

Finska Läkaresällskapets Handlingar

Årgång 166 Nr 1, 2006

Tema: Infektioner

Specialredaktör: Asko Järvinen



Johan Lundin: Forska eller förgås	2
Asko Järvinen: Infektioner - ett aktuellt tema i dag	5
Mari Kanerva: Vad bör varje läkare veta om sjukhusbakterier?	7
Asko Järvinen: Dosera antibiotika rätt	17
Hilpi Rautelin: Helicobacter pylori – en askungesaga om en skrattretande idé som resulterar i ett Nobelpris	23
Eija Hiltunen-Back: Könssjukdomar aktuella ännu idag	28
Ville Valtonen: Vad är en septisk infektion?	33
Hannele Kotilainen och Asko Järvinen: Miljömykobakterier som patogener vid lung- och hudinfektioner	37
Bodil Eriksén-Neuman och Asko Järvinen: Infektionsläkaren – specialist på ett nytt växande område	46
Peter Klemets: Invasiva pneumokockinfektioner	55
Peter Wahlberg, Sten-Anders Carlsson, Hans Granlund, Christian Jansson, Mogens Lindén, Clara Nyberg och Dag Nyman: TBE på Åland 1959-2005 – Kumlingesjukan	61
Reijo Pyhälä: Vägen från fågelinfluensa till en influensapandemi..	69
Eila Linnamäki: Spanska sjukan i Finland	76
Heikki Peltola: Napoleon, en överraskningarnas man	86
En viktig vakthållning om vilken vi föga vetat: Pestlaboratoriet i Alkärr	94
Tom Ahlfors: Intervju med Gisela Blumenthal: Fattigdom och okunskap är de stora fienderna	96
In memoriam: TM. Scheinin	98
Årsberättelse, skattmästarens och bibliotekariens berättelse 2005	100
Stipendier och forskningsunderstöd 2006	103

Redaktion

Huvudredaktör

Johan Lundin
Folkhälsans forskningscentrum samt
Avdelningen för cancersjukdomar
Postadress: HUCS institut
PB 105, 00291 Helsingfors
E-post: johan.lundin@helsinki.fi

Redaktörer

Tom Scheinin, Patrik Schroeder och
Kristian Wahlbeck

Språkgranskare

Marianne Saanila
Tel. 09-1351928

Finska Läkaresällskapet

Kanslist

Gerd Haglund
PB 82, 00251 Helsingfors
Tel. 09-47768090, fax 09-4362055
E-post: kansliet@fls.pp.fi
Hemsida: www.kulturfonden.fi/fls

Besöksadress

Johannesbergsvägen 8
00250 Helsingfors

Finska Läkaresällskapets Handlingar

ISSN 0015-2501

Utgivningsföretag: Finska Läkaresällskapet
Oy Nord Print Ab, Helsingfors 2006

Forska eller förgås?

En forskare kan ha flera motiv för sitt värv. Det kan vara allt från en nobel önskan att göra något gott till en neutral strävan efter kunskap för kunskapens egen skull. Även mer individuella drivkrafter, som en vilja att utvecklas som person, nå personlig berömmelse eller kanske t.o.m. ekonomisk vinning, finns ofta med i bakgrunden.

Med tanke på de hotbilder som målats upp kring en förutspådd, möjligen stundande pandemisk influensa A kunde man till forskarens tänkbara motiv foga ytterligare ett, nämligen rädsla. Ökande kunskaper om karaktären hos virus som orsakat tidigare pandemier har bidragit till detta. Rädslan ökar tydligt samhällets satsningar på forskning i infektionssjukdomar, även sådana som alltså ännu inte existerar. WHO sticker inte under stol med att detta troligen gynnar infrastrukturen och beredskapen för övriga potentiella epidemier och hotande infektionssjukdomar (1).

Förutsägelser är svåra, speciellt de om framtiden, skrev den danska fysikern Niels Bohr. Statistik och prognoser beskriver sannolikheter men utesluter inte möjligheter. Det är alltså fullt möjligt att pandemin trots allt inte kommer att bryta ut inom en nära framtid, eller som Reijo Pyhälä nämner i sin artikel, kan komma att bli mindre aggressiv än väntat (2). Jämförelserna med spanska sjukan visar på både olikheter och likheter. Som att pandemin 1918–20 möjligen uppstod genom omsortering av humant och aviärt influensavirus under liknande lokala omständigheter. Men omständigheterna var alltså bara *nästan* desamma och är inte helt klarlagda, som Eija Lin-

nanmäki skriver i sin artikel i detta nummer av Handlingarna (3).

Forskare har uttryckt oro över bristande öppenhet, skyddade databaser och kommersiella intressen som kan komma att fördröja den vetenskapliga responsen på en pandemi (4, 5). Varken WHO eller amerikanska Center for Disease Control and Prevention (CDC) får godkänt för sin hantering av epidemiologiska och genetiska data med anknytning till virusbekämpning (4). Kritikerna vädjar om samma typ av öppenhet som visat sig så effektiv inom the Human Genome Project (HUGO) där alla gendata är allmänt tillgängliga inom 24 timmar efter sekvenseringen.

Om en pandemi trots allt bryter ut, är tiden en avgörande faktor. Då om någonsin kan hoppet om, eller kanske snarare kraven på ett snabbt ingripande från forskarnas sida bli uppenbara. Enligt Pyhälä kommer man inte att hinna ta fram ett specifikt vaccin förrän den första pandemivågen har passerat, trots hög beredskap och omfattande resurser (2). En snabb och öppen rapportering av alla nya fall, kliniska data och virusvarianters gensekvenser är då av största betydelse, och det kan komma att ge uttrycket ”publicera eller försvinn” en helt ny innebörd.

Viktig information om risker som forskare inom infektionssjukdomar tillhandahåller tenderar i vissa fall överbetonas av massmedia. Speciellt skeenden som inte är förknippade med riskbeteende och som kan komma att drabba oss slumpmässigt är tacksamma ämnen att dramatiserar. Samtidigt kan det tyvärr innebära att man

bidrar till en rädslans kultur (culture of fear) (6), som med ett cykliskt återkommande förlopp och varierande skepnad, i stor utsträckning är analog med den pandemi det nu skrivs om. Rädslan uppstår, ”smittas” och avmattas på ett liknande sätt, och dagens medier ger den lätt global spridning. Det kan då vara fråga om rädsla för SARS, Ebola eller hiv men lika väl för biverkningar av vaccinationer, genmanipulerad mat eller global uppvärmning. Tyvärr sammanfaller dessa ”fobidemier” sällan med ett reellt händelseförlopp och kan därför inte självklart antas gynna rätt ändamål vid rätt tidpunkt.

Johan Lundin

Referenser

1. WHO. Epidemic and Pandemic Alert and Response (EPR). 2006 [citerad 20.5.2006]; Tillgänglig vid: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/pandemic/en/index.html>
2. Pyhälä R. Vägen från fågelinfluensa till en influensaepidemi. Finska Läkaresällskapets Handlingar. 2006;166:71-76.
3. Linnanmäki E. Spanska sjukan i Finland. Finska Läkaresällskapets Handlingar. 2006;166:77-86.
4. Dreams of flu data. Nature. 2006;440:255-6.
5. Salzberg S, Ghedin E, Spiro D. Shared data are key to beating threat from flu. Nature. 2006;440:605.
6. Culture of Fear. Wikipedia, The Free Encyclopedia . [citerad 20.5.2006]; Tillgänglig vid: http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Culture_of_fear&oldid=54087811

Infektioner – ett aktuellt tema i dag

Medicinens historia sammanfaller till stora delar med infektionssjukdomarnas historia. Infektioner har spelat en stor roll även i historiska sammanhang. Så kom t.ex. infektionssjukdomarna att besegra Napoleons stora armé. Utvecklingen av hygien, vaccinationer och antibiotika har invagat oss in i den falska tron att vi är skyddade mot infektioner. På 1980-talet deklarerade man på omslaget till ledande medicinska tidskrifter segerglatt att infektionerna var övervunna. Cancern var det som skulle övervinnas härnäst, och vägen till ett tryggt och på förhand planerat liv låg jämn utan fallgropar. Man kunde glömma de gamla finländska visdomarna ”räkna inte dina barn förrän mässlingen har besökt huset”.

Snart efter att denna glättade bild hade vunnit burskap dök det upp nya hotfulla infektionssjukdomar. På drygt tio år gick hiv förbi mord och självmord som den ledande dödsorsaken bland män mellan 20 och 40 år i USA. Meticillinresistent *Staphylococcus aureus* (MRSA), den mest omskrivna sjukhusbakterien, tilläts föröka sig i tysthet under 1980-talet i USA. Nu, efter 20 år med kunskap om hur mycket denna likgiltighet har kostat både i reda pengar och i människoliv, manar experter i USA hälsovården till kamp mot MRSA. Av de europeiska länderna drabbade MRSA först Storbritannien och fick starkt fäste där. Bara under några år blev 40 procent av alla *S. aureus*-stammar i blododlingar meticillinresistenta (1). Tillämpar vi inte i Finland i dag samma ledningsprinciper för effektiviserad hälsovård som då utvecklades i stora världen? I syfte att effektivisera hälsovården har sjukskötarna i dag allt mindre tid för patientkontakter och ingen tid för handdesinfektion. Patientrallyn i ambulanser från ett sjukhus till ett annat pågår dygnet runt och sprider effektivt de resistenta bakteriestammarna.

Under de senaste åren har vi tvingats bevittna hur MRSA har rotat sig även i öppenvården, t.ex. i Birkaland. Därtill har hotet om världsomfattande pandemier i form av SARS eller fågelinfluensa kommit in i vårt medvetande. Tryggheten rubbas av vetenskapen om att en tjock plånbok eller privata sjukvårdstjänster inte kan garantera oss en plats bland de överlevande vid katastrofer av global omfattning. Idealbilden av ett välplanerat liv utan faror rubbas av någonting så gammalmodigt som infektioner.

Samtidigt tillåter vi att en annan katastrof växer fram utan medietillsyn eller intresse från medicinska opinionsledares sida. Ett gammalt problem från 1980-talet före tiden för ciprofloxacin och bredspektriga betalaktamantibiotika gör nydebut. Antimikrobiell resistens bland de gramnegativa bakterierna ökar, och inga nya läkemedel finns att tillgå (3). De antimikrobiella läkemedlen är inte ”inne” nu och industrin ser inga vinstmöjligheter i dem. *E. colis* bredspektriga betalaktamaser (ESBL) hotar göra vanliga urinvägsinfektioner svårbotliga eller t.o.m. obotliga. Multiresistenta *Pseudomonas aeruginosa*-stammar i kombination med allt mer förekommande diabetes kan snart kräva egna avdelningar på sjukhusen för amputationer och rehabilitering då osteiter på nytt blir obotliga sjukdomar. Allt detta har vi redan i Finland, och problemen tycks öka för varje år. Kunskaperna om sjukhushygien och rätt användning av antibiotika på gräsrotsnivå blir viktiga för samhället.

Även gamla rädslor dyker upp vid utnyttjandet av den mest avancerade medicinska tekniken. Den nästan övervunna tuberkulosen kan aktiveras av nya effektiva biologiska mediciner mot autoimmunsjukdomar. Ofarliga eller s.k. opportunistiska mikrober hotar resultaten av de dyraste

ingreppen som kräver intensiv immunsuppression, intensivvård eller införande av främmande kroppar. Mikrober från andra arter utgör de största hindren för användningen av organ från djur som reservdelar för människan. De obefintligt små fästingarna har börjat uppfattas som ett av de farligaste djuren i våra skogar, och de sprider borrelia och TBE i områden där denna tidskrift läses mest. Infektioner har stor aktualitet i dag.

Samtidigt ger fördjupad kunskap om mikrober hopp om en bättre framtid. Enligt min lärobok i kirurgi för 25 år sedan beskrevs magsår som en sjukdom orsakad av levnadssätt och stressfaktorer som borde undvikas t.ex. genom yrkesbyte (4). Helikobakterien, värt ett nobelpris i fjol, utrotade såväl magsår som magcancer och gjorde slut på de kirurgiska ingreppen för dessa sjukdomar. Herpesvirus håller på att komma med en förklaring till många elakartade lymfoproliferativa sjukdomar. Kunde man tänka sig att cancer skulle vara en infektionssjukdom?! Inom den närmaste framtiden kan vi vänta oss att kunskapen ökar

i och med att vi lär oss att koppla samman genforskning och kunskaperna om infektioner. Då kan vi kanske svara på frågor om varför någon har anlag för en elakartad sjukdom utlöst av en mikrob, varför streptokocker orsakar någon erysipelas eller varför ytterligare någon har benägenhet för svår sepsis orsakad av hudens *Staphylococcus aureus*. Senast då är det dags för ett nytt infektionsnummer av Finska Läkaresällskapets Handlingar.

Asko Järvinen

Referenser

- 1 Johnson AP, Pearson A, Duckworth G. Surveillance and epidemiology of MRSA bacteremia in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:455-462.
- 2 Livermore DM, Minimising antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2005;5:450-459.
- 3 Waterer GW, Wunderrink. Increasing threat of gram-negative bacteria. *Crit Care Med* 2001;29 (Suppl):N75-N81.
- 4 Curt Franksson. Kirurgi. Almqvist & Wiksell Förlag AB, Stockholm 1981.

Vad bör varje läkare veta om sjukhusbakterier?

MARI KANERVA

Mikrober som är motståndskraftiga mot läkemedel, det vill säga resistenta, vinner lätt terräng på sjukhus där man använder mycket antimikrobiella läkemedel och där man sköter svårt sjuka patienter. Dessa bakterier orsakar ofta svårbehandlade infektioner i samband med vården, och därför måste man bekämpa deras spridning. Man kallar dessa mikrober sjukhusbakterier, men de orsakar i verkligheten bara en liten del av alla vårdrelaterade infektioner.

Mikroberna smittar från patient till patient i huvudsak som kontaktsmitta. Då man bekämpar dem är det viktigt med god handhygien, ändamålsenlig användning av skydd och vid behov isolering av mikrobärare från övriga patienter. Händerna bör alltid desinficeras före och efter varje patientkontakt. Detta förutsätter fortlöpande utbildning av personalen och tillräcklig personalresursering. Speciellt vid epidemier bör man granska sjukhusets policy i fråga om antimikrobiella läkemedel så att den inte främjar spridningen av resistenta mikrober.

Vad betyder sjukhusinfektion och sjukhusbakterie?

Sjukhusinfektion betyder en vårdrelaterad infektion som uppkommer eller som får sin början under vård som ges på en hälso- och sjukvårdsinrättning. De mikrober som orsakar vårdrelaterade infektioner härstammar ofta från patientens egen mikrobflora. Svåra grundsjukdomar hos patienten och komplicerade ingrepp ökar infektionsrisken. Största delen av de vårdrelaterade infektionerna är ofrånkomliga, men en del går att förebygga med rätt enkla medel. Vårdrelaterade infektioner ökar sjukfrekvensen, dödligheten samt hälso- och sjukvårdens kostnader. Man har uppskattat att de medför upp till 50 000 extra vård dagar (1) och 5 000 dödsfall årligen i Finland (2).

I eftermiddagstidningarna kan man ofta läsa om infektioner som "sjukhusbakterierna" har

gett upphov till och om deras offer. Termen "sjukhusbakterie" ger dock en för snäv bild av sjukhusinfektionsproblemet i offentligheten, eftersom termen i allmänhet används bara för mikrober som är resistenta för sedvanliga antimikrobiella läkemedel, som meticillinresistent *S. aureus* (MRSA), vankomycinresistenta enterokocker (VRE), tobramycinresistent eller multiresistent *Pseudomonas aeruginosa* (TRPA/MDRPA) eller enterobakterier som producerar bredspektriga betalaktamaser (ESBL). De vållar dock bara en liten del av alla sjukhusinfektioner. Det är ändå speciellt viktigt att bekämpa spridningen av resistenta mikrober, eftersom sjukhusinfektioner till följd av dem är svårbehandlade. Resistenta mikrober sprids lätt på akutsjukhus, där patienterna har många sjukdomar och där man använder rikligt med antimikrobiella läkemedel. Där utgör de också den största faran för patienterna. Resistenta mikrober sprids ofta med patienterna också till långvårdsinrättningar där vårdperioderna ofta är långa, där kliniska infektioner och mikrobiologisk diagnostik förekommer i rätt liten omfattning men där möjligheterna att bekämpa smittan är begränsade. Då blir långvårdsinrättningarna lätt reservoarer för resistenta mikrober, därifrån mikrobsmittan förs tillbaka till akutsjukhusen med patienterna.

FÖRFATTAREN

MD **Mari Kanerva** är specialistläkare i infektionssjukdomar vid HUCS, Kliniken för infektionssjukdomar.

Av patienterna på akutsjukhusen får så mycket som 5–10 procent minst en sjukhusinfektion (3, 4). I en riksomfattande prevalensundersökning i februari 2005 som omfattade akutsjukhusen konstaterades att 703 (9 %) av akutsjukhusens 8 234 patienter hade någon sjukhusinfektion (5). Av dessa var 53 procent mikrobiologiskt bekräftade infektioner. De vanligaste förorsakarna av sjukhusinfektioner var *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* och *Enterococcus faecalis*. Bara enstaka infektioner berodde på resistenta mikrober: tre av TRPA, två av MRSA och en av ESBL-enterobakterier.

Begreppet sjukhusinfektion definierades för första gången i lagen om smittsamma sjukdomar år 2004 (6). Enligt den hör styrningsansvaret för bekämpandet av sjukhusinfektioner till sjukvårdsdistriktet. Dessutom upprätthåller sjukvårdsdistriktet ett register över bärare av resistenta mikrober. Ansvar för att genomföra bekämpningsarbetet vilar på kommunerna. Institutionerna ansvarar i sista hand för sin egen verksamhet, och därför har varje läkare ansvar för att bekämpa sjukhusinfektioner och spridningen av resistenta mikrober.

Sjukhushygieniskt viktiga mikrober, deras epidemiologi och problem de medför

Grampositiva bakterier

Meticillinresistent *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolerades första gången redan på 1960-talet, och efter det har bakterien blivit ett världsomfattande problem på sjukhusen. MRSA-stammarna sprids via vårdpersonalens händer från patient till patient och vidare från sjukhus till sjukhus, land till land och världsdel till världsdel. I Förenta staterna (7) och Storbritannien (8) orsakar MRSA ställvis 30–40 procent av alla *S. aureus*-bakteriemier. MRSA har blivit vanligare på sjukhusen i Finland på 2000-talet (Figur 1). Så sent som år 2001 var MRSA:s andel av *S. aureus*-bakteriemierna mindre än en procent; 2004 hade MRSA:s andel nästan trefaldigats (9). Också övriga kliniska MRSA-infektioner har sannolikt ökat, men det finns inte uppföljningsdata om dem. Alla MRSA-stammar typbestäms på Folkhälsoinstitutet; det har funnits mer än 30 olika stammar. De största epidemierna har konstaterats i sjukvårdsdistriktet Birkaland (51 nya fall per 100 000 invånare) samt Helsingfors och Nyland (31 nya fall per 100 000 invånare)

(Figur 2). Åren 2004 och 2005 var cirka 60 procent av fallen på HNS område orsakade av en MRSA-stam. I skrivande stund har antalet nya fall inom HNS område dock minskat betydligt tack vare bekämpningsåtgärder.

S. aureus är en hud- och slemhinnebakterie. Cirka 20 procent av befolkningen är bestående bärare av känsliga *S. aureus*, en tredjedel är tillfälliga bärare, medan *S. aureus* hos en del trivs bland normalfloran bara tillfälligt efter en smitta (10). På samma sätt kan MRSA upptas i normalfloran och ge upphov till tillfälligt eller långvarigt bärarskap. Virulensen hos de MRSA-stammar som har blivit allmänna på våra sjukhus anses inte avvika från virulensen hos känslig *S. aureus*. Hos friska människor innebär MRSA-bärarskap i allmänhet inte någon hälsorisk. Olika slags sårinfektioner och nagelbandsinflammationer är dess vanligaste manifestation. Hos sjukhuspatienter ökas risken att få en symptomgivande MRSA-sårinfektion, bakteriemi eller pneumoni av svåra grundsjukdomar, invasiva åtgärder och främmande kroppar (Tabell I).

MRSA:s resistens mot betalaktamantibiotika grundar sig på ett förändrat penicillinbindande protein som kodas av resistensgenen *mecA*. En del av stammarna är dessutom resistenta mot andra läkemedel som används allmänt inom vården, som klindamycin, kinoloner, aminoglykosider, sulfatrimetoprim, erytromycin och fucidin. Hos en del av stammarna kan klindamycinresistens induceras under behandlingen. Därför rekommenderar man att MRSA-infektioner behandlas med två läkemedel för att förebygga korsresistens (11). Vid behandling av allvarliga infektioner används vankomycin eller linezolid.

Om MRSA blir vanligare på ett sjukhus kan antalet sjukhusinfektioner öka, eftersom MRSA i allmänhet inte bara kommer i stället för infektioner orsakade av känsliga *S. aureus* (12). När MRSA blir vanligare ökar också dödligheten: MRSA-bakteriemi har förknippats med fördubblad dödlighet jämfört med infektioner förorsakade av känsliga *S. aureus* (13). Detta kan ha många orsaker, av vilka fördröjd läkemedelsbehandling samt lägre effekt hos MRSA-läkemedlen är centrala. När MRSA vinner terräng på ett sjukhus används mera vankomycin, vilket ger VRE en tillväxtfördel om dessa förekommer på sjukhuset. Om patienten infekteras med både VRE och MRSA på samma gång, kan vankomycinresistensgenen överföras och leda till att en verklig superbakterie, vankomycinresistent *S. aureus* (VRSA), uppkommer (14).

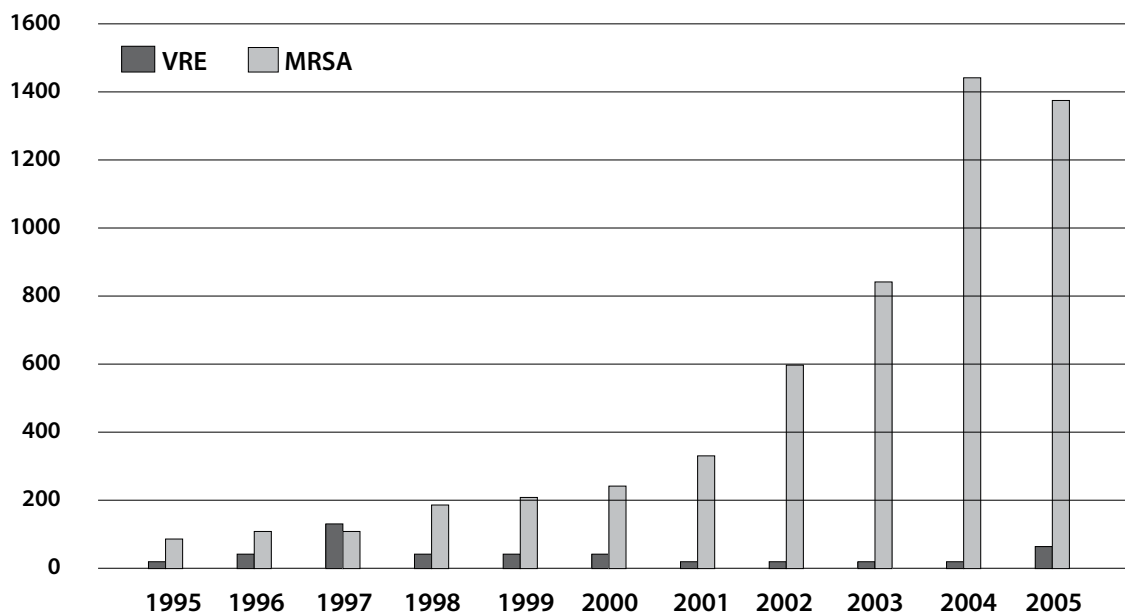
Tabell I. Faktorer som har samband med behandlingen av resistenta mikrober samt bekämpandet av deras spridning.

