dosen minskas. Det finns även patienter som i onödan använder astmamediciner eller har onödigt stora doser. En objektiv värdering av den astmatiska inflammationen hjälper även vid handläggningen av dessa patientfall.

Tari Haahtela, Tuula Metso och Paula Ryttilä
Kliniken för hudsjukdomar och allergi
Helsingfors universitetscentrala sjukhus
PB 126
000290 HUS

Litteratur

- Haahtela T. Astman kaltainen tulehdus – uusi termi tarpeen. *Duodecim* 1996;112:558-563.
- Haahtela T, Metso T, Ryttilä P ja HYKS:n iho- ja allergiasairaalan työryhmä. Indusoitu yskös - avain astmatulehduksen havaitsemiseen ja seurantaan. *Suom Lääkäril* 1999; 1:XX
- Helenius I, Ryttilä P, Metso T, Haahtela T, Venge P, Tikkanen HO. Respiratory symptoms, bronchial responsiveness and cellular characteristics of induced sputum in elite swimmers. *Allergy* 1998;43:346-352.
- Metso T, Kilpiö K, Björkstén F, Kiviranta K, Haahtela T. Can early asthma be confirmed with laboratory tests? *Allergy* 1996;51:226-23 1.
- Pin I, Gibson PG, Kolendowich R, ym. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992;47:25-29.
- Pizzichini E, Pizzichini MMM, Efthimiadis A, ym. Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid phase measurements. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:3 08-3 17.
- Sorva P, Metso T, Turpeinen M, Juntunen-Backman K, Björkstén F, Haahtela T. Eosinophil cationic protein in induced sputum as a marker of inflammation in asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:45-50.

Kväveoxid i utandningsluften vid astmatisk inflammation

Anssi R. A. Sovijärvi

Den astmatiska inflammationen orsakar aktivering av kväveoxidsyntasenzymet i flera olika celler i lungorna vilket kan öka den lokala produktionen av kväveoxid så mycket som hundrafalt. Hos astmapatienter kan därför uppmätas förhöjda kväveoxidhalter i utandningsluften. Utandningsluftens kväveoxidhalt står i proportion med astmans svårhetsgrad, men den kan vara kraftigt förhöjd också vid svåra bakteriella infektioner samt lätt förhöjd vid en del andra lungsjukdomar.

I lungorna bildas det hos friska personer små mängder kväveoxid i blodkärlens endotelceller, glatta muskelceller, makrofager, neutrofiler och mastceller, fibroblaster och NANC-neuroner. Fysiologiskt syntetiseras NO ur L-arginin med hjälp av specifika NO-syntasenzymmer (cNOS och nNOS). Små halter (några ppb) kan av denna orsak påvisas även i friska personers utandningsluft [1]. Kväveoxidens viktigaste fysiologiska uppgift är att reglera tonus i blodkärlens glatta muskulatur.

Den astmatiska inflammationens mediatorsubstanser, såsom cytokiner, orsakar aktivering av kväveoxidsyntasenzymet (iNOS) bl.a. i makrofager, leukocyter samt epitel- och endotelcellerna, vilket kan öka cellernas kväveoxidproduktion så mycket som hundrafalt. Hos astmapatienter uppmättes för första gången förhöjda kväveoxidhalter i utandningsluften (NOexp) år 1993 av Alving et al. [2]. Observationen bekräftades följande år av Persson et al. [3] och Kharitov et al. [4]. Redan 1993 påvisades med immunhistokemiska metoder expression av iNOS i astmapatienternas bronkepitelceller [5].

Senare har tiotals studier bekräftat fyndet att NOexp-halterna hos astmatiker som inte behandlats med antiinflammatoriska läkemedel är 2–5-faldiga jämfört med friska personer. När astmapatienter utsätts för

allergeninhalationsexposition verkar ökad NO-halt vara förknippad bara med sena reaktioner, inte akut bronkkonstriktion [6]. Detta har förklarats bero på den tid som krävs för induktion av iNOS-genen eller för utveckling av inflammationsprocessen. Ospecifika bronkkonstriktorer, såsom metakolin och histamin, har inte konstaterats öka astmatikernas NOexp-halt [7, 8]. Ansträngningsastmareaktionen tycks inte heller vara associerad med omedelbar förändring av NOexp-halten [9]. Inhalerad glukokortikoid minskar klart iNOS-aktiviteten i astmatikernas epitelceller i luftvägarna [10] och minskar NOexp-halten hos dem i dosresponsförhållande [11]. Glukokortikoid kan även hämma stegring av NOexp-nivån i samband med allergenexposition [12]. β_2 -adrenerga ämnen har dock inte konstaterats inverka på NO-halten i astmapatienters utandningsluft [13]. Hypoteser har fram-

FÖRFATTAREN

Anssi Sovijärvi är professor i klinisk fysiologi vid Helsingfors universitet och överläkare vid HUCS laboratorium för klinisk fysiologi.

kastats att glukokortikoiderna inverkar antingen direkt hämmande på expressionen av iNOS eller indirekt genom minskad syntes av cytokiner [14].

Utandningsluftens kväveoxidhalt står i direkt proportion till astmans svårhetsgrad, luftrörens konstriktionstendens samt halten av eosinofiler och ECP i sputum [15, 16]. Det har även konstaterats att utandningsluftens NO-halter är förhöjda hos patienter som lider av astmaliknande symtom och som har en lätt förhöjd ECP-halt även om de inte har konstriktionstendens i luftfören eller sådan varierande luftvägsförträngning som skulle berättiga till astmadiagnos [17].

Ökad NO-produktion i luftvägarna är inte helt specifik för astma. Vid svåra bakteriella infektioner kan endotoxinerna orsaka riklig förekomst av iNOS och ökad halt av NO i utandningsluften. Även en virusbetingad luftvägsinfektion kan i viss mån öka utandningsluftens NO-halt hos icke-astmatiker [11]. I vissa studier har det konstaterats att lungornas kväveoxidproduktion har minskat hos COPD-patienter i en stabil fas av sjukdomen [3] och att utandningsluftens halt är lägre ju svårare COPD är [18]. Mekanismen är sannolikt nedsatt cNOS-medierad kväveoxidproduktion i lungblodkärlens endotel, vilket även reduceras av tobaksrökning [19]. Hos sådana COPD-patienter som har eosinofiler i sputum har man dock påvisat förhöjda halter av NOexp [20]. I ett patientmaterial med kronisk hosta var NO stegrad hos patienter som hade astma jämfört med friska eller patienter som hade en annan orsak till hostan än astma [21]. Atopiska patienter har i flera studier konstaterats ha högre NO-halter än icke-atopiska patienter [22, 23].

Kväveoxid i utandningsluften kan mätas i realtid med en kemiluminiscensmetod. Även om utandningsluftens kväveoxid bildas rätt jämnt på olika nivåer i bronkträdet även hos astmapatienterna, utsöndras dock en avsevärt större mängd NO från näsan och näsans bihålor än från de nedre luftvägarna. För att förhindra kväveoxidkontamination från nässvalget andas den undersökta under mätningen långsamt ut mot ett luftvägsmotstånd som gör att gomseglät sluts. Utandningsluftens flödes hastighet inverkar mycket på mätningens resultat. Europeiska lungläkarförningens (ERS) arbetsgrupp har publicerat detaljerade anvisningar för mätning av NO-halten i utandningsluften [24] och American Thoracic Society (ATS) har nyligen publicerat ännu noggrannare anvisningar [25]. Hos

friska personer ligger NOexp standardiserat uppmätt oftast under 12 ppb.

Den sjukdom som sannolikt ökar utandningsluftens kväveoxidproduktion är astma, om kväveoxidinduktion genom bakterie- eller virusinfektion i luftvägarna kan uteslutas. Det finns klara belägg för att onormalt höga NO-halter i utandningsluften står i direkt korrelation med inflammation i luftvägarna. NO-mätning kan användas kliniskt för att diagnostisera astma eller astmaliknande luftvägsinflammation (tidig astma), och för att skilja ut COPD, där NO-halterna är låga, eller för att finna de COPD-patienter som har eosinofil luftvägsinflammation; just dessa patienter har nämligen nytta av kortikosteroidbehandling. NO-mätning kan användas även för att bedöma av astmans svårhetsgrad och följa upp astmasituationen samt för att bedöma av effekten av antiinflammatorisk behandling. Mätningen kan även användas för den vetenskapliga utvärderingen av nya astmamediciners antiinflammatoriska effekt. En fördel med mätningen är att den även kan användas för barn redan från lekåldern.

Utandningsluftens kväveoxidanalys är en ny metod att påvisa inflammation i luftvägarna. De patofysiologiska mekanismerna är kända, och metoden kan lätt tillämpas för kliniskt bruk.

Anssi R. A. Sovijärvi
HUUS, Mejlans sjukhus
Laboratoriet för klinisk fysiologi
PB 340
00250 Helsingfors

E-post: anssi.sovijarvi@hus.fi

Litteratur

1. Gustafsson LE, Leone AM, Persson M, Wiklund NP, Moncada S. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea-pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 181:852-7.
2. Alving K, Weitzberg E, Lundberg M. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993; 6:1268-70.
3. Persson MG, Zetterström O, Argenius V, Ihre E, Gustafsson LE. Single breath oxide measurements in asthmatic patients and smokers. *Lancet* 1994; 343:146-7.
4. Kharitonov S, Yates D, Logan-Sinclair R, Shineboume EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343:133-5.
5. Hamid Q, Springall DR, Riveros-Moreno V, Chanez P, Howarth P, Redington A, Bousquet J, Godard P, Holgate S, Polak M. Induction of nitric oxide in asthma. *Lancet* 1993; 342:1510-3.
6. Kharitonov S, O'Connor BJ, Evans DJ, Barnes PJ. Allergen-induced late asthmatic reactions are associated with elevation of exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1894-9.
7. Garnier P, Fajac I, Dessange JF, Dall'Ava-Santucci S, Lock-

-
- hart A, Dinh-Xuan AT. Inhaled nitric oxide during acute changes of airway calibre in asthma. *Eur Respir J* 1996; 9:1134–8.
8. de Gouw HW, Grunberg K, Schot R, Kroes AC, Dick EC, Sterk PJ. Relationship between exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness following experimental rhinovirus infection in asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1998; 11:126–32.
 9. Scollo M, Zancanato S, Ongaro R, Zaramella C, Zacchello F, Baraldi F. Exhaled nitric oxide and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1047–50.
 10. Springall DR, Meng Q, Redington A, Howarth PH, Evens TJ, Polak M. Inducible nitric oxide synthase in asthmatic airway epithelium is reduced by corticosteroid therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:A833.
 11. Kharitonov SA, Yates D, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects with upper respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1995;8:295–7.
 12. Piacentini GL, Bodini A, Costella S, Vicentini L, Mazzi P, Suzuki Y, Peroni D, Boner AL. Exhaled nitric oxide in asthmatic children exposed to relevant allergens: effect of flunisolide. *Eur Respir J* 2000;15:730–4.
 13. Yates DH, Kharitonov SA, Barnes PJ. Effects of short- and long-acting beta2-agonists on exhaled nitric oxide in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1997;10:1483–8.
 14. Barnes PJ, Kharitonov SA. Exhaled nitric oxide: a new lung function test. *Thorax* 1996;51: 233–7.
 15. Dupont U, Rochette F, Dements MG, Verleden GM. Exhaled nitric oxide correlates with airway hyperresponsiveness in steroid-naive patients with mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:894–8.
 16. Jatakanon A, Kharitonov SA, Yates D, Chung KF, Barnes PJ. Correlation between exhaled nitric oxide sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998;53:91–5.
 17. Sovijarvi ARA, Saarinen A, Helm T, Malmberg P, Haahtela T, Lindholm H, Laitinen LA. Exhaled nitric oxide is increased in patients with asthmatic symptoms not fulfilling the functional criteria of asthma. *Clin Physiol* 1998;18:264.
 18. Mazziak W, Loukides S, Culpitt S, Sullivan P, Kharitonov S, Barnes P. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:998–1002.
 19. Robbins RA, Millatmal T, Lassi K, Rennard S, Daughton D. Smoking cessation is associated with an increase in exhaled nitric oxide. *Chest* 1997;112:313–8.
 20. Rutgers SR, van der Mark TW, Coers W, Moshage H, Timens W, Kauffman HF, Koëter GH, Postma DS. Markers of nitric oxide metabolism in sputum and exhaled air are not increased in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:576–80.
 21. Chatkin JM, Ansarin K, Silkoff PE, Mcclean P, Gutierrez C, Zamel N, Chapman KR. Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1810–3.
 22. Gratziau CH, Lignos M, Dassiou M, Roussos CH. Influence of atopy on exhaled nitric oxide in patients with stable asthma and rhinitis. *Eur Respir J* 1999;14:897–901.
 23. Ludviksdottir D, Janson C, Högman M, Hedenström H, Björnsson F, Boman G. Exhaled nitric oxide and its relationship to airway responsiveness and atopy in asthma. *Respir Med* 1999;93:552–6.
 24. Kharitonov SA, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. *Eur Respir J* 1997; 10:1683–93.
 25. American Thoracic Society. Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children – 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:2104–21.

Endogen astma, en gåtfull sjukdom

Jouni Hedman

Termen endogen astma (intrinsic asthma) lanserades av Rackeman (1940) för att särskilja sjukdomsformen från exogen astma (extrinsic asthma), där en allergisk bakgrund kan påvisas i patientens astma. Endogen astma bryter ut i allmänhet i högre ålder och är aggressivare till sitt förlopp än exogen astma. Den är ofta förknippad med intolerans mot acetylsalicylsyra och tendens till näspolyper. Det har länge tvistats om existensen av och skillnaderna mellan endogen och exogen astma utan slutgiltigt avgörande. Den centrala frågan är hur en primär situation som inte utlösts av allergi kan leda till astmatiska inflammationsförändringar i luftvägarna.

Med endogen astma avses en sjukdomsform där patienten har astma utan påvisbar allergisk bakgrund. Hos patienten påvisas inga positiva reaktioner vid pricktest, förhöjda halter av totalt IgE i serum eller specifika IgE-antikroppstitrar trots eosinofili i blod och sputum. Det har förmodats att endast exogen astma är förenad med en ärftlig atopisk tendens [1], men Pirson et al. (1991) kunde i sin studie visa en klar släktdisposition både vid endo- och exogen astma [2]. Sjukdomsformerna kan ofta klart särskiljas kliniskt (Tabell 1).

Kliniskt sjukdomsförlopp

Endogen astma börjar ofta typiskt i 20–30 årsåldern efter en luftvägsinfektion med tilltagande nästäppa som kan vara förknippad med näspolypostendens. Småningom utvecklas även astmatiska symtom som är förknippade med tilltagande inflammation och hyperreaktivitet i bronkerna. Patienterna har ofta även acetylsalicylsyra-(ASA-)intolerans. Hos de allra svåraste astmatikerna talar man även om "aspirintriad", som består av endo-

gen astma, näspolypos och ASA-intolerans. I vår egen epidemiologiska studie hade 73 procent av patienterna med astma som diagnostiserats av läkare snuva av allergisk typ i anamnesen. Hos 8,8 procent av astmatikerna orsakar aspirin eller andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) förvärrad andnöd. Aspirintriaden fanns anamnestiskt hos 4,3 procent av astmatikerna [4].

Immunpatologisk bakgrund

På ett immunologiskt plan är likheterna mellan endo- och exogen astma mycket större än olikheterna. Det finns dock olikheter, t.ex. i T-lymfocyternas subtyper samt i halterna av interleukin-4 (IL-4), som korrelerar med IgE-halten i serum [1, 3]. Hos dem som lider av

FÖRFATTAREN

MD Jouni Hedman är specialistläkare vid Kliniken för lungsjukdomar vid Tammerfors universitetssjukhus.

endogen astma finns en stark expression av CD23-antigen (IgE-receptor med låg affinitet) på monocyternas yta samt hög halt av lösligt CD23-antigen [5]. Hos dessa patienter ökar exogent IL-6 in vitro den IL-4-beroende IgE-produktionen [6]. Sålunda kan lokal produktion av IgE på bronkslemhinnan inte uteslutas [3]. Vid endogen astma har ökad förekomst av CD8+ (suppressor/cytotoxiska) T-celler i luftvägsväggarna konstaterats samt även hos en del av patienterna autoantikroppar mot ett 55 kDa epitelialt antigen [7], vilka fynd talar för att endogen astma även kan vara en autoimmun sjukdom [3]. Autoimmuna antikroppar konstateras hos dessa patienter klart oftare än hos patienter med exogen astma och icke-astmatiker [8]. Även kronisk virusinfektion är möjligt. [9].

Acetylsalicylsyraintolerans

Även mekanismerna vid ASA-intolerans har undersökts mycket de senaste åren. De terapeutiska effekterna hos ASA och andra NSAID-läkemedel grundar sig på inhibition av prostaglandinsyntesen (Figur 1). ASA-intoleransen är förknippad med att läkemedlet inhiberar cyklooxygenasenzymet (COX) samt överproduktion av cysteinylleukotriener [9, 10]. Expressionen av inducerat COX-2 isoenzym samt leukotrien-C₄-syntas är ökad i mastceller och eosinofiler i ASA-intoleranta patienters luftvägar [11]. I en del undersökningar har man hos dessa patienter kunnat visa även en ökad basutsöndring av leukotrien E₄ [12], vilket dock inte kunde påvisas i vår egen studie [13]. Specifik exposition för allergen hos atopiska astmatiker och för aspirin hos ASA-intoleranta patienter ger ökad utsöndring av leukotrien E₄ i urinen [12]. ASA-intoleransen är inte en IgE-medierad mekanism, och därmed kan man inte tala om "aspirinallergi". Å andra sidan är en anamnestisk uppgift om allergisk snuva en riskfaktor för ASA-intolerans [4]. Patienterna kan dock felaktigt tro att deras vasomotoriska snuva är allergisk eftersom olika slags damm som sådana kan öka patienternas snuvsymtom. ASA-intoleranta astmatiker har visats ha mera dermografism, kronisk urticaria samt antibiotika-, metall- och födoämnesallergier än andra astmatiker [14].

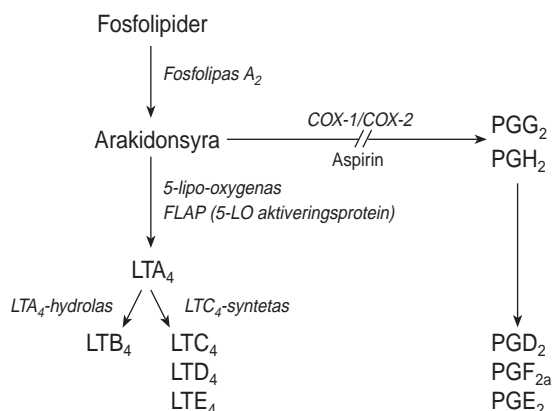
Särdrag i behandlingen

Endogen astma är till sin natur typiskt svårare än allergisk astma. Ofta behövs genast

Tabell 1. Jämförelse mellan kliniska och laboriemässiga skillnader vid endogen och exogen astma

	Endogen astma	Exogen astma
Debut	Som vuxen	Som barn
Symtom	Året om	I anslutning till disposition för allergen
Allergier	Kan inte påvisas	Ofta rikligt
Pricktest	Negativa	Positiva reaktioner
IgE i serum	Totalt IgE normalt	Totalt IgE högt
	Inga specifika	Höga specifika

från början en aggressivare antiinflammatorisk behandling än vid allergisk astma (inhalationssteroid i större doser) och patienterna har oftare svåra exacerbationer av astma. Ulrik et al. [15] konstaterade i en långtidsuppföljning på tio år en klart större årlig försämring av FEV₁ hos patienter med endogen astma än hos patienter med exogen astma (50 ml vs. 22,5 ml). I synnerhet i behandlingen av ASA-intoleranta patienter är det skäl att pröva även leukotrienantagonister (zafirlukast eller montelukast) med tanke på ASA-intoleransens mekanismer [16, 17]. Reaktionerna på värkmedicin kan vara livsfarliga [18], och därför skall aspirin och andra NSAID-mediciner undvikas vid misstanke om ASA-intolerans (Tabell 2). Ofta tolererar patienten som alternativ paracetamol eller dextropropoxifen. Å andra sidan kan en patient med konstaterad astma fortsätta normalt med värkmedicin om inga tecken på intolerans förekommer. Några



Figur 1. Lipooxygenas- och cyklooxygenasvägar (COX-1/COX-2).

Tabell 2. Läkemedel som inte lämpar sig för personer med värkmedelsintolerans

Aceklofenak	Metamizol
Acetylsalicylsyra	Nabumeton
Dexibuprofen	Natriumnaproxen
Diflunisal	Naproxen
Diklofenak	Nimesulid ¹
Fenylbutazon	Piroxikam
Ibuprofen	Rofekoxib ¹
Indometacin	Selekoxib ¹
Ketoprofen	Sulindak
Ketorolak	Tenoxikam
Lornoxikam	Tiaprofensyra
Mefenamysyra	Tolfenamysyra
Meloxikam	

¹Specifika cyklooxygenas-2-(COX-2-)inhibitorer.

astmatiker erfar att de till och med har nytta av aspirin för sin astma. Om intoleransen är oklar kan peroral exposition göras kontrollerat med resuscitationsberedskap på sjukhus. Även nasala och inhalationsprovokationer, som är tryggare för astmatiker, har beskrivits, men de är för närvarande inte i bruk i Finland [19]. Om patienten måste använda vanliga värkmedel, kan han hyposenbiliseras på sjukhus genom långsam ökning av ASA-dosen (kommer i praktiken mycket sällan i fråga). De nya COX-2-specifika antiinflammatoriska läkemedlen har konstaterats lämpa sig åtminstone för en del av de ASA-intoleranta patienterna. Det är dock skäl att utföra eventuella läkemedelsförsök på sjukhus [20].

Jouni Hedman
TAYS keuhkosairauksien klinikka
36280 Pikonlinna
jouni.hedman@pp.inet.fi

Referenser

- Walker C. The immunology of extrinsic and intrinsic asthma. In: New drugs in allergy and asthma, Birkhäuser Verlag, Basel; 1993:97–106.
- Pirson F, Charpin D, Sansonetti M, Lanteaume A, Kulling G, Charpin J, Vervloet D. Is intrinsic asthma a hereditary disease? *Allergy* 1991;46:367–71.
- Kroegel C, Jäger L, Walker C. Is there a place for intrinsic asthma as a distinct immunopathological entity? *Eur Resp J* 1997;10:513–5.
- Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and COPD in a population based study. *Int J Epidemiol* 1993;28:717–22.
- Sanchez-Guerrero I, Albaladejo MD, Garcia-Alonso AM, Muro M, Hernandez J, Alvarez MR. Soluble CD23 (sCD23) serum levels and lymphocyte subpopulations in peripheral blood in rhinitis and extrinsic and intrinsic asthma. *Allergy* 1994;49:587–92.
- Sanchez-Guerrero IM, Herrero N, Muro M, Vegara RP, Campos M, Garcia-Alonso AM, Alvarez MR. Co-stimulation of cultured peripheral blood mononuclear cells from intrinsic asthmatics with exogenous recombinant IL-6 produce high levels of IL-4-dependent IgE. *Eur Respir J* 1997;10:2091–6.
- Lasalle P, Delneste Y, Gosset P, Grass-Masse H, Wallaert B, Tonnel AB. T and B cell immune response to a 55-kDa endothelial cell-driven antigen in severe asthma. *Eur J Immunol* 1993;23:796–803.
- Lidor Y, Topilsky M, Spitzer SA, Yehoshua H. Autoimmune antibodies in intrinsic (non-atopic) asthma. *Ann Allergy* 1980;44:296–8.
- Szczeklik A. Mechanism of aspirin-induced asthma. *Allergy* 1997;52:613–9.
- Lee TH. Mechanism of bronchospasm in aspirin-sensitive asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1442–3.
- Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:5–13.
- Kumlin M, Dahlen B, Björck T, Zetterström O, Granström E, Dahlen SE. Urinary excretion of leukotriene E₄ and 11-dehydro-thromboxane B₂ in response to bronchial provocations with allergen, aspirin, leukotriene D₄, and histamine in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:96–103.
- Hedman J, Moilanen E, Poussa T, Nieminen MM. Serum ECP and MPO, but not urinary LTE₄, are associated with bronchial hyper-responsiveness. *Respir Med* 1999;93:589–96.
- Kalyoncu AF, Karakaya G, Sahin AA, Baris YI. Occurrence of allergic conditions in asthmatics with analgesic intolerance. *Allergy* 1999;54:428–35.
- Ulrik CS, Backer V, Dirksen A. A 10 year follow up of 180 adults with bronchial asthma: factors important for the decline in lung function. *Thorax* 1992;47:14–8.
- Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A, Zetterström O, Bouchek G, Kumlin M, Mastalerz L, Pinis G, Swanson LJ, Boodhoo TI, Wright S, Dube LM, Dahlen SE. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1187–94.
- Yoshida S. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in bronchial hyperresponsiveness and hypersensitivity to analgesic in aspirin-intolerant asthma. *Clin Exp Allergy* 2000;30:64–70.
- Chen AH, Bennett CR. Ketorolac-induced bronchospasm in an aspirin-intolerant patient. *Anesth Prog* 1994;41:102–7.
- Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:581–6.
- Senna GE, Passalacqua G, Andri G, Dama AR, Albano M, Fregonese L, Andri L. Nimesulide in the treatment of patients intolerant of aspirin and other NSAIDs. *Drug Saf* 1996;14:94–103.

Hjälper hyposensibilisering vid allergi och astma?

Erkka Valovirta

Hyposensibilisering är en specifik behandling av IgE-medierad allergi. Med behandlingen minskar man känsligheten för de faktorer mot vilka patienten konstaterats vara allergisk och som förorsakar kliniskt påtagliga symtom. Denna antiinflammatorisk behandling minskar generellt den specifika IgE-medierade allergiska inflammationsreaktionen i målorganen: näsans slemhinna, ögats bindhinna och bronkialträdet.

Allergener spelar en uppenbar roll som orsak till och förvärrande av astma. Astma definieras som en kronisk allergisk inflammations-sjukdom i luftvägarna, ofta i kombination med förträngning av dessa. För vissa utvalda patienter är hyposensibilisering i dag en del av ett väl planerat behandlingsprogram av astma som i övrigt omfattar miljösanering, läkemedel och rehabilitering. (Här används termen hyposensibilisering, eng. desensitization fi. siedätyshoito, även om termen allergenspecifik immunterapi nu rekommenderas.)

Under de senaste åren har det publicerats omfattande översikter av hyposensibilisering. I Finland följer man de rekommendationer [1] som Europeiska akademien för allergi och klinisk immunologi (EAACI) gav 1993. Världshälsoorganisationen gav 1998 ut internationella anvisningar för hyposensibilisering [2]. År 1999 publicerades en omfattande engelskspråkig lärobok om hyposensibilisering vid astma [3]. I Finland har heltäckande översikter och behandlingsföreskrifter publicerats under 1990-talet [4–7]. Finlands allergologi- och immunologiförening har tillsatt en kommitté som leds av författaren till denna artikel och vars uppdrag är att publicera en översikt av hyposensibilisering för Duodecims serie Käypä hoito (Relevant behandling). Den blir klar i

slutet av år 2000. Syftet med såväl de inhemska som de internationella rekommendationerna är att förenhetliga bruket av hyposensibilisering, så att man genom ett riktigt urval av patienter och en adekvat genomförd behandling kan garantera trygghet och effektivitet. Målet är att för hela landet skapa ett vårdnätverk för hyposensibilisering, så att allt fler patienter som uppfyller kriterierna för denna behandling också skall få den möjligheten. Den regionala organisationen, med vårdinstanser som fungerar smidigt samt personalutbildning, skall garantera att behandlingen är framgångsrik för utvalda patienter vars motivation och ordinationsföljsamhet är god tack vare ändamålsenlig patientinformation och undervisning. Målet är att påbörja hyposensibiliseringen i ett tidigt skede av den allergiska sjukdomen; det är ingen nytta av den vid långt gånge

FÖRFATTAREN

Erkka Valovirta är specialist i pediatrik och i allergiska sjukdomar hos barn. Han är ansvarig läkare vid Turunseudun allergikeskus och forskare vid barnkliniken vid Åbo universitetscentralsjukhus.

allergisk sjukdom som möjligen redan har lett till irreversibla vävnadsskador.

Trots att hyposensibilisering användes redan i början av 1900-talet, inledningsvis som empirisk behandling [8] och sedan 1940-talet utifrån av vetenskapliga undersökningar [9], har det gjorts endast få analyser av förhållandet mellan kostnaderna för och nyttan av hyposensibilisering [10] eller undersökningar av hur behandlingen påverkar patientens livskvalitet [11]. I WHO:s anvisningar uppmärksammas speciellt den IgE-medierade inflammationen vid allergiska sjukdomar och den verkan hyposensibilisering kan ha för att lindra denna inflammation [2].

Det har publicerats en stor mängd undersökningar som påvisat effekten av och säkerheten vid hyposensibilisering. Fortfarande efterlyser läkare och forskare ändå sådana undersökningar som rapporterar utebliven effekt eller oväntade biverkningar. En noggrann analys av sådana resultat kunde ge viktig kunskap om vilka patienter och vilka allergener man skall välja och om hur behandlingen skall genomföras.

Denna artikel koncentrerar sig på användningen av hyposensibilisering med injektioner vid behandlingen av astma, där symptomen hänför sig till en IgE-medierad allergi. I boken *Siedätyshoito – tehokas apu allergiaan* [4] finns en utmärkt översikt av hyposensibiliseringens immunologiska verkningar. Beträffande det praktiska utförandet av hyposensibiliseringen hänvisas till tidigare finländska artiklar [4–7].

Astma är en allergisk sjukdom

Det har konstaterats att allergi är en betydande riskfaktor vid astma. Vid expositions-tester där atopiska allergiker utsätts för inhaleda specifika allergener ser man en bifasisk respons, där en omedelbar reaktion inom några timmar följs av en fördröjd reaktion. Den distinkta kliniska bilden är under bägge faserna en reversibel förträngning av luftvägarna, som förmodas vara en direkt följd av inflammationen i deras slemhinnor [12]. Betydelsen av allergener vid orsaken till eller exacerbationen av astma varierar med åldern. Av astmatiska barn är 60 upp till 80 procent allergiska. Också hos unga vuxna har allergener stor betydelse vid astma. I fråga om vuxna anses allergener ha betydelse hos 50 procent. Det är omöjligt att undvika expositionen för många allergener och situationen kan inte heller alltid bemästras med sym-

tomatisk behandling. Under sådana omständigheter lönar det sig att på allvar överväga hyposensibilisering som en del av astmabehandlingen.

Verkan av hyposensibilisering vid astma

Man har visat att hyposensibilisering lindrar den omedelbara reaktionen när luftvägarna exponeras för allergener från katt eller Ambrosia (eng. ragweed, fi. tuoksukki) [13, 14]. Den fördröjda reaktionen vid allergenexpositionen avtar ännu mera än den omedelbara reaktionen, åtminstone hos barn som är överkänsliga för husdammskvalster [15]. Kliniskt var behandlingens resultat bättre hos de barn vars fördröjda reaktion avklingade än hos dem där detta inte skedde. Hos astmatiker som var överkänsliga för mögelsvampen *Alternaria* försvagades den omedelbara reaktionen inte alls, medan den fördröjda reaktionen avtog med 70 procent [16]. Mängden mediatorer i bronkskölningsvätskan har inte bestämts, och inte heller finns det uppgifter om biopsier av andningsvägarnas slemhinna i samband med hyposensibilisering.

Hyperreaktiviteten i luftrören hos astmatiker är förknippad med en eosinofil inflammation. Vid säsongbetingad allergisk astma ökar hyperreaktiviteten på grund av den intensiva expositionen under pollenperioden och avtar så småningom då den går över [17]. Flera undersökningar visar att hyposensibilisering inte enbart dämpar den allergiska reaktionen utan också leder till en minskning av den ospecifika hyperreaktiviteten. Efter tre års hyposensibilisering av astmatiker som var allergiska mot katt minskade bronkernas känslighet för inhalerat histamin signifikant. Sex år efter hyposensibiliseringen kunde detta fortfarande konstateras [18]. Hos patienter med allergisk snuva och överkänslighet för Ambrosia minskade hyperreaktivitet som utlöses av koksaltlösning [19]. Hos astmapatienter med björkallergi minskade känsligheten för histaminexposition signifikant efter två års behandling [20]. I denna undersökningen fann man en minskning av mängden eosinofilt basiskt protein (ECP) i serum hos hyposensibiliserade patienter signifikant i jämförelse med icke-behandlade patienter. Man undersökte också mängden ECP och ECA (eosinofil kemotaktisk aktivitet) i bronkskölningsvätskan, som var signifikant lägre under hyposensibiliseringens gång.

Målet med hyposensibilisering vid astma

Det omedelbara målet vid hyposensibilisering är att minska den reaktion som förorsakas av allergener dvs. lindra eller hejda allergisk snuva, konjunktivit och astma samt anafylaxi (vid överkänslighet för bi- och getinggift). Det långsiktiga målet är att hindra att en allergisk sjukdom breder ut sig så, att till exempel en patient med allergisk snuva också får astma eller att astman förvärras.

Man bör komma ihåg att i de allra flesta fall av astma hos både barn och vuxna är sjukdomen lindrig och kan hållas i schack med mediciner. Målet vid hyposensibilisering är en bättre lungfunktion, men i lindriga fall av astma kan de spirometriska förändringarna vara blygsamma, och man kan knappast förvänta sig någon betydelsefull effekt. Målet är också att minska symtomen och behovet av symptomatisk läkemedelsbehandling. I framtiden vore det önskvärt att göra undersökningar där hyposensibilisering utökar behandlingen av astma med etablerad medicinering och där effekten bedöms med hjälp av lungfunktionstester eller poänggraderade symtom. Ett annat tillvägagångssätt vore att påbörja hyposensibiliseringen som ett tillägg till vedertagen behandling, vilken därefter trappas ned och man utreder huruvida lungfunktionen och symtomens svårhetsgrad förblir på tidigare nivå. Sådana undersökningar har inte gjorts, men de är verkligen nödvändiga för att man skall kunna bedöma kostnadseffektiviteten av denna behandling i jämförelse med andra. I det skärpta ekonomiska läge som hälsovården befinner sig i är det allt viktigare att man vid bedömningen av nya behandlingsformer vetenskapligt kan påvisa att de har en positiv verkan och att man har en ordentlig utredning av förhållandet mellan kostnader och nytta [21].

Forskningsrön vid hyposensibilisering vid astma

Diskussionen om effekten av hyposensibilisering vid astma tog ny fart när Creticos och medarbetare [22] publicerade en undersökning där resultaten av hyposensibilisering mot Ambrosia vid astma hos vuxna var tämligen dåliga. En ansedd medicinsk journal hade en ledare om frågan [23]. Man ifrågasatte användningen av hyposensibilise-

ring vid astma och efterlyste undersökningar där effekten av hyposensibilisering jämförs med astmabehandling med inhalede steroider eller som komplement till denna, så att man kan utröna ytterligare effekter av hyposensibilisering. Dessförinnan hade man emellertid publicerat en metaanalys av effekten av hyposensibilisering vid astma [24]. I denna sammanställning av resultaten från flera undersökningar konstaterades det att hyposensibilisering är effektiv vid behandling av allergisk astma. Samma grupp publicerade några år senare en Cochrane-översikt [25] och uppdaterade dessutom metaanalysen [26] 1999. I det senaste arbetet användes undersökningar som fyllde vissa kriterier, och de sammanlagda materialen analyserades med enhetliga metoder. Av totalt 187 undersökningar uppfyllde 54 urvalskriterierna. Den senare metaanalysen [25] verifierade resultatet från den tidigare [24]. De patienter som behandlats med hyposensibilisering hade färre astmasymtom och behövde färre astmamediciner. Såväl den ospecifika som den allergenspecifika hyperreaktiviteten i luftvägarna var lindrigare än i jämförelsegruppen, som behandlats med placebo. Effekten hade påvisats med allergener från husdammskvalster, hö, Ambrosia, katt, hund och mögelsvampen *Cladosporium*. Det betydelsefulla var att resultaten i de olika undersökningarna var mycket likartade, homogena. Det har gjorts en metaanalys också av undersökningar av hyposensibilisering hos barn [27]. Där fann man att man i åtta undersökningar kunde påvisa en effekt av hyposensibilisering med allergener från hö, husdammskvalster, katt, hund och *Cladosporium*. Resultaten var dock rätt heterogena.

Många problem saknar fortfarande en lösning:

- 1) Vilka är de kliniskt betydelsefulla allergenerna?
- 2) Vem är den idealiska patienten för hyposensibilisering?
- 3) Är resultatet bättre om patienten är överkänslig endast för ett allergen än om flera allergener har orsakat allergin?
- 4) Är behandling med ett enda allergenextrakt mer effektivt än samtidig behandling med flera allergener som patienten reagerar mot?
- 5) Vilken är den optimala längden för behandlingen?
- 6) Hur länge består effekten av behandlingen?
- 7) Vilket är förhållandet mellan kostnaderna och nyttan i jämförelse med andra behandlingsformer?

Tabell 1. Förutsättningarna för hyposensibilisering

Symtomgivande IgE-medierad allergi
Diagnosen är säkerställd
Behandlingen inleds av en specialistläkare som är förtrogen med behandling av allergiska sjukdomar
Patienten och föräldrarna till barnpatienter är motiverade för en behandling som räcker 3–5 år
Den allergiska sjukdomen befinner sig på ett tidigt stadium
Behandlingen genomförs och uppföljs med erforderlig sakkunskap
Patienten är minst fem år
Inga kontraindikationer föreligger

Indikationerna för hyposensibilisering vid astma

De allmänna förutsättningarna som krävs för hyposensibilisering anges i Tabell 1 och kontraindikationerna i Tabell 2. Hyposensibilisering kan komma i fråga vid allergiska astma som en del av den antiinflammatoriska behandlingen när allergenexposition inte kan undvikas. Tills vidare är det bäst att begränsa användningen av hyposensibilisering till astmapatienter som lider av pollenallergi eller till astmatiker med allergi mot djur, om astmasymtomen uppträder vid indirekt exposition eller i situationer där patienten i sitt arbete utsätts för damm från djur trots att nödvändiga skyddsåtgärder har tillgripits. Innan behandlingen inleds bör man försäkra sig om att astman är i god balans med adekvat behandling och att det med spirometri inte går att påvisa en bestående sänkning av ensekundsvärdet vid forcerad utandning (FEV_1). De skadliga biverkningarna är betydligt vanligare om ensekundsvärdet är lägre än 70 procent av referensvärdet [28]. Medan hyposensibiliseringen pågår bör man hela tiden se till att antiinflammatorisk och annan medicinerings är tillräckligt effektiv.

Bedömning av effekten

Avsikten med hyposensibilisering är att minska astmasymtomen, minska användningen av läkemedel och att förbättra livskvaliteten. Då man bedömer behandlingseffekten bör man främst beakta hur svåra al-

Tabell 2. Kontraindikationer för hyposensibilisering

Absoluta
Patientens ordinationsföljksamhet är dålig
Svår astma med talrika symtom
Svår astma som är i dålig balans
Svåra immunologiska sjukdomar såsom immunbrist eller malignitet
Autoimmun sjukdom
Behandling med betablockerare
Svår kardiovaskulär sjukdom
Svåra mentala störningar
Symtom som förorsakas av mat
Desensibilisering med extrakt från rumsdamm, bakterier eller mögelsvampar
Symtom som förorsakats av svamp pga. av fuktskador
Patienten får över 10 mg prednisolon/dygn oralt eller motsvarande dos av andra steroider
Graviditet
Amning
Relativa
Omfattande atopiskt eksem som förvärras av inhalerade allergener

lergin och astman är. Inga laboratorietest kan mäta detta. I klinisk praxis är mängden mediciner som behövs ett mått på hur svår sjukdomen är och vilken effekt hyposensibiliseringen har haft. En patient som får vedertagen behandling befinner sig i ett optimalt tillstånd när lungfunktionen är god, behovet av bronkdilaterande medel är litet, anfall inte uppträder, sjukhusvård inte behövs, när han tål ansträngning väl och inte drabbas av nattliga attacker. Om den symtomatiska medicinerings minskar under dessa omständigheter medan hyposensibiliseringen pågår, är det ett tecken på att behandlingen har effekt.

För vetenskaplig registrering använder man arbetskrävande journaler för medicinerings och symtom. En användbar metod för uppföljning är den sk. visuella analoga skalan (VAS), som är en 10 cm lång linje där patienten med ögonmått bedömer behandlingens effekt och användningen av mediciner. Man kan använda särskilda skalor för olika symtom eller mediciner. Metoden kunde användas även innan hyposensibilisering påbörjas och därefter med bestämda intervall under

behandlingen gång. I Finland används en blankett, som gjorts upp av en tillverkare av allergenextrakt, där en VAS-skala för uppföljning av hyposensibilisering finns med [4, 6].

Möjligheterna till prevention genom hyposensibilisering

Det är sannolikt att hyposensibilisering påverkar det naturliga förloppet vid allergiska sjukdomar, även om det vetenskapliga beviset härför blygsamt [29]. Man har förmodat att hyposensibilisering som påbörjas på ett tidigt stadium av allergisk sjukdom kan resultera i en modifierad sjukdomsbild. Det är känt att 38 procent av dem som lider av allergisk snuva också senare får astma [30]. Det skall bli intressant att se om uppkomsten av sådan astma går att förebygga med hyposensibilisering. Preliminära resultat tyder på detta [31], men det krävs många ytterligare undersökningar innan det kan bli en indikation för hyposensibilisering. Ett problem är de allergiska sjukdomarnas komplexitet och den kliniska bildens mångfald. Det är därför svårt att välja den rätta patienten. I en undersökning av effekten av hyposensibilisering vid behandling av astma hos barn fann man ingen effekt. Det gick emellertid att särskilja en subgrupp, hos vilken behandlingen var effektiv. Till den hörde yngre barn, som hade en stark genetisk disposition för astma. I framtiden borde antalet patienter vara synnerligen stort för att man skall kunna analysera av undergrupper, vilket kan ge information om hos vilka patienter god behandlingsrespons kan förväntas vid hyposensibilisering.