	Grampositiva		Gramnegativa		
Resistens-egenskap	MRSA	VRE	AmpC-stammar av enterobakterier	ESBL-stammar av enterobakterier	TRPA/MDRPA och resistenta bakterier i miljön
Bakterie	<i>Staphylococcus aureus</i>	Vankomycinresistent <i>Enterococcus faecium</i>	Enterobacter-arter, Proteus-arter, <i>Serratia marcescens</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Providencia stuartii</i>	E.coli, Klebsiella och andra enterobakterier	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> och <i>Burkholderia cepacia</i>
De vanligaste infektionstyperna	Sår- och mjukdelsinfektion, pneumoni, sepsis	Sårinfektion, urinvägsinfektion och sepsis hos sjukhuspatienter och patienter i dåligt skick	Sår- och mjukdelsinfektion, urinvägsinfektion, pneumoni samt sepsis hos sjukhuspatienter	E.coli -> urinvägsinfektion Enterobakterier hos sjukhuspatienter -> sår- och mjukdelsinfektion, urinvägsinfektion, pneumoni, sepsis	Hos sjukhuspatienter och patienter i dåligt skick pseudomonas och acinetobacter -> urinvägsinfektion, pneumoni, sårinfektioner i allmänhet i samband med främmande kroppar, burkholderia -> hud- och mjukdelsinfektioner
Att beakta i vården	Alltid bakterieprov från MRSA-bärares sårinfektion. Använd alltid minst två läkemedel om antibiotikabehandling behövs. Vid allvarliga infektioner vankomycin i.v. Tillräckligt lång behandling. Sök djupa foci vid bakteriemiska infektioner, dränera bölder. Konsultera infektionsläkare.	Behandlingen besvärlig. Bl.a. linezolid används. Konsultera infektionsläkare.	Resistens kan uppkomma under betalaktambehandling. Betalaktam bör redan empiriskt kombineras med läkemedel ur annan grupp, alternativt behandling med meropenem (enligt resistensbestämning) Konsultera infektionsläkare.	Behandling av urinvägsinfektion enligt resistensbestämning. Läkemedel ur penicillin- och cefalosporin-grupperna saknar effekt. Vid behandling av allvarliga kliniska infektioner meropenem och eropenem. Konsultera infektionsläkare.	Man försöker i allmänhet behandla infektioner orsakade av resistenta stammar med två antibiotika för att förebygga uppkomsten av resistens. Konsultera infektionsläkare.
Försiktighetsåtgärder	Kontaktisolering för bärare och exponerade	Kontaktisolering för bärare och exponerade	Sedvanliga försiktighetsåtgärder eller kontaktisolering enligt sjukvårdsdistriktets direktiv. Enkelrum om patienten sölar ner med sekret, samt på intensiv- och hematologienheter eller vid epidemier.	Sedvanliga försiktighetsåtgärder eller kontaktisolering enligt sjukvårdsdistriktets direktiv. Enkelrum om patienten sölar ner med sekret, samt på intensiv- och hematologienheter eller vid epidemier.	Sedvanliga försiktighetsåtgärder eller kontaktisolering enligt sjukvårdsdistriktets direktiv. Enkelrum om patienten sölar ner med sekret, samt på intensiv- och hematologienheter eller vid epidemier.

En MRSA-epidemi ökar sjukvårdens kostnader: epidemibekämpningen kostar, men framför allt förlänger stafylokokens meticillinresistens vårdtiden vid sjukhusinfektioner och ökar kostnaderna för dem i betydande utsträckning. Detta gör att bekämpningen av MRSA på sjukhus har påvisats vara kostnadseffektiv både vid MRSA-epidemier (15, 16) och på sjukhus där MRSA är endemisk (17, 18). Man har på nytt börjat efterlysa bekämpningsåtgärder för MRSA till exempel i

Storbritannien, eftersom MRSA är ett avsevärt problem där (19).

Jämfört med många europeiska länder och Förenta staterna har VRE-situationen i Finland varit bra. VRE gav upphov till en epidemi i huvudstadsregionen i mitten av 1990-talet (Figur 1) (9). Med hårda bekämpningsåtgärder fick man epidemin under kontroll, och nya smittor har inte uppkommit under de senaste åren. Däremot konstaterades en VRE-epidemi i Norra Österbottens sjukvårdsdistrikt



Figur 1.
Nya fall av MRSE och VRE i Finland åren 1995–2005 (Källa: registret för smittsamma sjukdomar).

åren 2004 och 2005. Enterokockerna gav upphov till urinvägsinfektioner, infektioner i operationsområdet och bakteriermier hos sjukhuspatienter (Tabell I).

Clostridium difficile är en sporbildande grampositiv anaerobisk stavbakterie och den vanligaste förorsakaren av sjukhusbetingad infektionsdiarré. I praktiken har *C. difficile*-infektioner alltid samband med en föregående antibiotikabehandling. Sjukdomsbilden kan variera från lindig diarré till livshotande kolit. Sjukdomen är toxinförmedlad. Bakterien producerar åtminstone två toxiner, A och B, av vilka A synbarligen är den viktigare förorsakaren av symptom.

En symtomfri eller symtomatisk patient kan i sin omgivning sprida *C. difficile*-sporer, som kan bli kvar på olika ytor i långa tider, till och med månader. Sjukhuspatienter koloniserar lätt med sporer via vårdmiljön, vårdredskapen eller personalens händer. *C. difficile*-fallen förekommer ofta som kluster på avdelningar. I Förenta staterna är incidensen av *C. difficile*-diarré cirka 3–35 fall per 1 000 vårdperioder (20). Enligt den riksomfattande undersökningen om sjukhusinfektionernas prevalens i Finland var fem procent av sjukhusinfektionerna diarréer orsakade av *C. difficile* (5).

I Förenta staterna och Kanada har incidensen av *Clostridium difficile*-diarré ökat anmärkningsvärt mycket sedan år 2002, speciellt hos personer över 65 år (21). Också andelen dödsfall i sjukdomen och av dem som har fått allvarliga komplikationer har ökat. Detta beror sannolikt på en ny, mer virulent *C. difficile*-stam som producerar mera toxiner. Stammen är resistent mot fluorokinoloner, och användningen av dem har konstaterats vara en riskfaktor för infektion.

Gramnegativa bakterier

ESBL (extended spectrum betalactamase) är ett bredspektrigt plasmidbetingat betalaktamas. Det förekommer hos gramnegativa stavbakterier, vanligen *E. coli* och *Klebsiella pneumoniae*. ESBL bryter ner betalaktamantibiotika så att stammarna är resistent mot alla antibiotika i denna grupp, inklusive alla cefalosporiner. Enterobakterier som producerar ESBL har beskrivits på olika håll i världen sedan 1980-talet. De har blivit allmänna i alla världsdelar under 2000-talet (22). I Finland har antalet nya fall under de senaste åren ökat speciellt i huvudstadsregionen, och enligt data som det europeiska nätverket för uppföljning av antibiotikaresistens

Tabell II. Sedvanliga försiktighetsåtgärder och kontaktisolering.

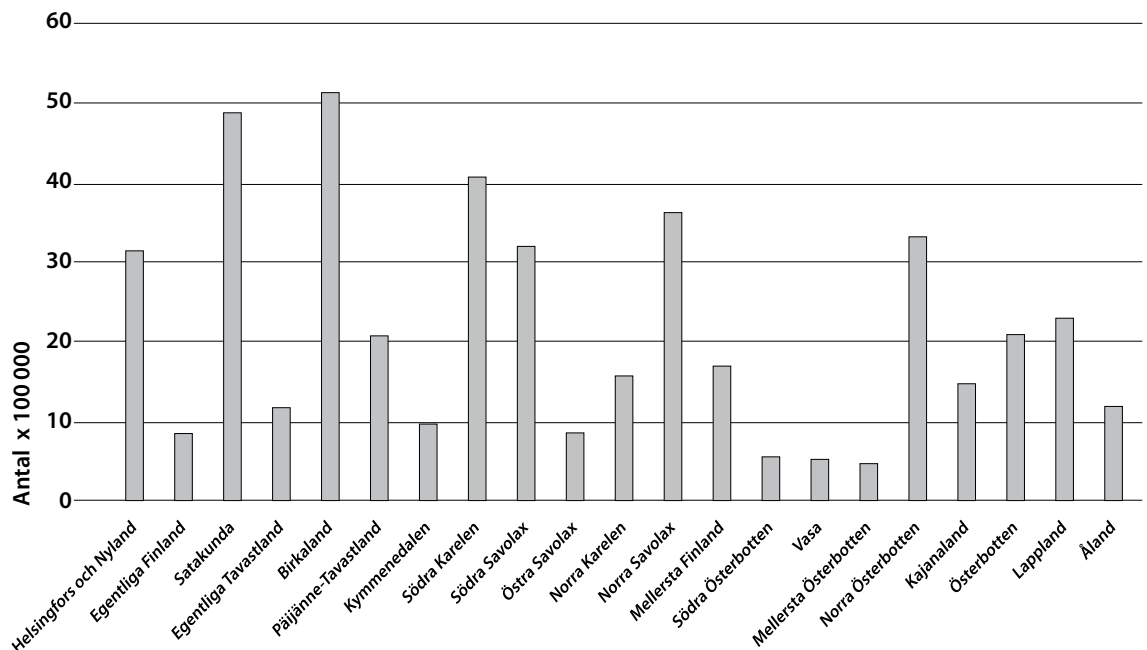
	Sedvanliga försiktighetsåtgärder	Kontaktisolering
Tillämpning	• För alla patienter	• För bärare av sjukhushygieniskt betydande, resistenta mikrober (för gramnegativa bakteriers del sjukhus-, avdelnings- eller patientpraxis) samt exponerade för MRSA och VRE, <i>Clostridium difficile</i>
Patientrummet	• Vanligt patientrum. Enkelrum om patienten sölar ner sin omgivning med sekret	• Enkelrum, eget wc och tvättplats
Desinficerande ingnidning av händerna med desinfektionslösning	• Före och efter varje patientkontakt samt alltid när skyddshandskarna har tagits av	• Som vid sedvanliga försiktighetsåtgärder, dessutom när någon går in i eller ut ur rummet
Skyddshandskar	• Vid handläggning av skadad hud, kontaminerade områden på patienten, anläggande av kanyler	• Som vid sedvanliga försiktighetsåtgärder. Dessutom alltid när någon går in i rummet, vidrör patienten eller kommer i beröring med vårdmiljön.
Plastförkläde eller skyddsrock för engångsbruk	• När risk för stänk förekommer	• Alltid vid närvård
Kirurgiskt mun- och nässkydd	• När risk för stänk förekommer	• Som vid sedvanliga försiktighetsåtgärder och vid behandling av MRSA-sår samt näs- och svalgbärare med luftvägsinfektion
Undersöknings- och sjukvårdsinstrument	• Enligt användningssätt	• Rumsmässiga instrument
Smutstvätt	• Noggrann förpackning	• Noggrann förpackning i isoleringsrum
Städning	• Vid daglig städning universalrengöringsmedel. Vid exkretfläckar lämpligt desinfektionsmedel	• Som vid sedvanliga försiktighetsåtgärder. Rumsmässiga städredskap, städmoppar för engångsbruk. Desinfektionsmedel kan användas enligt sjukhusets praxis. Speciellt i rum för bärare av VRE och gramnegativa bakterier noggrann rengöring av beröringspunkter och hygienutrymmen.

(EARSS) har sammanställt liknar Finlands ESBL-situation den i länderna i Centraleuropa (Figur 3) (23).

I Finland konstateras cirka 250 000 urinvägsinfektioner årligen, till största delen förorsakade av *E. coli*. Om ESBL-stammarna av *E. coli* blir allmänna, kan de i framtiden komma att utgöra ett betydande antibiotikaresistensproblem. Hos sjukhuspatienter leder enterobakterierna i typiska fall också till sepsis, sårinfektioner och peritoniter (Tabell I). Enligt vissa undersökningar har ESBL-infektionerna varit förenade med större dödlighet än motsvarande infektioner förorsakad av känsliga bakterier (24). Det blir dyrt att behandla ESBL-infektioner. ESBL-bakterier

är ofta resistenta inte bara mot cefalosporiner utan också mot sulfatrimetoprim, kinoloner och aminoglykosider. För att behandla allvarliga infektioner är man tvungen att använda karbapenemer, som måste doseras intravenöst på sjukhus. Vid okomplicerade cystiter i den öppna vården kan man dock ofta använda nitrofurantoin.

På sjukhusenheter där man behandlar patienter som kräver intensivvård samt patienter med sår och där också antimikrobiella läkemedel används rikligt, ses många problem orsakade av även andra resistenta gramnegativa bakterier (Tabell I). Flera enterobakterier (speciellt arter av enterobakter) kan vid cefalosporin- eller piperacillin/tazo-



Figur 2.
Nya fall av MRSA per 100 000 invånare enligt sjukvårdsdistrikt i Finland år 2005 (Källa: registret för smittsamma sjukdomar)

baktambehandling induceras att producera stora mängder kromosomalt betalaktamas (ampC-resistens), som gör dessa läkemedel ineffektiva i vården (25). Produktionen avtar då läkemedlet sätts ut. Vissa stammar kan mutera så att de hela tiden producerar stora mängder betalaktamas (depressionsmutanter). De kan spridas som kontaktsmitta från patient till patient och ge upphov till epidemier.

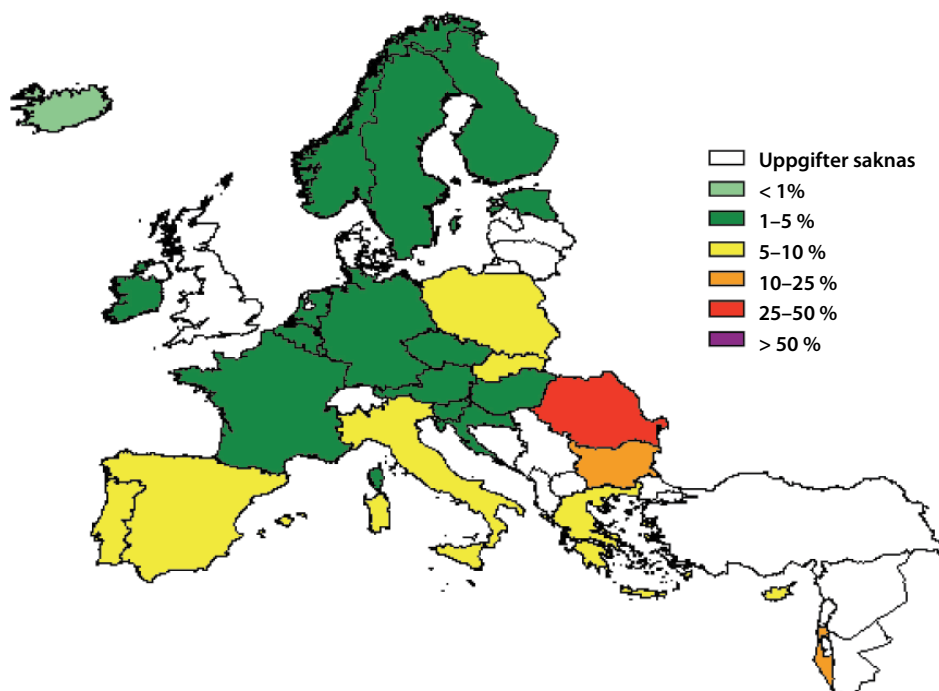
De opportunistiska miljöbakterierna *Acinetobacter* och *Stenotrophomonas* samt *Pseudomonas aeruginosa* trivs under anspråkslösa förhållanden och kan snabbt utveckla resistens mot använda antimikrobiella läkemedel (Tabell I) (26). De koloniserar patienternas slemhinnor speciellt på intensivvårds- och hematologienheter. De kan leda till sår- och urinvägsinfektioner samt sepsis och lunginfektioner (speciellt pseudomonas) hos patienter i dåligt skick. Att skilja en infektion från en kolonisation är ofta svårt, och samtidigt är behandlingen krävande på grund av resistensproblemen. Speciellt vid pseudomonasinfektioner använder man ofta två läkemedel för att förhindra resistensutveckling, men evidensen för detta tillvägagångssätt är osäker. Dessa mikrober trivs ofta i en fuktig miljö och på

ytan av främmande kroppar, vilket man bör beakta inom vården och då man försöker få bukt med epidemier.

Smittskydd på sjukhus

Många bakterier smittar på sjukhus från patient till patient huvudsakligen via personalens händer. Den viktigaste källan till MRSA på sjukhus är patienterna, där bakterierna trivs i sår och på skadad hud. Personalen själv fungerar sällan som smittkälla, om huden på händerna inte är skadad. Beröringsytornas betydelse som smittospridare betonas speciellt om patienten utsöndrar rikligt med MRSA i sin omgivning, till exempel om huden fjällar, patienten har kraftigt vätskande sår eller om en nässvalgbärare har en luftvägsinfektion. MRSA-bärare vårdas i kontaktisolering i enkelrum eller i samma rum (samma kohort) som andra bärare (Tabell I-II) (11).

VRE är en avföringsbakterie, men den trivs också på huden samt i torr miljö på samma sätt som MRSA. Bekämpningsåtgärderna vid VRE-bekämpning liknar därför mycket åtgärderna vid MRSA-bekämpning: patienterna vårdas i kontaktisolering i enkelrum (Tabell



Figur 3.
ESBL:s andel av E.coli-isolat år 2004 i olika länder i Europa. (Källa: EARSS [23]).

I-II) (27). Om en VRE-bärare har diarré, är det speciellt viktigt att bäraren har eget WC och badrum samt att speciell noggrannhet iaktas vid städningen av rummen. När det gäller VRE har det förekommit smittor via omgivningen. Då MRSA- och VRE-bärare kontaktisoleringsrum städas, används särskilda städredskap för varje rum samt engångsmoppar eller rumsspecifika tvättdukar som desinficeras efter tvätten. Undersöknings- och behandlingsredskapen är rumsspecifika och skall desinficeras efter användningen.

Resistenta gramnegativa bakterier sprids på sjukhus också som kontaktsmitta. Eftersom de är avföringsbakterier och vanliga förorsakare av bakteriuri, kan sekretfläckar och kontaminerade hygienutrymmen också överföra smitta. Gramnegativa mikrober trivs i allmänhet inte långa tider på torr hud, och det är inte lika vanligt att de sprids genom beröring med ren hud som MRSA och VRE. Vid vården av bärare av gramnegativa bakterier är sedvanliga försiktighetsåtgärder viktiga (Tabell I-II). Om patienten har en sådan mikrober i vätskande sår, om patienten sölar ner omgivningen med sina sekret och inte kan följa givna hygienråd eller om mikroben

finns i en trakeostomerad patients trachea, är det skäl att vårda patienten i enkelrum med egen toalett och dusch. På riskavdelningar, som hematologiska enheter och intensivavdelningar, är det alltid skäl att vårda bärare av gramnegativa bakterier i kontaktisoleringsrum.

Isoleringsrummen räcker dock inte alltid till, om det på samma gång pågår epidemier orsakade av MRSA och gramnegativa mikrober på sjukhuset. Då måste man prioritera isoleringsrummen. Härvid måste mikrobens art och patientens smittsamhet beaktas. MRSA och VRE ges ofta förtur före de gramnegativa bakterierna i fråga om isoleringsbehovet, eftersom de hålls vid liv länge i en torr miljö och kan leda till allvarliga infektioner. Det kan dock vara viktigare att isolera en ESBL-bärare med diarré än en patient som har konstaterats vara tillfällig bärare av MRSA nästan ett år tidigare.

Det är möjligt att en resistent mikrober försvinner från en bärare spontant eller genom läkemedelsbehandling. Man bör dock komma ihåg att en antibiotikabehandling som inte biter på bakteriestammen kan locka fram bakterien på nytt, och det rekommenderas att ett speciellt MRSA-sällningsprov tas på

nytt på dem som någon gång varit bärare varje gång en ny period av sjukhusvård inleds. Smittsamheten hos bärare av gramnegativa bakterier minskar sannolikt när den kliniska infektionen har behandlats eller bakteriuri har upphört och patienten inte längre får antimikrobiella läkemedel.

MRSA- eller VRE-exponerade är patienter som har legat i samma rum som MRSA- eller VRE-bärare eller som har behandlats på en avdelning eller ett sjukhus under en MRSA- eller VRE-epidemi. Med avdelningsepidemi avses en situation där smittan har överförts mellan rummen via vårdpersonalens händer, så att alla patienter på avdelningen har löpt lika stor smittrisk. Exponerade patienter behandlas under kontaktisolering avskilt från andra patienter. Av MRSA-exponerade tas sållningsprov från näsan, svalg och skadade hudområden samt från kateterpatienters urin. När det har gått en vecka sedan MRSA-exponeringen upphörde och MRSA-proverna har varit negativa upprepade gånger (minst två gånger med en veckas intervall), kan isoleringen avslutas. Om behandlingen på sjukhuset drar ut på tiden, rekommenderas att man tar MRSA-sällningsprov med en veckas intervall om patienten har sår eller främmande kroppar. VRE-sällningsprov tas på avföringen. Man vet inte exakt enligt vilka kriterier en VRE-exponerad person med säkerhet kan visas vara VRE-negativ. Om VRE-exponeringen har skett för flera månader sedan, VRE-sällningsproverna har varit negativa upprepade gånger och patienten inte har diarré, kan man i allmänhet stryka uppgiften om exponering. För ESBL finns det inte något fungerande sållningstest att tillgå (29), så i allmänhet tas inte sållningsprov på exponerade. Det svåra med ESBL-sällningstest är bland annat att man har identifierat mer än 200 ESBL-producerande plasmider som kan överföras mellan bakterier eller bakteriearter. Dessutom kan mängden ESBL-mikrober i avföringen vara liten, och sållningstestets sensitivitet är ofta dålig. På riskavdelningar kan man göra sållningsundersökningar av pseudomonas på avföringen hos pseudomonasexponerade patienter för att söka resistenta stammar.

Ett centralt innehåll i de nationella bekämpningsanvisningarna för MRSA och VRE är en föregripande bekämpningsstrategi, där man reagerar på enstaka fall innan smittan hinner få spridning (11, 27). Det är viktigt att aktivt kartlägga epidemikällan och de exponerade samt att ta ändamålsenliga sållningsprover. Antimikrobiella läkemedel bör användas på

ett sådant sätt att man inte främjar spridningen av resistenta mikrober. Personalen bör få tillräcklig utbildning och man bör kunna engagera alla personalgrupper, inklusive ledningen, i bekämpningsarbetet. Tillräckliga personalresurser bör avsättas för bekämpningen, så att smittobekämpningen inte försummas för att det är bråttom, och så att man hinner klarlägga smittkedjorna adekvat. På avdelningarna kan man effektivisera bekämpningsåtgärderna, om MRSA- och VRE-bärare sköts av bara vissa sjukskötare och de rena patienterna har egna sjukskötare. Detta underlättas om bärarna i mån av möjlighet koncentreras till bara vissa avdelningar på sjukhuset.

Det rekommenderas att *Clostridium difficile*-fall vårdas i kontaktisolering så länge diarrén pågår (30, 31). Denna praxis kan sjukhusvis påverkas av prioriteringsfrågor med avseende på de isolerade mikroberna. Skyddshandskar bör användas inom närvården. Sporererna försvinner inte genom sköljning med handdesinfektionsmedel, utan händerna måste tvättas med tvål och vatten och sedan desinficeras.

MRSA och ESBL vid infektioner inom öppenvården

Mikroberna MRSA och ESBL är inte enbart sjukhusbakterier. Båda har börjat förekomma också vid infektioner som uppkommit i öppenvården hos ursprungligen friska patienter och barn utan tidigare sjukhuskontakter (31, 32). Stammar med ursprung på sjukhuset kan smitta från patient till patient i hemmet, men MRSA-stammar uppkommer också *de novo* inom öppenvården. Detta sker sannolikt så att öppenvårdsstammarnas små *sscmeCA*-kassettkromosomer IV och V överförs mellan bakterier och bakteriearter (till exempel från *S. epidermidis* till *S. aureus*) (33, 34). Sådana öppenvårdsstammar av MRSA är ofta resistenta endast mot antibiotika av betalaktamtyp, till skillnad från typiska sjukhusstammar som är multiresistenta. I Förenta staterna har de flesta öppenvårdsstammarna av MRSA konstaterats ha också sådana virulensgener som gör öppenvårdsinfektioner förorsakade av MRSA speciellt allvarliga. Det så kallade PVL-toxinet (Panton Valentine Leucocidin) ger upphov till allvarliga nekrotiserande pneumonier och hudinfektioner (32). Mot slutet av 1980-talet började öppenvårdsstammarna av MRSA öka i Förenta staterna, och till exempel i Texas har mer än 70 procent av öppenvårds-

infektionerna med *S. aureus* hos barn de senaste åren varit orsakade av MRSA (35). Öppenvårds-MRSA som producerar PVL har lett till epidemier till exempel i armén, fotbollslag och fängelser (32). Dessa öppenvårdsstammar av MRSA har på 2000-talet beskrivits också i många länder i Europa. I Finland har man hittills konstaterat två öppenvårdsstammar positiva för PVL-toxin, men de kliniska fallen har varit enstaka (överläkare Jaana Vuopio-Varkila, Folkhälsoinstitutet, sjukhusbakteriologiska avdelningen, personligt meddelande). Läkare som behandlar sådana fall bör anmäla misstanken till Folkhälsoinstitutets sjukhusbakterielaboratorium. Beskrivningen av epidemiologin för öppenvårds-MRSA försvåras av att det inte finns en enhetlig definition av öppenvårds-MRSA: den kan vara klinisk, epidemiologisk eller bakteriologisk. Åren 1997–1999 förekom ingen sjukhuskontakt i 21 procent av Finlands alla MRSA-fall (33).

Av ESBL-plasmiderna har speciellt CTX-M de senaste åren blivit vanligare i Europa. Den konstaterades första gången i Argentina i slutet av 1980-talet, men kort efter det blev den allmän både i Sydamerika och i Europa. Man misstänker att den har spritts mellan kontinenterna bland annat med grönsaker eller köttprodukter (36, 37). Också i Finland har ESBL-stammar konstaterats hos barn och unga utan tidigare sjukhuskontakter. Detta gör ESBL till ett betydande hot som är svårt att bemästra.