MKD Erkkä Valovirta
Turunseudun allergiakeskus
Kotkagatan 2
20610 Åbo
erkka.valovirta@allergiakeskus.net

Referenser

1. Malling HJ, Weeke B. Immunotherapy. Position Paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 1993; 48, Suppl 14:9–35.
2. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998;53 Suppl 44:1–42.
3. Bousquet J, Yssel H, red. *Immunotherapy in Asthma*. New York: Marcel Dekker; 1999.
4. Vesterinen E, Terho EO, red. *Siedätyshoito – tehokas apu allergiaan*. Tammerfors: Kirjayhtymä; 1998.
5. Valovirta E. *Siedätyshoito*. *Duodecim* 1998; 114:1739–1745.
6. Valovirta E, Heinonen A. *Allergian siedätyshoito*. Käsikirja. Helsingfors: ALK-Abello; 1998.
7. Terho EO, Haahtela T, Valovirta E, Helin T. *Siedätyshoito*. I boken: Haahtela T, Hannuksela M, Terho EO, red. *Allergologia*. Jyväskylä: Kustannus Oy Duodecim; 1999. p. 464–475.
8. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;I:1572–3.
9. Bruun E. Control examination of the specificity of specific desensitization in asthma. *Acta Allergol* 1949;2:122–8.
10. Buchner K, Siepe M. Nutzen der Hyposensibilisierung unter wirtschaftlichen Aspekten. *Allergo J* 1995;4:156–63.
11. Kumar K. Quality of life during allergen specific immunotherapy. *ACI International* 1995; 9:133–5.
12. Holt P, Macaubas C, Stumbles P, Sly P. The role of allergy in the development of asthma. *Nature* 1999;402 Suppl:12–7.
13. Creticos PS, Reed CE, Norma PS. The NIAID cooperative study of the role of immunotherapy in seasonal ragweed-induced adult asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:226–37.
14. Taylor WW, Ohman JL, Lowell FC. Immunotherapy in cat-induced asthma. Double-blind trial with evaluation of bronchial responses to cat allergen and histamine. *J Allergy Clin Immunol* 1978;61:283–7.
15. Warner JO, Price JF, Soothill JF, Hey EN. Controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with asthma. *Lancet* 1978;II:912–6.
16. Metzger JW, Donnelly BA, Richerson HB. Modification of late asthmatic responses (LAR) during immunotherapy for *Alternaria*-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:119–25.
17. Cartier A, Bandouvakis J, Ryan G et al. Asthma and increased nonallergic bronchial responsiveness to methacholine during natural exposure to ragweed pollen. *Am Rev Respir Dis* 1980;121 Suppl:61–7.
18. Hedlin G, Graft-Lonnevig V, Heilborn H ym. Immunotherapy with cat- and dog-dander extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:955–64.
19. Majchel AM, Proud D, Friedhoff L et al. The nasal response to histamine challenge- effect of the pollen season and immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:85–91.
20. Rak S. effects of immunotherapy on the inflammation in pollen asthma. *Allergy* 1993;48:125–8.
21. Frew AJ. Objectives of Immunotherapy in Asthma. I boken: Bousquet J, Yssel H, red. *Immunotherapy in Asthma*. New York: Marcel Dekker; 1999. p. 199–206.
22. Creticos PS, Reed CE, Norman PS et al. Ragweed immunotherapy in adult asthma. *N Engl J Med* 1996;334:501–6.
23. Barnes PJ. Editorial: Is immunotherapy for asthma worthwhile? *N Engl J Med* 1996;334:531–2.
24. Abramson M, Puy R, Weiner J. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;351:969–74.
25. Abramson M, Puy R, Weiner J. Allergen specific immunotherapy for asthma (Cochrane Review). *Cochrane Library*, Issue 3.1998. Oxford: Update Software; 1998.
26. Abramson M, Puy R, Weiner J. Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. *Allergy* 1999;54:1022–41.
27. Valovirta E. Meta-analyses of specific allergy vaccination. *Allergy* 1999;54 Suppl 54: 7–8.
28. Bousquet J, Hejjaoui A, Dhivert H et al. Immunotherapy with standardized *dermatophagoides pteronyssinus* extract. III. Systemic reactions during the rush protocol in patients suffering from asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;83:797–802.
29. Creticos P S. The consideration of immunotherapy in the treatment of allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105: 559–74.
30. Corren J. The link between allergic rhinitis and asthma, otitis media, sinusitis, and nasal polyps. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2000;20:445–60.
31. Valovirta E. Capacity of specific immunotherapy in prevention of allergic asthma in children: the preventive allergy treatment study (PAT). *J Invest Clin Immunol* 1997;7:369–70.
32. Adkinson N, Eggleston P, Eney D et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med*. 1997;336:324–31.

Leukotrienantagonister vid behandlingen av astma

Jussi Männistö

Läkemedel som verkar på leukotrienerna är den nyaste astmaläkemedelsgruppen som kommit i kliniskt bruk. I Finland finns två leukotrienreceptorblockerare tillgängliga: montelukast och zafirlukast. Deras användningsområde vid astma håller på att klarna. Vid lindrig astma utgör de alternativ om inhalationsbehandling inte lyckas eller har effekt. Vid svår astma kommer de till användning som tillägg i långtidsbehandlingen med inhalationssteroider. Astmatiker som är överkänsliga för värkmediciner och får symptom av ansträngning kan ha nytta av leukotrienantagonister.

Leukotriener är viktiga mediatorer vid astma. De bildas genom metabolism av arakidon-syra under inverkan av enzymet 5-lipoxigenas. Det finns två typer av leukotriener som skiljer sig från varandra genom sin struktur och sina effekter. Leukotrien B₄ är en mediatorsubstans som attraherar och aktiverar neutrofila leukocyter. Dess effekter förmedlas av leukotrienreceptorer. Vid astma har B-leukotrienerna C₄, D₄ och E₄ betydelse. På grund av en cysteinylgrupp i deras struktur kallas de cysteinylleukotriener. Deras effekter förmedlas av cysteinylleukotrienreceptorer. I andningsvägarna orsakar cysteinylleukotrienerna kontraktion av glatt muskulatur, ökad slemproduktion, slemhinnesvullnad och ansamling av eosinofila leukocyter. Alla klassiska kännetecken på astma är alltså även effekter av cysteinylleukotrieners aktivitet.

Man känner till två undertyper av cysteinylleukotrienreceptorer: CysLT1 och CysLT2. Leukotrienernas effekter i andningsvägarna förmedlas av CysLT1-receptorer. I Finland är två läkemedel i bruk som verkar på leukotrienerna: montelukast och zafirlukast. Båda är CysLT1-receptorblockerare.

Många olika mediatorer är associerade med uppkomsten av astmainflammation och kontraktionen av glatt muskel i luftrören. Leukotrienerna har visat sig vara en viktig grupp

mediatorer. Celler som medverkar till astmainflammationen kan producera leukotriener. Leukotrienproduktionen är stegrad vid exposition för allergener och akut astma. Astmatikernas bronker sammandras under inverkan av leukotriener starkare är hos friska. Leukotrienerna lockar även eosinofila granulocyter till platsen. Blockering av syntesen av leukotriener eller deras receptorer har förhindrat astmareaktioner i många olika försöksmodeller. Det viktigaste beviset på leukotrienernas betydelse har varit leukotrienpåverkande läkemedels gynnsamma effekt vid astma. Leukotrienernas betydelse vid astma har behandlats grundligt i färskas översikter [1, 2].

Leukotrienantagonisternas effekter

Leukotrienreceptorblockerarna utvidgar astmatikernas sammandragna luftrör. Bronkodilatationen är lindrigare än den som β_2 -sympatomimetika åstadkommer. Effek-

FÖRFATTAREN

MD Jussi Männistö är specialistläkare i lungsjukdomar och allergologi. Han är överläkare för lungavdelningen vid Kymenlaakson keskussairaala i Kotka.

ten är dock additiv: leukotrienantagonister och sympatomimetika utvidgar sammantaget luftrören mer än enbart en stor dos sympatomimetika [3].

Vid en astmareaktion som utlösts av allergenexposition har ökad leukotriensyntes konstaterats. Leukotrienreceptorblockerare häver delvis både direkt och sen astmareaktion [4, 5]. Ansträngning är en allmän faktor som förvärrar astmasymtom. Leukotrienantagonisterna blockerar delvis reaktionen vid ansträngningsastma och påskyndar återhämtningen från den [5–7].

En liten del av astmatikerna får astmasymptom av antiinflammatoriska läkemedel. Hos dessa patienter som är känsliga för värkmediciner har man konstaterat ökad produktion av leukotriener [2]. Leukotrienreceptorblockerare minskade värkmedicinkänsliga astmatikers symptom och förbättrade lungfunktionen [8].

Utöver lindring av symptom har leukotrienpåverkande läkemedel även visats ha effekt på astmainflammationen. Leukotrienblockerare minskade mängden eosinofila leukocyter i astmapatienters sputum och blod [9, 10]. En leukotrienantagonist minskade utandningsluftens kväveoxidhalt som reflekterar astmainflammationen, även om den gjorde det svagare än budesonid [11].

Toleransen för montelukast och zafirlukast har varit tämligen god. I kliniska försök har biverkningarna inte avvikit från placebo. Det finns rapporter om eosinofil vaskulit, Churg-Strauss syndrom, under behandling med leukotrienblockerare. Det har eventuellt varit fråga om att sjukdomen uppstått när kortisonet utsattes och inte ett direkt orsaksförhållande [12]. Det är skäl att följa patienterna noggrant om man med hjälp av leukotrienantagonister försöker sätta ut medicinering med kortisontabletter. Enstaka rapporter om utslag och leverreaktioner har även funnits.

Leukotrienantagonister vid astma

Astmatikerna är olika. Leukotriernas betydelse vid sjukdomen varierar. Leukotrienblockerarna har inte effekt hos alla patienter. I kliniska undersökningar har en betydande behandlingsrespons fått hos 30–40 procent av patienterna [13, 14]. Det går i allmänhet inte att pålitligt förutsäga om behandlingen ger någon respons. Leukotrienreceptorblockerarna har en tvädelad effekt vid klinisk astma. Genast i början av behandlingen uppkommer bronkodilatation till följd av inhibe-

rad glattmuskelkontraktion. Effekten på astmainflammationen kan väntas komma långsammare, under förloppet av veckor. Det enda sättet att bedöma läkemedlets effekt är ett behandlingsförsök. I bedömningen används t.ex. PEF-mätning och spirometri samt uppföljning av behovet att använda symptomatiska mediciner. Försök i minst två månader rekommenderas [1].

Försthandsmedlet för astmainflammation är en inhalationssteroid. De har dock inte någon särskilt stark effekt på leukotrienproduktionen [1]. I teorin kunde således läkemedel med effekt på leukotrienerna komplettera steroidernas effekt. Även kliniska undersökningsfynd tyder på detta. Tillägg av zafirlukast eller montelukast till beklometason förbättrade behandlingsbalansen vid astma [4, 5]. Leukotrienblockerare kan göra det möjligt att sänka en stor dos inhalationssteroid utan att behandlingsresultatet blir lidande [15].

Jämförande studier med andra astmamediciner har hittills gjorts i begränsad utsträckning. Ingen betydande skillnad har konstaterats mellan zafirlukast och kromoglikat [5]. En liten dos beklometason var något effektivare än zafirlukast [13] eller montelukast [14]. Salmeterol förbättrade behandlingsbalansen hos astmatiker med symptom bättre än zafirlukast [16]. Montelukast förebyggde symptomen vid ansträngningsastma lika väl som salmeterol mot slutet av intervallet mellan två doser. I en studie som omfattade åtta veckor höll montelukastets effekt i sig medan salmeterols försvagades [17].

Om användningen av leukotrienreceptorblockerare vid akut astma finns inga forskningsdata. Jämförande studier mellan olika leukotrienreceptorblockerare har inte gjorts. Någon klar skillnad tycks inte finnas i de olika preparatens effekt.

Vem skall få leukotrienblockerare?

Nya undersökningar och större erfarenhet kommer de närmaste åren att precisera leukotrienreceptorblockerarnas användningsområde vid astma. Än så länge är de inte förstahandsmedel i någon situation. De kan övervägas för långtidsbehandling av astma som kräver regelbunden medicinering, om inhalationssteroider inte kan användas på grund av biverkningar, steroidskräck eller inhalationsproblem. Leukotrienreceptorblockerare är ett alternativ som enda underhållsmedicin vid lindrig astma och om inhalationssteroider inte har önskad effekt.

Hos en del av astmatikerna uppnås inte en tillfredsställande behandlingsbalans med normala doser inhalationssteroid. Som ytterligare medicin väljs i allmänhet då i första hand ett långverkande β_2 -sympatomimetikum. Om det inte passar eller har effekt är en leukotrienantagonist ett alternativ värt att pröva. En kompletterande medicin kan behövas även om man försöker sänka en stor dos inhalationssteroid för att minska biverkningarna. Vid svår astma kompletterar leukotrienreceptorblockerarna steroidbehandlingen men ersätter den inte. Det är skäl att överväga försök med leukotrienreceptorblockerare i synnerhet om patienten är överkänslig för antiinflammatoriska läkemedel.

Dålig ordinationsföljsamhet är ett betydande problem vid behandlingen av astma. Sättet att dosera montelukast och zafirlukast kan vara till gagn för en problemfri behandling. Många patienter finner tablettmediciner angenämare än preparat i inhalationsform.

Erfarenheterna av läkemedelsgruppens pediatriiska användning är än så långa knappa. Det är svårt att ge småbarn läkemedel genom inhalation. Leukotrienantagonister kan i framtiden bli ett betydande hjälpmedel vid behandlingen av barnastma [18]. För tillfället har montelukast godkänts för barn över sex år och zafirlukast för barn över tolv år. Om användningen av leukotrienreceptorblockerare under graviditet eller amning finns otillräckliga data och de rekommenderas därför inte.

Leukotrienblockerarna är tämligen dyra läkemedel. Priset för en dygnsdos zafirlukast utan sjukförsäkringsersättning är 8,90 mk och för montelukast 10,10 mk. För närvarande är bara zafirlukast specialersättningsgillt.

MD Jussi Männistö
Keuhkosairauksien poliklinikka
Kymenlaakson keskussairaala
48210 Kotka
E-post: jussi.mannisto@kymshp.fi

Referenser

1. Kankaanranta H, Moilanen E, Nieminen MM. Leukotrieenit ja astma. *Suom Lääkäril* 1999;54:4097-104.
2. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999;340:197-206.
3. Gaddy JN, Murgolskee DJ, Bush RU et al. Bronchodilation with a potent and selective leukotriene D4 (LTD4) receptor antagonist (MK-571) in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:358-63.
4. Markham A, Faulds D. Montelukast. *Drugs* 1998;56:251-6.
5. Adkins JC, Brogden RN. Zafirlukast. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of asthma. *Drugs* 1998;55:121-44.
6. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendels L et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998;339:147-52.
7. Finnerty JP, Wood-Baker R, Thomson H, Holgate ST. Role of leukotrienes in exercise-induced asthma. Inhibitory effect of ICI 204219, a potent leukotriene D4 receptor antagonist. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:746-9.
8. Dahlen SE, Malmstrom K, Kuna P, Nizankowski M, Stevenson D. Improvement of asthma in aspirin-intolerant patients by montelukast (MK-0476) a potent and specific CYSLT1 receptor antagonist: Correlations with patients baseline characteristics. *Eur Respir J* 1997;10 suppl 25:418s.
9. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 1998;158:1213-20.
10. Pizzichini E, Leff JA, Reiss TF, Hendele L, Boulet LP, Wei LX et al. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized, controlled trial. *Eur Respir J* 1999;14:12-8.
11. Bisgaard H, Loland L, Anhoj J. NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1227-31.
12. Wechsler ME, Pauwels R, Drazen JM. Leukotriene modifiers and Churg-Strauss syndrome: adverse effect or response to corticosteroid withdrawal? *Drug Saf* 1999;21(4):241-51.
13. Laitinen LA, Naya IP, Binks S, Harris A. Comparative efficacy of zafirlukast and low dose steroids in asthmatics on prn beta2-agonist. *Eur Respir J* 1997;10 suppl 25:419s.
14. Malmstrom K, Rodrigues-Gomez G, Guerra J, Villaran C, Pinedo A, Wei LX et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:487-95.
15. Löfdahl C, Reiss TF, Leff JA, Israel E, Noonan M, Finn AE et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ* 1999;319:87-90.
16. Busse W, Nelson H, Wolfe J, Kalberg C, Yancey SW, Rickard KA. Comparison of inhaled salmeterol and oral zafirlukast in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1075-80.
17. Villaran C, O'Neill SJ, Helbling A, van Noord JA, Lee TH, Chuchalin AG et al. Montelukast versus salmeterol in patients with asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:547-53.
18. Krawiec ME, Wenzel SE. Use of leukotriene antagonists in childhood asthma. *Curr Opin Pediatr* 1999;11:540-7.

Effektiv läkemedelsbehandling vid astma – vilket är priset?

Timo Klaukka

Astma har hos vuxna blivit den näst allmännaste sjukdom som berättigar till specialersättningsgilla mediciner, och hos barn den klart allmännaste. Sjukdomen blir allmännare snabbast hos småbarn. Med allt dyrare mediciner kommer behandlingskostnaderna oundvikligen att stiga. Det finns dock tecken på att man med behandlingen har kunnat inverka på symtomens mängd och svårhetsgrad samt sjukdomens följder såsom behovet av sjukhusvård. Även sjukdomen i sig är kanske på väg att naturligen utvecklas i en lindrigare riktning.

Astma har under 1990-talet hört till dem av våra folksjukdomar som ökar snabbast. Vid ingången av år 2000 fanns det i registret över personer som är berättigade till specialersättningsgilla mediciner 185 000 patienter som beviljats denna rätt på grund av FPA-nummer 203, dvs. astma eller svår kronisk obstruktiv lungsjukdom. Andelen obstruktiv lungsjukdom av patientmängden är några tusen.

Så sent som i början av 1990 var antalet berättigade ganska exakt 100 000, dvs. antalet har vuxit med 85 procent på tio år. År 1999 togs 16 000 nya fall in i FPA:s register, dvs. i genomsnitt 44 patienter per dag. Nettotillväxten från föregående år av antalet personer i registret var dock endast 7800 personer, eftersom en del av astmapatienterna ströks ur registret, närmast på grund av dödsfall.

Astma är nu näst störst av alla sjukdomar som berättigar till ersättningsgilla mediciner efter att för ett par år sedan ha passerat koronarsjukdom. Högt blodtryck är alltså den överlägset största sjukdomen med en patientmängd inemot en halv miljon. Hos barn har däremot astma redan länge varit klart större än övriga kroniska sjukdomar, och avståndet till andra sjukdomar tilltar snabbt.

År 1999 växte antalet patienter både under 15 år och över 60 år i registret med cirka fem procent, när motsvarande tal hos personer i arbetsför ålder var fyra procent. Orsaken till tillväxten är olika hos barn och äldre. Diagnostiken av astma i synnerhet hos småbarn har blivit exaktare och effektivare på 1990-talet. Antalet barn under fem år i registret är nu tiofaldigt jämfört med situationen 1986. Det är möjligt att atopisk astma ökar snabbare än de äldre årskullarnas endogena form av astma med en mer okänd uppkomstmekanism.

Mängden patienter med astma hos äldre stigna blir större, framför allt därför att befolkningens livslängd allmänt ökar. Astmapatienterna dör av denna sjukdom bara undantagsvis (cirka 100 personer dör årligen av astma). Eftersom prognosen speciellt vid

FÖRFATTAREN

Timo Klaukka är läkarforskare vid Folkpensionsanstalten och docent i läkemedelsepidemiologi vid Kuopio universitet.

koronarsjukdom blivit bättre, hålls även astmapatienter med den sjukdomen längre vid liv och därmed i FPA:s register.

Alla patienter kommer inte med i FPA:s specialersättningsregister. lindriga fall som behöver medicinering bara sällan eller periodvis hamnar utanför. Enligt FPA:s receptfiler fick sammanlagt 316 000 personer ersättning för astmamediciner, och under hälften av dessa, dvs. 144 000, fick specialersättning för sina mediciner. Detta betyder alltså att största delen av dem som haft astmasymtom har varit så lindriga fall att FPA:s specialersättningskriterier inte fylldes. En annan förklaring är att alla inte ansöker om specialersättning även om kriterierna för det skulle fyllas. Med allt dyrare mediciner gäller denna förklaring förmodligen allt färre patienter.

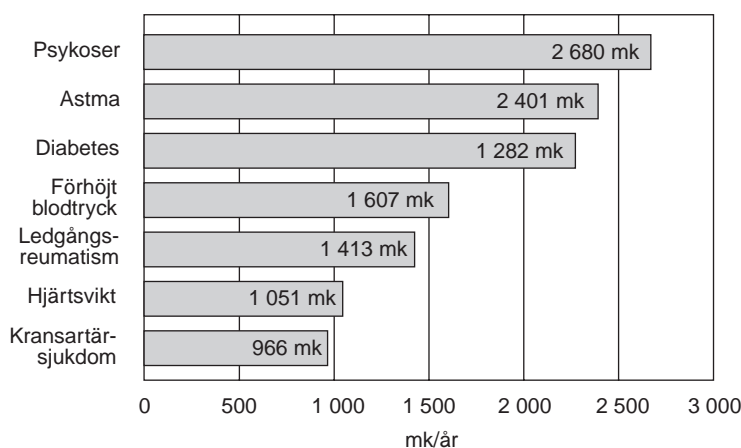
En del av dem som är berättigade till specialersättning utnyttjar inte sina rättigheter en enda gång under ett kalenderår. År 1999 var differensen mellan de berättigade och dem som utnyttjade sin rätt cirka 40 000 patienter. En del torde hela året ha varit i långtidsvård, och hos en del kan symtomen ha varit så lindriga att de inte behövt läkemedel.