Framtida möjligheter att förebygga sjukhusinfektioner

Uppskattningsvis 20 till 30 procent av sjukhusinfektionerna går att förebygga (38). Man vet att cirka 15 procent av infektionerna på intensivavdelningar beror på mikrober som smittat från patient till patient (39). Övriga infektioner uppkommer ur patientens egen bakterieflora. I vårdarbetet är det viktigt att bryta kontaktsmittorutterna, att förhindra korssmitta och att se till att resistenta mikrober inte blir vanligare som förorsakare av sjukhusinfektioner. Sedvanliga försiktighetsåtgärder bör vidtas för alla patienter: personalen bör desinficera sina händer före och efter en patientkontakt. Problemet är att handhygien oavsett vad man tror iakttas bara vid 30–40 procent av patientkontakterna. Man kan påverka inställningen till sköljmedlet för handdesinfektion i en mera positiv riktning genom att placera behållarna nära arbets-

ställena så lättillgängligt som möjligt, genom att ge personalen fortlöpande utbildning och genom att ordna med tillräckliga personalresurser för att undvika jäkt. Äldre kollegers inställning och beteendemodell är speciellt viktigt. Det finns gott om belägg för att handhygienkampanjer minskar förekomsten av sjukhusinfektioner.

För att minska förekomsten av sjukhusinfektioner är det också viktigt att personalen känner till riskerna, att de använder den kunskapen i vårdarbetet och att de är noggranna speciellt vid ingrepp som kräver aseptik. Man har visat att utbildning av personalen har en speciellt betydande inverkan bland annat för att förebygga bakteriemi i samband med centralvenösa katetrar (38).

Förutom smittbekämpning måste man beakta också andra synpunkter för att förebygga antibiotikaresistens. Resistens utvecklas om det används mycket antimikrobiella läkemedel och om infektioner behandlas med suboptimal mediciner. Man måste komma ihåg att antimikrobiella läkemedel används för att behandla infektion och inte kolonisation. Infektioner bör helst behandlas med ledning av adekvata mikrobprov med rätta läkemedel i rätta doser. Konstaterade infektionshärdar bör vid behov saneras kirurgiskt. Det är viktigt att förebygga infektioner. Riskfaktorer, som urinkatetrar och blodkärlskanyler, bör avlägsnas så snart de inte längre behövs. Också med vaccination har man kunnat påverka resistensutvecklingen till exempel genom att hindra spridningen av resistent pneumokockstammar (41).

Sjukhusinfektioner utgör en ständig utmaning, eftersom andelen svårt sjuka vårdbehövande ökar, andelen som behandlas med cytostatika och annan immunsuppressiv behandling ökar, befolkningen blir äldre och man utför allt mer krävande operationer. Därför är det speciellt viktigt att hela tiden satsa på att bekämpa sjukhusinfektioner.

MD Mari Kanerva
HUCS, Kliniken för infektionssjukdomar
PB 340
00029 HNS
mari.kanerva@hus.fi

Referenser

- Kujala P. Hoitoon liittyvien infektioiden torjunta on tärkeä ja ajankohtainen haaste. *Finlands Läkartidning* 2005; 33:3113.
- Lumio J. Sairaala-infektioiden esiintyvyys ja sairaalahygienian merkitys. Helsingfors: Kommunförbundet; 1999.
- Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol* 1985;121:182–205.
- Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG. The nationwide nosocomial infection rate. A new need for vital statistics. *Am J Epidemiol* 1985;121:159–167.
- Lyytikäinen O, Kanerva M, Agthe N, Möttönen T. Sairaala-infektioiden esiintyvyys Suomessa. *Finlands Läkartidning* 2005;33:3119–23.
- Lagen om smittsamma sjukdomar. <http://www.finlex.fi/lains/index.html>. 2004
- Diekema DJ, Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Kugler KC, Beach ML, et al. Trends in antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infections in the USA, Canada and Latin America. SENTRY Participants Group. *Int J Antimicrob Agents* 2000;13:257–271.
- NINSS. Nosocomial infection National Surveillance Scheme. Surveillance of hospital acquired bacteraemia in English hospitals 1997–2002; 2004.
- KTL. Tartuntataudit Suomessa 1995–2005. Folkhälsainstitutets publikationer B12/2005.
- Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis* 2005;5:751–762.
- KTL. Ohje metisilliiniresistenttien *Staphylococcus aureus* torjunnasta. Folkhälsainstitutets publikationer C1/2004.
- Boyce JM, White RL, Spruill EY. Impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on the incidence of nosocomial staphylococcal infections. *J Infect Dis* 1983; 148:763.
- Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003;36:53–59.
- CDC. Centers for Disease Control. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin--United States, 2002. *Jama* 2002; 288:824–825.
- Bjorholt I, Haglind E. Cost-savings achieved by eradication of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (EMRSA)-16 from a large teaching hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:688–695.
- Vriens M, Blok H, Fluit A, Troelstra A, Van Der Werken C, Verhoef J. Costs associated with a strict policy to eradicate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Dutch University Medical Center: a 10-year survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:782–786.
- Karchmer TB, Durbin LJ, Simonton BM, Farr BM. Cost-effectiveness of active surveillance cultures and contact/droplet precautions for control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 2002;51:126–132.
- Chaix C, Durand-Zaleski I, Alberti C, Brun-Buisson C. Control of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a cost-benefit analysis in an intensive care unit. *Jama* 1999;282:1745–51.
- Duckworth G. Controlling methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Bmj* 2003;327:1177–8.
- Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, Teasley DG, Gebhard RL, Schwartz ML, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis in adults. A prospective case-controlled epidemiologic study. *Arch Intern Med* 1986;146:95–100.
- Bartlett JG, Perl TM. The new *Clostridium difficile*--what does it mean? *N Engl J Med* 2005;353:2503–5.
- Turner PJ. Extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 2005;41 Suppl 4:S273–275.
- EARSS. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. <http://www.rivm.nl/earss/>.
- Ho PL, Chan WM, Tsang KW, Wong SS, Young K. Bacteremia caused by *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamase: a case-control study of risk factors and outcomes. *Scand J Infect Dis* 2002;34:567–573.
- Kolho E. *Escherichia coli* ja muut enterobakteerit. Helsingfors: Kommunförbundet; 2005.
- Hautala T. *Pseudomonas* ja sen kaltaiset ympäristöbakteerit. Helsingfors: Kommunförbundet; 2005.
- KTL. Ohje vankomysiinille resistenttien enterokokkien torjunnasta. Folkhälsainstitutets publikationer C1/1997.
- Lauhio A, Kolho E. Uusin infektiouhka ESBL - miten eristää? *Finlands Läkartidning* 2005;21:2373.
- Carmichael G. ESBLs: the next challenge in infection control. *Lancet Infect Dis* 2004;4:480.
- Ylipalosaari P, Mäkeläinen R, Kujala P. Potilaan eristäminen infektioiden torjunnassa. Helsingfors: Folkhälsainstitutet; 2005.
- Pitout JD, Gregson DB, Church DL, Elsayed S, Laupland KB. Community-wide outbreaks of clonally related CTX-M-14 beta-lactamase-producing *Escherichia coli* strains in the Calgary health region. *J Clin Microbiol* 2005;43:2844–9.
- Weber JT. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2005;41 Suppl 4: S269–272.
- Kerttula AM, Lyytikäinen O, Salmenlinna S, Vuopio-Varkila J. Changing epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Finland. *J Hosp Infect* 2004;58:109–114.
- Cookson BD. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community: new battlefronts, or are the battles lost? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:398–403.
- Kaplan SL, Hulten KG, Gonzalez BE, Hammerman WA, Lamberth L, Versalovic J, et al. Three-year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children. *Clin Infect Dis* 2005;40:1785–91.
- Johnson JR, Kuskowski MA, Smith K, O'Bryan TT, Tatini S. Antimicrobial-resistant and extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* in retail foods. *J Infect Dis* 2005;191:1040–9.
- Hooton TM, Samadpour M. Is acute uncomplicated urinary tract infection a foodborne illness, and are animals the source? *Clin Infect Dis* 2005;40:258–259.
- Harbarth S, Sax H, Gastmeier P. The preventable proportion of nosocomial infections: an overview of published reports. *J Hosp Infect* 2003;54:258–66; quiz 321.
- Grundmann H, Barwolff S, Tami A, Behnke M, Schwab F, Geffers C, et al. How many infections are caused by patient-to-patient transmission in intensive care units? *Crit Care Med* 2005;33:946–951.
- Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, Mouroug P, Sauvan V, Touveneau S, et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Infection Control Programme. Lancet* 2000;356:1307–12.
- Klugman KP. Vaccination: a novel approach to reduce antibiotic resistance. *Clin Infect Dis* 2004;39:649–651.

Dosera antibiotika rätt

ASKO JÄRVINEN

Verkan av olika antibiotika kan indelas i två olika kategorier. Penicilliner, cefalosporiner och andra betalaktamer tillhör en kategori där den antimikrobiella verkan är tidsberoende. De är beroende av att läkemedelskoncentrationen största delen av doseringsintervallet ligger ovanför tröskeln för bakteriernas förökning. Dosering alltför sällan, som två gånger om dagen vid oral terapi med betalaktamer, äventyrar vårdresultatet och utgör ett hot om utbredd resistens.

Däremot är aminoglykosider och fluorokinoloner effektivast vid höga koncentrationer och de representerar koncentrationsberoende verkan. De borde ges i höga doser men mera sällan. Även justering av dosen skiljer sig mellan dessa två grupper. Dosen av betalaktamer borde minskas utan att dosintervallet förändras, medan dosintervallet för koncentrationsberoende antibiotika borde vara föremål för justering. För att man skall kunna undvika resistens, borde antibiotika alltid ges i tillräckligt hög dos och tillräckligt ofta. Låga doser kan endast locka fram resistent bakterier och borde undvikas.

Inledning

Användningen av antibiotika skiljer sig från all annan läkemedelsterapi eftersom det egentliga målet inte är patienten utan bakterien. Patienten fungerar bara som ett slagfält för bakterien, det egna immunförsvaret och antibiotika. I motsats till vad som är fallet vid annan läkemedelsterapi strävar man efter att minimera effekten av antibiotika på människan och samtidigt maximera läkemedlets effekt på bakterien. All användning av antibiotika leder till att människans egen bakterieflora förändras och medför dessutom en risk för att resistent bakteriestammar utvecklas. De resistent bakteriestammarna kan bilda ett hot mot patienten själv eller andra människor – mot patienten i sängen bredvid eller mot okända människor. Vid all användning av antibiotika måste man därför väga de positiva effekterna för den enskilda patienten

mot riskerna för henne och för samhället. Alla dessa synpunkter framhålls med varierande betoning i den allmänna diskussionen om användningen av antibiotika.

Det är tämligen väl dokumenterat att problemen med antibiotikaresistens är större ju mera antibiotika man använder i samhället (1). Indikationerna för antibiotikabehandling måste därför alltid övervägas noga. Sedan beslutet om ordination av antibiotika väl har tagits, kan man med sitt val och doseringen av antibiotika inverka både på dess effekt och på hur resistensutvecklingen påverkas. Man borde sträva efter att välja det effektivaste läkemedlet för den verifierade eller antagna bakterien som orsakat patientens infektion.

Maxwell Finland, som var opinionsledare inom området för infektionssjukdomar, har framhållit att "man vet allt annat om antibiotika än hur mycket som skall ges" (2). Vår kunskap om relationen mellan dos och verkningsmekanismer hos olika antibiotika har fördjupats under de senaste åren. Rätt doserade antibiotika kan både säkerställa det bästa tillfrisknandet för patienterna och minimera riskerna för resistensutveckling. Nya antibakteriella läkemedel kommer numera till användning mycket sällan, och alla nya läkemedel har varit betydligt dyrare. Genom att använda de gamla läkemedlen så effektivt

FÖRFATTAREN

Docent **Asko Järvinen** är avdelningsöverläkare vid HUCS, invärtesmedicin, Kliniken för infektionssjukdomar.

Tabell I.
Tidsberoende antimikrobiell verkan.

Antimikrobiella läkemedelsklasser

Alla betalaktamer inklusive
Pencilliner samt aminopenicilliner,
cefalosporiner, karbapenemer

**Den antimikrobiella verkan beror på hur länge
läkemedelskoncentrationen överstiger tröskel-
värdet mellan doserna**

Betydelse

Doseras ofta, betalaktamer oralt
minst tre gånger om dagen
Långsam infusion effektivare än
snabb infusion eller bolus
Konstant infusion effektivast

Dosjusteringar

Minska/höja dosen – doserings-
intervallet oförändrat

som möjligt säkerställer vi inte bara deras användbarhet även i framtiden utan kan också dra ekonomisk nytta av dem.

Hur fungerar antibiotika?

Effekten av antibiotika har beskrivits som baktericid eller bakteriostatisk. Baktericida antibiotika har en direkt dödande effekt på bakterien medan de bakteriostatiska medlen hjälper immunsvaret genom att förhindra bakteriens tillväxt. Dessa begrepp härstammar från bakterieodlingar och deras kliniska konsekvenser är inte kända. Vid valet av antibiotikum brukar man i regel inte beakta huruvida den har bakteriostatisk eller baktericid effekt. Endast när patientens eget immunförsvar är försatt ur spel, till exempel p.g.a. neutropeni orsakad av cytostatika, eller när infektionen finns i blodomloppet, som vid endokardit, kan det vara bäst att välja ett antibiotikum med baktericid verkan. Kombinationer av baktericida och bakteriostatiska läkemedel har också undvikits trots att det i praktiken knappast någonsin har någon större betydelse.

Antimikrobiell verkan är ett samspel mellan antibiotikakoncentrationen och bakteriens

känslighet för antibiotika (3). MIC-värdet (minsta inhiberande koncentrationen) mäter bakteriens känslighet för läkemedlet, och den stiger när känsligheten försämras. Mindre känsliga bakterier kräver alltså högre koncentrationer av antibiotika. MIC-värdet mäts med jämn antibiotikakoncentration på odlingsplatta. I praktiken varierar antibiotikakoncentrationen mycket i blodet under doseringsintervallet och ännu mer mellan de olika vävnaderna. Vi har lärt oss att samspelet mellan antibiotikakoncentrationen och MIC-värdet kan löpa på två olika sätt. Mycket viktigare än indelningen i baktericida och bakteriostatiska antibiotika är indelningen i antibiotika med tidsberoende verkan och med koncentrationsberoende verkan. Den sistnämnda indelningen är till stor hjälp när man överväger hur ofta ett antibiotikum borde doseras och i hur stora doser.

**Tidsberoende antimikrobiell verkan
– tillräckligt frekvent dosering**

Den viktigaste kategorin av antibiotika både i öppenvården och på sjukhusen är betalaktamer. Till dem hör alla penicilliner inklusive amoxicillin, alla cefalosporiner samt de sjukhusantibiotika som har det bredaste antibakteriella spektret, karbapenemer. Verkan av alla betalaktamantibiotika är beroende av att läkemedelskoncentrationen under största delen av doseringsintervallet ligger ovanför tröskeln för bakteriernas förökning (4). Betalaktamantibiotika har i allmänhet ingen verkan på bakterien sedan läkemedelskoncentrationen har sjunkit under den effektiva nivån. De saknar den s.k. postantibiotikaeffekten som vissa andra substanser har (se nedan). När betalaktamkoncentrationen har sjunkit under tröskeln, återhämtar sig bakterien snabbt och kan fortsätta sin förökning och även utveckla resistens. Verkan av dessa antibiotika kan jämföras med myggnät – verkan uteblir om nätet avlägsnas för en stund. Likaså måste man försäkra sig om att det tillräckligt länge finns adekvat antibiotikakoncentration på det område där infektionen förekommer.

I praktiken bör koncentrationen av ett betalaktamantibiotikum i blodet överstiga MIC-värdet (minimal inhiberande koncentration) minst 40 procent av tiden mellan doserna för att betalaktamantibiotika överhuvudtaget skall ha effekt (5). För maximal verkan bör koncentrationen överstiga MIC-värdet under 60 procent av tiden mellan doserna. Denna

verkningsmekanism betyder i praktiken att alla betalaktamantibiotika måste doseras tillräckligt ofta (Tabell I). I och med att nästan alla dessa preparat även utsöndras snabbt ur kroppen, d.v.s. har en kort halveringstid för eliminationen, kan en högre dos inte ersätta administration alltför sällan (Tabell II). Större doser av betalaktamer ökar inte den antimikrobiella effekten eftersom den maximala bakteriedödande effekten och eradikeringen uppnås redan med en koncentration som överstiger MIC fyrfaldigt (6). Det är oroväckande att vi i Finland i allt högre grad har övergått till att skriva ut penicilliner och cefalosporiner i två större dagliga doser i stället för tre eller flera dagliga doser. För att kunna ge amoxicillin två gånger om dagen har man i USA utvecklat en tablett som frigör läkemedlet långsammare och på det sättet upprätthåller högre amoxicillinkoncentrationer längre.

Vid dosjusteringar av betalaktamer borde i första hand läkemedelsdosen minskas och doseringsintervallet förbli oförändrat. Ett undantag från detta är svår njursvikt eftersom elimineringen av betalaktamer då sker mycket långsammare än vanligt. Om betalaktamer ges som infusion borde infusionstiden inte påskyndas genom att en långsam infusion kan förbättra läkemedlets effekt. Även kontinuerlig infusion av betalaktamer har föreslagits (4). Långsam infusion kan i praktiken ha betydelse när de används mot mindre känsliga bakterier eller bakterier med stark tendens till resistens under behandlingen. Detta kunde tillämpas oftare i synnerhet på intensivvårdsavdelningar där infusioner ges kontrollerat med hjälp av en infusionspump och där resistensproblemen oftast är mest uppenbara. Även de mest effektiva sjukhusantibiotika, som karbapenemer, tycks gynnas av långsam infusion (7). Vid HNS har vi medvetet gått in för att utbilda alla nya sjukskötare att justera infusionshastigheten rätt för olika antibiotika.

Koncentrationsberoende antimikrobiell verkan – en tillräckligt hög dos

Vissa antibiotika har en ökad antibakteriell verkan ju högre läkemedelskoncentrationen blir (2). Med höga maximala antibiotikakoncentrationer över MIC-värdet kan man även säkrare eradikera bakterien. Till denna grupp av antibiotika hör aminoglykosider, fluorokinoloner och metronidazol. Den antimikrobiella effekten ökar ända upp till koncentrationer

som ligger 10–12 gånger högre än MIC. Efter en hög dos av dessa läkemedel kan man tryggt ha en paus i doseringen, eftersom dessa substanser förhindrar bakterieökning även efter det att läkemedelskoncentrationen har sjunkit under den nivå som inhiberar bakterietillväxten. Denna effekt kallas postantibiotisk effekt, och dess längd beror både på läkemedlet och på arten av antibiotika (8). Verkan av dessa antibiotika kan jämföras med en flugsmälla som inte har någon nämnvärd effekt om man slår för svagt. Endast ett tillräckligt kraftigt slag eller tillräckligt hög antibiotikakoncentration kan ha effekt.

I praktiken borde höga doser av dessa substanser tillföras, medan doseringen kan ske mera sällan. Av aminoglykosider har vi redan länge gett en högre dos om dagen (4–5 mg/kg) i stället för tre mindre doser (1 mg/kg) (9). Med högre doser aminoglykosider och mindre frekvent dosering har man kunnat få en ökad antimikrobiell effekt och samtidigt minska biverkningar, som toxicitet mot njurar och inneröra (10). Fluorokinoloner, med undantag av ciprofloxacin, ges oftast som en daglig dos. Metronidazol måste ges i mindre doser eftersom dess akuta toxicitet förhindrar stora engångsdoser. Detta är lätt att komma ihåg när man vet att metronidazol ursprungligen var avsett som cytostatikum.

Behöver man justera doseringen av dessa läkemedel, är det bäst att förlänga doseringsintervallet och låta engångsdosen förbli oförändrad. Dosjusteringen är alltså motsatt mot tillförseln av betalaktamer (Tabell III). Genom att minska dosen av en aminoglykosid äventyrar man den antibakteriella effekten. Därför borde dosjusteringen ske genom ett förlängt dosintervall till 36 eller 48 timmar.

Infusionen av dessa läkemedel borde snarare vara snabbare än mer utdragen. Mycket hastig infusion förhindras dock av den akuta toxiciteten av dessa substanser, och därför rekommenderas oftast en infusion över 30–60 minuter. Övervakad och utdragen infusion bör undvikas eftersom det kan minska den antimikrobiella effekten.

Tidsberoende antimikrobiell verkan med möjlighet till mindre frekvent dosering

Vissa antibiotika har närmast en tidsberoende effekt, men de har också en tämligen lång postantibiotisk effekt (4). Detta betyder att de kan doseras med längre intervaller än antibiotika som har en strikt tidsberoende

Tid (timmar)	Läkemedelsmängden i kroppen	Läkemedelskoncentrationen i blodet	
		500 mg	1 g
1	100 %	10	20
2	50 %	5	10
3	25 %	2,5	5
4	12,5 %	1,25	2,5
5	6,125 %	0,6125	1,25
6	3,06 %	0,3	0,6125
7	1,5 %	0,15	0,3
8	0,75 %	0,075	0,15
9	0,32 %	0,032	0,075
10	0,15 %	0,016	0,032
11	0,07 %	0,008	0,016
12	0,035 %	0,004	0,008

Tabell II.

Ett schematiskt exempel på hur en fördubblad dos av betalaktamantibiotika inte leder till att läkemedelskoncentrationer förblir högre nämnvärt under längre tid. I följande exempel som följer närmast amoxicillinets farmakokinetik nås samma koncentration bara en timme längre med fördubblad dos. I detta exempel har man använt 1 timme som halveringstid för utsöndringen vilket motsvarar elimination av de flesta betalaktamantibiotika.

verkan. Om läkemedlet ges alltför sällan minskar dock den antimikrobiella effekten. Till denna grupp hör vankomycin, klindamycin och många nyare antibiotika som har en längre halveringstid. Sådana läkemedel är makrolider, tetracykliner, telitromycin och linezolid (4, 11).

Även om det viktigaste med dessa läkemedel med avseende på den kliniska effekten är att säkerställa en tillräckligt hög daglig dos, har de vissa egenskaper som mer liknar läkemedel med tidsberoende verkan. För att säkerställa effekten av exempelvis vankomycin rekommenderas att dess minimikoncentration överstiger 5 mg/l. För att undvika toxicitet bör vankomycinets minimikoncentration ändå inte överstiga 15 mg/l. Klaritromycin kan doseras endast en gång dagligen i stället för de normala två dagliga doserna om läkemedlet tillförs i form av en tablett som frigör läkemedlet långsamt.

Doseringen av antibiotika och antimikrobiell läkemedelsresistens

Syftet med den rätta doseringen är att säkerställa bästa möjliga effekt (12). I synnerhet kan detta ha betydelse när det gäller bakterier vilkas antimikrobiella känslighet

redan är nedsatt för det antibiotikum som har tillförts men ändå inte helt har förlorat sin effekt mot dessa bakterier. Det finns även data som visar att rätt dosering kan hjälpa till att förebygga uppkomsten av antimikrobiell resistens (1, 13, 14). Varje infektion består av en samling bakterier med både mer och mindre känsliga bakteriestammar. Den känsliga bakteriepopulationen dör hastigt efter att antibiotikabehandlingen har inletts. Då får de mindre känsliga bakteriestammarna en tillväxtfördel, och även stammar med bara lite nedsatt antibiotikakänslighet kan snabbt föröka sig (14). Antibiotikumet har då genom selektion tagit fram en mera svårbekämpad bakteriepopulation, resistensen är ett faktum. Detta sker lätt om antibiotikumeffekten (dvs. dosen) är tillräcklig för att kontrollera bara den känsliga delen av bakteriepopulationen; mindre frekvent dosering av betalaktamer har visat sig ge en likadan tillväxtförmån såväl för resistent pneumokocker som för pneumokocker med nedsatt penicillinkänslighet (15, 16). Trenden i Finland i dag med betalaktamtillförsel endast två gånger om dagen visar klart på denna risk. Risken att vi odlar fram och påskyndar spridning av mindre penicillinkänsliga pneumokocker genom att dosera penicillin, amoxicillin och cefalosporiner med

två dagliga doser är uppenbar. Som tecken på detta har andelen pneumokocker med nedsatt penicillinkänslighet redan ökat proportionellt (17). Ett varnande exempel kommer från Island där resistenta pneumokocker genom klonal spridning på några år tog över mer än 20 procent av alla pneumokocker (18). Om detta hände här, skulle vi äventyra de bästa och förmånligaste antibiotika som finns mot luftvägsinfektioner. Tillförsel av betalaktam alltför sällan kan redan nu leda till behandling som misslyckas. Enligt en studie stod alltför låg eller sällan tillförd dos bakom alla blodförgiftningar orsakade av pneumokocker som motstod antibiotikabehandling (19).

Även den bäst uträknade dos kan vara för liten när en infektion är lokaliserad så att antibiotika inte når fram. Antibiotikakonzentrationen i plasma motsvarar väl koncentrationen i den extracellulära vätskan. Antibiotika penetrerar mycket sämre genom bölder, empyem och vätskehålor, som inneröra, pleuravätska eller ledvätska, och antibiotikakonzentrationen kan vara mycket lägre där. Då gäller det att om möjligt försöka avlägsna varet och ännu noggrannare överväga mer frekvent tillförsel eller de största möjliga doserna av antibiotika. Selektion av resistens via mutationer inträffar oftast vid alltför låga antibiotikadoser, vid infektioner dit antibiotika når dåligt fram och vid långa kurer (1).

Hur långa kurer?