Läkemedlen blir dyrare

Läkemedelsbehandlingen av astma är relativt dyr. Bland de största folksjukdomarna placerar sig astma i detta avseende bland de dyraste vid sidan om psykosor och diabetes (Figur 1). År 1999 kostade de specialersatta astmamedicinerna i medeltal 2 401 mark per astmapatient som utnyttjade sin rätt, medan t.ex. motsvarande siffra för högt blodtryck var 1 607 mk och för koronarsjukdom under 1 000 mark. Diabetes och psykoserna låg i samma kostnadsklass som astma.

Patientvis kan behandlingskostnaderna variera stort. Senast studerades fördelningen av patienter enligt kostnaderna utgående från FPA:s registerdata år 1996, då 13 procent av de astmapatienter som hade rätt till specialersättning och som använde mediciner hade kostnader över 5 000 mark och 2 procent över 10 000 mark. De största individuella astmamedicinkostnaderna var så höga som inemot 40 000 mark.

Valet av medicinering vid astma inverkar väsentligt på kostnaderna. Uträknat per användare som får specialersättningsgilla mediciner är långverkande sympatomimetika, dvs. salmeterol och formoterol de klart dyraste astmamedicinerna (Figur 2). Efter dessa kom år 1999 i dyrhetsordning inhalationsgluko-



Figur 1. Kostnaderna 1999 per patient för specialersatta läkemedel för de största folksjukdomarna.

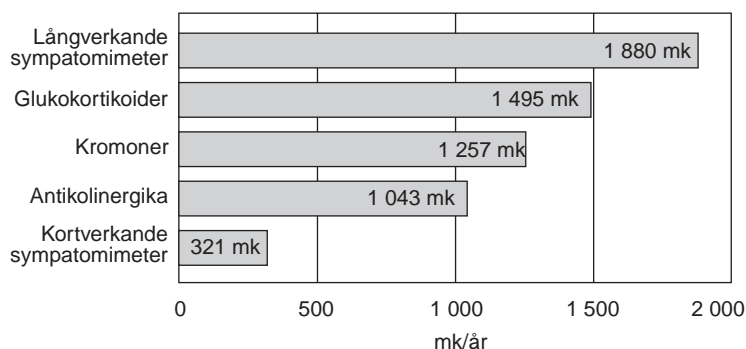
kortikoider, kromoner, antikolinergika och kortverkande sympatomimetika.

Av de systemiskt verkande astmamedicinerna är traditionella betaagonist- och xantinpreparat billigare än inhalationspreparat med undantag för kortverkande sympatomimetika. Kostnaderna för zafirlukast och montelukast är än så länge svåra att bedöma utgående från registeruppgifterna, eftersom doseringen och användnings sättet ännu inte hunnit etableras.

Brukskostnaderna för inhalationsglukokortikoider skiljer sig ganska tydligt från varandra. Flutikason är det dyraste av tre alternativ och betametason det billigaste. Användarmängderna förändras dock från kostnadssynpunkt i ogynnsam riktning, för flutikason gick år 1999 upp i täten och det förefaller som om det skulle föredras av allt fler både nya astmapatienter och även sådana som tidigare använt andra mediciner.

Astmapatienterna behöver många mediciner

Läkemedelkostnaderna per patient vid astma ökar till en del för att medicinering med flera läkemedel blir allt allmännare. Forskningsresultaten av detta är sparsamma, även om material skulle finnas för att utreda saken. I en enkätundersökning av astmapatienter i arbetsför ålder år 1996 hade 84 procent av de specialersättningsberättigade minst två mediciner i bruk [1]. 21 procent använde tre och fem procent fyra mediciner. Astmans svårhetsgrad korrelerade i viss mån med antalet



Figur 2. Kostnaderna per patient för inhalerade astmamediciner 1999.

mediciner: enligt symtomfrekvensen hade 89 procent av dem som hörde till den svåraste tredjedelen minst två mediciner i bruk, medan motsvarande andel i den lindrigaste tredjedelen var 79 procent.

Den klart allmännaste kombinationen av två mediciner var ett kortverkande sympatomimetikum och en glukokortikoid. Den näst allmännaste – men mycket sällsyntare – var en kombination av ett kortverkande sympatomimetikum och kromon. Lika vanlig var kombinationen långverkande sympatomimetikum och glukokortikoid.

Baskombinationen kortverkande sympatomimetikum + glukokortikoid utvidgades oftast med ett långverkande sympatomimetikum som tredje läkemedel. Detta ingick i kombinationer av tre läkemedel hos 45 procent av dem som hade lindriga symtom, hos 47 procent av dem som hade medelsvåra symtom och hos 52 procent av dem som hade svåra astmasymptom. Det näst vanligaste tilläggs-läkemedlet i den lindrigaste svårhetsklassen var kromon, i den medelsvåra klassen teofyllin och i den svåraste klassen systemiskt kortison.

445 miljoner mark om året – vilket är resultatet?

År 1999 var kostnaderna för astmamedicinerna 445 miljoner mark, av vilket FPA ersatte 302 miljoner. Astmamedicinernas andel av totalförsäljningen av receptbelagda mediciner i den öppna vården var något under 8 procent år 1999. Allt större patientmängder och allt dyrare mediciner kommer att ytterligare höja kostnaderna för läkemedelsterapi.

Astmans andel av Finlands räkning för läkemedel kan ändå förbli oförändrad eftersom medicinerna också för många andra sjukdomar blir dyrare och även användarmängderna ökar.

Ur nationalekonomisk synvinkel är det väsentligaste inte att betrakta kostnaderna utan vad man åstadkommer med dem. Positiva förhoppningar om att investeringarna varit kloka väcks av att många tecken tyder på att astmans svårhetsgrad håller på att lindras. De som länge arbetat på sjukhus har märkt att det har blivit sällsynt med astmaanfall som kräver intensiv behandling. Påståendet får stöd av långtidsstatistiken. Jämfört med siffrorna 1981 har dödsfallen i astma och sjukhusdagarna i proportion till antalet astmapatienter sjunkit till cirka en fjärdedel [2].

Även arbetsoförmåga på grund av astma har minskat. Jämförelsen av tidsperioder försvåras dock av ändrade pensionssystem samt arbetslöshetens varierande inverkan på siffrorna. Antalet invalidpensioner som beviljat på grund av astma gick stadigt ner fram till 1996 då pensionssystemet ändrades. Även åren efter detta har samma utveckling fortsatt, trots att siffrorna inte kan jämföras med uppgifterna i början av decenniet.

Mycket att göra

Det är svårt att särskilja orsakerna till lindringen av astmans svårhetsgrad. Det är möjligt att det är lättare att kontrollera atopisk astma som ökar snabbare än endogen astma. Även det allt allmännare bruket av steroider kan anses vara en delorsak; i Finland har förbrukningsstatistikens relationstal i fråga om profylaktisk och terapeutisk medicinering redan i flera år varit bättre än i de övriga nordiska länderna eller England. Under 1999 har antalet användare av kortverkande sympatomimetika till och med minskat jämfört med föregående år, trots att astmapopulationen ökat i antal, vilket tyder på att de haft klart färre medicinkrävande symtom.

Behandlingssystemen för astma har effektiviserats och överförts dels på primärvården, dels på handledd egenvård enligt riktlinjer från ett riksomfattande astmaprogram [3].

Mycket återstår fortfarande att göra på asthmafronten. Det är speciellt viktigt att se till att patienterna har tillgång till optimal medicinering och att de tillräckligt väl behärskar inhalationstekniken. Det finns inga exakta uppgifter om hur allmänt handledd egenvård är, men nyttan med den har visats, och därför

är det skäl att sprida den till sådana patientgrupper som klarar denna behandlingsform. Samarbetet mellan de instanser som deltar i patienthandledningen har blivit intensivare de senaste åren, i synnerhet sedan lokala verksamhetsmodeller för samarbete mellan hälsocentraler, sjukhus och apotek byggts upp i anslutning till apotekens astmaprogram [4, 5]. Även astmaskötarnas roll torde klarna. Behandlingen av allt större patientmängder enbart med läkarkrafter – för att inte tala om specialistläkarkrafter – är en utopistisk tanke och därför bör behandlingens nivåindelning rationaliseras ytterligare.

Timo Klaukka
Enheten för forskning och utveckling
Folkpensionsanstalten
PB 450
00101 Helsingfors
timo.klaukka@kela.memonet.fi

Referenser

1. Aalto A-M, Klaukka T, Rissanen P, Hakola R, Kerppilä S. Työkäisten astma Suomessa. Kela: Sosiaali- ja terveysturvan tutkimuksia 43. Helsinki 1999.
2. Haahtela T, Klaukka T. Societal and health care benefits of early use of inhaled steroids. (Ledare). Thorax 1998; 53: 1005–6
3. Astmaprogrammet 1994-2004. Helsingfors: Social- och hälsovårdsministeriet, Arbetsgruppspromemoria 1994:16sve, 1994.
4. Klaukka T, Peura S, Vidgren P. Astmaohjelma etenee myös apteekkeissa. Suom Lääkäril 1998; 53: 2441–2.
5. Astmaohjelma 1994-2004. Seurantareportti. Sosiaali- ja terveysturva, Työryhmämuistioita 1998:21, Helsingfors 1998.

Akut astma

Christer Janson

Inhalationsbehandling med β_2 -agonister är förstahandsbehandlingen vid akut astma. Det finns belägg för att tillägg av inhalerade antiko-linergika ger en bättre effekt än behandling med enbart β_2 -agonister. Steroidbehandling är en del av första hands behandlingen, men ytter-ligare undersökningar behövs för att utvärdera om inhalationssteroi-der kan ersätta systembehandling. För närvarande finns inga överty-gande bevis för att adrenalin, magnesium eller furosemid skall använ-das vid akut behandling av astma. Teofyllin har en begränsad effekt vid akut astma och behöver knappast användas, utom möjligen hos en liten grupp patienter. Inhalationsbehandling med nebulisator och dosaerosol med spacer kan vara lika effektiv. Hos barn tycks inhala-tionsbehandling med upprepade små doser med korttidsintervall vara mer effektivt än om samma totaldos ges i högre doser med längre in-tervall.

Akut astma är en av de vanligaste orsakerna till att patienter uppsöker akutmottagningar. Trots att behandling av akut astma är en viktig del i publicerade behandlingsriktlinjer [1, 2], visar undersökningar att behandlingen i klinisk praxis ofta är bristfällig [3]. Syftet med denna översikt är att ge en vetenskaplig bakgrund till dagens behandlingsrekomen-dationer om den farmakologiska behand-lingen av akut astma.

β_2 -agonister

β_2 -agonister är sedan länge ett förstahands-preparat vid behandlingen av akut astma. Ti-digare rädde oenighet om β_2 -agonister skulle ges som inhalation eller systembehandling. Under 1990-talet har dock flera stora under-sökningar visat att inhalationsbehandling är bättre än injektionsbehandling även vid svåra akuta attacker [4, 5].

Inhalerade β_2 -agonister ger få biverkningar, men när stora mängder ges via nebulisator,

kommer signifikanta mängder av läkemedlet ut i systemkretsloppet [6]. Detta kan ge bi-verkningar som tremor, takykardi, hypergly-kemi, hypokalemi och hypoxi.

Hypokalemi är den potentiellt allvarligaste biverkningen vid β_2 -agonistbehandling. Van-ligtvis rör det sig dock bara om små föränd-ringar av kaliumkoncentrationen [6]. Or-saken till hypokalemin är ett ökat inflöde av kaliumjoner till muskulaturen. β_2 -agonist-behandling ger alltså inte upphov till någon minskning av det totala kaliuminnehållet. Det

FÖRFATTAREN

Docent Christer Janson är överläkare vid Lung- och allergikliniken vid Akademiska sjukhuset i Uppsala. Han är också fors-kare vid Department of Public Health Sci-ences vid Guy's Hospital i London.

är därför tveksamt om β_2 -agonistinducerad hypokalemi kan orsaka allvarliga biverkningar, såsom arytmier.

Många patienter med akut astma är hypoxiska. Inhalation av β_2 -agonister har en lokal kärlvidgande effekt, vilket kan leda till en tillfälligt ökad perfusion i dåligt ventilerade delar av lungorna och därigenom ökad hypoxi [7]. Det är osäkert om detta är av klinisk betydelse, men syre bör ges till alla patienter med svår akut astma [2].

Antikolinergika

Inhalationsbehandling med antikolinergika, i regel ipratropium bromid, används ofta som tilläggsbehandling. Den vetenskapliga grunden för detta har ifrågasatts, eftersom flera undersökningar inte har visat någon tilläggs-effekt av antikolinergika jämfört med behandling med enbart β_2 -agonister [8, 9]. Andra undersökningar har dock visat en tilläggs-effekt [10–12]. Dessa undersökningar inkluderar en metaanalys av fem studier genomförda på 1980-talet [10] och en nyligen publicerad undersökning av samkörda data från över 1 000 patienter med akut astma [11]. I den sistnämnda undersökningen hade patienter som erhöll 0,5 mg ipratropium + 2,5 mg salbutamol en något större förbättring i forcerad expiratorisk sekundvolym (FEV_1) (40 ml) än patienter som erhöll enbart salbutamol. Av större klinisk relevans var att patienter med kombinationsbehandlingen, hade en minskad risk för att läggas in på sjukhus. I de flesta studier har en dos av β_2 -agonist jämförts med samma dos β_2 -agonist i kombination med antikolinergika. Vid två undersökningar från 1980-talet fann man dock att kombinationen antikolinergika och β_2 -agonist var effektivare än behandling med en dubbel dos β_2 -agonist [13, 14].

Kortikosteroider

Patienter med akut astma har mer inflammerade luftvägar än patienter med stabil astma [15]. Behandling med steroider är därför en viktig komponent vid behandling av akut astma. Systemisk steroidbehandling har visat sig minska risken för sjukhusinläggning [16], och perorala steroidkurer minskar risken för återinsjuknande sedan patienten har gått hem från sjukhus [17].

Hos patienter med täta exacerbationer skulle inhalationsbehandling kunna minska risken för steroidbiverkningar. Inhalation

med höga doser steroider via spacer eller nebulisator vid akutbehandling har prövats, men inga säkra slutsatser kan dras av dessa studier [18, 19]. I två undersökningar har man dock funnit att högdosbehandling med inhalationssteroider är lika effektivt som perorala steroidkurer [20, 21].

Teofyllin

Teofyllin var tidigare ett förstahandspreparat vid behandling av akut astma, men används numera i betydligt mer begränsad utsträckning. En undersökning har visat att tillägg av teofyllin minskade risken för sjukhusinläggning jämfört med behandling med enbart inhalerade β_2 -agonister [22]. Det finns ytterligare ett fåtal undersökningar som antyder att tillägg av teofyllin kan vara av värde åtminstone för vissa patienter [23, 24]. Mot detta talar dock ett stort antal undersökningar där man inte funnit någon tilläggs-effekt av teofyllin [25–27]. En nackdel med teofyllin är preparatets smala terapeutiska intervall, vilket innebär en risk för allvarliga och även livshotande biverkningar vid överdosering.

Andra läkemedel

Adrenalin är ett läkemedel som tidigare hade en utbredd användning vid behandling av akut astma. Läkemedlet bör fortfarande användas om astmaattacken sker i samband med en anafylaktisk reaktion [2]. En undersökning antyder att parenteral adrenalinbehandling kan vara av värde för vissa patienter som inte svarar på inhalerade β_2 -agonister [28]. Adrenalin kan även ges via nebulisator men har en betydligt mer kortvarig effekt än inhalerade β_2 -agonister.

Några undersökningar har antytt att tillägg av i.v. magnesium är effektivare än behandling med enbart β_2 -agonister [29, 30]. Alla studier har dock inte bekräftat detta [31]. I en undersökning som omfattade 135 patienter med akut astma jämfördes effekten av 2 g $MgSO_4$ i kombination med salbutamol med behandling med enbart salbutamol [32]. Ingen skillnad påvisades mellan grupperna. I en undergruppsanalys omfattande 35 patienter med ett $FEV_1 < 25\%$ av det förväntade fann man dock en större förbättring av FEV_1 och minskad risk för sjukhusinläggning hos den magnesiumbehandlade gruppen. Magnesium kan också ges via nebulisator. I en undersökning av 33 patienter med akut astma rapporterade Mangat et al. att fyra inhala-

tioner av 3 ml 3,2 % lösning av MgSO₂ gav en effekt som motsvarade inhalation av fyra doser av 2,5 mg salbutamol [33].

Inhalerat furosemid har en har en skyddande effekt mot luftrörssammandragande ämnen som t.ex. metakolin [34]. Inhalerat furosemid har också prövats vid akut astma [35–37]. I en av dessa undersökningar jämfördes effekten av 40 mg furosemid + 2,5 mg salbutamol med behandling med enbart salbutamol [35]. Ingen skillnad påvisades mellan behandlingarna, men en subgruppsanalys använde att kombinationsbehandlingen var mer effektiv hos patienter med en exacerbation med kort duration (< 8 timmar).

Olika metoder för inhalationsbehandling

Inom sjukvården är nebulisationsbehandling det vanligaste metoden för att administrera inhalationsterapi vid akut astma. Ett alternativ till nebuliserad terapi är att låta patienten inhalera med dosaerosol med spacer. I en undersökning av patienter med akut astma som behandlades under ambulanstransport fann Campbell et al. att 5 mg salbutamol via nebulisator var mer effektivt än 5 mg terbutalin via spacer [38]. I ett stort antal andra undersökningar har man dock funnit att behandling med dosaerosol via spacer är likvärdigt med nebuliserad behandling [39–41].

Doser och dosintervall

Ett antal studier har jämfört effekten av olika doser och dosintervall vid inhalationsbehandling. Hos barn fann Schuh och medarbetare att behandling med höga doser salbutamol (0,15 mg/kg var 20 minut) var effektivare än behandling med lägre doser (0,05 mg/kg) [42]. Emerman et al. fann däremot ingen skillnad mellan behandling med 2,5 mg och 7,5 mg salbutamol var tjugonde minut hos vuxna med akut astma [43].

Undersökningar som jämfört olika dosintervall har givit motstridiga resultat. Robertsson och medarbetare fann hos barn med akut astma att inhalationsbehandling med låga doser salbutamol med kort intervall (0,05 mg/kg var 20 minut) efter en startdos på 0,15 mg/kg var effektivare än motsvarande totaldos given med en dosintervall på en timme [44]. Papo et al. rapporterade i en annan barnstudie att kontinuerlig behandling med salbutamol 0,3 mg/kg/timme gav en snabb

bare förbättring än intermittent behandling (0,3 mg/kg varje timme) [45]. Till skillnad från ovannämnda studier rapporterade Mc Fadden et al. att 5,0 mg salbutamol var 40 minut hos vuxna var minst lika effektivt som 2,5 mg salbutamol var 20 minut [46]. Likaledes fann Reisner et al. ingen skillnad mellan kontinuerlig behandling med salbutamol (7,5 mg/h) jämfört med intermittent behandling (2,5 mg var 20 minut) [47].

Slutsatser

Inhalerade β_2 -agonister är tillsammans med systembehandling med steroider förstahandsbehandling vid akut astma. Det finns belägg för att tillägg av inhalerade antikolinergika ger en bättre effekt än akutbehandling med enbart β_2 -agonister. Ytterligare undersökningar behövs för att utvärdera effekten av inhalationssteroider, adrenalin, magnesium och furosemid. Inhalationsbehandling med nebulisator och dosaerosol med spacer är lika effektiva, men i vissa situationer, t.ex. behandling under sjuktransport, kan nebuliserad behandling vara att föredra. Täta inhalationer med lägre doser kan vara att föredra framför samma totaldos i glesare intervall.

Christer Janson
Lung- och allergikliniken
Akademiska sjukhuset
SE-751 85 Uppsala
E-post: christer.janson@medsci.uu.se

Referenser

1. The British Thoracic Society. The British guidelines on asthma management. *Thorax* 1997;52 (suppl 1):1–19.
2. National Institute of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Global Initiative for asthma. NIH publication number 95–3659. 1995.
3. Hart SR, Davidson AC. Acute adult asthma – assessment of severity and management and comparison with British Thoracic Society Guidelines. *Respir Med* 1999;93:8–10.
4. Swedish Society of Chest Medicine. High-dose inhaled versus intravenous salbutamol combined with theophylline in severe acute asthma. *Eur Resp J* 1990;3:163–70.
5. Salmeron S, Brochard L, Mal H et al. Nebulized versus intravenous albuterol in hypercapnic acute asthma. A multicenter, double-blind randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1466–70.
6. Janson C. Plasma levels and effects of inhaled and intravenous salbutamol in stable asthma. *Eur Resp J* 1991;4:544–50.
7. Tal A, Pasterkamp H, Leahy F. Arterial oxygen desaturation following salbutamol inhalation in acute asthma. *Chest* 1984;86:868–9.
8. Karpel JP, Schacter EN, Fanta C. A comparison of ipratropium and albuterol vs albuterol alone for the treatment of acute asthma. *Chest* 1996;110:611–6.
9. FitzGerald JM, Grunfeld A, Pare PD et al. The clinical efficacy of combination nebulized anticholinergic and adrenergic bronchodilators vs nebulized adrenergic bronchodilator alone in acute asthma. *Chest* 1997;111:311–5.
10. Ward MJ. Anticholinergics in acute severe asthma. *Research and Clinical Forum* 1991;13(2, Part 1):75–80.

11. Lanes SF, Garrett JE, Wentworth CE, Fitzgerald JM, Karpel JP. The effect of adding ipratropium bromide to salbutamol in the treatment of acute asthma: a pooled analysis of three trials. *Chest* 1998;114:365-72.
12. Plotnick LH, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and beta-2-agonists for initial treatment of acute asthma in children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software.
13. Ward MJ, Macfarlane JT, Davies D. A place for ipratropium bromide in the treatment of severe acute asthma. *Br J Dis Chest* 1985;79:374-8.
14. Bryant DH. Nebulized ipratropium bromide in the treatment of acute asthma. *Chest*. 1985;88:24-9.
15. Pizzichini MM, Pizzichini E, Clelland L, Efthimiadis A, Mahony J, Dolovich J, Hargreave FE. Sputum in severe exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1501-8.
16. Littenberg B, Gluck EH. A controlled trial of methylprednisolone in the emergency treatment of acute asthma. *New Engl J Med*, 1986; 314:150-2.
17. Chapman KR, Verbeek PR, White JG, Rebeck AS. Effect of a short course of prednisone in the prevention of early relapse after emergency room treatment of acute asthma. *New Engl J Med*, 1991;324:788-94.
18. Afilalo M, Guttman A, Colcacone A et al. Efficacy of inhaled steroids (beclomethasone dipropionate) for the treatment of mild to moderately severe asthma in the emergency department: a randomized clinical trial. *Ann Emerg Med* 1999;33:304-9.
19. Dahlén I, Janson C, Björnsson E, Stålenheim G, Peterson C, Venge P. Inflammatory markers in acute exacerbations of obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1999;93:744-51.
20. Levy ML, Stevenson C, Maslen T. Comparison of short courses of oral prednisolone and fluticasone propionate in the treatment of adults with acute exacerbations of asthma in primary care. *Thorax* 1996;51:1087-92.
21. Nana A, Youchaiyud P, Charoenratanakul S. High-dose inhaled budesonide may substitute for oral therapy after an acute asthma attack. *J Asthma* 1998;35:647-55.
22. Wrenn K, Slovis CM, Murphy F, Greenberg RS. Aminophylline therapy for acute bronchospastic disease in the emergency room. *Ann Intern Med* 1991;115:241-7.
23. Janson C, Boman G, Boe J. Which patients benefit from adding theophylline to β_2 -agonist treatment in severe acute asthma. *Ann Allergy* 1992;69:107-10.
24. Huang D, O'Brien RG, Harman E et al. Does aminophylline benefit adults admitted to the hospital for an acute exacerbation of asthma? *Ann Intern Med* 1993;119:1155-60.
25. Siegel D, Sheppard D, Gelb A, Weinberg PF. Aminophylline increases the toxicity but not the efficacy of an inhaled beta-adrenergic agonist in the treatment of acute exacerbations of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:283-6.
26. Self TH, Abou-Shala N, Burns R et al. Inhaled albuterol and oral prednisone therapy in hospitalized adult asthmatics. Does aminophylline add any benefit? *Chest* 1990;98:1317-21.
27. Zainudin BMZ, Ismail O, Yusoff K. Effect of adding aminophylline infusion to nebulised salbutamol in severe acute asthma. *Thorax* 1994;49:267-9.
28. Appel D, Karpel JP, Sherman M. Epinephrine improves expiratory flow rates in patients with asthma who do not respond to inhaled metaproterenol sulfate. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:90-8.
29. Skobeloff EM, Spivey WH, McNamara RM, Greenspon L. Intravenous magnesium sulfate for the emergency treatment of acute asthma in the emergency department. *J Am Med Assoc* 1989;262:1210-3.
30. Noppen M, Vanmaele L, Impens N, Schandevyl W. Bronchodilating effect of intravenous magnesium sulfate in acute severe bronchial asthma. *Chest* 1990;97:373-6.
31. Tiffany BR, Berk WA, Todd IK, White SR. Magnesium bolus infusion fails to improve expiratory flow in acute asthma exacerbations. *Chest* 1993;104:831-4.
32. Bloch H, Silvermann R, Mancherje N, Grant S, Jagminas L, Scharf SM. Intravenous magnesium sulfate as an adjunct in the treatment of acute asthma. *Chest* 1995;107:1576-81.
33. Mangat HS, D'Souza GA, Jacob MS. Nebulized magnesium sulphate versus nebulised salbutamol in acute bronchial asthma: a clinical trial. *Eur Respir J* 1998;12:341-4.
34. Yates DH, O'Connor BJ, Yilmaz G et al. Effect of acute and chronic inhaled furosemide on bronchial hyperresponsiveness in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:2173-5.
35. Tanigaki T, Kondo T, Hayashi Y et al. Rapid response to inhaled furosemide in severe acute asthma with hypercapnia. *Respiration* 1997;64:108-10.
36. Ono Y, Kondo T, Tanigaki T, Ohta Y. Furosemide given by inhalation ameliorates acute exacerbation of asthma. *J Asthma* 1997;34:283-9.
37. Pendino JC, Nannini LJ, Chapman KR, Slutsky A, Molfo NA. Effect of inhaled furosemide in acute asthma. *J Asthma* 1998;35:89-93.
38. Campbell IA, Colman SB, Mao JH, Prescott RJ, Weston CFM. An open, prospective comparison of β_2 -agonists given via nebuliser, Nebuhaler, or pressurised inhaler by ambulance crew as emergency treatment. *Thorax* 1995;50:79-80.
39. Colacone A, Afilalo M, Wolkove N, Kreisman H. A comparison of albuterol administered by metered dose inhaler (and holding chamber) or wet nebulizer in acute asthma. *Chest* 1993;104:835-41.
40. Parkin PC, Saunders NR, Diamond SA, Winders PM, Maccaurtur C. Randomised trial spacer v nebuliser for acute asthma. *Arch Dis Child* 1995;72:239-40.
41. Cates CJ. Holding chamber versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library*. 1999 Oxford: Update Software
42. Schuh S, Parkin P, Rajan A et al. High- versus low-dose, frequently administered, nebulised albuterol in children with severe, acute asthma. *Pediatrics* 1989;83:513-8.
43. Emerman CL, Cydulka RK, McFadden ER. Comparison of 2.5 vs 7.5 mg of inhaled albuterol in the treatment of acute asthma. *Chest* 1999;115:92-6.
44. Robertson CF, Smith F, Beck R, Levison H. Response to frequent low doses of nebulized salbutamol. *J Pediatric* 1985;106:672-4.
45. Papo MC, Frank J, Thompson AE. A prospective, randomized study of continuous versus intermittent nebulized albuterol for severe status asthmaticus in children. *Crit Care Med* 1993;21:1479-86.
46. Mc Fadden Jr ER, Strauss L, Hejal R, Galan G, Dixon L. Comparison of two dosage regimes of albuterol in acute asthma. *Am J Med* 1998;105:12-7.
47. Reisner C, Kotch A, Dworkin G. Continuous versus frequent intermittent nebulizations of albuterol in acute asthma: a randomized, prospective study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:41-7.

Är behandling av astma skadligt?

Jaakko Herrala

Forskning har visat att sextio procent av astmatikerna har haft biverkningar av läkemedel mot sin sjukdom. Hos en tredjedel av vuxna och en fjärdedel av barn har biverkningarna varit så svåra att patienten på eget bevåg utelämnat en del eller minskat sina doser. Läkemedelsindustrin har därför under de senaste åren satsat stort på att utveckla astmamediciner som skall tas med glesare intervaller, har bättre effekt och ger färre biverkningar. Vid varje patientbesök bör läkaren höra sig för om patienten haft biverkningar av sin medicinering eller om doseringen vållat bekymmer. Man kan oftast minimera biverkningarna antingen genom att ändra doseringen eller byta preparat för upprätthålla patientens ordinationsföljsamhet.

Behandlingen av astma har undergått en enorm förändring de senaste 15 åren. Från symtomlindrande sympatomimetika har man övergått till att behandla sjukdomens verkliga patofysiologi, dvs. antiinflammatoriska läkemedel har intagit platsen som förstahandsmediciner vid astma. Även övergången från tabletter till inhalationspreparat har förbättrat astmapatienternas livskvalitet och kontrollen av astma. Vid inhalationsbehandling används små läkemedelsdoser, vilket kan förmodas ge mindre eventuella biverkningar. Men är det så? Det är skäl att stanna upp och överväga huruvida fördelarna med behandlingen är större än läkemedlets eventuellt skadliga effekter.

Cirka tio procent av Finlands befolkning lider av astma eller astmaliknande symtom. Inemot 200 000 astmapatienter var berättigade till specialersättningsgilla mediciner i slutet av 1999. Flera astmamediciner används också vid behandlingen av obstruktiv lungsjukdom. Enligt olika uppskattningar lider cirka 400 000 finländare av obstruktiv lungsjukdom. Astmamedicinerna utgör den näst största kostnadsgruppen bland de speci-

alersättningsgilla medicinerna näst efter blodtrycksmedicinerna. Användningen uppskattas öka kraftigt de kommande åren. Läkemedelskategorin har de senaste åren utökats med många nya preparat. Man har inte nämnvärt uppmärksammat eventuellt skadliga effekter. Det är mest olägenheterna med kortkosteroider som har diskuterats, vilket även denna översikt fokuseras på. I översikten beskrivs eventuella biverkningar av olika kategorier av astmamediciner samt ges praktiska anvisningar om hur de kan undvikas.

Sympatomimetika

β_2 -sympatomimetika indelas i kort- och långverkande. Kortverkande är fenoterol, salbutamol och terbutalin. Långverkande är for-

FÖRFATTAREN

MD Jaakko Herrala är biträdande överläkare vid Tammerfors universitetssjukhus lungklinik.

Tabell 1. Eventuella biverkningar av kortikosteroider

<i>Lokala biverkningar</i>
Heshet
Jästsvarsinfektioner i mun och svalg
Hosta
<i>Systemiska biverkningar</i>
Effekter på hypothalamus-hypofys-binjurebarkssystemet
Grå starr, högt ögontryck
Hudatrofi, hematotendens
Effekter på kolhydrat- och fettmetabolismen
Effekter på benmetabolismen samt osteoporos
Hormonella effekter
Retarderad tillväxt hos barn
Psykiska effekter

moterol och salmeterol. Formoterol har även kortverkande sympatomimetiska effekter.

Kortverkande sympatomimetika har ett brett terapeutiskt spektrum, vilket gör det möjligt att i akuta situationer använda dem i doser som är mångdubbla jämfört med den dagliga uppehållsdos. Eftersom de tämligen effektivt lindrar astmasymtomen, kan det hända att patienten bara förlitar sig på dem och glömmar att ta antiinflammatoriska läkemedel. Om patienten behandlar sin astma bara med stora doser sympatomimetika utan tillräcklig antiinflammatorisk medicinering, kan inflammationen i bronkerna förvärras och leda till ett kortikoidresistent tillstånd, som till och med kan bli livsfarligt. I situationer med överdosering av sympatomimetika skall specialsjukvården alltid konsulteras. Det har observerats att även långverkande sympatomimetika ibland ordinerats utan antiinflammatoriska medel. Men även de borde alltid kombineras med tillräcklig och effektiv antiinflammatorisk medicinering. Långverkande sympatomimetika har för övrigt inte observerats vara skadligt i långtidsbruk.

β_2 -sympatomimetika verkar genom β_2 -receptorerna. Receptorer förekommer även på andra håll än i luftrören, såsom i skelettmuskulaturen, hjärtat och blodkärlsväggarna. Till de biverkningar som kan förekomma hör, darrning, palpitation och blodtrycksfall. Biverkningarna hos inhalerade β_2 -sympatomimetika tolereras i allmänhet bra, men givna parenteralt och per os kan β_2 -sympatomimetika ibland ge svåra biverkningar. Ibland ger de upphov till hjärtarytmier och ischemi eller bidrar till hjärt-

infarkt. Stora doser β_2 -sympatomimetika kan sänka blodets kaliumnivå och försämra diabetikers sockerbalans.

Sympatomimetika associeras med begreppet tolerans. Det innebär att β_2 -sympatomimetikas effekt och verkningstid blir kortare när de upprepade gånger används i stora doser. Detta kan även vara till fördel eftersom darrningen oftast minskar vid långvarigt bruk. Fenomenet har ofta förknippats med ökat antal dödsfall i astma som observerats i anslutning till bruket av β_2 -sympatomimetika. Samtidig användning av inhalationskortikosteroid minskar faran för tolerans.

Antikolinergika

Ipratropiumbromid och oxitropiumbromid används i inhalationsform som astmamedicin. De hämmar parasymptisk bronkokonstriktion som förmedlas av acetylcholin.

Biverkningarna påminner om atropinets effekter. De mest typiska är torr mun- och näslemhinna, huvudvärk och illamående. Takykardi, ackommodationsrubbningar, funktionsrubbningar i matsmältningskanalen och urinretention är sällsynta, eftersom bara en mycket liten mängd inhalerat läkemedel upptas i blodet. Hos patienter med prostatahyperplasi är det skäl att följa situationen. Om det kommer läkemedel i ögonen vid inhalation kan ögontrycket stiga.

Antikolinergika kan i enskilda fall orsaka hosta efter inhalationen. Även paradoxal bronkokonstriktion har påträffats i likhet med övriga luftrörsvidgande medel.

Om patienten är känslig för takykardi och darrning av β_2 -sympatomimetika är det bra att komma ihåg antikolinergika som alternativ medicin.

Inhalationskortikosteroider

Kortikosteroider i inhalationsform är astma-behandlingens hörnsten. Användningen av dem har ändrats sedan 1980-talet och fram till våra dagar efter nya direktiv. Behandlingen borde inledas på ett tidigt stadium och med relativt stora doser, som sedan minskar när symtomen lättar. Doserna lämnas ofta ojusterade, vilket ökar risken för eventuella biverkningar. I regel är inhalationskortikosteroidernas biverkningar få och hindrar sällan regelbunden medicinering, i synnerhet när man använder minsta möjliga effektiva dos [1]. Inhalationskortikosteroidernas biverk-

ningar indelas i lokala och systemiska (Tabell 1).

Från patientens synpunkt är lokala biverkningar tråkigast. I synnerhet diabetiker och patienter som får immunsuppressiv behandling eller stora doser inhalationskortikosteroider får lätt jästsvampsinfektioner i munnen och svalget. Omsorgsfull sköljning av munnen och gurgling av svalget hjälper de flesta. Jästsvampsinfektioner kan förebyggas genom att munnen sköljs med vatten, någon syrlig vätska eller mineralvatten. Heshet orsakas huvudsakligen av atrofi av stämbandsmusklerna av kortikosteroider. När medicinen utsätts återställs rösten i allmänhet inom en vecka i ursprungligt skick. Biverkningar i mun och svalg kan reduceras genom att patienten använder volymutvidgning i anslutning till inhalationsaerosoler. Man får ofta pröva sig fram innan varje patient får ett lämpligt preparat som har så få biverkningar som möjligt.

Systemiskt verkande steroidtabletters effekt i behandlingen av astma har varit känd i decennier. Även deras systemiska biverkningarna har varit allmänt bekanta: osteoporos, aseptisk bennekros, högt blodtryck, övervikt, funktionsrubbnings i binjurebarken, diabetes, rubbningar i fettämnesomsättningen, sår i övre delen av gastrointestinalkanalen, grön och grå starr samt psykiska störningar. Man har tänkt sig att inhalationskortikoidsteroider ger motsvarande biverkningar. Läkemedelsdoserna som ges i inhalationsform är dock tiotals gånger mindre och verkar huvudsakligen i bronkerna. Därför blir de väntade biverkningarna synnerligen få. Många undersökningar om eventuella biverkningar har dock utförts i synnerhet på 1990-talet.

Risken för benskörhet har varit den mest fruktade biverkningen. I Tabell 2 presenteras de mest betydande publicerade undersökningarna om inhalationssteroidernas effekter på skelettet både hos barn och vuxna. Största delen av undersökningarna är transversella undersökningar. Enligt dem har tendensen till skörhet ökat om budenosid eller beklometason använts i större doser än 1,5 mg och flutikason mer än 0,75 mg om dygnet i långa tider.

Tabell 2. Effekter av inhalationssteroider på benskörhet

Referens	Patienter (M/K)	Medel-ålder	Inhalerat medel och medeldos	Undersökning	Beh.tid, medeltal	Huvudsakligt resultat
Stead et al. 1990 [2]	11	54	BDP eller BUD 1 mg	P	5,5 år	Minskad bentätthet i lumbalregionen och underarmen
König et al. 1991 [3]	12	10	BDP 0,63 mg	P	2,1 år	Ingen verkan
Wolf et al. 1991 [4]	5 (2/3)	44	BDP eller BUD 0,33 mg	P	4,2 år	Ingen verkan
Luengo et al. 1991 [5]	21 (7/14)	59	BDP 0,63 mg	S	2 år	Ingen verkan
Packe et al. 1992 [6]	20 (11/9)	38	BDP 1,5 mg	P	4 år	Minskad bentätthet i lumbalregionen i jämförelse med kontrollgrupp
Boulet et al. 1993 [7]	37	Vuxna	BDP eller BUD 1,1 mg	P	2,9 år	Ingen verkan
König et al. 1993 [8]	18	10	BDP 0,63 mg	P	2,1 år	Ingen verkan
Ip et al. 1994 [9]	30 (12/18)	33	BDP eller BUD 1,1 mg	P	3,3 år	Hos kvinnor var en minskning av bentättheten i lårbenshalsen och lumbalregionen positivt korrelerad med steroiddosen
Baraldi et al. 1994 [10]	14 (11/3)	9,1	BDP 0,35 mg	S	6 m	Ingen verkan
Kinberg et al. 1994 [11]	30 (20/10)	11	BDP eller BUD	P	3,8 år	Ingen verkan
Herrala et al. 1994 [12]	19 (0/19)	53	BDP 1,0 mg	S	1 år	Ingen verkan
Toogood et al. 1995 [13]	69 (26/43)	60	BDP eller BUD 1,3 mg	P	10,1 år	En minskning av bentättheten i lumbalregionen var positivt korrelerad med steroiddosen
Hanania et al. 1995 [14]	18 (6/12)	37	BDP eller BUD 1,32 mg	P	2,5 år	En sänkt bentätthet i lårbenshalsen var positivt korrelerad med steroiddosen och behandlingstidens längd
Hopp et al. 1995 [15]	15 (11/4)	10	BDP 0,37 mg	P	8 m	Ingen verkan
Martinati et al. 1996 [16]	44 (31/13)	7	BDP 0,32 mg	P	6,7 m	Ingen verkan
Luengo et al. 1997 [17]	48 (15/33)	56	BDP eller BUD 0,66 mg	S	2 år	Ingen verkan
Wisniewski et al. 1997 [18]	47 (19/28)	32	BDP eller BUD 0,62 mg	P	7,8 år	Hos kvinnor var en minskning av bentättheten i lumbalregionen positivt korrelerad med den kumulativa steroiddosen
Agertoft och Pedersen 1998 [19]	57	3-6	BUD 0,5 mg	P	4,5 år	Ingen verkan

M = män, K = kvinnor, BDP = beklometasonidipropionat, BUD = budenosid, P = tvärsnittsstudie, S = uppföljningsstudie

Motsvarande gränser gäller även för funktionsrubbnings i hypotalamus-hypofys-binjuresystemet. Även med lägre doser än de nämnda har nedsatta morgon- och dygnskortisolnivåer uppmätts [20]. Om patienten råkar i en stresssituation, t.ex. operation eller olycka, kan symtom på glukokortikoidsvikt uppträda.

Det har visats att längdtillväxten hos barn hämmas med doser som motsvarar mer än 0,4 mg beklometason om dygnet. Men det har ändå inte påvisats att läkemedlen skulle ha någon effekt på den slutgiltiga längdprognosen i vuxen ålder. Astma som kronisk sjukdom kan i och för sig hämma längdtillväxten. FDA (Food and Drug Administration 1998) i USA har krävt att alla näs- och inhalationssteroider skall förses med en anteckning om att de kan orsaka rubbningar i längdtillväxten. Enligt undersökningarna tolererar barn inhalationssteroider bättre än vuxna i förhållande till vikt och längd. Den ökade användningen av dem har avgjort förbättrat behandlingsbalansen vid astma hos barn. Inhalationssteroider bör inte undvikas hos barn eftersom de reducerar de kroniska förändringarna i bronkerna.

Subkapsulär grästarr av inhalationssteroider ha beskrivits hos i genomsnitt 9 procent av patienterna [21]. Etnisk bakgrund, ålder och den kumulativa mängden steroid inverkar på dess uppkomst. Däremot har man fått kontroversiella resultat av effekterna på förhöjt ögontryck och vidvinkelglaukom [22]. Inhalationssteroider i stora doser över tre månader orsakade riskförhållandet 1,44 (95 % konfidensintervall 1,01–2,06). Enligt ovanstående rekommenderas att patienter som använder mer än 1,5 mg beklometason eller budenosid om dygnet (flutikason 0,75 mg) skall undergå ögonundersökning med två års intervaller.

Hudatrofi påträffas hos 15–19 procent av patienterna. Tendens till hudhematom är allmänast hos äldre kvinnliga patienter. Med beklometasondosor över 1,0 mg förekommer hudhematomtendens hos hälften av patienterna.