Om den rätta doseringen har varit oklar, är det ännu oklarare hur långa antibiotikakurerna borde vara (20). Läkemedelsföretagen har i sina läkemedelsstudier använt kortare kurer vid luftvägsinfektioner än vi är vana vid med nya fluorokinoloner och telitromycin. En fem dagars kur vid akut försämrad kronisk bronkit eller en sju dagars kur vid pneumoni har varit lika effektiva som traditionella 7–10 dagars kurer. Detta beror knappast enbart på bättre effekt av de nya dyra medicinerna, men det är oklart i vilken mån dessa resultat kan tillämpas för andra antibiotika. Ju längre kurer som ordineras, desto längre utsätts den normala bakteriefloran för antibiotika, och de resistenta bakteriestammarna i floran ökar. Med långa kurer bereds då rum både för den sällsynta nyuppkomna resistensen och för resistenta bakteriestammar som redan finns i samhället. Detta är den vanligaste formen av resistensspridning, och den motverkas effektivast med noggrann sjukhushygien. Man

Tabell III. Koncentrationsberoende antimikrobiell verkan

Antimikrobiella läkemedelsklasser

Aminglykosider
Fluorokinoloner
Metronidazol

Den antimikrobiella effekten beror på maximal läkemedelskoncentration

Betydelse

Tillförs i höga doser
Kan ges mera sällan
Snabb infusion teoretiskt sett
effektivast, p.g.a. toxicitet bör infusionen ges i över 30–60 minuter
Konstant eller mycket lång infusion borde undvikas

Dosjusteringar

Förläng doseringsintervallet
– dosen oförändrad

kan tänka sig att i synnerhet de resistenta gramnegativa bakterierna som ESBL-stammarna kan spridas på det sättet (se Kanerva i detta nummer).

I optimala fall förstörs alla de bakterier som ligger bakom infektionen, förhindrar resistensutveckling bland dem och rubbar samtidigt den normala bakteriefloran så litet som möjligt. Låga läkemedelskoncentrationer har i allmänhet förknippats med resistensutveckling. Detta betyder att all antibiotika borde ges i doser som kan tänkas vara effektiva. Låga doser som har använts vid förebyggande vård, t.ex. mot urinvägsinfektioner eller mot akne, borde undvikas eftersom de i längden enbart resulterar i resistenta bakteriestammar (14). När antibiotika tillförs, bör dosen vara tillräcklig och dosintervallen tillräckligt frekventa. Vid en svår infektion kan det vara bäst att fortsätta den antibakteriella behandlingen längre, medan kurens längd vid lätta infektioner antagligen kunde förkortas. Så länge vi inte har klart definierad längd på kurer mot olika infektioner är den erfarna läkarens känsla bättre än förpackningsstorleken då längden på kuren bestäms.

Vem av oss har inte någon gång glömt att ta sin dos av ett antibiotikum? Då är det

oftast bättre att upphöra med antibiotikabehandlingen än att fortsätta med nya avbrott. Kanske det i antibiotikaförpackningen i stället för uppmaningen att ta kuren till slut borde stå ”Ta läkemedlet som ordinerat. Om du glömmer att ta dina tabletter, ska du inte fortsätta kuren.”

Docent Asko Järvinen
HUCS, Kliniken för infektionssjukdomar
PB 348
00029 HNS
asko.jarvinen@hus.fi

Referenser

- 1 Livermore DM. Minimising antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2005;5:450–459.
- 2 DeRyke CA, Lee SY, Kuti JL, Nicolau DP. Optimising dosing strategies of antibacterials utilising pharmacodynamic principles. Impact on the development of resistance. *Drugs* 2006;6:1–14.
- 3 Amsden GW, Duran JM. Interpretation of antibacterial susceptibility reports. In vitro versus clinical break-points. *Drugs* 2001;61:163–166.
- 4 Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:479–501.
- 5 Craig WA. Does the dose matter? *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl 3):233–237.
- 6 McKinnon PS, Davis SL. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of bacterial infectious diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:271–288.
- 7 Kuti JL, Dandekar PK, Nightingale CH, Nicolau DP. Use of Monte Carlo simulation to design an optimized pharmacodynamic dosing strategy for meropenem. *J Clin Pharmacol* 2003;43:1116–1123.
- 8 Craig WA. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1–12.
- 9 Järvinen A. Aminoglykosidien käyttö. *Duodecim* 1998;114:563–570.
- 10 Turnridge J. Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:503–528.
- 11 Maglio D, Nicolau DP, Nightingale CH. Impact of pharmacodynamics on dosing of macrolides, azalides, and ketolides. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:563–577.
- 12 Spanu T, Santangelo R, Andreotti F, Cascio GL, Vlaridi G, Fadda G. Antibiotic therapy for severe bacterial infections: correlation between the inhibitory quotient and outcome. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23:120–128.
- 13 Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, Hyatt JH, Cheng A, Ballow CH, Schentag JJ. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:521–527.
- 14 Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nature Reviews* 2004;2:289–300.
- 15 Odenholt I, Gustafsson I, Löwdin E, Cars O. Suboptimal antibiotic dosage as a risk factor for selection of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: In vitro kinetic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:518–523.
- 16 Dahl Knudsen J, Odenholt I, Erlensdottir H, Gottfredsson M, Cars O, Frimodt-Møller N, Espersen F, Kristinsson KG, Gudmundsson S. Selection of resistant *Streptococcus pneumoniae* during penicillin treatment in vitro and in three animal models. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2499–2506.
- 17 Rantala M, Hakonen A, Jalava A, Huovinen P, Paakkari P, Lyytikäinen O, Klemets P, Ruutu P. Pneumokokkien makrolidiresistenssi lisääntyy nopeasti. *Suomen Lääkäril* 2004;59:2265–2267.
- 18 Vihelmsson SE, Tomasz A, Kristinsson KG. Molecular evolution in a multidrug-resistant lineage of *Streptococcus pneumoniae*: emergence of strains belonging to the serotype 6B Icelandic clone that lost antibiotic resistance traits. *J Clin Microbiol* 2000;38:1375–1381.
- 19 Van Kerkhove D, Peetermans WE, Verbist L, Verhaegen J. Breakthrough pneumococcal bacteremia in patients treated with clarithromycin or oral lactams. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:691–696.
- 20 Lambert HP. Don't keep taking the tablets? *Lancet* 1999;354:943–945.

Helicobacter pylori

– en askungesaga om en skrattretande idé som resulterar i ett Nobelpris

HILPI RAUTELIN OCH TIMO U. KOSUNEN

Nobelpriset i fysiologi eller medicin år 2005 gick till två australiska forskare, patologen J. Robin Warren och gastroenterologen Barry J. Marshall, för deras upptäckt av "bakterien *Helicobacter pylori* och dess roll vid gastrit och ulcussjukdom". De här forskarna hade målmedvetet kämpat mot gamla etablerade fakta, som att bakterier inte kunde överleva i magsäcken och att ulcussjukdom var ett kroniskt tillstånd där levnadsvanor spelade en avgörande roll. Tack vare Warrens och Marshalls banbrytande upptäckt vet vi nu att *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) överlever mycket väl i magsäcken, egentligen i decennier, och orsakar inflammation i magsäckens slemhinna (gastrit) och peptisk ulcussjukdom, alltså sår i tolvfingertarmen eller i magsäcken. Numera behöver ulcussjukdom inte vara ett kroniskt invalidiserande tillstånd med upprepade ulcusepisoder utan en *H. pylori*-infektion kan lätt elimineras med behandling bestående av antibiotika och protonpumpshämmare.

Inledning

Patologen Robin Warren hade helt ensam sedan slutet av 1970-talet iakttagit böjda bakterier i magsäckens slemhinna tills en ung kollega, blivande invärtesmedicinaren Barry Marshall kom och satte fart på forskningen. Efter många försök lyckades de år 1982 från ventrikelbiopsier odla fram en helt ny bakterieart, senare nämnd som *H. pylori*, i samband med gastrit och ulcus, och de förstod mycket

tidigt att de hade upptäckt orsaken till dessa sjukdomar (1,2). Tyvärr var det i början väldigt få kollegor som delade deras åsikt; dessa två banbrytare fick kämpa mot kraftigt motstånd speciellt hos klinikerna. Däremot fanns det bakteriologer som lättare kunde acceptera att en bakterieinfektion egentligen kunde orsaka ulcus. För att verkligen övertyga sina kollegor om betydelsen av *H. pylori*, svalde Barry Marshall själv bakterier och kunde påvisa att *H. pylori* orsakade gastrit i hans tidigare helt normala magslemhinna (3). Med tiden blev allt fler forskningsgrupper intresserade av *H. pylori*, och drygt 10 år efter upptäckten av *H. pylori* blev bakterien överallt godkänd som orsakare av ulcussjukdom. Den rekommenderade behandlingen av ulcussjukdom blev att eradikera *Helicobacter*-infektion (4). Samma år klassificerades *H. pylori* som en första klassens primär karcinogen vid ventrikelkarcinom (5).

Mera än 20 år efter upptäckten av *H. pylori* vet vi mycket om dess betydelse. I det följande kommer kliniskt viktiga frågor kring *H. pylori*-infektion kort att presenteras med vikt på finländska studier.

FÖRFATTARNA

Hilpi Rautelin är docent i medicinsk mikrobiologi och specialistläkare i klinisk mikrobiologi. Hon arbetar som klinisk lärare vid Haartman-institutet, vid Helsingfors universitet och som specialistläkare på HUSLAB.

Timo U. Kosunen är biträdande professor emeritus vid Haartman institutet, Helsingfors universitet.

Följd	Förekomst hos <i>H. pylori</i> +	Annat
Peptisk ulcussjukdom	ca 15–20 %	
Sår på tolvfingertarmen		ca 95 % <i>H. pylori</i> +
Magsår		ca 60–85 % <i>H. pylori</i> +
Atrofisk gastrit	ca 30–50 %	Ökad risk för magcancer
Magcancer	ca 1 %	ca 70 % med anknytning till <i>H. pylori</i>
MALT-lymfom	väldigt sällsynt	Botas ofta med eradikering av <i>H. pylori</i>

Tabell I. Följder av kronisk *H. pylori*-infektion

Gastrit och peptisk ulcussjukdom

H. pylori orsakar i magsäckens slemhinna kronisk inflammation som kvarstår hela livet eller åtminstone i decennier, om infektionen inte behandlas. *H. pylori*-relaterad magkatarr är ofta asymtomatisk, och endast 15–20 procent av de infekterade utvecklar allvarliga följder, så som tolvfingertarm- eller magsår under sin livstid (Tabell I). Tyvärr finns det inga markörer som skulle kunna identifiera personer med större risk för följsjukdomar. Även om alla symtomatiska *H. pylori*-infekterade individer inte blir fria från sina besvär, lönar sig behandlingen. Hos finländska patienter har man också kunnat påvisa att en del av patienter med dyspepsi blir bättre sedan *H. pylori*-infektionen eliminerats (6).

H. pylori är den viktigaste faktorn vid peptisk ulcussjukdom. När man utplånar *H. pylori*-infektionen, försvinner den kroniska inflammationen, och individen behöver inte längre uppleva upprepade ulcusepisoder som tidigare har varit typiska för detta kroniska tillstånd. En viss virulensmarkör, CagA, har påvisats förekomma oftare hos bakteriestammar odlade från ulcuspatienter än från individer med enbart gastrit (7). I Finland liksom i många andra länder utgör CagA-positiva stammar ändå majoriteten av alla stammar, och den här virulensmarkören kan alltså inte användas för att sälla fram individer med högre ulcusrisk (8). Individuell syraproduktion kan ändå påverka på vilket ställe såret förekommer; individer med mycket syra och huvudsakligen antrumgastrit brukar ha ulcus i tolvfingertarmen medan man vid låg syraproduktion oftast hittar såret i magsäcken (9). Finländska *H. pylori*-patienter har aktivt behandlats ända från början av 1990-talet,

och därför är det nuförtiden ganska sällan man påträffar en patient med ulcus och *H. pylori*-infektion (10).

Atrofisk gastrit

Under det långa sjukdomsförloppet utvecklas atrofisk gastrit hos en tredjedel eller hos t.o.m. hälften (Tabell I) av de *H. pylori*-infekterade (11). Vilka faktorer som bidrar till denna utveckling är inte känt. Atrofisk gastrit har för länge sedan konstaterats utgöra en stor risk för ventrikelkarcinom. När atrofin progredierar och det ursprungliga gastriska epitelet ersätts med intestinalt epitel (intestinal metaplasia) blir förhållandena sämre för *H. pylori*, som minskar i antal (12), vilket i sin tur är speciellt utmanande för de diagnostiska metoderna (13, 14). Tidigare trodde man, att atrofisk gastrit och intestinal metaplasia var irreversibla händelser. På sistone har man ändå kunnat påvisa att atrofin åtminstone hos några patienter kan bli lindrigare eller t.o.m. försvinna om *H. pylori*-infektionen eradikeras (15). I en studie från Colombia (16) minskade precancerösa förändringarna i magsäcken efter behandling av *H. pylori* desto mera ju längre individerna hade varit *H. pylori*-negativa. Forskarna sammanfattade att det fortfarande lönar sig att eradikera *H. pylori*-infektion hos individer som redan har utvecklat atrofi, intestinal metaplasia och dysplasi.

Gastriskt lymfom och magcancer

Normalt finns det inte lymfatisk vävnad i magslemhinnan, men i samband med *H. pylori*-infektion kan MALT-lymfom (mucosa associated lymphoid tissue) förekomma i säll-

	Primär diagnostik	Eradikeringsresultat
Invasiva metoder		
Odling	X	
Histopatologi	X	
Ureastest	X	
Icke-invasiva metoder		
Kvantitativ serologi*	X	4–6 månader efter behandling
Ureautandningstest	X	≥ 4 veckor efter behandling
Avföringsantigentest	X	≥ 4-6 veckor efter behandling

* Snabbtester rekommenderas inte. För att kontrollera eradikeringsresultat med serologi måste man också ha ett serumprov taget före behandlingen

Tabell II. Diagnostiken av *H. pylori*-infektion före och efter behandling

synta fall. Hos en stor del av sådana individer har behandling av *H. pylori*-infektion lett till komplett remission av sjukdomen (17).

Seroepidemiologiska studier visade i ett ganska tidigt skede att *H. pylori*-infekterade personer hade en betydligt högre risk för att utveckla magcancer. Den här risken är ännu högre hos individer med CagA-positiv infektion (18). Man har ungefärligen beräknat att risken för icke-kardia magcancer skulle vara sex gånger högre hos individer med *H. pylori* än hos sådana utan infektion (19). Nya studier med känsligare diagnostiska metoder visar ändå att risken förmodligen är betydligt högre (20).

En viktig fråga är förstås om man kunde förebygga cancerutveckling genom att behandla *H. pylori*-infektion. I en kinesisk studie visade det sig att magcancerrisken 7,5 år efter behandling av *H. pylori*-infektion hade minskat, men statistisk signifikans kunde uppnås enbart hos individer som i början av studien inte hade haft några precancerösa förändringar (atrofi, intestinal metaplasi, dysplasi) i magsäcken (21). Än så länge behövs det ändå fortsatt forskning inom området innan man vet när det är mest lönsamt och på vilket stadium det allra senast är möjligt att behandla *H. pylori*-infektion i syfte att hejda utvecklingen av cancer.

Diagnostik

Diagnostiken av *H. pylori*-infektion kan delas i invasiv och icke-invasiv diagnostik (Tabell II). Vid invasiv diagnostik behöver man biopsier från ventrikelslemhinnan tagna vid gastroskopi. Vid klinisk diagnostik kan biop-

sier användas för snabbtest av ureas (genast i samband med gastroskopin) eller skickas vidare för histopatologisk undersökning och bakterieodling med resistensbestämning. Invasiv diagnostik är alltid indicerad när patienten blir gastroskoperad och kan också vara till nytta när möjlig resistensutveckling skall påvisas. Med hjälp av invasiva diagnostiska metoder kan det ändå vara svårt att hitta ett minskat antal bakterier; en situation som förekommer i samband med atrofisk gastrit eller snart efter misslyckad eradikering.

Icke-invasiv diagnostik består närmast av påvisning av antikroppar i serumprov, ureautandningstest och avföringsantigentest. Typiskt för de här metoderna är att alla kan användas både vid primär diagnostik (före eradikering) och för att kontrollera behandlingsresultat (Tabell II). Jämfört med invasiva tester och utandningstest har de allra bästa kvantitativa serologiska testerna hög sensitivitet och specificitet (22), men serologiska snabbtester är mycket varierande och rekommenderas inte. Om man använder kvantitativ serologi för uppföljning av eradikeringsresultat skall man ha två serumprover till hands: ett prov före och ett annat prov taget 4-6 månader efter behandling. Efter lyckad behandling kan man påvisa en signifikant minskning i antikroppstitern (23). Efter ett misslyckat eradikeringsförsök kvarstår däremot antikropparna på samma nivå eller sjunker bara obetydligt. Utandningstest och avföringstest (24) kan användas tidigare, redan 4-6 veckor, efter behandling för att kontrollera resultatet.

Behandling

Den rekommenderade första linjens kombinationsterapi av *H. pylori*-infektion består av protonpumpshämmare och två olika antimikrobiella läkemedel, klaritromycin och amoxycillin (25). *H. pylori* utvecklar lätt resistens mot metronidazol (26), men i länder med ett måttligt antal metronidazolresistenta stammar kan metronidazol också användas i kombinationen. Hos *H. pylori*-stammar i Finland förekommer det ofta resistens mot metronidazol medan klaritromycinresistens fortfarande uppvisar låg nivå (27). I Finland är behandlingstiden i princip en vecka, men i många länder har resistensläget försämrats avsevärt, vilket i sin tur har lett till rekommendationer om behandling i två veckor (25).

Epidemiologi

Ungefär hälften av världens befolkning är infekterad med *H. pylori*. Infektionen äger oftast rum i barndomen även om de exakta mekanismerna ännu är oklara. De flesta infekterade blir smittade före skolåldern (28). Stor familj och låg socioekonomisk status har visat sig vara riskfaktorer för infektionen också i Norden, och förekomsten av infektion bland föräldrar, speciellt hos modern, bidrar till ökad infektionsrisk hos barnen (29). Prevalensen av *H. pylori*-infektion är mycket större i utvecklingsländer jämfört med utvecklade länder som Finland. De senaste årtiondena har man i utvecklade länder kunnat konstatera en kraftig minskning i infektiosprevalensen, vilket beror på ett minskande antal infekterade barn och unga. Klart över hälften av alla som är födda i Finland i början av förra seklet är infekterade (23) med *H. pylori* (som inte behandlats), vilket tyder på barndomsförhållandena, när nästan alla barn i Finland var infekterade. Av finländska barn födda det här årtusendet kommer bara ett väldigt litet antal att bli infekterade, vilket betyder att *H. pylori*-infektion knappast kommer att finnas kvar i Finland på deras ålderdom och att de få infekterade förmodligen redan har blivit behandlade.

Vammala-studien

Sedan början av 1990-talet har det funnits ett unikt helicobakterprojekt i Vammala i sydvästra Finland. Redan 1973, dvs. cirka 20 år tidigare, inleddes ett projekt inom Folkpensionsanstalten med serumprover på den

vuxna befolkningen i Vammala. De bevarade serumproverna, en samarbetsvillig lokal hälsocentral och en ivrig forskningsgrupp som kännetecknades av pålitlig serologisk diagnostik och kunskap om framgångsrik behandling av *H. pylori*-infektion lade grunden till en ny insamling av serumprover i Vammala år 1994. När man jämförde *H. pylori* antikroppar i serumproverna tagna 1973 och 1994, kunde man påvisa en avsevärd minskning av antalet infekterade. Hos de som var i åldern 15-75 år hade den ålderskorrigerade seroprevalensen sjunkit från 56 till 34 procent (30). Allt detta hade skett under en tidsperiod då man ännu inte aktivt hade börjat behandla *H. pylori*-infektion i Finland. Förändringen var störst bland de fyra yngsta 10-årskohorterna. Och när man jämförde *H. pylori*-antikroppsnivån hos de 224 personer som hade varit med både 1973 och 1994, hade bara några seropositiva individer blivit seronegativa under tiden och tvärtom. Allt detta stödde tydligt den så kallade kohortteorin, d.v.s. att man i barndomen och ungdomen blir infekterad med *H. pylori* som orsakar en kronisk livslång infektion och att nya infektioner är sällsynta i vuxen ålder.

Efter pilotundersökningen 1994 började det riktiga projektet 1996 då alla invånare i Vammala i åldern 15-40 år erbjöds möjlighet att få sin *H. pylori*-infektion diagnostiserad och behandlad oberoende av symtom. Grundidén bakom det här programmet var att bemöta *H. pylori*-infektionen som en vanlig infektionssjukdom som kan diagnostiseras, behandlas och förebyggas. Genom att rikta programmet till den unga vuxna befolkningen ville man inte enbart förhindra utvecklingen av allvarliga komplikationer hos de infekterade utan också skära av smittvägen från den infekterade föräldern till barnet. Sammanlagt 3 345 individer (75,9 procent av de inbjudna) deltog i det egentliga sällnings- och behandlingsprogrammet i Vammala 1996. Sammanlagt 12,2 procent av de undersökta hade förhöjda *H. pylori*-antikroppstitrar som tecken på en infektion. Av de infekterade blev 78 procent behandlade med antimikrobiella läkemedel och protonpumpshämmare för att eradikera *H. pylori*-infektion. Hos 91 procent av alla behandlade kunde man påvisa en betydande minskning i antikroppstitern sex månader efter behandlingen som ett bevis för lyckad eradikering av bakterien. Med hjälp av programmet kunde man i Vammala påskynda den naturliga minskningen i infektionssprevalensen, vilket inte kunde konstateras i andra kommuner (31). Serumproverna från

15-åringar tagna senare (1997-2000) i Vammala har också bekräftat att seroprevalensen i denna åldersgrupp fortfarande ligger på 2–3 procent. Eftersom folk bara sällan blir infekterade senare i livet, borde den låga seroprevalensnivån inte stiga nämnvärt under livstiden. Senare har Vammala-projektet visat en intressant koppling mellan den sjunkande *H. pylori*-seroprevalensen och en ökande frekvens av förhöjda IgE-antikroppar mot luftvägsallergener (32). Ett ökat antal IgE-positiva demonstrerades för det mesta bland *H. pylori*-negativa individer, vilket överensstämmer med hypotesen att *H. pylori* kunde vara en av de mikrober som kan motverka atopin via immunologiska men än så länge oklara regleringsmekanismer.

Docent Hilpi Rautelin

Avdelningen för bakteriologi och immunologi

Haartman-institutet

PB 21

00014 Helsingfors universitet

Referenser:

- Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1:1273–5.
- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311–4.
- Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glansy RJ. Attempt to fulfill Koch's postulates for pyloric campylobacter. *Med J Aust* 1985;142:436–439.
- NIH Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994; 272:65–69.
- International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Human* 1994; 61:177–204.
- Koskenpato J, Färkkilä M, Sipponen P. Helicobacter pylori and different topographic types of gastritis. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:778–784.
- Atherton J. The clinical relevance of strain types of Helicobacter pylori. *Gut* 1997;40:701–703.
- Rautelin HIK, Oksanen AM, Karttunen RA, Seppälä KMY, Virtamo JRK, Aromaa AJ, Kosunen TU. Association of CagA-positive infection with Helicobacter pylori antibodies of IgA class. *Ann Med* 200;32:652–656.
- Lee A, Dixon MF, Danon SJ, Kuipers E, Mégraud F, Larsson H, Mellgard B. Local and acid production and Helicobacter pylori: a unifying hypothesis of gastroduodenal disease. *Eur J gastroenterol Hepatol* 1995;7:461–465.
- Oksanen A, Veijola L, Sipponen P, Schauman K-O, Rautelin H. Evaluation of Pyloriset Screen, a rapid whole-blood diagnostic test for Helicobacter pylori infection. *J Clin Microbiol* 1998;36:955–957.
- Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS, Roosendaal R, Pals G, Nelis GF, Festen HP, Meuwissen SG. Long-term sequelae of Helicobacter pylori gastritis. *Lancet* 1995; 345:1525–8.
- Kokkola A, Kosunen TU, Puolakkainen P, Sipponen P, Härkönen M, Laxén F, Virtamo J, Haapiainen R, Rautelin H. Spontaneous disappearance of Helicobacter pylori antibodies in patients with advanced atrophic corpus gastritis. *APMIS* 2003;111:619–624.
- Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P, Sipponen P, Färkkilä M, Haapiainen R, Kosunen TU. Positive result by serology indicates active Helicobacter pylori infection in patients with atrophic gastritis. *J Clin Microbiol* 1998;36:1808–10.
- Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P, Sipponen P, Färkkilä M, Haapiainen R, Kosunen TU. Diagnosis of Helicobacter pylori infection in patients with atrophic gastritis: comparison of histology, ¹³C-urea breath test, and serology. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:138–141.
- Kokkola A, Sipponen P, Rautelin H, Härkönen M, Kosunen TU, Haapiainen R, Puolakkainen P. The effect of Helicobacter pylori eradication on the natural course of atrophic gastritis with dysplasia. *Aliment Pharmacol Therap* 2002;16:515–520.
- Mera R, Fontham ETH, Bravo LE, Bravo JC, Piazzuelo MB, Camargo MC, Correa P. Long term follow up of patients treated for Helicobacter pylori infection. *Gut* 2005;54:1536–.
- Fischbach W, Goebeler-Kolve M-E, Dragosics B, Greiner A, Stolte M. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive Helicobacter pylori eradication therapy: experience from a large prospective series. *Gut* 2004;53:34–37.
- Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelmann H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative Helicobacter pylori infection. *Gut* 1997;40:297–301.
- Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested with prospective cohorts. *Gut* 2001;49:347–353.
- Ekström AM, Held M, Hansson L-E, Engstrand L, Nyrén O. Helicobacter pylori in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterol* 2001;121:784–791.
- Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, Lai KC, Hu WH, Yuen ST, Leung SY, Fong DY, Ho J, Ching CK, Chen JS, and China Gastric cancer Study Group. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:187–194.
- Feldman RA, Deeks JJ, Evans SJW and the Helicobacter pylori Serology Study Group. Multilaboratory comparison of eight commercially available helicobacter pylori serology kits. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:428–435.
- Rautelin H, Kosunen TU. Helicobacter pylori infection in Finland. *Ann Med* 2004; 36:82–88.
- Veijola L, Oksanen A, Löfgren T, Sipponen P, Karvonen A-L, Rautelin H. Comparison of three stool antigen tests in confirming Helicobacter pylori eradication in adults. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:395–401.
- Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection. *Business briefing: European Gastroenterology Review* 2005: 996–999.
- Rautelin H, Tee W, Seppälä K, Kosunen TU. Ribotyping patterns and emergence of metronidazole resistance in paired clinical samples of Helicobacter pylori. *J Clin Microbiol* 1994;32:1079–82.
- Koivisto TT, Rautelin HI, Voutilainen ME, Niemelä SE, Heikkinen M, Sipponen PI, Färkkilä MA. Primary Helicobacter pylori resistance to metronidazole and clarithromycin in the Finnish population. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:1009–17.
- Rehnberg-Laiho L, Rautelin H, Valle M, Kosunen TU. Persisting Helicobacter antibodies in Finnish children and adolescents between two and twenty years of age. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:796–799.
- Tindberg Y, Bengtsson C, Granath F, Blennow M, Nyrén O, Granström M. Helicobacter pylori infection in Swedish school children: lack of evidence of child-to-child transmission outside the family. *Gastroenterol* 2001;121:310–316.
- Kosunen TU, Aromaa A, Knekt P, Salomaa A, Rautelin H, Lohi P, Heinonen OP. Helicobacter antibodies in 1973 and 1994 in the adult population of Vammala, Finland. *Epidemiol Infect* 1997;119:29–34.
- Rehnberg-Laiho L, Salomaa A, Rautelin H, Koskela P, Sarna S, Kosunen TU. Accelerated decline in Helicobacter pylori seroprevalence rate during the screen and treat project in Vammala, Finland, as demonstrated in 29- to 45-year-old pregnant women. *APMIS* 2004;112:34–38.
- Kosunen TU, Höök-Nikanne J, Salomaa A, Sarna S, Aromaa A, Haahela T. Increase of allergen-specific immunoglobulin E antibodies from 1973 to 1994 in a Finnish population and a possible relationship to Helicobacter pylori infections. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:373–378.