Kaliumnivån i serum kan sjunka i synnerhet med tablettkortison men även i liten utsträckning med inhalationssteroider. Vid behandling av astma med steroider i det akuta stadiet skall kaliumnivån följas.

Skillnaderna i biverkningarna är små mellan de olika inhalationssteroiderna. Sköljning av munnen, inhalationssätt, metaboliseringsväg, vilken andel av läkemedlet som gått i lungorna och tarmen samt preparatform inverkar

Tabell 3. *Eventuella biverkningar av teofyllin*

Magbesvär	Prostatabesvär
Huvudvärk	Darrning
Trötthet	Svettning
Nervositet	Hjärtklappning
Depression	

på mängden systemiska biverkningar. Även de individuella skillnaderna är stora när det gäller biverkningar. Enligt undersökningarna finns det evidens för att flutikason har något färre biverkningar än beklometason och budenosid med doser som överstiger 0,8 mg om dygnet.

Teofyllin

Användningen av teofyllin som astmamedicin har minskat under 1990-talet. Bruket har minskat i synnerhet på grund av ökad användning av inhalationskortikosteroider och långverkande sympatomimetika. Användningen av teofyllin har begränsats framför allt av dess många problem; rikligt med biverkningar, interaktioner med andra mediciner och smal terapeutisk bredd.

Teofyllin stimulerar det centrala nervsystemet, hjärtat, skelettmuskulaturen och relaxerar glattmuskulaturen. Biverkningarna koncentreras ofta till dessa organ (Tabell 3). Mest klagar patienterna på magbesvär som beror på ökad utsöndring av magsyra samt gastroesofagial reflux. Detta kan vara förknippat med illamående och kräkningar. Besvär från centrala nervsystemet, huvudvärk, trötthet, nervositet, depression och sömnlöshet orsakas av adenosinantagonism. Hos en del patienter förekommer darrning, svettning och hjärtklappning i början av behandlingen, men detta kan försvinna i fortsättningen. Om rytmrubbningarna fortgår skall man överväga att sätta ut läkemedlet. Teofyllin är även ett kärlutvidgande medel som ökar den perifera cirkulationen ("blood steal"), men hjärnans cirkulation kan försvagas. Ökad risk för konvulsioner föreligger vid acidosis, hyperkarbi, samt hypoalbuminemi av leversjukdomar. Sällsynta biverkningar av teofyllin är depression, desorientering, psykos, överkänslighetsreaktioner och muskelkramper. Med läkemedlet har även beskrivits två fall av hepatit och fall av Stevens–Johnsons syndrom.

Trots alla problem har läkemedlet fortfarande sin ställning i astmabehandlingen. Det lämpar sig t.ex. för behandling av nattlig astma, samt som kompletterande medicin vid medelsvår astma. Det finns också belägg för att teofyllin i låga doser potentierar inhalationssteroiders effekt, varvid steroiddosen kan sänkas och eventuella biverkningar begränsas.

Leukotrienantagonister

Leukotrienantagonisterna är den nyaste läkemedelskategorin. Till gruppen hör zafirlukast och montelukast. De är mediciner som doseras enbart i tablettform. Deras ställning vid behandlingen av astma är ännu inte etablerad. De kan användas bl.a. som kompletterande läkemedel när inhalationskortikosteroidernas doser blir höga.

Preparaten i gruppen tolereras i allmänhet väl och är förenade med mycket få biverkningar. Vanligast är huvudvärk och gastrointestinala symtom. Som sällsynta biverkningar har rapporterats olika utslag, svullnader i benen, hematotendens och agranulocytos. Enstaka hepatitfall har rapporterats men symtomen har gått över när behandlingen avbrutits. I några fall har ett läkemedel kombinerats med Churg–Strauss syndrom, men belägen är än så länge bristfälliga och syndromet kan ha varit associerat med själva astman.

Kromoner

Till kromonerna räknas dinatriumkromglukat och nedokromil. Deras biverkningar har ansetts så lindriga att bl.a. dinatriumkromglukat förr rekommenderades som förstahandsläkemedel hos barn för lindring av astma. På grund av stor partikelstorlek ger de hosta och halsirritation i synnerhet efter inhalering. Paradoxalt kan de orsaka bronkospasm. De bör åtminstone inte användas vid akuta astmafall. Biverkningar av nedokromil är huvudvärk, dålig smak i munnen, illamående, kräkningar, gastrointestinala besvär och magsmärtor. Huvudvärken kan försvinna redan efter en vecka.

Sammandrag

En patients astma kan vara olika svår under olika år, vilket kan leda till att ökad mediciner som krävs under svårare tider ofta i onödan pågår i många år. Genom att trappa ner en onödigt stor medicinerings minskar

man eventuella biverkningar av astmamediciner. Om doseringen av någon enstaka astmamedicin måste ökas till den övre gränsen för det terapeutiska området, är det ofta fördelaktigare från biverkningssynpunkt att kombinera två eller flera astmamediciner och därmed minska biverkningarna av en enskild medicin. Med tanke på patientens långtidsprognos är fördelarna med astmamediciner i regel större än deras marginella biverkningar.

MD Jaakko Herrala
TAYS, keuhkosairauksien klinikka
36280 Pikonlinna
E-post: jaakko.herrala@tays.fi
eller: jherrala@sci.fi

Referenser

1. Puolijoki H, Tala E. Inhalaatiosteroidien sivuvaikutusriskit. *Suom Lääkäril* 1993;48 (6):457.
2. Stead RJ, Horsman A, Cooke NJ and Belchetz P. Bone mineral density in women taking inhaled corticosteroids. *Thorax* 1990;45:792.
3. König MD, Cervantes C, Hillman L, Levine C, Douglas C and Maloney C. Bone mineralization in asthmatic children treated with inhaled beclomethasone. *J Allergy Clin Immunol* 1991;78:312.
4. Wolff AH, Adelsberg B, Aloia J and Zitt M. Effect of inhaled corticosteroid on bone density in asthmatic patients: a pilot study. *Ann Allergy* 1991;67:117.
5. Luengo M, Del Rio L, Guanabens N and Picado C. Long-term effect of oral and inhaled glucocorticoids on bone mass in chronic asthma. A two year follow-up study. *Eur Respir J* 1991;suppl 14:342S.
6. Packe GE, Douglas JG, McDonald AF, Robins SP and Reid DM. Bone density in asthmatic patients taking high dose inhaled beclomethasone dipropionate and intermittent systemic corticosteroids. *Thorax* 1992;47:41.
7. Boulet LP, Giguere MC, Milot J and Brown J. Long-term effects of high dose inhaled steroids on bone turnover and density. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:A293.
8. König P, Hillman L, Cervantes C, Levine C, Maloney C, Douglass B, Janhanson L and Allen S. Bone metabolism in children with asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *J Pediatr* 1993;122:219.
9. Ip M, Lam K, Yam L, Kung A and Ng M. Decreased bone mineral density in premenopausal asthma patients receiving long-term inhaled steroids. *Chest* 1994;105:1722.
10. Baraldi E, Bollini MC, De Marchi A and Zacchello F. Effects of beclomethasone dipropionate on bone mineral content assessed by X-ray densitometry in asthmatic children: a longitudinal evaluation. *Eur Respir J* 1994;7:710.
11. Kinberg KA, Hopp RJ, Biven BA and Gallacher JC. Bone mineral density in normal and asthmatic children. *Clin Immunol* 1994;94:490.
12. Herrala J, Puolijoki H, Impivaara O, Liippo K, Tala E and Nieminen MM. Bone mineral density in asthmatic women on high-dose inhaled beclomethasone dipropionate. *Bone* 1994;15:621.
13. Toogood JH, Baskerville JC, Markov AE, Hodsman AB, Fraher LJ, Jennings B, Haddad RG and Drost D. Bone mineral density and the risk of fracture in patients receiving long-term inhaled steroid therapy for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:157.
14. Hanania NA, Chapman KR, Sturtridge WC, Szalai JP and Kesten S. Dose-related decrease in bone density among asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:571.
15. Hopp RJ, Degan JA, Phelan J, Lappe J and Gallagher GC. Cross-sectional study of bone density in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1995;20:189.

-
16. Martinati LC, Bertoldo F, Gasperi E, Micelli S and Boner A. Effect on cortical and trabecular bone mass of different anti-inflammatory treatments in preadolescent children with chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:232.
 17. Luengo M, del Rio L, Pons F, Picado C. Bone mineral density in asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids: a case-control study. *Eur Respir J* 1997;10:2110.
 18. Wisniewski AF, Lewis SA, Green DJ, Maslanka W, Burrell H. Cross section investigation of the effects of inhaled corticoids on bone density and bone metabolism in patients with asthma. *Thorax* 1997;52:853.
 19. Agertoft L, Pedersen S. Bone mineral density on children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Am J Respir Care Med* 1998;157:178.
 20. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159:941.
 21. Urban RC. Corticosteroid induced cataracts. *Surv Ophthalmol* 1986;31:102.
 22. Garb E, Le Lorier J, Boivin JF, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *JAMA* 1997;277:722.

Astma blir vanligare men behandlingen allt bättre

Uppskattningsvis 300 000 personer lider av astma i Finland. Av dessa har 170 000 behov av daglig medicinering och får ersättning enligt en högre taxa av FPA. Astmaincidensen ökar stadigt av orsaker som vi inte känner till. Som förklaring till denna ökning har man kastat fram teorier om att t.ex. det moderna samhällets vaccinationsprogram eller alltför hygieniska förhållanden skulle leda barnets immunologiska utveckling mot en Th2-respons, vilket främjar uppkomsten av allergier och astma.

Astmabehandlingen har under 1980- och 1990-talen genomgått en radikal förändring. Vi har lärt oss att sätta in antiinflammatoriska medel

såsom inhalationssteroider eller kromoner genast då astman debuterar. Dessutom används dessa i större doser och med effektivare inhalatorer än under 70-talet. Vi har också fått tillgång till långverkande betastimulerare, vilka i svårare fall ger god effekt som adjuvans till den antiinflammatoriska behandlingen. De nya vindarna inom astmabehandlingen når snabbt ut på fältet i ett litet land med ett enhetligt hälsovårdsnät. Nationella, tvåspråkiga astmaprogram samt färsk utgåvor av de finskspråkiga läroböckerna i allergologi och lungsjukdomar har bidragit till att sprida information om astmabehandling till var och en som är

intresserad. I detta nummer av Handlingarna har jag därför valt att be några experter belysa speciella problem och ovanligare aspekter på astma hellre än ta upp rent rutinmässig diagnostik och behandling.

Astma leder till reversibel obstruktion i luftvägarna, och all astmadiagnostik har hittills gått ut på att mäta obstruktionen och konstatera dess reversibilitet. Emellertid vet vi i dag att astma är en inflammationssjukdom. I och med att mekanismerna för denna inflammation börjar klarna, ges vi också möjligheter att mäta den, och vi får därigenom nya diagnostiska infallsvinklar. Dessa belyses av Tari Haahtela och medarbetare samt av Anssi Sovijärvi i två artiklar om metodik och tolkning vid laboratoriediagnostik av astma.

För några år sedan avslutade jag ett anförande om astma på Finska Läkaresällskapet med att fråga "Vad är endogen astma?" På den frågan finns det flera svar i dag än då jag höll föredraget. Jouni Hedman reder ut begreppen i sin artikel, och har när detta läses även disputerat på ämnet.

Hyposensibilisering är en gammal metod för allergibehandling, som nu upplever en renässans. Erkka Valovirta förklarar i sin artikel varför, och vilka rön man har gjort beträffande verkningsmekanismer och metoder.

En ny trend inom astmabehandling är att försöka få fram specifika antimediatorer, med vilka man kunde nå och motverka själva orsakerna till inflammationen. Antileukotrienerna har redan nått ut på marknaden men kanske inte helt fyllt de förväntningar man ställde på dem. Jussi Männistö reder ut forskningsresultaten på området och ger sin syn på hur man ska förhålla sig till denna nya – och dyra – astmabehandling.

I och med att läkemedelsterapien har blivit effektivare, har också kostnaderna för astmabehandlingen stigit brant. Timo Klaukka från FPA dis-

kuterar kostnader och lönsamhet när det gäller modern farmakologisk behandling av astma.

Behandlingen av akut astma har i allmänhet behandlats litet styvmoderligt i läroböckerna, mera i kokboksstil: gör först så och sedan så. Christer Janson redogör i sin artikel för de senaste strömningarna inom den farmakologiska akutbehandlingen och motiverar användningen och doseringen av olika preparat. Samtidigt representerar hans artikel ett trevligt samarbete med vårt västra grannland.

För ungefär ett årtionde sedan gick diskussionens vägar höga beträffande sympatomimetika vid astma. Vissa nyzeeländska, holländska och kanadensiska undersökningar tydde på att överdosering av sympatomimetika var farligare än vi trott. Den kritiska motparten hävdade att sympatomimetika var farliga bara om patienten inte hade givits några andra möjligheter att monitorera och behandla sin astma. Jaakko Herrala reder ut detta och andra biverkningar i sin artikel "Kan astmabehandling vara skadlig?"

Själv har jag under åren samlat på mig en ansevärd mängd mapper med särtryck om biverkningar och interaktioner när man behandlar en astmatiker för andra sjukdomar än astma, och tyckte att det var på tiden att skriva en översikt på svenska över ämnet.

Slutligen tackar jag varmt alla som medarbetar i detta nummer av Handlingarna. Trots stress och brådska ställde alla upp utan någon större övertalning, många med en glad kommentar om att få se sig själv komma ut i tryck just i Handlingarna, på svenska!

Jag önskar er alla intressant och givande läsning!

Helsingfors i maj 2000

Brita Stenius-Aarniala

Finska Läkaresällskapets årsberättelse för år 1999

Given på Sällskapets årsmöte den 28 januari 2000 av sekreteraren Marianne Gripenberg.

Finska Läkaresällskapets 164 verksamhetsår har avslutats.

Antalet medlemmar i Sällskapet i slutet av året var 985 av dessa var 14 inhemska hedersledamöter, 914 ordinarie ledamöter, 4 invalda ledamöter, 7 utländska hedersledamöter och 46 utländska kallade ledamöter.

Följande personer har kallats till ledamöter av Sällskapet år 1999: Päivi Arjama, Heidi Avellan, Bodil Eriksen-Neuman, Anton Fogelholm, Max Franzén, Mikaela Grotenfelt, Tomas Guss, Erja Halmesmäki, Tuula Heinänen, Annika Holmström, Elina Laiho, Karl Lemström, Mikael Lindroos, Nina-Maria Luoto, Gerd Molander, Petra Nousiainen, Heidi Nyman, Laura Oksanen, Maria Paille, Daniela Pihlström, Mikael Riska, Mats Rönnback, Johan Smeds, Susanna Stjernberg, Heidi Strang, Tom Sundell, Ann-Christine Söderlund, Reijo Takalo, Johan Wadén och Yvonne Wetterstrand.

Sällskapets utländska kallade ledamot Olle Olsson har avlidit under verksamhetsåret. Under år 1999 har också 8 av Sällskapets ordinarie ledamöter avlidit: Olof Biström, Carl-Eric Frankenhäuser, Ann-Lis Hjelt, Bernt Laurent, Marita Nyberg-Willberg, Herman Skurnik, Börje Åström och Svante Öhman. Dessutom har under år 1999 meddelats Sällskapet att Elliot Osserman utländsk kallad ledamot avlidit.

Styrelsen har under år 1999 haft följande sammansättning: Ordförande Matti Klockars, viceordförande Carl G. Gahmberg, sekreterare Marianne Gripenberg, skattmästare Johan Edgren, ledamöter Tora Jansson, Johan Lundin, Nina Linder och Tom Pettersson. Styrelsen har sammanträtt 12 gånger.

Pris- och stipendienämnden har arbetat under ordförandeskap av Carl G.

Gahmberg med Krister Höckerstedt och Tom Pettersson som medlemmar.

Redaktionen för Finska Läkaresällskapets Handlingar har bestått av: Huvudredaktör Per-Henrik Groop, redaktionssekreterare Svante Stenman samt redaktörerna Hans Blomberg, Hans Falck och Johan Lundin.

Klubbmästarens älgganden har skötts av Johan Lundin.

Revisorer för 1999 års verksamhet är Folke Tegengren, CGR och Jarl Eklund samt revisorssuppleanter Rabbe Nevalainen, CGR och Kaj Tallroth.

Sällskapet har i det styrande organet för Läkardagarna 2000 representerats av Mats Brommels och Marianne Gripenberg och i Vetenskapliga samfundens delegation av Leif Andersson.

Bibliotekarie har varit Fredrika Pekonen, som också fungerat som Sällskapets representant i styrelsen för Centralbiblioteket för hälsovetenskaper.

Programkommittén har bestått av Sällskapets ordförande Matti Klockars, sekreterare Marianne Gripenberg samt Paul Grönroos, Mikaela Hernberg, Minna Kylmälä, Taisto Sarkola och som styrelsens representant Nina Linder.

Sällskapets kansli har skötts av Gerd Haglund.

Under år 1999 har Sällskapet samlats till 9 möten, varav 4 under våren och 5 på hösten. Mötena har hållits på Ständerhuset, Tekniska föreningen, Samfundet Folkhälsan, Biomedicinska institutionen, Barn- och ungdomssjukhuset samt Villa Gyllenberg.

Vid sina interna möten har Sällskapet åhört 15 föredrag. Av föredragshållarna var 9 medlemmar av Sällskapet och 6 inbjudna föredragshållare. Mötena har varit välbesökta, antalet åhörare har i medeltal varit 50 personer per möte. Ett svårslaget rekord uppnåddes på valmötet i december då närmare 100 vänner av konst och musik kunde njuta av

bildkonst och ordförandes gäst, pianisten Robert Wells. Efter mötena har man samlats till gemensamma supéer, varav en tillsammans med Odontologiska Samfundet och en med Medicinarklubben Thorax.

En klubbkväll ordnades under våren i form av ett teaterbesök. I slutet av april gick Sällskapets medlemmar på teater och såg Klockriketeaterns föreställning "Det kommer aldrig att ske" på Alexandersteatern.

Vårutflykten detta år gick till Lund. Ca 20 ledamöter reste åstad och fick ta del av ett välkomponerat program sammansatt av Olof Selroos. Programmet sträckte sig från högklassig diabetesforskning presenterad av Leif Groop till en guidad rundvandring i Lund. Höjdpunkten för den lekamliga delen av programmet bestod av en oförglömlig middag på Trolleholms slott.

FLS deltog i utställningen "I gott sällskap" - vetenskapliga samfund år 1899". Vetenskapliga samfundens delegations 100-års utställning (27.1.-5.3.)

Styrelsen intog den 10 september en gemensam festmiddag tillsammans med styrelsen för Finlands Läkarförbund på Villan i anledning av att det förflutit 90 år sedan tanken på att grunda Läkarförbundet framförts. I november var styrelsen inviterad av Duodecims styrelse till en traditionell gemensam middag.

Årets verksamhet har präglats av byggnadsverksamheten på Johannesbergsvägen 8. Byggnadsövervakningsmyndigheterna i Helsingfors stad beslöt 22.1.1999 att byggnadsarbetet måste avbrytas, eftersom nämnda myndighet ansåg att saneringslovets inte efterlevts och att gårdsbyggnaden rivits utan lov. Detta ledde till att alla ansökningar måste lämnas in på nytt och att byggnadsverksamheten låg nere i närmare ett halvt år. Det efterlängta specialtillståndet erhöles 8.6.1999 varefter byggnadsverksamheten igen kunde återupptas. Taklagsöl firades 2.12.1999 och bygget beräknas stå färdigt i februari år 2000.

Ett annat av årets stora projekt har varit översättningen av Yleisläkärin käsikirja ja tietokanta - Allmänläkarens handbok och databas till svenska. Ett flertal av Sällskapets ledamöter har varit involverade i det primära översättningsarbetet.

Under året har Verksamhetsfonden understötts genom inköp av 237 gratula-

tions- och kondoleansadresser. Sällskapets sekreterare har understött fonden genom att donera sitt arvode.

På Sällskapets årsmöte den 29 januari 1999 tilldelades professor Hans Åkerblom Runebergs-pris.

Till Sällskapets Pris- och stipendienämnd inlämnades 104 ansökningar om forskningsunderstöd. Sällskapets forskningsunderstöd på sammanlagt 3 631 000 mk fördelades på 80 mottagare.

Dessutom har Sällskapets styrelse under 1999 beviljat 12 resestipendier om sammanlagt 40 000 mark ur Anita Frisks fond.

Finska Läkaresällskapets Handlingar har utkommit med 1 nummer under år 1999.

Marianne Gripenberg
Sekreterare

Bibliotekariens rapport för 1999

Under år 1999 har boksamlingen i biblioteket i Villa Aikala skyddats genom att gröna rullgardiner insatts i fönstren. På detta sätt kommer solen inte åt att bleka i samma utsträckning som tidigare.

Inbindningen av Finska Läkaresällskapets Handlingar har nu slutförts så att alla banden fram till de senaste årgångarna är inbundna.

Sjukjournalerna från 1808-1809 års krig som tidigare beslutats överföras till Krigsarkivet kommer att stanna i FLS egna utrymmen eftersom Krigsarkivet endast uppbevarar material från Finlands självständighetstid. Sjukjournalerna är skrivna av Jakob Wegelius och anses vara de enda sjukjournalerna

från kriget 1808-1809 som bevarats. I sjukhusläkare Jakob Wegelius arkiv ingår även bl.a. förordnande att vara sjukhusläkare daterad 1.8.1808 samt brev av fältläkare J. Edgren och J. J. Fähree till J. Wegelius.