Könssjukdomar aktuella ännu i dag

EIJA HILTUNEN-BACK

De sexuellt överförda sjukdomarnas spektrum har förändrats kraftigt under de senaste decennierna. Traditionella bakteriesjukdomar som syfilis och gonorré har undanträngts av de kroniska virusinfektionerna. Av dessa har herpes simplex-, humant papillom- och hiv varit och är fortfarande en stor utmaning såväl diagnostiskt som terapeutiskt. Samtidigt kan de gamla bortglömda könssjukdomarna uppleva en renässans i och med den ökande turismen, som fallet var med lymphogranuloma venereum (LGV). Klamydiainfektionen är fortfarande den vanligaste sexuellt överförda sjukdomen hos unga. Testning av symptomfria bärare och effektiv smittspårning vore av avgörande betydelse för att utrota klamydiaepidemin, men trots det drar man av sparsamhetsskäl in på tjänster som riktar sig till unga.

Könssjukdomarnas historia

Könssjukdomarna har en lång och framgångsrik historia, och inte heller i dag verkar de gå att utrota helt. Sjukdomsspektret har dock förändrats i betydande omfattning, och virusbetingade infektioner har undanträngt de traditionella bakteriesjukdomarna. Också geografiskt förekommer stora skillnader i sjukdomarnas prevalens. Sjukdomar som blivit sällsynta hos oss innebär ett stort folkhälsoproblem för många ulandsinvånare. I Finland har man följt upp förekomsten av könssjukdomar ända sedan 1930-talet. Då konstaterade man 10 000 fall av gonorré och 1 500 syfilissmittor årligen. Också *ulcus molle* och *lymphogranuloma inguinale* var allmänna. Under krigstiden ökade sjukdomsfallen ytterligare, men tack vare sållning och upplysning samt bruket av penicillin fick man bukt med situationen fram emot 1950-talet (1). Turismen var då inte nämnvärt utbredd, men sjömännen hämtade rikligt med smittor med sig. På 1970-talet konstaterades upp till 15 000 gonorréfall årligen, medan syfilissmittorna blev sällsynta på 1980-talet. Man förstod redan på 1950-talet att det fanns en annan infektion som liknade gonorré, och man talade då om ospecifik uretrit. Det blev klart att den orsakades av *Chlamydia trachomatis*, och den kom sedan i årtionden att bli den vanligaste sexuellt överförda sjukdomen.

De gamla sjukdomarnas återkomst

Turismen har en stor betydelse för spridningen av könssjukdomar. Senast blev vi påminda om detta i och med att turismen mellan Finland och Ryssland ökade kraftigt i början av 1990-talet. Då hade resenärerna rikligt med syfilissmittor med sig som välkomstpresents på grund av den syfilisepidemi som härjade i Ryssland. Den kliniska bilden och diagnostiken av syfilis var okända för många läkare eller hade fallit i glömska. Med hjälp av effektiv upplysning till allmänheten, utbildning av hälso- och sjukvårdspersonalen och koncentrerad smittspårning till kunniga enheter lyckades man stoppa ökningen av antalet syfilisfall (2).

Under de senaste åren har man från olika håll i Europa, Förenta staterna och Kanada rapporterat talrika fall av *lymphogranuloma venereum* (LGV) vid sex mellan män (3-4). Inga sjukdomsfall har ännu rapporterats från Finland. Sjukdomen förorsakas av *Chlamydia*

FÖRFATTAREN

MD Eija Hiltunen-Back är specialistläkare i hud- och könssjukdomar vid HUCS, Hud- och allergisjukhuset.

trachomatis serotyper 1-3. Sjukdomssymptomen är sår i genitalområdet, lymfadenopati och proktit. Diagnosen baserar sig i allmänhet på den kliniska bilden, men bakterien kan också påvisas i lesionen med en PCR-metod. Om misstanke om LGV-smitta väcks, är det skäl att diskutera de diagnostiska undersökningsmöjligheterna med det lokala laboratoriet.

Klamydiasmittorna rör man inte på

Klamydia är den vanligaste av de bakteriella sexuellt överförda sjukdomarna. Till registret över smittsamma sjukdomar anmäldes år 2005 12 697 nya fall av klamydiasmitta, av vilka 7 669 förekom hos kvinnor (5). Av smittorna hos kvinnor konstaterades en tredjedel hos flickor under 20 år och av smittorna hos män 15 procent hos pojkar under 20 år. Bara de som testat klamydiapositivt syns i statistiken, i verkligheten är prevalensen av klamydia sannolikt flerfaldig. Enligt statistik som det s.k. sentinelnätverket för könssjukdomar har insamlat, överförs klamydiasmitta till största delen i Finland, bara mindre än 10 procent importerar från utlandet (6).

Hos största delen av de smittade ger klamydiainfektionen inga eller lindriga symtom, och bärarna inser inte alltid att de borde låta testa sig (7). Både diagnostiseringen och behandlingen är de enklaste möjliga. Vid klamydiadiagnostiken används en känslig och specifik testmetod som baserar sig på replikation av nukleinsyra och som kan göras på urinprov från början av urinströmmen. Gångse behandling av klamydia är nu för tiden ett gram azitromycin som engångsdos; behandlingen ges i allmänhet redan på mottagningen. På många hälsocentraler får man remiss för klamydiatest av hälsovårdaren utan att det behövs någon läkarmottagning. Det som verkar ha blivit ett problem är den ineffektiva kontaktspårningen. I det skedet då en klamydiasmittad person låter testa sig, har personen i en tredjedel av fallen redan fört smittan vidare (6).

Antalet klamydiainfektioner har ökat så småningom under de senaste tio åren. En orsak har säkert varit att man i dag allt mer utnyttjar urinprov i diagnostiken; det har blivit lättare för patienterna att låta testa sig när de inte längre har behövt vara rädda för den traditionella provtagningen med bomullspinne. En annan orsak har varit att anmälningsplikten för klamydiafall har överförts till de mikrobiologiska laboratorierna, av vilka

största delen rapporterar elektroniskt. Den information som erhålls på det sättet är mera tillförlitlig än de traditionella anmälningarna som läkarna gör. Till största delen är det dock frågan om en verklig ökning av antalet sjukdomsfall (8). Motsvarande fenomen har rapporterats också från de övriga nordiska länderna (9). I Finland har man inte på riksnivå iakttagit någon förändring i antalet tagna klamydiaprover.

Resistent gonorré från Fjärran östern

År 2005 konstaterades 241 fall av gonorré-smitta i Finland (5). Största delen av smittorna konstaterades hos män, och ofta härstammade smittan från Fjärran östern. Gonorré kan nu för tiden diagnostiseras med hjälp av samma urinprov som klamydia. Trots det är odlingen ännu viktig för gonorrédiagnostiken, eftersom det är det enda sättet att bestämma gonokockens känslighet för antimikrobiella läkemedel. Förstahandsbehandlingen för gonorré har länge varit ciprofloxacin som engångsdos och som alternativ ceftriaxon som intramuskulär engångsdos. Flera europeiska länder har dock rapporterat en ökning av ciprofloxacinresistenta gonokockstammar (10). I Fjärran östern är redan 90 procent gonokockerna kinolonresistenta (11). Enligt en rapport från FiRes (Finnish study group for antimicrobial resistance) var redan 35 procent av de gonokockstammar som isolerades år 2004 ciprofloxacinresistenta (12); i Sverige var motsvarande andel 48 procent. I USA rekommenderas inte kinoloner som behandling för gonorré som smittat genom sex mellan män (13). Därför borde gonorréinfektioner redan primärt behandlas med ceftriaxon, och användningen av ciprofloxacin borde begränsas till fall där det enligt resistensbestämning är en lämplig behandling. Efterkontroll efter behandlingen av dessa patienter samt effektiv kontaktspårning är också av största vikt för att bryta smittkedjorna.

Syfilissällning under graviditet

Antalet syfilissmittor har legat på nästan samma nivå de senaste åren. Antalet färska smittor i primär- och sekundärskedet håller dock på att minska, och smittorna konstateras först i senare skeden. I fjol rapporterade 146 syfilissmittor, av vilka en del var serologiska ärr (5). Laboratoriet för prenatal serologi (NESE) tog hösten 2004 i bruk en ny käns-

ligare ELISA-metod för att mäta *Treponema pallidum*-antikroppar, vilket ledde till att antalet positiva fynd vid sållningen på rådgivningsbyråerna har ökat (14). Mödrar med negativt traditionellt kardiolipintest men positivt TPHA-test har vållat huvudbry på rådgivningarna. Ofta är det frågan om en invandrarkvinna från ett land där syfilis är allmänt, och det går inte att få pålitliga anamnestiska uppgifter om tidigare adekvat syfilisbehandling. Det har sannolikt varit frågan om ett serologiskt ärr. Man har strävat efter att behandla dessa kvinnor med penicillininjektioner i tre veckor för att förhindra eventuell smitta till fostret.

Riskbeteende

Enligt en färsk skolenkät från Stakes år 2005 hade 17 procent av flickorna och 15 procent av pojkarna i grundskolans årskurs åtta haft samlag, och av niorna 34 respektive 25 procent (15). Av de skolelever som haft samlag uppgav cirka 10 procent att de hade haft fem eller flera partner. Av flickorna i åttan hade 18 procent och av pojkarna 23 procent inte använt något preventivmedel vid sitt senaste samlag. Med avseende på både flickor och pojkar uppgav 61 procent att de hade använt kondom. Enligt enkäten kände de tillfrågade också dåligt till att könssjukdomssmittor kan vara symtomfria. Bara 48 procent av pojkarna och 65 procent av flickorna i åttan visste att könssjukdomar ibland kan vara helt symtomfria.

Antalet sexkumpaner bland klamydiasmittade kvinnor under 30 år som har besökt polikliniker för könssjukdomar har ökat. År 1995 uppgav 10 procent av dem ett större antal partner än 5 under det gångna året, medan andelen år 2000 var 19 procent (8). Flickornas sexuella beteende har maskuliniserats, men samtidigt berättar statistiken också om unga flickors försök att få ömhet och godkännande åtminstone på någon nivå.

Sexturismen blomstrar med Fjärran östern, Estland och Ryssland som resmål. Den utbredda hiv-epidemin som började år 2000 bland unga narkotikamissbrukare i Estland har gett anledning att befara att smittan sprider sig också till oss (16). Den hiv-epidemi som i Finland fick sin början bland användare av intravenösa narkotiska preparat i slutet av 1990-talet verkar ha fått bra under kontroll genom ett effektivt program för utbyte av sprutor och nålar. Samtidigt ökar antalet sexuellt överförda hiv-smittor. Den effektiva antivirala medicineringsen nu för tiden verkar

ha gett folk uppfattningen att hiv-hotet inte längre är någonting att bry sig om.

Utmaningar för framtiden

Hittills har det funnits bara ett vaccin mot sexuellt överförda sjukdomar, nämligen mot hepatit B. Inom den närmaste framtiden kommer till och med två vaccin mot papillomvirus (HPV) att börja marknadsföras (17). Huvudsyftet med dessa vaccin är att förhindra uppkomsten av cervixcancer. Ett av vaccinen verkar också mot HPV-typerna 6/11, som orsakar största delen av de benigna kondylomförändringarna. Också provningarna av ett vaccin mot *herpes simplex*-virus typ 2 är långt hunna, och klamydiavaccinprojektet framskrider. Ett preventivt hiv-vaccin låter ännu vänta på sig. Vaccinationerna är ett enormt framsteg, och deras slutliga betydelse för att förebygga sexuellt överförda sjukdomar ser man inte förrän i en avlägsen framtid. Fram till dess måste vi nöja oss med mera traditionella metoder för att förebygga och behandla dessa infektionssjukdomar.

Det är viktigt att aldrig förbise betydelsen av upplysning, och hälsolära har nu införts som ett särskilt läroämne. Målet med undervisningen är att eleverna skall lära sig grunderna för sexualhälsa, förebyggandet av graviditet och ett ansvarsfullt sexuellt beteende (18). Vi har effektiva diagnostiska metoder till vårt förfogande, som möjliggör testning också utanför traditionella hälso- och sjukvårdsinrättningar. Man skulle lätt kunna sälla för klamydia till exempel inom skolhälsovården eller på garnisonerna. Vem som helst kan också själv göra ett vanligt urinprovstest hemma. Provet kunde postas till laboratoriet, och på det sättet skulle ett mottagningsbesök kunna undvikas på de också annars belastade vårdenheter. I fall av positivt resultat skulle vederbörande besöka läkarmottagningen för behandling.

En väsentlig del av behandlingen av sexuellt överförda smittor är kontaktspårningen, och där finns det rum för förbättring. En symtomfri partner är inte nödvändigtvis villig att låta undersöka sig, och då kan sjukdomen förbli obehandlad. I sådana fall kunde man dra nytta av hemtestning för att öka behandlingsföljksamheten.

MD Eija Hiltunen-Back
HUCS, Hud- och allergisjukhuset
PB 160
00029 HNS
eija.hiltunen-back@hus.fi

Referenser

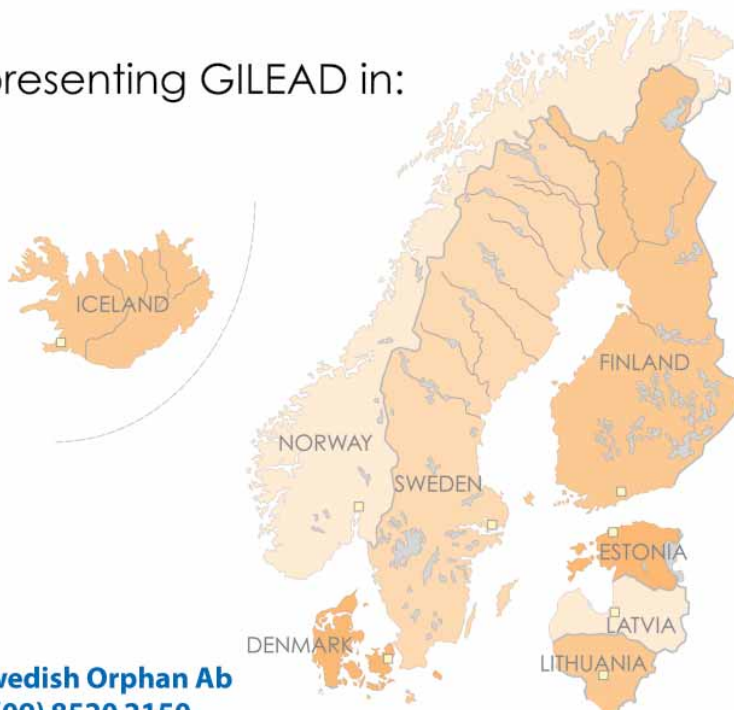
1. Härö AS. Taistelu sukupuolitauteja vastaan. Hansaprint, Salo 1996.
2. Hiltunen-Back E, Vaalasti A, Haikala O, Reunala T. Kupan uusi tuleminen. *Finlands Läkartidning* 1997;52:975-978.
3. Nieuwenhuis RF, Ossewaarde JM, Götz HM, Dees J et al. Resurgence of lymphogranuloma venerum in Western Europe: an outbreak of *Chlamydia trachomatis* serovar L2 proctitis in the Netherlands among men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2004; 39:996-1003.
4. Kropp RY, Wong T. Emergence of lymphogranuloma venerum in Canada. *CMAJ*, June 21, 2005; 172(13).
5. KTL. Registret för smittsamma sjukdomar. www.ktl.fi/tartuntatautiregisteri/2005.
6. Hiltunen-Back E, Haikala O, Kautiainen H, Paavonen J, Reunala T. A nationwide sentinel clinic survey of *Chlamydia trachomatis* infection in Finland. *Sex Transm Dis* 2001; 28:252-258.
7. Paavonen J. Klamydian pitkäaikaishaitat - gynekologin näkökulma. *Finlands Läkartidning* 2004;59:3621-24.
8. Hiltunen-Back E, Haikala O, Kautiainen H, Ruutu P, Paavonen J, Reunala T. Nationwide increase of *Chlamydia trachomatis* infection in Finland. *Sex Transm Dis* 2003; 30:737-741.
9. Gotz H, Linbäck J, Ripa T, Arneborn M, Ramstedt K, Ekdahl K. Is the increase in notification of *Chlamydia trachomatis* in Sweden the result of changes in prevalence, sampling frequency or diagnostic methods. *Scand J Infect Dis* 2002;34:28-34.
10. Fenton KA, Ison CA, Johnson AP et al. Ciprofloxacin resistance in *Neisseria Gonorrhoeae* in England and Wales in 2002. *Lancet* 2003;361:1867-69.
11. Tapsall J. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Clin Infect Dis* 2005; 41:263-268.
12. FiRe. <http://www.ktl.fi/extras/fire>.
13. Center for Disease Control and Prevention. Increases in fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* among men who have sex with men - United States, 2003 and revised recommendations for gonorrhoea treatment, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:335-338.
14. Koskela P, Surcel H-M, Hovi T. Raskaudenaikaisten tartuntatautien seurantatutkimukset. *Kansanterveys* 2005;2-3:13.
15. Skolhälsoenkät. www.stakes.fi/kouluterveys/taulukot/2005.
16. Ruutel K, Uuskula A. HIV epidemic in Estonia in the third decade of the AIDS era. *Scand J Infect Dis* 2006;38(3):181-186.
17. Lehtinen M, Paavonen J. Effectiveness of preventive human papillomavirus vaccination. *Int J STD AIDS* 2003;14:787-792.
18. Perusopetuksen opetussuunnitelman perusteet 2004. Vammala; Utbildningsstyrelsen



SWEDISH ORPHAN
INTERNATIONAL

- The Pioneer Orphan Drug Company

Representing GILEAD in:



Truvada
emtricitabine/tenofovir disoproxil

AmBisome
liposomal amphotericin B

Viread
245 mg
(tenofovir disoproxil)

Hepsera
adefovir dipivoxil 10 mg

Emtriva
200 mg
(emtricitabine)

4/2006

Oy Swedish Orphan Ab
puh. (09) 8520 2150

...quality care for the rare disease patients!

Vad är en septisk infektion?

VILLE VALTONEN

Definitionen på sepsis har förändrats. Positiv blododling och ett högt CRP-värde, vilket tidigare har använts för att diagnostisera svåra infektioner, är inte tillräckligt känsliga tester. Delvis därför har man övergått till att använda SIRS-kriterierna, som återspeglar kraftigt inflammationssvar i samband med en infektion. Enligt den nya definitionen finns det betydligt fler patienter med SIRS-sepsis i Finland, uppskattningsvis cirka 50 000 fall om året, än de cirka 8 500 blododlingspositiva fall av sepsis som nu för tiden konstateras årligen. Oberoende av vilken definition på sepsis man använder, utgör tidigt insatt antimikrobiell läkemedelsbehandling och effektiv stödterapi fortfarande grunden för sepsisbehandling vid sidan av adekvat kirurgisk behandling.

Inledning

Det är svårt att exakt definiera en septisk infektion. Tidigare betydde sepsis, eller blodförgiftning, en svår allmäninfektion som sprids med blodomloppet och som ger ett positivt blododlingsresultat. Speciellt i utländsk medicinsk litteratur avser man nu för tiden med sepsis ett syndrom där ett kraftigt inflammationssvar förekommer i samband med en infektion (SIRS = systemic inflammatory response syndrome). Denna nya definition på SIRS-sepsis publicerades första gången i början av 1990-talet på initiativ av intensivvårdsläkare (1). Den preciseras vid ett konsensusmöte i början av 2000-talet, men huvudprinciperna förblev oförändrade (2). I de nordiska länderna och utanför intensivvårdsläkarnas krets har begreppet SIRS-sepsis slagit igenom långsamt, och många läkare anser fortfarande att enbart en blododlingspositiv infektion med svåra symtom är septisk.

Nu för tiden är blododling dock för okänsligt som enda test i sepsisdiagnostiken. Det finns många orsaker till det. För det första behandlas en betydande del av sjukhuspatienterna och av de patienter som remitteras

till sjukhus från den öppna vården med antimikrobiella läkemedel när blododlingen görs. Det försvårar sepsisdiagnostiken genom att andelen positiva blododlingsresultat minskar. Till exempel får cirka hälften av patienterna på Mejlans sjukhus antimikrobiell behandling antingen profylaktiskt eller mot en misstänkt eller säkerställd infektion. På intensivvårdsavdelningarna ges nästan alla patienter antimikrobiella läkemedel i något skede av vården. För det andra kan mikrober genom förmedling av toxiner ge en allvarlig inflammationsreaktion utan att mikroben någonsin har befunnit sig i blodomloppet. Ett kraftigt inflammationssvar kan också bero på kroppens egen immunologiska inflammationsreaktion mot mikrobiella och andra främmande antigener. Blododlingen är också ett mycket okänsligt test vid svåra men lokala infektioner, till exempel pneumoni.

Av ovannämnda orsaker presenterade främst amerikanska intensivvårdsläkare de nya kriterierna på SIRS-sepsis (Tabell I). Om två eller flera kriterier uppfylls i samband med en infektion, kan man ställa diagnosen sepsis. Hos en patient med feber (över 38 grader) som till exempel har takykardi (mer än 90 slag/minut) uppfylls kriterierna på sepsis i samband med en infektion. Infektionen behöver inte vara mikrobiologiskt verifierad, utan det räcker med en klinisk eller radiologisk misstanke. Sålunda kan många pneumonipatient eller hjärtinsufficienspatient vars tillstånd har försämrats av en respiratorisk infektion uppfylla kriterierna på SIRS-sepsis. Man har uppskattat att SIRS-sepsissyndromet

FÖRFATTAREN

Professor **Ville Valtonen** är överläkare vid HUCS, verksamhetsområdet invärtesmedicin, Kliniken för infektionssjukdomar.

Tabell I.
Kriterier för diagnosen SIRS-SEPSIS

- feber (över 38 eller under 36 grader Celsius)
 - takykardi (mer än 90 slag i minuten)
 - takypné (mer än 20 andetag i minuten eller $\text{PaCO}_2 < 4,3 \text{ kPa}$)
 - antalet leukocyter i blodet överstiger 12 eller understiger 4, eller > 10 procent stavkärniga granulocyter vid differentialräkningen
-

SIRS = systemic inflammatory response syndrome

Två eller flera av dessa kriterier positiva i samband med infektion = sepsis

är fem till sju gånger så vanligt som blododlingspositiv sepsis. Denna siffra beror dock i hög grad på patientmaterialet och på hur stor del av patienterna som får antimikrobiell läkemedelsbehandling när blododlingen tas. Till exempel på en intensivvårdsavdelning, där största delen av patienterna behandlas med antimikrobiella läkemedel, kan det finnas mer än tio gånger så många patienter med SIRS-sepsis som blododlingspositiva sepsispatienter.

Den finländska jourhavande läkaren börjar i allmänhet misstänka sepsis när patientens feber överstiger 38 grader och CRP-värdet i serum är mer än 100 mg/l. CRP-testet är dock problematiskt vid sepsisdiagnostik. För det första kan en patient med fulminant meningokocksepsis i värsta fall avlida inom några timmar efter symptomdebuten, medan CRP-värdet i allmänhet inte stiger förrän efter 12 timmar. Också hos patienter med granulocytopeni och feber är CRP-värdet för okänt för att man ska kunna ställa diagnosen septisk infektion. Behandling med bredspektriga antimikrobiella läkemedel påbörjas nu för tiden hos dessa patienter redan några timmar efter det att febern stigit, och CRP-värdet är i detta skede normalt hos en tredjedel av patienterna (3). Om man inte genast sätter in den antimikrobiella läkemedelsbehandlingen och väntar på att CRP skall stiga eller att blododlingen skall bli positiv, stiger mortaliteten till mer än 20 procent. Om däremot en effektiv antimikrobiell läkemedelsbehandling inleds inom ett par timmar efter feberdebuten hos patienter med granulocytopeni är mortaliteten cirka tre procent (3).

Man påträffar kraftiga inflammationssvar som uppfyller SIRS-kriterierna också hos andra patientgrupper än infektionspatienterna.

Till exempel många patienter med vaskulit, trauma eller alkoholbetingad nekrotiserande pankreatit uppfyller lätt SIRS-kriterierna också när de inte har någon påvisbar infektion. Å andra sidan får dessa patienter lätt sekundära infektioner, varvid man kan ställa diagnosen SIRS-sepsis också hos dem.

I denna artikel dryftas frågan om hur vanlig sepsis är enligt den nya definitionen, samt om de nya sepsiskriterierna förändrar behandlingen eller dess intensitet i första skedet.

Sepsis prevalens och mortalitet

I tabellerna II och III visas antalet blododlingspositiva fall av sepsis och de vanligaste alstrarna i Finland under de senaste åren. Man känner inte till exakt hur många fall av SIRS-sepsis det finns i Finland, men det har uppskattats att antalet är flera gånger större än antalet blododlingspositiva fall. Det förekommer cirka 8 500 fall av blododlingspositiv sepsis om året, och det har uppskattats att motsvarande antal SIRS-sepsis är 50 000. I Finland görs det blododlingar på sammanlagt cirka 100 000 patienter om året, vilket sannolikt återspeglar antalet patienter hos vilka sepsis misstänks. Antalet fall av svår sepsis ("severe sepsis") i Finland har uppskattats till cirka 15 000 om året (4). Som diagnostiskt kriterium för svår sepsis använder man funktionsstörning i minst ett organsystem hos en patient som uppfyller kriterierna för SIRS-sepsis. Till exempel en högtebril och takykardisk sårinfektionspatient som utvecklar oliguri uppfyller definitionen på svår sepsis oberoende av blododlingsresultatet.

Mortaliteten för blododlingspositiva sepsispatienter beror på många faktorer, som hur svår en underliggande sjukdom är, vilken

mikrob som är orsaken och hur effektiv behandlingen är, men den är i medeltal 15-20 procent inom en månad efter en positiv blododling (5). Prognosen för blododlingspositiva sepsispatienter har förbättrats i Finland under de senaste årtiondena (5). Det verkar inte ha någon betydelse för mortaliteten om blododlingen är positiv eller negativ hos patienter som fyller kriterierna för SIRS-sepsis, utan båda formerna är lika dödliga (6).

Grundprinciperna för behandling av sepsis

Grundprinciperna för behandling av sepsis är desamma oavsett om man tillämpar kriterierna för SIRS-sepsis eller det gamla kriteriet positiv blododling. Utgångspunkten för sepsisbehandling är en tidigt insatt effektiv antimikrobiell läkemedelsbehandling. Om man på jourområdet efter det att blododlingen har tagits väljer ett antimikrobiellt läkemedel som *in vitro* har effekt på den förorsakande mikroben, är mortaliteten under en månad cirka 15-20 procent för blododlingspositiva patienter. Men om man väljer ett ineffektivt läkemedel eller inte alls sätter in antimikrobiell behandling är motsvarande mortalitet cirka 60-70 procent (5). Mortaliteten är densamma för blododlingsnegativa patienter beroende på hur intensiv den antimikrobiella behandlingen är och på organskadornas antal och art (6). Det verkar alltså löna sig att sätta in bredspektrig antimikrobiell läkemedelsbehandling också hos patienter med nekrotiserande pankreatit och hos feberpatienter med granulocytopeni, redan innan andra symtom eller fynd på infektion uppkommer (3, 7). Profylaktisk antimikrobiell läkemedelsbehandling hos granulocytopena patienter minskar signifikant antalet episoder med feber eller positiv blododling, men den minskar inte den totala dödligheten jämfört med behandling som sätts in genast när febern stiger (8). Därför har man i Finland inte på bred front gått in för profylaktisk antimikrobiell läkemedelsbehandling hos granulocytopena patienter, eftersom man är rädd för att sådan behandling skulle ge problem med läkemedelsresistens.

Behandling av sepsis är också annat än administration av antimikrobiella läkemedel. Tidigt inledd aggressiv vätskebehandling, stöd med inotropa läkemedel och vid behov korrigering av anemi med erytrocyter har signifikant minskat dödligheten hos patienter med SIRS-sepsis (9). Denna så kallade

Tabell II.
Antal blododlingspositiva septiska infektioner i Finland vissa år

ÅR	ANTAL
1995	5 291
2000	7 067
2004	8 573

Folkhälsoinstitutet 2005

Tabell III.
De vanligaste förorsakarna av blododlingspositiva septiska infektioner i Finland år 2004

MIKROB	ANTAL
Escherichia coli	2 223
Staphylococcus aureus	1 057
Koagulasnegativa stafylokocker	1 030
Pneumokocker	743
Enterokocker	458

Folkhälsoinstitutet 2005

tidiga aggressiva målinriktade behandling är kostnadseffektiv. Man behövde behandla bara sex patienter för att rädda ett liv. Det är också viktigt att komma ihåg betydelsen av adekvat kirurgisk behandling insatt vid rätt tid vid behandlingen av sepsispatienter.

Att förebygga sepsis

Man kan minska antalet septiska infektioner på många sätt. De viktigaste metoderna är vaccinationer, antimikrobiell läkemedelsprofylax vid operationer, ändamålsenlig sjukhushygien och i tid insatt antimikrobiell

läkemedelsbehandling också vid lindriga infektioner som obehandlade progredierar och utvecklas till allvarliga infektioner.

Av de vaccinationer som är aktuella i dag är influensa- och pneumokockvaccinationerna de viktigaste för att förebygga septiska infektioner. Vaccination mot influensa verkar minska den totala dödligheten hos gamla människor med mer än 40 procent under året efter vaccinationen, i första hand genom lägre dödlighet i pneumoni och kardiovaskulära sjukdomar (10). Det nya konjugatvaccinet mot pneumokocker har klart minskat antalet invasiva pneumokockinfektioner, och överraskande nog har det också minskat förekomsten av penicillinresistenta pneumokocker (11).

Antimikrobiell läkemedelsprofylax i samband med vissa operationer har signifikant minskat infektionsrisken liksom även operationsmortaliteten. Utan sådan profylax skulle modern kirurgi inte vara möjlig (12). Profylax med antimikrobiella läkemedel är bara en metod att minska antalet sjukhusinfektioner. Adekvat sjukhushygien har synnerligen märkbart minskat risken för sjukhusinfektioner och också för septiska infektioner.

Statiner kan vara en ny lösning för att minska antalet septiska infektioner. I en stor kanadensisk undersökning förekom det 19 procent färre septiska infektioner hos dem som fick statiner än hos kontrollpersonerna; statinerna verkade även förbättra patientens prognos speciellt vid blododlingspositiva infektioner (13). Statinernas gynnsamma effekt vid prevention och behandling av septiska infektioner var inte beroende av kolesterolnivån, utan mekanismen är troligen deras antiinflammatoriska verkan.

Prof. Ville Valtonen
HUCS Invärtesmedicin
Kliniken för infektionssjukdomar
PB 348
00029 HNS
ville.valtonen@hus.fi

Referenser

1. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864–874.
2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al.: International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250–56.
3. Riikonen P: Fever and neutropenia in children with cancer. Doktorsavhandling, Helsingfors universitet 1993.
4. Ruokonen E och Pettilä V: Kuinka pitää sepsisotilas hengissä? *Duodecim* 2005; 121:127–128.
5. Kuikka A: Factors associated with the outcome of bacteremia during twenty years (1976–1996). Doktorsavhandling, Helsingfors universitet 1999.
6. Rangel-Fausto MS, Pittet D, Costigan M, et al.: The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA* 1995; 273:117–123.
7. Sainio V, Kempainen E, Puolakkainen P, et al.: Early antibiotic treatment in acute necrotising pancreatitis. *Lancet* 1995;346:663–666.
8. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al.: Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *NEJM* 2005; 353:977–987.
9. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al.: Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *NEJM* 2001; 345:1368–77.
10. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, Rudin M, Di Pietrantonj C, Demicheli V: Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet* 2005; 366:1165–74.
11. Musher DM: Pneumococcal vaccine – direct and indirect (“herd”) effects. *NEJM* 2006;354:1522–4.
12. Talbot TR ja Kaiser AB: Postoperative infections and antimicrobial prophylaxis. I boken: Principles and practice of infectious diseases (red. GL Mandell, JE Bennett, R Dolin). 6 upplagan, ss. 3533–47, 2005 Elsevier, Philadelphia, USA.
13. Hackam DG, Mamdani M, Li P, Redelmeier DA: Statins and sepsis in patients with cardiovascular disease: a population-based cohort analysis. *Lancet* 2006;367:413–418.

Miljömykobakterier som patogener vid lung- och hudinfektioner

HANNELE KOTILAINEN OCH ASKO JÄRVINEN

Så kallade miljömykobakterier som liknar tuberkulosbakterien förekommer utbredd också i Finland. Största delen av dem kan inte ge upphov till sjukdom hos människa, men speciellt i och med hiv-infektion har deras betydelse som patogener blivit mer framträdande. På senare tid har miljömykobakteriernas betydelse som patogener ökat också bland andra patientgrupper och hos tidigare friska människor. Miljömykobakterierna utgör i själva verket hälften av de mykobakterier som årligen isoleras i Finland. Oftast orsakar de en kronisk lunginfektion, men också hud- och lymfkörtelinfektioner förekommer. I vår utredning konstaterades att det i Finland förekommer fler infektioner till följd av miljömykobakterier också hos normalfriska personer än man hittills har antagit. I denna översikt presenteras sjukdomar som miljömykobakterier ger upphov till samt behandlingen av dem.

Inledning

Man känner till mer än 100 arter av mykobakterier, av vilka en del är patogena, en del opportunistiska och en del helt apatogena. Det finns mer än 50 arter av mykobakterier som orsakar sjukdom hos människa; de mest kända av dem är *M. tuberculosis*-komplexet, som omfattar *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* och dessutom *M. leprae*. I vår omgivning förekommer rikligt med andra mykobakterier som kallas atypiska mykobakterier, miljömykobakterier eller icke-tuberkulösa mykobakterier (NTM). Man vet att bara en liten del av dem ger upphov till sjukdomar hos människa. Den mest kända av dessa är *M. ulcerans*. Den hudinfektion som den ger

upphov till (Buruli's ulceration) är världens tredje vanligaste mykobakteriesjukdom. Den förekommer i Australien och vidsträckt i Afrikas tropiska regnskogar. Mykobakteriernas betydelse ökade speciellt på 1980-talet då man upptäckte *M. avium-intracellulare* (MAC), som ger lung- och allmäninfektioner hos hiv-patienter. Det har ansetts att övriga arter av miljömykobakterier orsakar sjukdom närmast hos patienter med nedsatt motståndskraft (1). Under de senaste årtiondena har det dock rapporterats allt fler sjukdomar orsakade av dem också hos tidigare friska personer (2).

Miljömykobakteriernas egenskaper och förekomst

Tidigare indelades de atypiska mykobakterierna enligt pigmentering och tillväxthastighet i fyra klasser (den s.k. Runyon-klassificeringen), men nu för tiden föredrar man en klassificering som baserar sig på klinisk manifestation och tillväxthastighet. De långsamt växande arterna kommer fram i petriskålarna först efter mer än sju dygn.

Till sin uppbyggnad är mykobakterierna icke-sporbildande stavar, som föredrar ett aerobt och surt odlingssubstrat och färgas grampositivt. Gemensamt för mykobakterierna är att de är syrafasta på grund av

FÖRFATTARNA

ML **Hannele Kotilainen** är specialist i invärtesmedicin och infektionssjukdomar vid Helsingfors stad, Hälsovårdscentralen, Akutsjukhuset, Epidemiologiska enheten och verkar dessutom som forskare vid HNS/HUCS invärtesmedicin, Kliniken för infektionssjukdomar.

Docent **Asko Järvinen** är avdelningsöverläkare vid HUCS, Kliniken för infektionssjukdomar.

fetthalten i bakterieväggen. Därför är både tuberkulosbakterien och miljömykobakterierna syrafasta stavar vid bakteriefärgningen och kan inte skiljas åt. De långkedjade lipiderna (mykolsyrorna) i väggen gör bakterieväggen vaxlik samt motståndskraftig mot syror och alkohol, och de skyddar också mot fagocytos. Bakterieväggen omges av en tunn peptidoglykancellvägg (3). Bakterieväggens fetthalt gör också att speciellt den långsamt växande bakterien *M. avium-intracellulare* är hydrofob och kan fästa sig vid väggarna på vattenledningar och på kateterytor, där den bildar en biofilm (4).

Man har antagit att försurningen av jordmånen och ökningen av atmosfärens koldioxidhalt har bidragit till att miljömykobakterierna, som trivs i en sur miljö, har blivit vanligare. De förekommer allmänt också i den finländska miljön, vilket visas av att speciellt *M. avium* hittas i vartannat prov på vattenledningsvatten. I stadsförhållanden kan det hända att vattenledningsvattnet är en betydande källa till mykobakterier, eftersom de tål klorbehandling och vattenverkens reningsprocesser (5). Man har också undersökt om atypiska mykobakterier kan ge upphov till yrkesmässig exponering vid rivning av mögelskadade konstruktioner, och det har konstaterats att de kan utlösa produktion av inflammatoriska mediatorer i sådana situationer (6).

Det antas att miljömykobakterier smittar från omgivningen med vattendroppsaerosoler och med damm från marken till luftvägarna och lungorna, via matsmältningskanalen eller subkutant genom penetrerande sticksår och olycksfall, men man har inte kunnat påvisa klara smittkedjor. Också sjukhusinfektioner som spritts via vattenledningsvatten har beskrivits. Smitta från människa till människa har inte påvisats (7).

Sjukdomar som orsakas av miljömykobakterier

Atypisk mykobakterios är en sällsynt sjukdom, i Finland är dess incidens ca 9,5 fall per 100 000 invånare. I Nordamerika och Europa varierar incidensen för atypisk mykobakterios med lungsymtom mellan 1,5 och 2,1 / 100 000 icke-hiv-smittade invånare. I Finland har man årligen konstaterat 412–488 sjukdomsfall till följd av atypiska mykobakterier i hela landet, och deras andel av alla mykobakteriefall är litet mer än hälften (8). Sjukdomsfallen verkar vara koncentrerade till södra Finland

och kusttrakterna. I Helsingfors och Nylands sjukvårdsdistrikt har årligen rapporterats 103–144 fall under åren 2000–2005.

Oftast ger miljömykobakterierna en symptomgivande sjukdom hos patienter med nedsatt motståndskraft. Hos hiv-patienter har opportunistiska infektioner på grund av atypiska mykobakterier och speciellt *M. avium*-komplexet (MAC) varit allmänna. De har samband med en framskriden hiv-infektion, där andelen CD₄-positiva lymfocyter har sjunkit under $0,200 \times 10^9/l$. Därför såg man i USA i början av 1990-talet en ökad prevalens av infektioner orsakade av atypiska mykobakterier i och med att hiv-patienternas sjukdom framskred och att de diagnostiska metoderna förbättrades (9, 10). Nu för tiden kan man fördröja hiv-sjukdomens framskridande eller helt få den att stanna upp med effektiva kombinationer av antivirala läkemedel (HAART), vilket gjort att förekomsten av mykobakterieinfektioner hos hiv-patienter har minskat. Tidigare ledde en mykobakterieinfektion hos en hiv-patient i praktiken alltid till döden, men i och med den specifika läkemedelsbehandlingen av hiv har också prognosen vid mykobakterieinfektioner förbättrats dramatiskt.

Hos patienter med normal immunitet kan de atypiska mykobakterierna orsaka infektioner närmast i lungorna, lymfkörtlarna eller huden (Tabell I) (11). På basis av laboratoriefynd har man bekräftat att dessa infektioner har ökat den senaste tiden hos normalfriska personer och sådana som har nedsatt motståndskraft av andra orsaker än hiv (9). I Australien har enbart MAC-infektioner årligen konstaterats hos 2,1/100 000 andra än hiv-patienter (12).

Atypisk mykobakterieinfektion i lungorna

Den vanligaste förorsakaren av atypiska mykobakterieinfektioner i lungorna är MAC, men också *M. abscessus* har runt om i världen konstaterats ge upphov till lunginfektioner. Andra miljömykobakterier kännetecknas av en specifik geografisk utbredning på de olika kontinenterna. I olika världsdelar har lunginfektioner orsakats av *M. kansasii*, *M. malmoense* och *M. xenopi* (13). Atypisk mykobakterios i lungorna har först och främst kopplats samman med tidigare lungförändringar som kronisk obstruktiv lungsjukdom i samband med rökning, tidigare lungtuberkulos, bronkiektasier, silikonexponering och pneumokonioser, men också med

Klinisk sjukdom	Etiologi	Förekomst	Morfologiska drag
Lunginfektion	M. avium-komplexet M. kansasii	världsomfattande USA, kolgruvsområden Europa	långsamt växande långsamt växande
	M. abscessus M. xenopi M. malmoense	världsomfattande Europa, Kanada Storbritannien, Nordeuropa	snabbt växande långsamt växande långsamt växande
Lymfadenit	MAC M. scrofulaceum M. malmoense	världsomfattande världsomfattande Storbritannien, Skandinavien	
Hudinfektioner	M. marinum	världsomfattande	långsamt växande
	M. fortuitum M. chelonae M. abscessus	världsomfattande världsomfattande världsomfattande	snabbt växande
	M. ulcerans	Australien, tropikerna, Afrika, Asien	långsamt växande
Disseminerande sjukdom	MAC M. kansasii M. chelonae M. haemophilium	världsomfattande världsomfattande världsomfattande USA, Australien	

Tabell I. Kända kliniska infektioner förorsakade av miljömykobakterier hos andra än hiv-patienter.

kronisk aspirationspneumoni och gastrektomi (14). I slutet av 1980-talet uppmärksammade man också den stora andelen tidigare friska (25 procent) patienter med lunginfektioner orsakade av MAC eller *M. abscessus*, utan att det hos dem skulle ha konstaterats predisponerande faktorer som rökning. Största delen av dessa patienter har varit äldre kvinnor, och i en undersökning hade flera av dem kronisk sinuit (2, 15).

Symtomen vid lunginfektion orsakad av atypiska mykobakterier är i början obetydliga, speciellt hos tidigare friska. En utdragen hosta som räcker flera veckor och slemmiga upphostningar är de vanligaste symtomen, medan feber förekommer i varierande grad (2). Avmagring, hemoptys, andtäppa och

nattliga svettningar förekommer främst vid lunginfektioner orsakade av MAC och *M. malmoense*. De radiologiska förändringarna varierar mellan tunnväggiga kaverner i de apikala segmenten till diffusa noduli i båda lungorna. Pleuravätska förekommer sällan.

Hos äldre icke-rökande kvinnor förekommer lungförändringarna ofta som mindre än 5 mm stora noduli i lungornas mellersta och nedre delar och som bronkiektasier. Fenomenet har kallats Lady Windermere-syndromet (16). Däremot ger *M. gordonae* bara små förändringar i det redan skadade lungparenkymet vid kroniska lungsjukdomar, varvid fyndet i allmänhet tolkas som kolonisering. Det fyller inte heller de kriterier som används för behandling. Hos KOL-patienter med lung-

infektioner orsakade av miljömykobakterier har man dock beskrivit en ökad dödlighet inom 1-2 år efter fyndet (17).

Atypiska mykobakterieinfektioner i lungorna utvecklas på ett varierande sätt, men hos de flesta patienterna framskrider sjukdomen långsamt. Bronkiektasiförändringarna i lungorna kan dock progrediera under loppet av år också hos symptomfria patienter, och hos en del patienter framskrider sjukdomen snabbt till döden inom några år trots läkemedelsbehandling (18, 19). Det finns således ingen klar bild av indikationerna för behandling och nyttan av behandlingen, trots att behandlingskriterier har publicerats (13, 20).

Lymfadenit förorsakad av atypiska mykobakterier

Lymfadenit på grund av atypiska mykobakterier förekommer oftast hos tidigare friska ett- till femåriga barn (i "vattenpölsåldern"). Den vanligaste orsaken hos barn i USA är *M. avium*-komplexet (60-80 procent), de näst vanligaste är *M. scrofulaceum* och *M. malmoense* speciellt i Skandinavien; *M. tuberculosis* är orsaken i bara 10 procent av fallen. Däremot är orsaken hos vuxna i över 90 procent av fallen *M. tuberculosis*. Sjukdomen yttrar sig i typiska fall som ensidiga smärtfria lymfkörtelförstorningar på halsen, ofta med en tendens till fistelbildning speciellt efter biopsier. Den bästa behandlingen är att kirurgiskt avlägsna de afficerade lymfkörtlarna. Diagnosen baserar sig på ett positivt odlingsresultat på avlägsnade lymfkörtlar, som ses i cirka 50 procent av fallen, eller på histologiskt konstaterad granulombildning (13, 21).

Hudinfektioner

De mest kända av de snabbt växande arterna är *M. abscessus*, *M. chelonae* och *M. fortuitum*, som förutom pneumonier orsakar mer än 90 procent av hudinfektionerna. Dessutom ger de postoperativa sårinfektioner som osteomyeliter i sternum, kateterinfektioner, endokarditer och sjukhusinfektioner. Vid sjukhusinfektionerna omfattar den typiska sjukdomsbilden feber, lunginfiltrat och en granulomatös hepatit. *M. fortuitum* ger hudinfektioner hos i allmänhet friska personer i samband med motorcykelolycksfall, öppna frakturer och stickskador eller i samband med naturkatastrofer som tsunamin. Hos patienter

med försvagad motståndskraft och organtransplantationspatienter kan *M. chelonae* eller *M. abscessus* disseminera och orsaka sepsis samt talrika subkutana abscesser främst i nedre extremiteterna (21).

Den långsamt växande *M. marinum*, som är globalt utbredd, orsakar kroniska ulcererande hudinfektioner. Smittan överförs i cirka hälften av fallen från akvarier och i övriga fall av havsbad, hantering av tropiska fiskar eller genom stick av sjöborrar (22). I Finland konstateras 1-3 fall av dessa infektioner årligen. Hudinfektionen uppkommer 2-3 veckor efter exponeringen som ytliga blåroda hudknölar, som kan utvecklas till kroniska granulomatösa tuberkulosliknande hudinfektioner och kallas simbassängsgranulom. Då sjukdomen framskrider öppnar sig de subkutana knölna på hudens yta och bildar öppna ulcerationer och tendiniter.

Buruls ulceration har beskrivits i mer än 30 länder i tropiska och subtropiska skogar vid kusten i Västafrika, Amerika, Australien och Asien. Vanligen insjuknar barn och unga vuxna. En och annan turist kan också exponeras för denna infektion. Man antar att *M. ulcerans* smittar som följd av ett sticksår och ger upphov till ett nekrotiserande sår i nedre extremiteterna. I infektionens första skede konstateras en hudknöl och svullnad i benen, som progredierar till en djup granulomatös inflammation och ulcerationer, som ovanligt nog är smärtfria; patienten är också feberfri. Det toxin som bakterien utsöndrar, mykolakton, ger i främsta hand upphov till nekrosbildningen, men dess verkningar är också immunsuppressiva och leder till att det T-cellsmedierade immunsvaret försvagas. Än så länge är den bästa behandlingen kirurgisk (23).

Försvarsmekanismer vid miljömykobakterieinfektioner

Sviktande cellmedierade försvarsmekanismer spelar en viktig roll vid uppkomsten av mykobakterieinfektioner, vilket illustreras av att man påträffar atypiska mykobakterieinfektioner hos hiv-patienter speciellt när antalet CD₄-positiva lymfocyter har sjunkit klart under $0,100 \times 10^9/l$ (24). Mykobakterierna är intracellulära patogener och kan hålla sig vid liv också inne i makrofager. Deras sjukdomsalstringsförmåga grundar sig dessutom på förmågan att undvika cytolys och upprätthålla replikationsförmågan inne i makrofagen,

Tabell II. American Thoracic Societys (ATS) kriterier för diagnostisering av lunginfektion orsakad av miljömykobakterier (13). Utöver de kliniska och radiologiska fynden fordras ett bakteriologiskt fynd enligt följande kriterier:

- a) tre positiva odlingsfynd av mykobakterier från sputum eller bronkoalveolär sköljvätska (BAL) under 12 månader eller alternativt två positiva odlingar och en gång ett positivt färgningsfynd.
- b) positiv mykobakterieodling, om man bara har tillgång till ett BAL-prov.
- c) atypiska mykobakterier i transbronkial- eller lungbiopsi. Histologiskt granulomatös inflammation i lungbiopsi eller positiv bakteriefärgning och dessutom tillväxt av atypiska mykobakterier i sputum eller BAL-vätska.

också om patogenesen fortfarande är dåligt känd. Man vet att åtminstone komplement, opsonisering och komplementreceptorer är viktiga faktorer för att mykobakterien skall komma in i cellen (25).