Finska Läkaresällskapets Handlingar har år 1999 skickats till 58 olika bibliotek och institutioner i utlandet. I utbyte har 40 tidskrifter erhållits. Dessa uppbevaras i huvudsak i Centralbiblioteket i Mejlans.

Helsingfors 28.1.2000

Fredrika Pekonen
Bibliotekarie

Skattmästarens berättelse för verksamhetsperioden 1.1.–31.12.1999

Sällskapet

Under verksamhetsåret har kostnaderna för Handlingarna, möten och sällskapets andel av kanslikostnaderna och kostnaderna för Villan uppgått till 400 450 mark (384 050). Bland de utgiftsposter som ökat märks kanslistlönen 91 640 (74 800) och postningskostnaderna inklusive postningen för Handlingarna 36 312 mark (20 008), varvid bör beaktas att endast ett nummer av Handlingarna utgetts under 1999, i praktiken har det alltså skett mer än en fördubbling av postningskostnaderna. Det utgivna numret av Handlingarna gav 21 285 (+2 984).

Medlemsavgiften har varit oförändrad, 350 mk för medlemmar i huvudstadsregionen, 250 mk för medlemmar från övriga delar av landet samt en frivillig avgift om 100 mk för pensionärer.

På inkomstsidan märks medlemsavgifter 181 250 mk (181 725), inkomster från placerade medel 31 757 mk

(11 558) samt fondernas andel av kanslikostnader och möten, allmänna fonderna 163 241 mk (136 002) och Janssons fond 62 647 mk (56 994). Inkomster sammanlagt 438 895 mk, vilket ger ett överskott på 38 445 mk, som kan fogas till balansräkningen.

Fastighetsaktiebolaget Johannesbergsvägen 8

I styrelsen för fastighetsbolaget har suttit Per-Henrik Groop, ordförande, Johan Edgren samt Thorax representant Johanna Saarikko. Revisor har varit CGR Folke Tegengren med Tilintarkastajien Oy Ernest & Young som suppleant. Fred Packalén (Freddis Ab) har verkat som disponent och Seppo Saksa Oy som fastighetsskötare. För att bestrida bolagets utgifter såsom arrende, fastighetsvärd, vatten och avlopp, el och värme samt arvoden har uppburits en bolagshyra om $35 \times 320 \text{ m}^2 \times 12 = 134\,400$ mk. Utöver

detta bekostades ombyggnad av balkongerna med 26 535 mk.

Såsom det framgår av sekreterarens årsberättelse tvingades man på grund av myndigheternas ingripande 22.1.1999 avbryta verksamheten vid ombyggnaden av gårdsfastigheten. Verksamheten kunde upptas igen 8.6.1999. Detta uppehåll samt ökningen av byggkostnadsindex i Helsingfors-regionen under hösten 1999 kommer att öka byggkostnaderna med uppskattningsvis 560 000 mk var till kommer ett tilläggspris på 200 000 mk för glastaket. Priset för gårdsfastighetens ombyggnad kommer således att uppgå till offertpriset 7 654 334 mk + 760 000 mk = 8 414 334 mk. Av denna summa har under år 1999 utbetalats 5 902 037 mk. Byggnaden beräknas stå färdig 15.2.2000. Priset för ombyggnaden kan aktiveras i bokföringen.

Medicinarklubben Thorax kommer att köpa in sig i fastighetsbolaget med den summa som kan lösgröas från deras lokal på Estnäsgratan.

Fonderna

Förvaltningen av de fria fonderna har skötts av Merita-Privatbanken under överinseende av ekonomiska rådet som bestått av VH Bo Backström, VH Lars Mattsson, EM Carl-Johan Björkstén (bankens representant) samt Sällskapetets representanter Matti Klockars, (Carl Gustav Gahmberg), Carl Gustav Wallgren och Johan Edgren. Rådet har under året sammanträtt 7 gånger.

Fördelningen i portföljen och utvecklingen under året framgår ur tabellen. Portföljens värde har under året ökat med 58,1 milj. (37,0 %) varav Nokias andel är 21,4 milj. Bland större transaktioner under året märks utförsäljningen av Cultor innehavet på basen av Daniscos köpanbud. Täckningen av andelar i följande fonder: Evli European allocation, Merita-Nordbanken, Medica och Fondita 2000. Slutratet 4 milj. av köpesumman för Fastighetsbolaget Gryningen till 187 644 mk. Ett avtal om utlåning av Fiskars och Nokia aktier har ingåtts med Helsingfors fondbörs. Fondernas avkastning under 1999 uppgick till 8,1 milj. (6,2) varav räntor 1,5 (1,5), dividender 6,2 (4,3) och hyror 0,4 (0,4).

Fondernas andel av Sällskapetets administration uppgick till 163 242 mk. Dessutom fattade Sällskapetets styrelse ett beslut om att med fondmedel 300 000 mk bekosta översättningen till svenska av Yleisläkärin käsikirja, som utges av Duodecim. Vid årsmötet 1999 betalades 4,3 milj. ut som stipendier, dessutom har med styrelsens beslut ur Anita

Finska Läkaresällskapetets placeringar 1998 och 1999

	31.12.1998		31.12.1999	
<i>Inhemsk placeringar</i>				
Aktier	83,3	46,2 %	120,7	56,2 %
Fondandelar	12,1	7,7 %	19,0	8,8 %
Fastigheter	11,3	7,3 %	17,2	8,0 %
MSK lån	8,3	5,3 %	5,7	2,6 %
Penningplaceringar	3,0	1,8 %	7,1	3,3 %
Summa inhemska	117,9	75,2 %	169,7	78,9 %
<i>Utländska placeringar</i>				
Aktier	16,8	10,6 %	21,5	10,0 %
Fondandelar	12,8	8,1 %	21,7	10,1 %
MSK lån	9,5	6,1 %	2,1	1,0 %
Summa utländska	39,1	24,8 %	45,4	21,1 %
Totalt	157,0		215,1	

Frisks fond utbetalats 50 000 mk som resestipendier åt yngre ledamöter samt 15 000 till Lääkärijärjestöjen koulutusrahasto.

Robert och Karin Janssons fond har förvaltats av Aktia fondförvaltning med EM Jerker Hedman som kontaktperson. Fondens styrelse har bestått av Carl Gustav Wallgren, ordförande samt Leif Andersson, Matti Klockars och Johan Edgren. Styrelsen har under året sammanträtt två gånger. Fondens förmögenhet var vid årets slut 5,4 milj. (4,5) och avkastningen uppgick till 377 986 mk (313 900). Ur fonden har beviljats följande bidrag: Andel av kanslikostnader

32 698 mk, möten och föreläsningar 31 706 mk, biblioteket 27 252 mk, inventarier till Villa Aikala 49.156 mk, Mellersta Österbottens läkarförenings historik 5 000 mk, Spexhistoriken 15 000 mk, Meditrinas specialnummer 20 000 mk, sammanlagt 180 812 mk.

Verksamhetsfondens kapital har under året utökats till 255 250 mk (245 000). Ur fonden har utbetalats 1 000 mk för att understöda Thorax deltagande i Finlandiabalen.

Helsingfors den 21 januari 2000

Johan Edgren

Peter Wahlberg och Leif Andersson nya hedersmedlemmar

Finska Läkaresällskapet beslöt vid mötet den 9 mars att till hedersmedlemmar i Sällskapet välja professor Leif Andersson, Helsingfors universitet och professor Peter Wahlberg, Mariehamn.

Peter Wahlberg

Peter Erik Axel Wahlberg är född den 4 april 1929 i Helsingfors. Han blev student vid Nya svenska läroverket 1947. 1950 avlade han medicine kandidatexamen och år 1953 medicine licentiatexamen vid Helsingfors universitet. Två år senare disputerade han för medicine och kirurgie doktorsgraden med en avhandling som behandlade effekten av tyreotropin på sköldkörtelns funktion. Han blev specialist i invärtes sjukdomar 1958 och docent i invärtes medicin vid Helsingfors universitet 1967. År 1971 förklarade medicinska fakulteten enhälligt honom kompetent för en professur i invärtes medicin. År 1982 tilldelade Republikens president Peter Wahlberg professors namn och värdighet.

Peter Wahlberg specialiserade sig vid IV medicinska kliniken, som på den tiden verkade vid Maria sjukhus. Som färdig specialist utsågs han till överläkare för medicinska avdelningen vid Ålands centralsjukhus, där han arbetade en första period 1959–1965. Efter tre år som biträdande lärare vid IV medicinska kliniken på Unionsgatan 38 återvände han till tjänsten som överläkare för medicinska avdelningen vid Ålands centralsjukhus, en befattning som han innehade fram till sin pensionering 1992.

Peter Wahlberg har gjort betydande forskningsinsatser inom ett flertal områden av invärtes medicinen, framför allt inom tyreoidologin. På senare år har han blivit känd också tack vare sina arbeten om artropodburna sjukdomar, framför allt Lyme-borreliosen. Här anses han vara en av vårt lands främsta specialister.

Peter Wahlberg är känd som en eminent akademisk lärare. Generationer av medicinare minns med tacksamhet och uppskattning de föreläsningar han i egenskap av docent höll vid IV medicinska kliniken. Vid Ålands centralsjukhus har han under en lång följd av år undervisat läkare som valt specialisering i invärtes medicin samt tagit emot grupper av medicine kandidater som inom ramen för undervisningen i Helsingfors besökt Ålands centralsjukhus och under en vecka fått undervisning där. Han har varit opponent vid disputationer vid Helsingfors och Linköpings universitet samt fungerat som sakkunnig vid tillsättande av docenturer i invärtes medicin.

Under studietiden deltog Peter Wahlberg aktivt i studentlivet. Han var sekreterare för Medicinarklubben Thorax 1951 och klubbens ordförande 1952 samt innehade funktionärsposter vid Nylands Nation.

Inom den medicinska publicistiken väger Peter Wahlbergs insatser tungt. 1956–1959 samt 1966–1967 var han redaktionssekreterare för Finska Läkaresällskapets Handlingar och 1967–1973 tidningens huvudredaktör. Sedan 1950-talet har han medverkat i tidskriften Nordisk Medicin, under perioden 1983–1991 som dess medicinska redaktör för Finland. Åren 1985–1994 var han medlem av redaktionsrådet för Finlands Läkartidning.

Peter Wahlberg har gjort sig känd som en engagerad och initierad förkämpe för värden av det svenska språket i medicinen. Han har sedan 1988 varit medlem av Svenska Läkaresällskapets kommitté för svensk medicinsk språkvård, och han deltog i redaktionsarbetet när den senaste upplagan av Lindskogs *Medicinsk terminologi* utgavs. Som korresponderande medlem av Svenska Läkaresällskapet har han också i övrigt kunnat främja de nordiska kontakterna.

Inom Samfundet Folkhälsan har Peter Wahlberg innehaft ett flertal för-

troendeuppdrag. Han var ordförande för Landskapsföreningen Folkhälsan på Åland 1968–1975 samt utnämndes till dess hedersordförande 1982. Sedan 1968 har han verkat som arbetande ledamot i Samfundet Folkhälsan. Inom Ålands kulturstiftelse har han sedan 1971 varit kollegie- och styrelsemedlem.

Peter Wahlberg har utmärkt sig på ovanligt många av de fält som ligger Finska Läkaresällskapet och dess strävanden nära. För sina helgjutna insatser som kliniker, lärare och vetenskapsman samt för sin värdefulla gärning det svenska medicinska språket till fromma föreslår styrelsen att han kallas till hedersledamot av Sällskapet.

Leif Andersson

Professor Leif Andersson är född 1944 i Esse. Han blev student 1963 från Jakobstads Samlyceum, medicine licentiat från Helsingfors universitet 1970, disputerade 1973 och blev docent i experimentell immunpatologi vid samma universitet 1975.

Sedan 1981 har Leif Andersson innehaft den svenska professuren i patologi vid Helsingfors universitet. Åren 1987–92 var han forskarprofessor vid Finlands Akademi och verkade som professor vid Karolinska institutet 1995–97. Han har även placerats på första förslagsrum för professorer i Umeå, Åbo, Lund och Uleåborg. Han erhöll Anders Jahre-priset i medicinsk forskning 1981 och Finska Läkaresällskapets 150-års pris 1985. Han är ledamot av Finska Vetenskaps-Societeten sedan 1981 och hedersmedlem i Medicinarklubben Thorax. Åren 1996–98 var han ordförande för Finska Läkaresällskapet. Han har 25 gånger varit fakultetsopponent och handlett 17 doktorsavhandlingar.

I Leif Andersson har vi en ledamot som är utmärkt väl lämpad att bli hedersmedlem i Sällskapet. Han har publicerat omkring 300 vetenskapliga arbe-

ten (sammandrag inte medräknade) och flera av dem är ofta citerade. Bland dem må nämnas hans upptäckt av den första humana erytroleukemicellinjen K562, upptäckten av glykoforin som en erytroid markör, upptäckten av flera nya proteiner specifika för vita blodkroppar, studier av verkningsmekanismer för psykofarmaka, utredning av hur celltillväxt regleras, hur celler skyddas mot apoptos m.m. Utmärkande för hans forskning är att han inte har varit rädd att ta itu med svåra problem där man inte kunnat förut-säga resultaten. Han har också bedrivit

omfattande och viktig forskning i klinisk patologi- och immunologi.

Leif Andersson har också gjort en stor insats för den svenskspråkiga medicinarundervisningen, han är en populär och skicklig föreläsare. Hans föreläsningar är också lämpligt kryddade med humor och ironi.

Då det blev klart att medicinska fakultetens prekliniska institutioner kommer att flytta ut till Mejlansområdet, till Biomedicum, blev det aktuellt för Sällskapet att försöka hitta nya lokaliteter närmare Mejlans. Under Leifs

ordförandeskap inhandlades fastigheten Villa Aikala, som nu håller på att färdigställas. Det var en stor och viktig fråga att sälja lägenheten på Norra kajen, men jag tror att ingen kommer att ångra det modiga beslut som den dåtida styrelsen tog. Leifs insats här var av central betydelse.

Leif Andersson är en internationellt erkänd forskare som gjort mycket för den svenskspråkiga medicinen och för Sällskapet. Det finns knappast många som så väl fyller kriterierna för ett hedersmedlemskap.

In memoriam

Birgitta Knapé

Den 14 mars avled ögonläkaren Birgitta Knapé i en ålder av 87 år. Dödsorsaken var cerebrala skador efter hjärtstillestånd och resuscitation. Hon var född den 15 juli 1912 i Gamlakarleby som dotter till skalden, ögonläkaren Ernst V. Knapé och hans hustru Sigrid Engström. Hon kom att inom sig förvalta ett gediget österbottniskt och nyländskt kulturarv. Hon valde sin faders, ögonläkarens yrkesbana och hyste ett livslångt intresse för litteratur och konst.

Birgitta Knapé blev student från Privata svenska flickskolan i Helsingfors 1932 och medicine kandidat 1935. Hon hörde till den generation av kvinnliga kandidater som 1939 kommenderades ut i bygderna för att säkerställa civiltjänstbehov av sjukvårdstjänster under kriget. Dessa år var av grundläggande betydelse för hennes inställning till samhället och fosterlandet men inverkade också på hennes utveckling till den eminenta ögonkirurg hon sedan blev. År 1948, i grå efterkrigstid, blev hon specialist i ögonsjukdomar och Ögonkliniken i Helsingfors blev hennes arbetsplats ända tills hon 1975 pensionerades från befattningen som specialistläkare. Först på Runebergsgatan och senare på Fredriksgatan hade hon en stor privatpraktik i 40 år och många är de patienter

som blivit välkomnade av trogna Fru Engman och Doktors glada tax.

När Birgitta Knapé började sin bana som ögonläkare var ögonkliniken inhytt i ett vanligt bostadshus vid Mariegatan 12. Patientköerna till polikliniken och vårdavdelningarna var långa. Infektionssjukdomar, också tuberkulos, samt krigsskador var vanliga. Moderna behandlingsmetoder med antibiotika och kortikosteroider gjorde sitt intåg. Glaskropps- och näthinnekirurgin gjorde framsteg, medan modern starrkirurgi med linsimplantation ännu låg i framtiden.

Birgitta Knapé blev en god kirurg. Hon gjorde studieresor till de nordiska länderna, Spanien, Schweiz och Tyskland samt 1954 under valutasnåla tider till USA. Det var för henne självklart att resa på billig biljett med Greyhound buss, medan bättre lottade européer och amerikaner åkte tåg och flyg. BK som hon kallades på kliniken delade med sig av sitt kunnande. Hon introducerade bl.a. fotokoagulationsbehandling av diabetisk ögonbotten-sjukdom och startade glaskropps-kirurgin. Hennes kapacitet belönades med inval i den internationella, renommerade Goninklubben för glaskropps- och näthinnekirurgi. Birgitta Knapé var en temperamentsfull läkare av den gamla stammen, och det tillförde extra spänning när vi som unga läkare fick lov att assistera henne.

Birgitta Knapé blev 1945 Ögonläkareföreningens nionde kvinnliga medlem. Åren 1960–61 var hon dess ordförande, och många minns hennes utmärkta tal



på flera europeiska språk. Här kom den fäderneärvda poetiska ådran till sin rätt.

Birgitta Knapé hade sedan 1938 sitt andra hemvist i Finska Läkaresällskapet. Hon var en aktiv ledamot, först när åldern började tynga, kunde en årsfest gå förbi utan den glada Birgitta vid ögonläkarens och kurskamraters bord.

Hon fick leva ett rikt liv också bland sina intressen såsom naturen, blomsterodling samt litteraturen och de sköna konsterna. Hon lämnar ett stort tomrum bland anhöriga, kolleger och vänner, men vi får trösta oss med att hon levde ett långt liv och fick dö medan hon levde.

Christina Raitta

Olof Alfthan

Olof Sigurd Alfthan, emeritusprofessor i urologi vid Helsingfors universitet, dog den 29 januari 2000 i en ålder av 74 år i sitt hem i Helsingfors. Dödsorsaken var njurcancer. Vid diagnosen tio månader tidigare hade sjukdomen redan spritt sig överallt i hela kroppen och omöjliggjort varje tanke på tillfrisknande. sedan många årtionden Vi vet att inom den finländska medicinen är originella och färgstarka personligheter en sinande naturtillgång som åter minskade vid hans bortgång.

Olof Alfthan föddes i en läkarläkt, såväl hans farfar som far var läkare, fadern närmare bestämt kirurg vid länsjukhuset i S:t Michel. Skolgången och studentexamen fullföljdes i denna stad, där han nog inte trivdes. Han återkom emellertid alltid till sitt varma förhållande till fadern som där lärde honom jaga och spela tennis. Detta vackra förhållande fick ett tragiskt slut i november 1942 då en förrymd fånge sköt ihjäl fadern och sårade den då 17-årige sonen Olof i hemmet i S:t Michel. Efter studenten flyttade Olof till Helsingfors där han bodde och verkade resten av sitt liv. Kursen var klar – han skulle självfallet bli läkare, kirurg.

Efter en kort tid i kriget och en arbetskrävande period för att bli antagen till medicinska fakulteten i den starka tillströmningen av studerande efter krigsslutet, blev Olof Alfthan i vederbörlig ordning medicine licentiat. Att komma vidare, att få en specialiseringsplats i kirurgi var inte lätt i dessa tider. Hans avhandling för Nils Oker-Blom på universitetets serobakteriologiska inrättning blev färdig 1956 och jämnade vägen i fortsättningen. Arbetet gällde virusodlingens teknik i hönsägg – för övrigt det enda större grundforskningsarbete som klinikern Olof Alfthan har bland sina över tvåhundra publicerade arbeten. Specialiseringen i kirurgi med en fortsättning i den tidens subspecialitet urologi påbörjades på Maria sjukhus under Pauli Tuovinen och fortsatte på II kirurgiska universitetskliniken där dåvarande docent Jukka Oravisto ansvarade för urologin. Det kan nämnas att fortsättningen innebar tjänst som biträdande lärare i urologi från 1965 på den nu till Mejlans överflyttade II kirur-

giska kliniken, docent i kirurgi 1967, biträdande professor i urologi 1974. Och år 1987 då det äntligen grundades en ordinarie professur i urologi vid Helsingfors universitet, kallades Olof Alfthan till dess första innehavare. Bakom dessa korta torra data döljer sig självfallet år och årtionden av hårt målmedvetet arbete.

Olof Alfthans egen forskning karaktäriseras av stor spridning över det egna kliniska området – att fördjupa sig i något enstaka ämnesområde i årtionden låg inte i hans natur. Minst lika betydelsefull för den finländska urologins utveckling var emellertid hans engagerande uppmuntran och stöd för kollegers och elevlers forsknings- och utvecklingsprojekt.