Den mykobakterieinfekterade makrofagen aktiveras till att producera cytokiner och stimulerar också cytokinproduktionen hos CD4-positiva lymfocyter och NK-celler (natural killer). På så sätt styr den uppkomsten av cellmedierad immunitet. Neutrofilernas roll vid försvaret mot mykobakterieinfektioner är oklar. Den infekterade makrofagen och de stimulerade lymfocyterna utsöndrar cytokiner, av vilka den viktigaste tycks vara tumornekrosfaktor alfa (TNF- α), men också interleukinerna (IL) 2, 6, 10 och 12 liksom prostaglandinerna deltar (9). Det är huvudsakligen IL-12 som stimulerar T-lymfocyternas och NK-cellernas cytokinproduktion. I litteraturen beskrivs en familj där det förkom disseminerade MAC-infektioner i förening med en bristfällig förmåga hos monocytorna att producera IL-12 (9). Det visade sig att interferon- γ vid sidan av antimykobakteriell läkemedelsbehandling var en verkningsfull behandling för dem. Hos barn har man konstaterat att MAC-infektioner har samband med mutationer i interferon- γ -receptorn (26). Det har bara i ringa mån klarlagts vilken andel övriga avvikelser i kroppens immunsystem har för uppkomsten av atypiska mykobakterieinfektioner, även om de ovan beskrivna fallen antyder att störningar i immunförsvaret kan vara en allmän bakgrundsfaktor till dessa infektioner.

BCG-vaccinering har konstaterats skydda mot infektioner orsakade av *M. tuberculosis*,

M. leprae och *M. ulcerans*. I Sverige ökade antalet lymfadeniter på grund av atypiska mykobakterier sedan man hade slutat BCG-vaccinera, vilket tolkades som att vaccinet skyddar också mot *M. avium*. I utvecklingsländerna har det konstaterats att BCG-vaccination skyddar aids-patienter mot MAC-infektioner, trots att exponeringen för MAC-infektion enligt hudtest inte är vanligare än i de industrialiserade länderna (27).

Diagnos och behandling av atypiska mykobakterieinfektioner

Miljömykobakteriediagnostiken baserar sig på positivt färgnings- och/eller odlingsfynd på sputum eller vävnadsprov samt påvisande av nukleinsyra. Diagnostiken av atypiska mykobakterieinfektioner försvåras av att bakteriefärgningen ofta blir negativ, att bakterierna förökar sig långsamt i laboratorium och att de förekommer allmänt i omgivningen. Ett negativt färgningsresultat utesluter inte sjukdom. Ett positivt odlingsresultat betyder inte nödvändigtvis att patientens symtom beror på en mykobakterieinfektion, utan det kan vara frågan om kolonisering. American Thoracic Society (ATS) har uppställt kriterier för diagnostisering av mykobakterieinfektioner i lungorna och också kommit med behandlingsrekommendationer (Tabell II) (13). Dessa diagnostiska kriterier tycks lämpa sig bäst för konstaterande av MAC-, *M. abscessus*- och *M. kansasii*-infektioner, medan det ännu finns bristfällig kunskap om hur man diagnostiserar infektioner orsakade av övriga atypiska mykobakterier.

Klarast kan man se de lungförändringar som miljömykobakterierna förorsakar när normalfriska, icke-rökande personer insjuknar. I lungvävnad som är skadad av en kronisk lungsjukdom döljs förändringarna, och det är svårt att utgående från lungbilden fastställa om det är frågan om kolonisation eller verklig sjukdom. Samtidigt kan patientens underliggande sjukdom dölja den kliniska symtombilden och försvåra diagnosen, som hos benmärgs- eller organtransplanterade patienter (28).

Miljömykobakteriesjukdomar blir ofta kroniska, speciellt när det gäller lung- och hudinfektioner. Innan behandling inleds, borde man kunna bedöma om det enbart är frågan om kolonisation, om inflammation initierad av mykobakterier eller om verklig sjukdom. Behandling med antimikrobiella läkemedel försvåras av oenhetliga resistensbestämningsresultat *in vitro* och oenhetligt svar på läkemedelsbehandling. Inte ens med en kombination av flera antimikrobiella läkemedel får man alltid behandlingssvar, varför man i svåra fall någon gång har administrerat gammainterferon vid sidan av konventionell läkemedelsbehandling. Också efter en lyckad läkemedelsbehandling har mykobakterieinfektioner i lungorna en tendens att recidivera. Vid kavernösa mykobakterieinfektioner i lungorna har kirurgi rekommenderats vid sidan av behandlingen med läkemedel, vilket dock måste anpassas rätt tidsmässigt (20). Man kan ändå inte operativt eradikera sjukdomen, eftersom mykobakterieinfektionen oftast har spridit sig till också andra delar av lungorna.

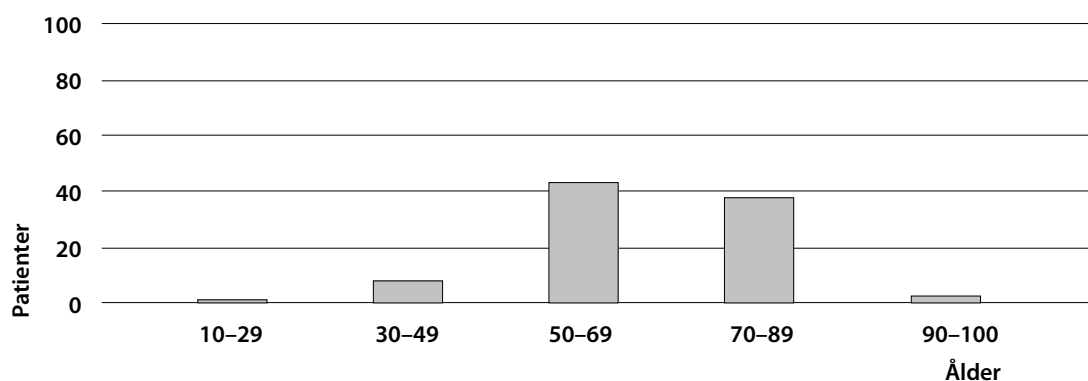
Det finns mest erfarenhet av behandling av disseminerad sjukdom hos hiv-patienter, där man ansett att det behövs livslång behandling. I takt med utvecklingen av specifik hiv-behandling ser det ut som om man åtminstone för en del patienter kunde sätta ut sekundärprofylaxen när mängden CD₄-positiva lymfocyter har stigit över 0,100 x 10⁹/l (29). ATS rekommenderar en kombination av tre antimikrobiella läkemedel mot utbredda MAC-infektioner i lungorna, i första hand makrolid, rifampicin och etambutol. Dessutom rekommenderas streptomycin intramuskulärt i åtta veckor. Behandlingen bör fortsätta länge, åtminstone tills alla odlingarna har varit negativa i 10-12 månader. Det finns ingen klar evidens för vilken läkemedelskombination som är den rätta. Jämförelser mellan behandlingarna försvåras också av att de olika mykobakterierna har en något olikartad känslighet för läkemedel och av att patienterna har

lungförändringar av olika svårighetsgrad. Man får en bra bild av problemen när man bekantar sig med en färsk undersökning, där det konstaterades att en kombinationsbehandling med isoniazid, etambutol och rifampicin minskade antalet relapser av mykobakterieinfektion i lungorna hos icke-hiv-patienter. Med denna behandling såg man dock en större dödlighet än vid kombinationsbehandling med enbart etambutol och rifampicin (19). Mot extrapulmonära infektioner med snabbt växande atypiska mykobakterier rekommenderas en kombination av intravenöst amikacin och cefoxitin i två veckor, och efter det oral medicinerings med makrolid, fluorokinolon eller tetracyklin enligt resistensbestämning i 4-6 månader (13). Det finns alltså ingen klar bild av hurdana mykobakterieinfektioner man borde behandla hos personer med normal immunitet och med vilka läkemedel, inte heller av hur behandlingen påverkar prognosen för patienten.

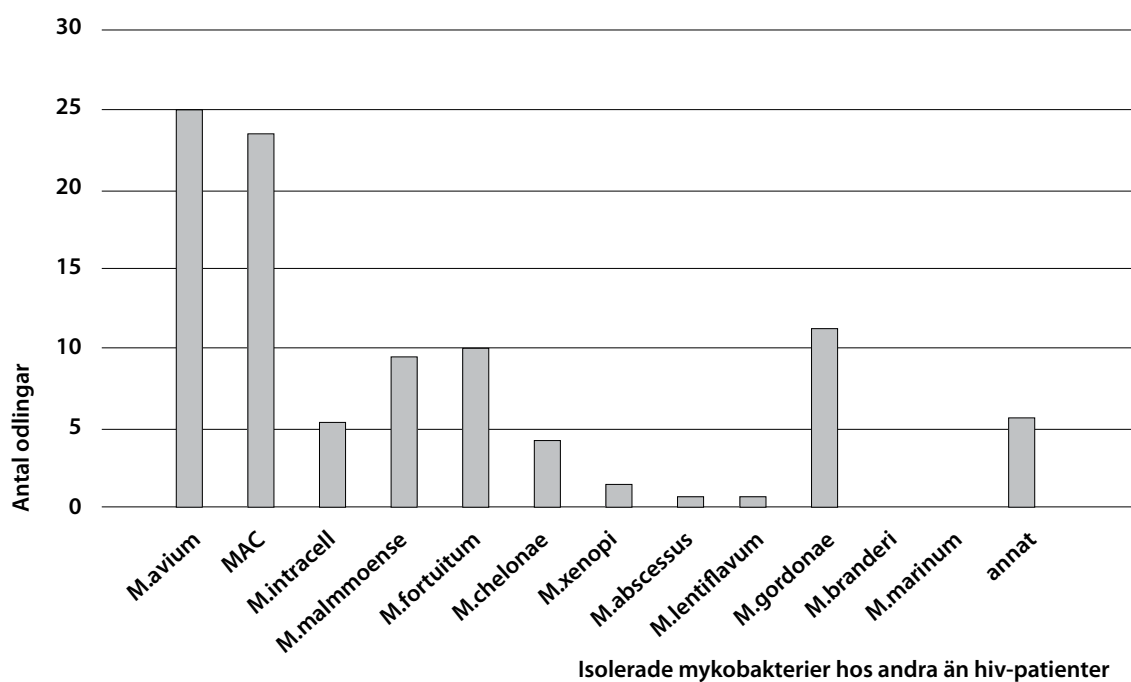
Miljömykobakterierna i Finland

Vi har inlett en undersökning för att klargöra betydelsen av miljömykobakterier och infektioner de ger upphov till i Finland (H. Kotilainen, V. Valtonen, P. Tukiainen, J. Eskola, A. Järvinen).

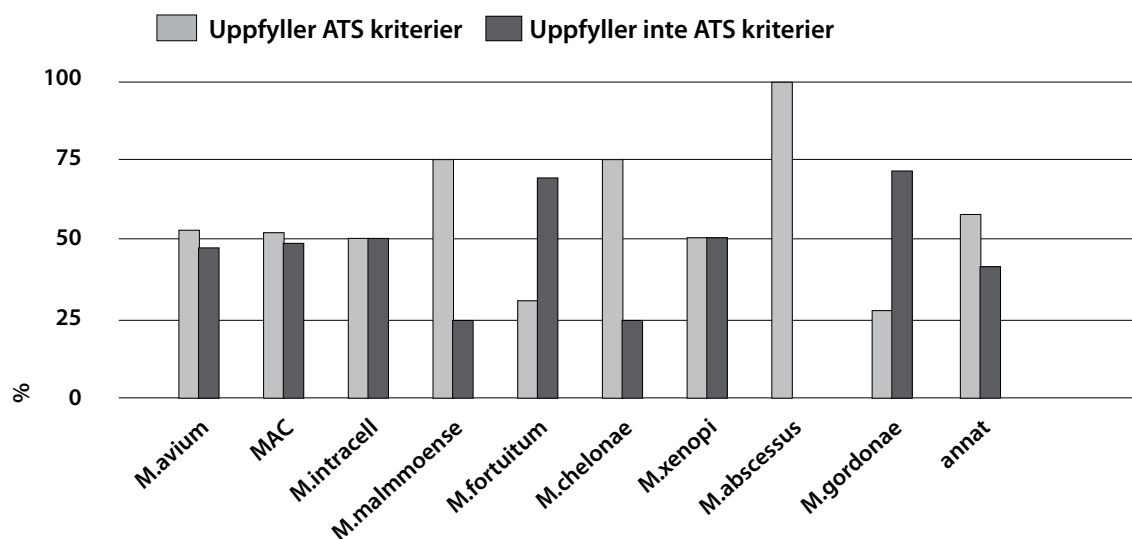
Vi kartlade sjukdomsbilden och prognosen hos patienter inom Helsingfors och Nylands område, hos vilka man under åren 1990-1998 hade isolerat minst en miljömykobakterie i odlingsprov. Patienter med hiv uteslöts dock ur analysen. Mykobakteriefynd konstaterades hos sammanlagt 90 patienter, lika ofta hos kvinnor som hos män (Figur 1). Fynden koncentrerades till de äldre åldersklasserna, men bland dem fanns också en betydande mängd patienter i arbetsför ålder (Figur 1). De vanligaste förorsakarna av lunginfektioner var *M. avium*, *M. avium-intracellulare*, *M. malmoense*, *M. fortuitum*, *M. gordonae* och *M. chelonae* (Figur 2). Av dessa patienter uppfyllde cirka hälften ATS:s behandlingskriterier. Det var signifikant att en tredjedel av patienterna var icke-rökare och att en betydande del av dem varken hade underliggande sjukdomar eller tidigare sjukdomar i lungparenkymet. Sjukdomsbilden hos patienter som var normalfriska verkade inte skilja sig från bilden för patienter med faktorer som man tidigare känt till som predisponerande för mykobakterieinfektioner, som lungsjukdomar. Hos organtransplanterade patienter innebar



Figur 1.
Åldersfördelning för patienter med odlingsverifierade fynd av miljömykobakterier inom Helsingfors och Nylands område åren 1990–1998.



Figur 2.
Fynd vid mykobakterieodling hos andra än hiv-patienter inom Helsingfors och Nylands område 1990–1998.



Figur 3.
Hur American Thoracic Societys (ATS) diagnos- och behandlingskriterier har uppfyllts för mykobakterier isolerade inom Helsingfors och Nylands område åren 1990–1998 (13).

mykobakterieinfektion i allmänhet en disseminerad infektion som ledde till döden.

Av patienterna uppfyllde 47 procent inte ATS:s behandlingskriterier. Av dessa patienter hade en fjärdedel en tidigare malignitet och hos de patienter som dog kunde mykobakterieinfektionen ses som en bidragande faktor. Hos dem verkade infektionen leda till nedsatt lungfunktion och allmäntillstånd. Enligt denna preliminära utredning verkar mykobakterierna i omgivningen vara en betydande sjukdomsalstrare också hos oss och också hos normalfriska.

Vi tackar Föreningen för tuberkulosens bekämpande i Finland, FILHA r.f. för stödet till undersökningen.

ML Hannele Kotilainen
Helsingfors stad
Hälsövärdscentralen
Akutsjukhuset
Epidemiologiska enheten
HUCS Invärtesmedicin
Kliniken för infektionssjukdomar
PB 348
00029 HNS
hannele.kotilainen@hel.fi

Docent Asko Järvinen
HUCS Invärtesmedicin
Kliniken för infektionssjukdomar
PB 348
00029 HNS
asko.jarvinen@hus.fi

Referenser

1. Viljanen M. Mykobakteerit ja nokardiat. I boken: Tiilikainen A S., Vaara M, Vaheri A.(red.) Lääketieteellinen mikrobiologia, 8 förnyade upplagan. Kustannus Oy Duodecim. Helsingfors 1998, 438-447.
2. Prince DS, Peterson DD, Steigner RM, Gottlieb JE, Scott R, Israel HL, Figueroa WG, Fish JE. Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. *New Engl. J. Med.* 1989;321:863-868.
3. Torkko P. Doktorsavhandling: Fatty Acid Based Identification and Characterisation of Slowly Growing Environmental Mycobacteria. National Public Health Institute Department of Environmental Health. Kuopio 2002. Kuopio University Printing Office 2002.
4. Falkinham III PhD J. The changing pattern of nontuberculous mycobacterial disease. *Can J Infect* 2003; 14: 281- 285.
5. Iivanainen E, Torkko P, Martikainen P. Ympäristö atyyppisten mykobakteerien tartuntalähteenä. *Finlands Läkartidning*, 1994;27:2647-2651.
6. Katila M-L. Mykobakteerit työperäisenä altisteena homevauriorakenteiden purkutyössä. Arbetarskyddsfonden 1999; Folkhälsoinstitutet, arbetsgruppen för miljöhälsa.
7. Falkinham III JO. Nontuberculous mycobacteria in the environment. *Clinics in Chest Medicine* 2002;23:529-551.
8. Folkhälsoinstitutet, registret för smittsamma sjukdomar 2005.
9. Griffith DE. Nontuberculosis Mycobacteria. I boken: Armstrong D, Cohen J. Infectious Diseases. Foulsham R, Whitehouse A eds., Harcourt Publishers Ltd, London 1999, kapitel 31.1 - 31.8.
10. Murray, Nadel, Mason, Boushey. Nontuberculous mycobacterial diseases. I boken: Textbook of Respiratory Medicine. Murray J, Nadel J, Mason R, Homer A eds., third edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia 2000, 1090-1097
11. Katila M-L. Atyyppisten mykobakteerien yleistyminen. *Duodecim* 1993;107:562
12. O'Brien DP, Currie BJ, Krause V. Nontuberculous mycobacterial disease in northern Australia. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31:958-967.
13. Wallace R J, Classroth J, Griffith DE, Olivier K, Cook J, Gordin F. American Thoracic Society (ATS). Diagnosis and Treatment of disease caused by Nontuberculous Mycobacteria. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997;156:S1-S25.
14. Havlir DV, Ellner J J. *Mycobacterium avium* complex. Infectious diseases and their etiologic agents. I boken: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds., 5th Edition, Churchill Livingstone, Philadelphia 2000, 2616- 2625.
15. Kubo K, Yamazaki Y, Hachiya T. *Mycobacterium avium* intracellulare Pulmonary Infection in Patients without known predisposing Lung Disease. *Lung* 1998; 176:381-391.
16. Reich JM, Johnson RE. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular of middle lobe pattern. *The Lady Windermere syndrome*. *Chest* 1992;101:1605-1609.
17. Henry M, Inamdar L, O'Riordan D, Schweiger M, Watson J. Nontuberculous mycobacteria in non-hiv patients: epidemiology, treatment and response. *Eur Respir J* 2004;23:741- 746
18. Skogberg K, Ruutu P, Tukiainen P, Valtonen V. Nontuberculous Mycobacterial Infection in hiv-negative Patients Receiving Immunosuppressive Therapy. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1995;14:755-763.
19. Campell IC, Drobniewski F, Novelli V, Ormerod P, Pozniak A. British Thoracic Society (BTS), Joint tuberculosis Committee guidelines 1999. Management of opportunist mycobacterial infections. Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of British Thoracic Society. *Thorax* 2000; 55:210-218.
20. Uibu T, Kellomäki L, Järvenpää R, Vuento R, Lumio J. Eituberkuloottinen mykobakteeritauti- vaikea diagnoosi ja hankala hoito. *Duodecim* 2005;121:1176-83.
21. Brown BA, Wallace R Jr. Infections caused by nontuberculous Mycobacteria. I boken: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious diseases. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds., 5th Edition, Churchill Livingstone, Philadelphia 2005, 2909-2915.
22. Lewis F, Marsh B, von Reyn F, Fish Tank Exposure and Cutaneous Infections due to *Mycobacterium marinum*: Tuberculin skin testing, treatment, and prevention. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 37: 390- 7.
23. Gooding TM, Johnson DR, Campell DE et al. Immune Response to Infection with *Mycobacterium ulcerans*. *Infection and Immunity* 2001;69:1704-1707.
24. Havlir DV, Ellner J J. *Mycobacterium avium* complex. Infectious diseases and their etiologic agents. I boken: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds., 5th Edition, Churchill Livingstone, Philadelphia 2000, 2616- 2625.
25. Cirillo JD and Sahar H. Entry mechanisms of mycobacteria. *Frontiers in Bioscience* 2001; 6 : 737-747.
26. Foote S. Mediating immunity to mycobacteria. *Nature genetics* 1999;21:345-346.
27. Von Reyn C F, Barber T W, Arbeit R D, Sox CH, O'Connor GT, Brindle RJ, Gilks CF, Hakkarainen K, Ranki A, Bartholomew C, Edwards J, Tosteson A and Magnusson M. Evidence of Previous Infection with *Mycobacterium avium-M. intracellulare* Complex among Healthy Subjects: an International Study of Dominant Mycobacterial Skin Test Reactions. *J Infect Dis* 1993;168:1553-1558.
28. Doucette K, Fishman A. Nontuberculous Mycobacterial Infection in Hematopoietic Stem Cell and solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2004;38:1428- 1439.
29. El-Sadr WM, Burman J, Grant L, Matts J, Hafner R, Crane L, ym. Discontinuation of prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex disease in hiv-infected patients who have a response to antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2000; 342:1085-92.

Infektionsläkaren – specialist på ett nytt växande område

BODIL ERIKSÉN-NEUMAN OCH ASKO JÄRVINEN

Mobilen surrar i fickan. – ”Infektionsläkaren”. De i medeltal 10–15 samtalen per arbetsdag kan lika väl gälla en patient med nydiagnostiserad hiv, val av antibiotika vid protesinfektion, immunsupprimerad svårt sjuk patient på intensiv eller onkologen, den nyanställda sjukhusläkarens frågor om diagnostik och tolkning av provsvar, mikrobiologens anmälan om blododlingsresultat, suspekt tropisk sjukdom etc. Ofta kommer samtalen även från distriktets övriga sjukvårdsinrättningar och kan ibland leda till att patienten överförs till centralsjukhuset. I dessa tider händer det ofta att företrädare för medierna ringer och hör sig för om epidemier, allt från fågelinfluensa till sjukhussjuka.

Inledning

Hoppfullheten från sextio- och sjuttioalet när det gällde infektioner och antibiotikas förmåga att övervinna dem, har nu visat sig vara en bubbla som spruckit. Resistenta bakteriestammar, t.ex. MRSA (meticillinresistent *Staphylococcus aureus*), VRE (vankomycinresistent *Enterococcus*), ESBL (*E. coli* och *Klebsiella*-stammar som producerar betalaktamaser med utvidgat spektrum,) och TRPA (multiresistent *Pseudomonas aeruginosa*) kommer upp och blir allt vanligare även hos oss (1). Resistensutveckling av inte enbart de ovannämnda bakteriestammarna hotar på sjukhusen utan även många vanliga bakterier har blivit svårare att kuva. En oroväckande trend är uppkomsten av penicillinresistent pneumokock. Dessa stammar har etablerat sig i Norden och således också i Finland. Även pneumokocker, som är resistenta mot nyare antibiotika har beskrivits (2).

Att utvecklingen och framställningen av nya antibiotika är knapphändig i hela världen ger även anledning till oro (3). Nya, tidigare okända och för människan farliga mikroorganismer kan påvisas, och den snabba rörligheten över jordklotet gör att infektioner sprids snabbt och oväntat. Vi har ännu SARS i färskt minne, och fågelinfluensan kräver förberedelser just nu. Allt detta hör till infektionsläkarens uppgifter och fyller en stor del av arbetsdagen.

Infektionsläkarens kliniska arbetsfält

Den medicinska utvecklingen har lett till att allt sjukare patienter är vid liv, och en stor del av sjukhuspatienterna är kopplade till apparater med olika slangar, vilket bryter den första skyddsbarriären. Tröskeln att sätta in en central venkateter (CV) har blivit låg och medför en risk på upp till 80 procent för blodförgiftning, vilket leder till döden i 10–20 procent av fallen (4) trots att insättningen är så aseptisk som möjligt. Det är mer känt att en ineliggande urinkateter, förr eller senare matar in omgivningens bakterieflora och den fekala floran i urinvägarna, tidvis med septikemi som resultat. Om det då är frågan om någon av de resistenta sjukhusbakteriestammarna, är situationen bekymmersam. Det är inte underligt att en infektionsläkare oftast först utreder vilka slangar eller infektions-

FÖRFATTARNA

ML **Bodil Eriksén-Neuman** är överläkare vid Vasa centralsjukhus, Konservativa resultatområdet.

Docent **Asko Järvinen** är avdelningsöverläkare vid HUCS, Kliniken för infektionssjukdomar.

portar patienten har och överväger att ta bort inneliggande katetrar (5).