Redan som docent och biträdande professor samt som ordförande för Finlands urologförening arbetade Olof Alfthan tillsammans med urologkolleger på flera av de stora centralsjukhusen inte bara för inrättandet av urologienheter och tjänster därtill utan också för att kvalitativ klinisk forskning skulle kunna bedrivas vid centralsjukhusen, helst dock som centralt styrda stora multicenterarbeten. Av betydande betydelse blev grupperingarna Finnprostata och Finnbladder kring centrala ämnen i urologisk onkologi, som han startade tillsammans med Jukka Oravisto. I den kliniska undervisningen baserade han sig från början osedvanligt mycket på bildmaterial och andra audiovisuella hjälpmedel. Eftersom hans framställning även i övrigt var förenklande, öppen och personlig, var han en mycket populär föreläsare som av kandidaterna på de kliniska kurserna ofta röstades fram som årets bästa. Tack vare sina ständiga resor till urologiska centra utomlands visste han alltid var utvecklingsfronterna gick och lärde känna nya behandlingsmetoder som snabbt togs hem till den egna kliniken, gärna introducerade av dem som skapat metoderna. Detaljarbetet med inkörning överlämnades sedan gärna tidigt till medarbetarna. Inkontinens- och impotensbehandling med användning av rymdälderns mikroventilförsedda proteser, extrakorporal stötvågsbehandling av urinvägskonkrement, modern njurbäckenplastik, de moderna tarmsubstituten för blåsan, de minimalinvasiva ingreppen

vid prostatahyperplasi utgör några av de metoder han tidigt förmedlade till Finland.

Forskning, undervisning och kliniskt patientarbete fyller en universitetssjukhusläkares arbetsdag. Olof Alfthan hann dessutom med förfärligt mycket annat. Finlands urologförening fick utnyttja hans krafter som vice ordförande och ordförande 1972–1975, Nordisk urologförening som sekreterare och ordförande 1973–1985. Nordisk urologisk förenings 40-årshistorik från 1996 karaktäriserar Olof Alfthan som förenings "största entusiast, dess pacemaker och bulldozer". Uppskattningen har bl.a. tagit sig formen av hedersmedlemskap i urologsammanslutningar i hela Norden, i Estland och f.d. Tjeckoslovakien. Till hans 60-årsdag lät Finlands urologförening slå en stor bronsmedalj med hans porträtt och devisen "Pro urologica autonómica" vilket väl karaktäriserar en stor sektor av hans ansträngningar. Hans resor i urologins tecken sträckte sig från Island i norr till Egypten i söder, från Kalifornien i väster till Moskva i öster. I sin egenskap av ledare för en modern urologiklinik, en boren världsmän ständigt redo att ta och att ge inom urologins allra flesta områden och dessutom en sällsynt uppskattad sällskapsmänniska fick han oftast med sig stora mängder nyheter hem – och massvis vänner inom urologins ledande centra. Tidvis måste han väl nog ha tittat sig som något av "visiting professor in his own clinic".

Vi möter här det drag som mer än andra karaktäriserade Olof – den på alla sätt frikostiga, sporrande och stödjande läraren, kollegan och vännen. All kunskap, alla resurser, alla kontakter och kanaler både när och fjärran ställde han till förfogande på ett naturligt reservationslöst sätt som knappast har motsvarigheter. Alla Finlands urologer – gamla såväl som unga – står mer eller mindre i tacksamhetsskuld till Olof. Hans storslaget gästfria hem på Granö i Helsingfors och fritidshemmet i Porkkala har gästats av och står i gott minne hos urologins toppar i Europa och USA för att inte tala om urologerna i Norden.

Sedan pojkärens indianböcker vet vi att den som dog kom till de sälla jaktmarkerna. Om så fortfarande är fallet har jägaren och jakthundsuppfödaren Olof det bra med den iver att jaga skogs-

och sjöfågel som väcktes i ungdomen och följde honom genom livet och ännu hans sista höst fick honom ut på jaktstigen. Vi andra – anhöriga, vänner, arbets- och jaktkamrater samt naturligtvis hans patienter – står kvar med sorg och saknad. En primus motor inom Finlands urologi är borta, en personlighet som så träffande har karakteriserats som något av en renässansgestalt.

Jan Rusk

Anders Langenskiöld

Professor emeritus vid Helsingfors universitet, friherre Anders Langenskiöld avled till följd av akut sjukdom den 8.7.2000 vid 84 års ålder.

Anders Langenskiöld var född i Helsingfors 1916. Han avlade medicine licentiatexamen vid Helsingfors universitet år 1943. Samma år hade han disputerat för doktorsgraden i medicin och kirurgi under ledning av professor Ragnar Granit. Studier i histopatologi i Schweiz 1949 under ledning av professor Erwin Uehlinger fick honom att eventuellt fortsätta inom neurofysiologin, men kriget mot Sovjetunionen åren 1941–1944 avgjorde att han blev kirurg. Hans militära grad var sanitetsöverstelöjtnant.

Anders Langenskiöld specialiserade sig på kirurgi 1948 och på ortopedi 1952. Före detta, år 1951, blev han utnämnd till docent i kirurgi. Under åren 1955–1956 verkade Anders Langenskiöld som överläkare vid Diakonissanstaltens avdelning för kirurgi. År 1956 blev han överläkare för Invalidstiftelsens ortopediska sjukhus för att där fortsätta faderns, professor Fabian Langenskiölds betydande insatser som föregångare och förgrundsgestalt inom finländsk ortopedisk kirurgi. Under hans tid kom sjukhuset att utvecklas till ett välrenommerat och erkänt centrum för ortopedi. Anders Langenskiölds omfattande krets av elever representerar i dag en viktig ortopedisk skola i vårt land. Hans arbete inom experimentell skolios-

forskning, rekonstruktiv kirurgi efter poliomyelitis, coxa plana och coxa vara infantum, bentransplantationer, tibia vara samt många andra tillstånd under tillväxtperioden och adolescensen är samtliga välkända överallt i världen.

År 1968 utnämndes Anders Langenskiöld till professor i ortopedi och traumatologi vid Helsingfors universitet och till överläkare vid Tölö sjukhus. Uppdragen blev allt fler. I och med att de traumatologiska problemställningarna kom in i bilden, breddades även forskningsprogrammet. Med en diger publikationslista i bagaget kom Anders Langenskiöld att engagera ett stort antal disputerade och forskare. Insatserna inom såväl experimentell som klinisk ortopedi blev betydande. Inte mindre än drygt tjugo doktorsavhandlingar skrevs och färdigställdes under hans ledning. Professor Langenskiölds suveräna sätt att leda det kliniska arbetet och verksamheten vid forskningslaboratorierna utgör exempel för yngre generationer. Man får hoppas att åtminstone en del av hans skicklighet och förmåga lever vidare i framtida generationer. Han är internationellt välkänd för sitt fynd att en partiell förbening av tillväxtzonen i epifysen kan elimineras med resektion och implantation av interpositionsmaterial.

Anders Langenskiölds tid var fylld av åtaganden. Förutom undervisningen och det kliniska ledningsarbetet hade han ett omfattande internationellt engagemang. Flera universitet och kliniker runt om i världen hade förmånen att se professor Langenskiöld som gästföreläsare. Han blev hedersmedlem vid bl.a. American Academy of Orthopaedic Surgeons, Scandinavian Orthopaedic Association, British Orthopaedic Association och Royal College of Surgeons of England.

Professor Langenskiöld pensionerades från sin professur år 1979, men fortsatte såväl sin experimentella som sin kliniska forskning fram till de sista åren av sitt liv. Han upphörde med privat mottagning år 1991.

Hur mäktar en och samma person med en så omfattande arbetsbörda? Avgörande är nog personligheten, kunska-



perna, erfarenheten och ett intensivt sätt att arbeta. Trots sin stora arbetsinsats ansåg Anders Langenskiöld att fritiden var viktig. Han var en hängiven seglare och sysslade senare även med brädsegling. Om vintrarna stod slalomåkning i Alperna på programmet. Professor Langenskiöld uppmanade även sina medarbetare att ibland pusta ut för att orka upprätthålla arbetskapaciteten.

Anders Langenskiöld var en utmärkt förman, lärare och arbetskamrat, vilket jag gärna intygar efter att ha arbetat tillsammans med honom, först som elev och från år 1958 som arbetskamrat och nära vän. Han hade en god portion humor och hade alltid lätt för att skratta. Anders Langenskiöld var en lättsam sällskapsmänniska, men i något skede under kvällen brukade diskussionen nog glida in på ämnet ortopedi.

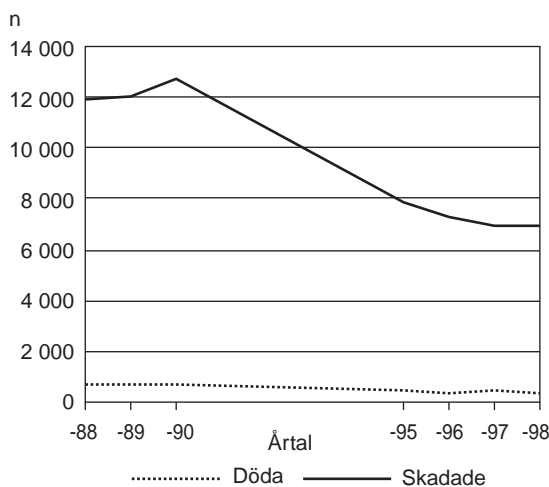
I och med Anders Langenskiölds bortgång förlorar den finländska ortopedin och traumatologin en ledargestalt vars mantel inte går att axla. Vi förlorar såväl en kunnig och erfaren lärare som en god arbetskamrat, men vi bör glädja oss åt att hans skola fortsätter att verka på den inslagna vägen och att patienterna även i fortsättningen har nytta av hans rön och insatser inom områdena ortopedi och traumatologi.

Erik B. Riska

Trafikskadades upplevelser av omhändertagande och rehabilitering i Finland

Jörgen Lundälv

Trafikskadorna är ett stort folkhälsoproblem i vår tid. Trafiken är ett föränderligt landskap där nya trafikmiljöer och transportsätt ständigt förändras. Det moderna risksamhället kommer även i framtiden att ställa krav på kunskap om människans sårbarhet och utsatthet i trafiken. De trafikskadade har i flera decenniers upplevt ett gott bemötande och omhändertagande av läkare i Finland. En retrospektiv studie som genomförts vid Socialpolitiska institutionen, Helsingfors universitet åren 1995–1998 visade dock att det är nödvändigt att anlägga ett helhetsperspektiv på omhändertagandet av den skadade [1]. Även de närstående, d.v.s. familjen, behöver stöd i samband med en skadehändelse.



Figur 1. Omkomna och skadade i vägtrafiken i Finland åren 1988-1998. Absoluta tal (n). Källa: Vägverket och Trafikskyddet i Finland

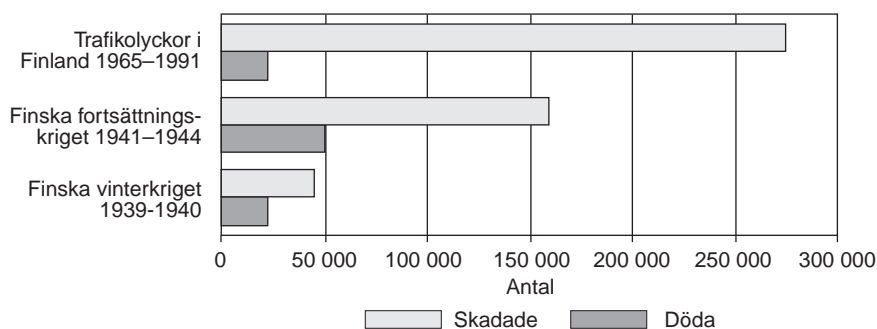
Sedan 1999 finns på flera orter i landet försök med s.k. familjerehabiliteringskurser som drivs med stöd av tvärvetenskaplig expertis. För att reducera eventuella följdtilstånd och därigenom ohälsa hos de drabbade är det viktigt att omhändertagandet sker utifrån ett helhetsperspektiv. Hundratalers familjer mister en familjemedlem i trafiken varje år i Finland. Under 1998 omkom 400 personer i olyckor. Tiotusentals familjer får årligen sin livssituation förändrad i större eller mindre utsträckning efter att någon eller några i familjen skadats i trafiken. Det är därför möjligt att beskriva problemet under en tioårsperiod som ett betydande folkhälsoproblem. Detta framgår av Figur 1.

Trafikskadeproblematiken bör även inplaceras i ett större sammanhang. Det är fråga om ett folkhälsoproblem som kan jämföras med historiska händelser i form av krig och katastrofer i Finlands historia. Under en trettioårsperiod har det omkommit och skadats fler medborgare i trafiken än de som drabbades av vinterkriget och fortsättningskriget sammantaget. Detta framgår av Figur 2.

I Finland har trafikskadeforskningen en lång historik där flera medicinska forskare belyst olika aspekter på skadegrupper och olyckshändelser. Det är främst medicinsk forskning som belyst trafikmedicinska pro-

FÖRFATTAREN

Politics doktor (PD) Jörgen Lundälv, verksam som forskare vid Akut- och katastrofmedicinskt centrum, Olycksanalysgruppen, Norrlands universitetssjukhus i Umeå.



Figur 2. Trafikolyckor som folkhälsoproblem jämfört med krigen i Finlands historia (endast förlusterna på den finska sidan d.v.s. exklusive skadade och dödade ryska medborgare). Källa: referens 2.

blem. Men det är viktigt att understryka att trafikmedicin ska betraktas som ett tvärvetenskapligt ämne där bl.a. socialvetenskapliga och socialpsykologiska aspekter är viktiga att problematisera.

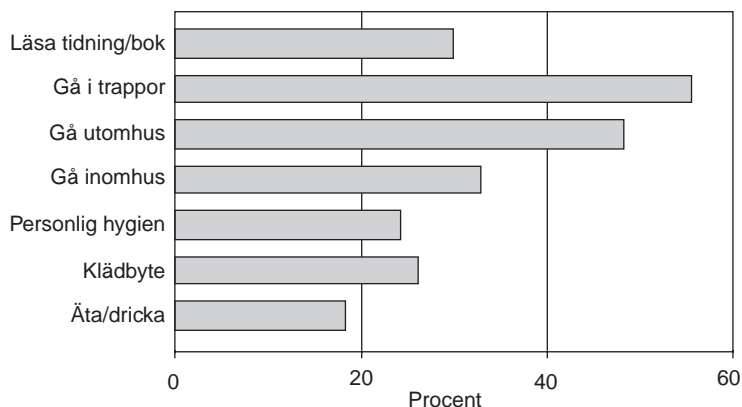
I en retrospektiv studie av trafikskadades sociala levnadsvillkor i en långtidsuppföljning vid Helsingfors universitet studerades sammantaget 722 skadade i hela landet [2]. Materialet baseras på den nationella försäkringsbranschens klient- och skaderegistrering. Urvalet genomfördes i samverkan med Försäkringsbranschens Rehabiliteringscentral (FRC) i Helsingfors. En postenkät med ett frågeformulär utsändes besvarades av 389 personer av vilka 238 var män och 151 kvinnor. De skadade var slumpmässigt utvalda bland ett flertal olika skadegrupper som studerades. Den gemensamma nämnaren för de tillfrågade var att de hade relativt lång erfarenhet av sin skada. Skadeperioden gällde åren 1960–1994. Åldern hos respondenterna var mellan 7 och 89 år.

Respondenterna fick skatta olika parametrar bl.a. hur man uppfattade sin sociala livssituation och sina levnadsvillkor. De fick även besvara frågor om hur de upplevt bemötandet av hälso- och sjukvårdspersonal. De skadades erfarenhet av kontakt med den behandlande läkaren ansågs vara god. Sjuttio procent av dem som deltog i undersökningen ansåg sig ha blivit positivt bemötta av läkare [2]. De sociala förändringsprocesser som sker hos den skadade tiden efter olyckan är alltför komplicerade för att här beskrivas kortfattat. Individens egen upplevelsevärld (livsvärlden) är viktig att kartlägga för att man ska få vetskap om vilka hjälpmedel, stödformer och attityder som upplevs som de bästa. Figur 3 redovisar hur de skadade upplevt sin egen funktionsförmåga efter olyckorna.

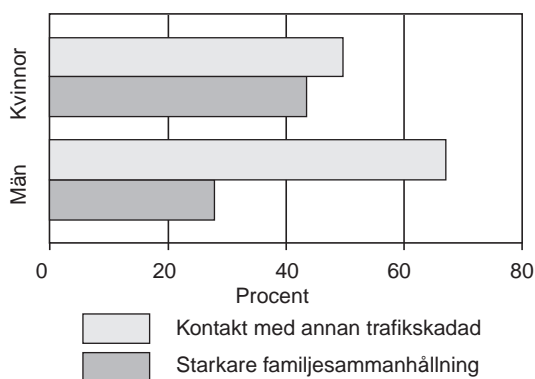
Ett intressant resultat är att 27 procent av de skadade har svårigheter att läsa en tidning/bok och därmed även att ta del av informa-

tion och rättigheter i sitt eget dagliga liv. Oförmågan att själv ta till sig samhällsinformation är en allvarlig välfärdsbrist som kan utmynna i att rehabiliteringen fördröjs eller rentav uteblir. Information om skadan/skadorna och det nyförvärvade funktionshindret är viktigt. Av alla trafikskadade i studien ansåg sig 69 procent inte ha fått information om sina sociala rättigheter under och efter rehabiliteringen. Ett flertal har upplevt svårigheter med myndigheter, t.ex. har man inte alltid haft vetskap om vart man ska vända sig för att få hjälp. En majoritet av de skadade har även upplevt att de anhöriga, d.v.s. de egna familjemedlemmarna, inte fått något stöd från de samhälleliga institutionerna. Men det fanns även positiva sociala välfärdskonsekvenser efter olyckan för flera skadade. Figur 4 redovisar skillnader mellan könen i fråga om familjesituationen och hurudan kontakten med andra i liknande situation varit.

En viktig slutsats i studien är att det finns en klar potential i omhändertagandet och rehabiliteringen av de trafikskadade. Genom att



Figur 3. Självupplevda svårigheter med funktionsförmågan. Trafikskadade i Finland (n=389). Källa: referens 2.



Figur 4. Positiva sociala konsekvenser efter trafikolycksfall fördelat efter kön

arbeta med social prevention, d.v.s. försöka motverka de sociala välfärdsbrister som de skadade givit uttryck för, som ensamhet, utebliven information, dålig välfärd o.s.v., kan eventuella följdtilstånd reduceras. Enligt min mening kan det vara väl värt att pröva ett helhetsperspektiv i omhändertagandet och i större utsträckning än i dag ge familjemedlemmar stöd t.ex. genom långtidsuppföljningar.

Ett bra exempel på en modell för familjearbete är en försöksverksamhet med familjerehabilitering som inleddes 1999 och som initierades av Trafikupplysningen i Finland, (Suomen Liikennevalistus ry) i samverkan med bl.a. Kuopio universitetssjukhus. Projektet kallas Tre hjärtan-projektet (Kolmella Sydämellä projekti) försöker utnyttja den skadades och dennes familjs erfarenheter tiden efter olyckan genom att sammanföra dessa familjer med varandra. Genom denna rehabiliteringsform kan man bereda unika möjligheter för utbyte av inte endast information utan även bemästringsstrategier (coping) och inre resurser. Denna form av rehabiliteringsutbyte överensstämmer bra med de olika bemästringsstrategier som framkom i undersökningen. Altruism som strategi, d.v.s. viljan att hjälpa en annan utsatt person utan krav på motprestation, kan ses som en värdefull resurs som skulle kunna användas inom hälso- och sjukvården i större utsträckning. De trafikskadade har lång erfarenhet av skador och av flera funktionshinder. Denna kunskap skulle bättre kunna tas tillvara inom hälso- och sjukvården, den sociala omsorgen m.fl.

I avhandlingen återfinns flera dikter som trafikskadade skrivit under och efter sin behandlingstid. En av dem återges här.

Sinä et ole yksin

*Ei elämän huolia tarvitse yksin kantaa,
ei raskaita murheita kauan kestää voi.
Vaan toisella kun saa osankin taakasta antaa,
se helpotusta ja lohtua omaan sisimpään toi.
Ei meitä luotu yksinään kulkemaan,
vaan toinen toistamme täällä tukemaan.
Sinun tilanteesi on hallinnassa siellä,
missä ihminen elämä tarkoin tiedetään.
Ei toivottomuuteen sinua täällä viedä,
vaikka tielläsi onkin ollut pimeää.
Tiedäthän, että kaikkein pimeintä on aika ennen nousua auringon,
vielä paistaa aurinko kirkkain säteinensä,
ehkä pikemmin, kuin täällä arvaatkaan.
Vaikka ahdingon keskellä saattaa ihminen luulla,
ettei Jumala hänen huokausta kuulekkaan,
silti tänään hän lähimpänä siellä on,
missä ihminen alkaa olla neuvoton.
On luojan, kädessä elämän jokainen hetki,
se turvallisuutta tuo, varmuutta askelin.
Vaikka painojen alla usein käy mainen retki,
se murheitten jälkeen johtaa kiitoksiin.*

PD Jörgen Lundälv
Akut- och katastrofmedicinskt centrum
Olycksanalysgruppen
Norrlands universitetssjukhus
901 85 Umeå
Sverige
E-post: Jorgen.Lundalv.us@vll.se

Referenser

1. Lundälv J. Läkarens sensitivitet högt värderad hos trafikskadade. En retrospektiv studie av trafikskadades upplevelser av hälso- och sjukvård i Finland. *Finl Läkart* 1999;2897-900.
2. Lundälv J. Förmåga till välfärd. Trafikskadades upplevelser och liv – ett drama om bemästring. Doktorsavhandling i socialpolitik. Socialpolitiska institutionen, Helsingfors universitet. Stockholm: Bokförlaget T Fischer; 1998.