Infektionerna blir allt vanligare och hotar vårdresultaten. Användningen av antibiotika är störst på de avdelningar där de sjukaste patienterna vårdas. Samtidigt är den lokala antibiotikaresistensen mest ödesdiger just där (6). Säkerhetsmarginalen mellan ett felaktigt val av antibiotika och det rätta är mycket liten för dessa patienter. Det har i många studier visat sig att ett inadekvat antibiotikum har ökat dödligheten (7). Det är då naturligt att infektionsläkaren regelbundet deltar i ronderna på intensivvården och har en betydande del av sina konsultationer där. På större universitetssjukhus finns det även infektionsläkare som har specialiserat sig på infektionsproblemen i intensivvård, onkologi och hematologi (8). Rätt kutym vid användning av antibiotika kan även minska ett selektivt tryck för resistensutveckling hos bakteriestammar och på sikt påverka resistensläget (9, 10).

Immunosupprimerade patienter har blivit allt vanligare och deras immunförsvar har påverkats mer intensivt av given behandling. Organtransplantation kräver den kraftigaste immunsuppressionen, men också nya, effektiva onkologiska vårdmetoder hämmar immunförsvaret. Nya biologiska mediciner, ger upphov till en växande patientkategori som är mottaglig för mikroorganismer som inte orsakar infektion hos friska personer. Dessa mikrober är oftast lågvirulenta, men till följd av det nedsatta immunförsvaret uppkommer en klinisk infektion, där infektionssymtomen kan vara svåra att uppfatta. Även mikrober som är vanliga i vår omgivning kan orsaka en avvikande sjukdomsbild hos dessa patienter. Symptomatologin kan vara mycket svårtolkad och kräva "ett sjätte sinne" hos läkaren för att bli identifierad. Till exempel en slumrande tuberkulos eller atypisk mycobakterios kan plötsligt aktiveras (11). Infektionsläkaren samarbetar allt intimare med hematologer, reumatologer, onkologer och transplantationsläkare.

Nya olika reservdelar till människan produceras hela tiden, och implantationsfrekvensen ökar. Årligen inopereras över 16 000 ledproteser enbart i Finland (12). Andra främmande kroppar som pacemakers, blodkärlsproteser och hjärtklaffar används också allt oftare. Infektionsrisken är liten och beräknas för ledproteser ligga kring 1–2 procent (13). Runt sig bildar mikroberna en skyddande biofilm som gör dem otillgängliga för antibiotika. En infektion i anslutning till en främmande kropp

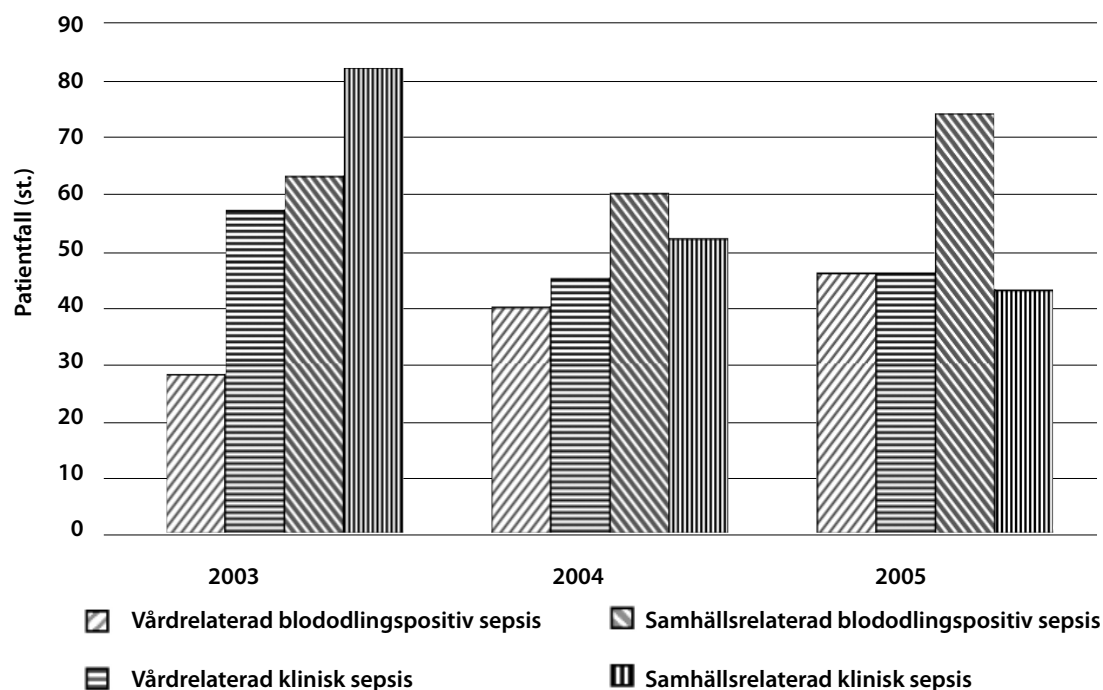
kan botas endast om protesen avlägsnas. Om det inte är möjligt, behövs livslång antibiotikabehandling (13). Patientens förväntan inför en protesoperation har ofta varit stor och förenat med hoppet om att äntligen få bot mot ett långt lidande. När sedan en infektion slår till, känns det grymt och orättvist. Denna problematik är ofta mycket mångfacetterad och kräver noggrant övervägande av kirurgen i samråd med infektionsläkaren. Skall allting rivas upp och göras om från början, med allt vad det innebär av umbäranden, eller finns det andra möjligheter?

Allt fler personer rör sig över hela världen antingen på arbets- eller på semesterresor. Till vårt land anländer även nödställda människor, som flyktingar eller asylsökande. De tropiska sjukdomarna hittar följaktligen fram även till våra breddgrader – oftast när vi har snö på marken. Oftast är det vanliga sjukdomar som orsakar feber hos en resenär, men mer sällsynta och snabbt framskridande sjukdomar bör alltid beaktas och uteslutas, t.ex. malaria och rickettsios. Infektionsläkarens insats behövs då omedelbart. Det gäller att snabbt infinna sig på akuten, för att få de nödvändiga proverna tagna och behandlingen ordinerad. De tropiska resenärer som senast togs in på Vasa centralsjukhus visade sig ha denguefeber och neurotoxiska symtom på grund av sjöborre.

Som exempel ovan visar är infektionsläkarens konsultationsfält brett och kräver samarbete med många andra specialiteter. Många enklare saker kan tas om hand per telefon eller intern konsultation via utbyte av papper, men många fall kräver att infektionsläkaren bekantar sig med patientjournalen och undersöker patienten. (Stegmätaren uppmäter under en vanlig arbetsdag mellan 3 000 och 4 000 steg). En patients sjukdom kan i vissa fall kräva långvarig uppföljning och antibiotikabehandling som kan bli betungande för patienten. Behandlingen blir lättare, om den kan inriktas specifikt på den orsakande organismen (Figur 1).

Den första läkaren som på sjukhuset tar hand om patienten spelar en viktig roll. Endast om man primärt tar bakterieodlingar från blodet och operationsområdet eller någon annan infektionshärd och först därefter inleder antibiotikabehandlingen har man en reell chans att genom odlingsprov kunna påvisa den aktuella mikroorganismen. En antibiotikakur som satts på lätta indikationer utan bakteriologiska prov kan leda till ett långt lidande för patienten som ordinarie

Anmälda sepsis-infektioner på sjukhusets vårdavdelningar



Figur 1. Uppföljning av svåra allmäninfektioner utgör en viktig del av sjukhusets kvalitetskontroll och infektionsbekämpning. Exempel på SAI uppföljning av olika sepsistillstånd vid Vasa centralsjukhus.

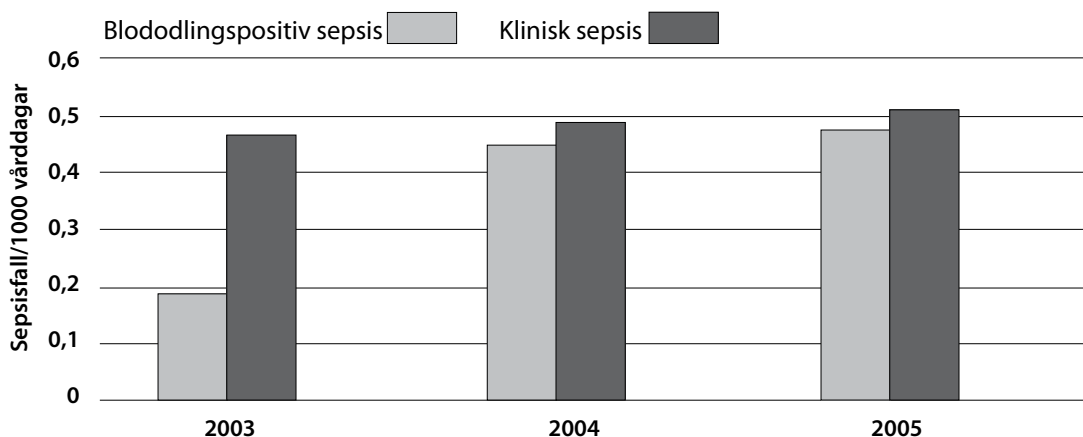
rats ett onödigt bredspektrigt antibiotikum, vilket bara fortsätter eftersom odlingssvaret inte avslöjar mikroben. Följden kan bli att patientens normalflora påverkas i betydande omfattning, med behandlingsinducerad sjukdom som följd (7).

De flesta vanliga infektioner som pneumonier, pyelonefrit och erysipelas sköts på hälsovårdscentralens bäddavdelning eller på hemsjukhus. Infektionsläkaren konsulteras endast om någonting verkar gå på tok. Vid svåra allmäninfektioner blir vårdresultaten bättre om en infektionsläkare anlitas redan i ett tidigt skede, och det kan även markant förbättra patientens överlevnadsmöjligheter (14, 15). På många ställen kontaktas infektionsläkaren av det mikrobiologiska laboratoriet i alla de fall där positiva fynd görs i blododlingen.

Patienter med svåra akuta infektioner kunde dra nytta av en särskild infektionsavdelning, där personalen har specialutbildning på området. Sådana avdelningar finns redan vid de

större sjukhusen och upptas vid universitets-klinikerna av ovan beskrivna patientgrupper. Vid centralsjukhusen kan beläggningen bli alltför ojämn, om det tas in patienter med enbart akut infektion. Det kan därför vara nödvändigt att samarbeta med någon annan specialitet, där patienterna inte kräver alltför långa vårdtider i syfte att uppnå flexibilitet vid epidemier. Att bedöma infektionspatientgruppens omfattning utifrån statistiska uppgifter kan te sig svårt. Utredningar vid Stakes har gett vid handen, att huvuddiagnosen enligt ICD-10 efter en vårdperiod som gäller patienter med t.ex. infektion och cancer varierar fyrfaldigt vid olika sjukvårdsdistrikt i Finland (16). Tidigare subspecialiteter inom invärtesmedicin utgör nuförtiden huvudspecialiteter, vilket ökar behovet av en infektionsavdelning för att det ska vara möjligt att erbjuda patienterna högklassig diagnostik och sakkunnig vård inom gebitet. Isoleringsrum som kan erbjuda undertryck och har separat ventilation som kopplas på vid risk för luftburen smitta

Vårdrelaterade sepsisfall anmälda från sjukhusets vårdavdelningar



Figur 2.

Vid Vasa Centralsjukhus har man kunnat följa med antalet fall av odlingspositiva blodförgiftningar och patienter med liknande sjukdomsbild men ingen påvisbar bakterie etiologi. Som internationella utredningar visar finns det flera fall av det senare.

samt rum med sluss för att hindra droppsmitta är viktiga och bör finnas såväl på akutpolikliniken och vissa vårdavdelningar som på intensivvårdsavdelningen. Dessa krav uppfylls i dag på ett fåtal centralsjukhus i Finland.

Vid Vasa centralsjukhus finns en avdelning, där patienter med smittorisk vårdas, tillsammans med gastroenterologiska, endokrinologiska, dermatologiska och infekterade dialyspatienter. Infektionsläkaren försöker gå rondan på avdelningen tillsammans med sjukhusläkaren en förmiddag per vecka.

Infektionsläkaren har även poliklinisk verksamhet. Det gäller huvudsakligen kroniska infektioner i form av hiv, och i vissa fall behandling av hepatit B och C. Kroniska bakterieinfektioner, t.ex. hos protespatienter och mycobakterierinfektioner i andra organ än lungorna följs upp på polikliniken i samarbete med kolleger inom andra specialområden. Även diagnostik av primär immunsuppression och uppföljning av de patienter som har sekundär immunsuppression och har råkat ut för infektionskomplikationer besöker infektionspolikliniken. Patienter som sänds för utredning till infektionspolikliniken kan även tillhöra s.k. "febris e causa ignota" och "hypersedimentatio NAS" (hög sänka av okänd orsak) kategorierna. De utgör mångfacetterade patientkategorier, allt från fysiologisk tempstegring till följd av ett stressfyllt liv till tuberkulos- eller borreliosmisstankar. Vissa patientgrupper kan delvis följas upp via laboratorieprover och telefonkontakt, medan

andra nödvändigt kräver regelbunden klinisk uppföljning. Till denna grupp hör hiv-patienterna (17).

Patienterna och deras anhöriga är i behov av fortlöpande information och stöd, och här vore även tillgång till en infektionsskötare mycket viktig. Detsamma gäller även vid en del epidemiologiska kontaktutredningar vid hiv samt vid hepatit B och C.

Sjukhushygien

Förekomsten av resistenta bakteriestammar såväl på sjukhusen som utanför dem har även riktat medborgarnas och mediernas uppmärksamhet på bekämpningen av dem. Första steget här är att läkarna känner till läget på sitt eget sjukhus (18). Detta kräver konstant uppföljning av antibiotikaresistensen (19). Uppföljningen utförs i praktiken av hygienskötarna tillsammans med det mikrobiologiska laboratoriet och infektionsläkaren. Vid Vasa centralsjukhus har man utvecklat ett datauppföljningsprogram för sjukhusinfektioner, SAI, (Sairaalan Antibiootti Infektio seurantajärjestelmä), vilket nuförtiden har tagits i bruk i de flesta sjukvårdsdistrikt i landet (Figur 2) (20).

När man relaterar den information som ligger bakom ovanstående tabelluppgifter till användningen av antibiotika och patientmaterial på en avdelning, får man ofta fram fakta som kan leda till konkreta åtgärder för att minska

sjukhusinfektioner (21). Detta görs tillsammans med andra specialister, och ofta kan samarbetet leda till nya förbättrade arbetsrutiner med en minskning av sjukhusinfektionerna. Överenskomna rekommendationer för antibiotikaprofylax vid olika ingrepp fungerar på samma sätt. Att rekommendationerna baserar sig på samarbete över specialitetsgränserna och yrkeskategorierna gör att alla aktörer i högre grad förbinder sig till det som överenskommits. Uppföljningen görs i form av projekt där hygienskötarna är drivande krafter. Arbetet kan inte göras separat från den kliniska verksamheten, och därför sker styrningen av arbetet i en hygienkommitté, där kliniker och vårdpersonal från andra områden utgör den största gruppen.

Uppföljningen av infektioner bör ske i realtid så att man kan begränsa smittoöverföringen genom att isolera eller indela de drabbade patienterna i kohorter (22). I bästa fall kan sjukhusinfektioner förebyggas, vilket kräver en insats av samtliga yrkesgrupper på ett sjukhus. Även om infektionsläkaren och hygienskötaren likt brandkåren kommer ilande till platsen då en resistent sjukhusbakterie har hittats hos en patient, handlar största delen av det sjukhushygieniska arbetet om fortlöpande information och utbildning. Även föreskrifter om sjukhushygien, sammanställda för det egna sjukhuset och samlade i sjukhushygienmappar på avdelningarna utgör ett viktigt hjälpmedel. Föreskrifterna är oftast även tillgängliga via intranätet eller internet. Infektionsläkaren och hygienkommittén kopplas också in vid byggprojekt då gammalt renoveras eller nytt byggs. Syftet är att kunna skydda patienterna från mikrober i omgivningen under byggarbetet. Det kan gälla immunsupprimerade patienter, som kan angripas fatalt av mögelsvamp. Det kan också gälla att bygga nya rum så att infektionsrisken minimeras (23). Att läsa byggritningar eller att diskutera med en ingenjör, specialiserad på ventilation lär man sig inte under studierna i medicin.

Utbildning utgör en stor del av det förebyggande arbetet mot sjukhusinfektioner. Så enkla metoder som användning av handdesinfektionsmedel mellan varje patientkontakt har även i dagens sjukvård visat sig vara ett effektivt sätt att hindra sjukhusinfektioner. Det kan mätas i form av en ökad användning av handdesinfektionsmedel (24). (Vid Vasa centralsjukhus användes år 2003 ca 2 869 liter och år 2004 ca 3 612 l handdesinfektionsmedel.) Speciellt svårt har det visat sig vara att

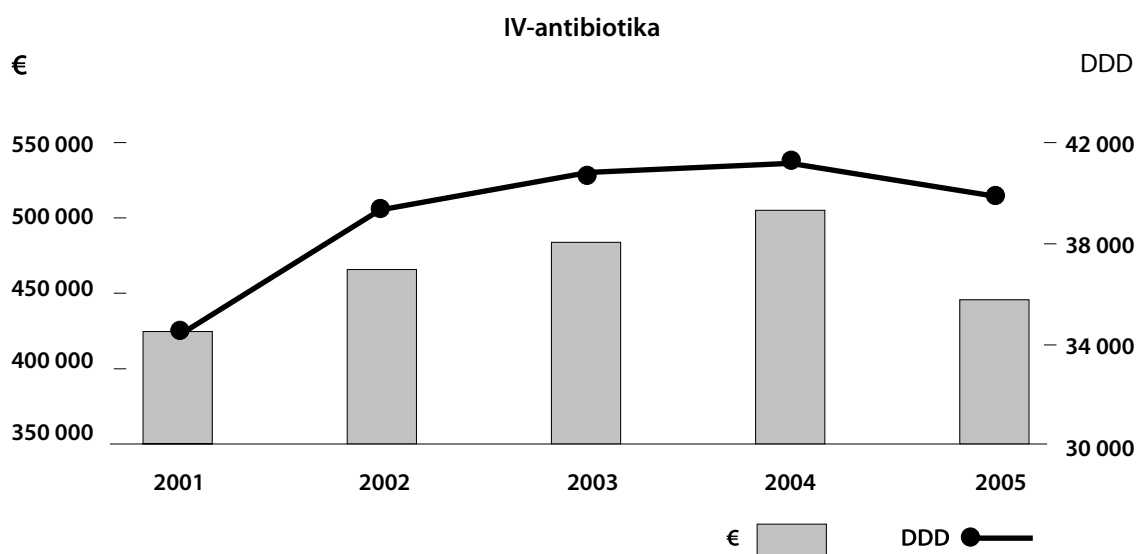
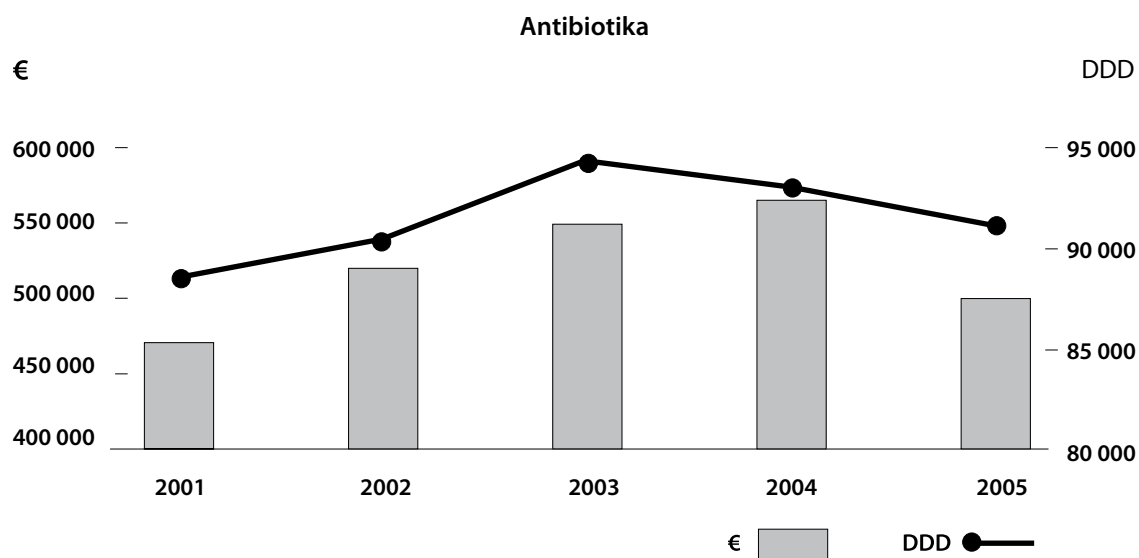
få läkarkåren att omfatta budskapet. Det har visat sig att läkarna utgör den personalgrupp, som sämst följer handdesinfektionsföreskrifterna (25, 26).

Infektionsläkare är efterfrågade föreläsare, och utbildningsdagar som riktar sig till hela sjukvårdsdistriktet ordnas regelbundet. I Vasa sjukvårdsdistrikt har sådan utbildning ordnats två gånger per år och rönt stort intresse.

Resistenta sjukhusbakterier har börjat sprida sig även utanför sjukhusen. Till exempel i Tammerforsregionen återfinns en stor del av MRSA-stammarna på åldringshem och anstalter samt avdelningar för vård av åldringar. Internationellt har man kunnat konstatera samma fenomen (27). ESBL-stammarna i Helsingforsregionen har också till största delen förekommit utanför universitetssjukhuset (1). Verksamhet utanför det egna sjukhuset kräver ökade personalresurser. Redan nu besöker hygienskötaren och infektionsläkaren allt oftare anstalter för åldringsvård och liknande. I Helsingfors och Tammerfors har även ny verksamhet grundats som riktar sig mot spridningen av sjukhusbakterier utanför sjukhuset.

Med ekonomiska kalkyler har det kunnat fastställas att man genom att förebygga sjukhusinfektioner kan spara människoliv billigare än med någon annan typ av preventiva åtgärder. (28). Detta har lett till att en omfattande uppföljning av sjukhusinfektioner vid operationer har inletts av Folkhälsoinstitutet. Det s.k. SIRO-projektet (Sairaala-Infektio-Ohjelma) fungerar vid de flesta större sjukhusen, och det utgör ett växande område hos oss (29).

För att om möjligt undgå uppkomsten av resistent stammar i sjukvårdsdistrikten och samtidigt göra valet av antibiotika så smalspektrigt som möjligt men ändå korrekt, har man kommit med antibiotikarekommendationer i form av ett häfte som ryms i fickan eller är tillgängligt på intranätet och/eller internet. Rekommendationerna grundar sig för det mesta på kontakt med samtliga specialområden vid centralsjukhuset där antibiotika ordineras, inklusive preoperativ antibiotikaprofylax. Det bygger på diskussioner och överenskommelser med berörda parter utgående från resistensläget i sjukvårdsdistriktet. Hittills har läget visat sig vara rätt väl under kontroll vid Vasa centralsjukhus. Det betyder att vi har möjlighet att hålla de bredspektriga och nya antibiotika huvudsakligen ”i bakfickan” för att tas fram och utnyttjas i de få fall när det verkligen gäller. I våra tider ökar de ovana jourhavandena



Figur 3.
 Användningen av antibiotika och kostnaderna vid Vasa centralsjukhus åren 2001–2005.
 DDD = Defined daily doses

-
- 1) sörja för att sådan specialsjukvård, som behövs för behandlingen av smittsamma sjukdomar finns tillgänglig inom sjukvårdsdistriktet.
 - 2) anordna utbildning som behövs vid bekämpandet av smittsamma sjukdomar inom sjukvårdsdistriktet.
 - 3) delta i det utvecklingsarbete, som gäller bekämpandet av smittsamma sjukdomar inom sjukvårdsdistriktet.
 - 4) lämna ett sammandrag av de anmälningar om smittsam sjukdom, som har registrerats inom hälsovårdscentralens område samt
 - 5) sörja för den regionala informationen om smittsamma sjukdomar till yrkesutbildade personer inom hälso- och sjukvården.
-

Tabell 1.
Uppgifter för sjukvårdsdistrikt enligt smittskyddslag Nr 935/2003 och smittskyddsförordning 1388/2003.

som kommer från sjukhus och orter med annan antibiotikakutym och resistenssituation, varför rekommendationerna kan vara till ännu större nytta (30, 31). Uppföljningsresultaten av användningen av antibiotika vid Vasa centralsjukhus har visat att man med sådana rekommendationer eventuellt även kan minska antibiotikaanvändningen och få ekonomiska inbesparingar (Figur 3).

Infektionsläkarna har i sjukvårdsdistrikten utsetts till ansvariga läkare för registret över smittsamma sjukdomar (Tabell I). Detta innebär att de fungerar som sakkunniga vid bekämpningen av smittsamma sjukdomar i sjukvårdsdistriktet samt vid uppföljningen av smittskyddsanmälningarna i distriktet. I Sverige finns en smittskyddsläkarkår och infektionsläkare utnämnda att handha särskilda epidemiologiska uppgifter. I Finland är dessa uppgifter enligt lagen fördelade på hälsocentralläkarna som i många kommuner inte har vare sig tillräcklig kunskap eller resurser för detta. Infektionsläkaren borde fungera som rådgivare för hälsocentralens läkare. I praktiken hinner infektionsläkare eller hälsovårdscentralläkare i dagens läge inte följa upp smittsamma sjukdomar inom sjukvårdsdistriktet, vilket innebär en risk för en obemärkt längre hunnen spridning av epi-

demier. Detta har noterats även på ministeriet, och speciella resurser för att inrätta tjänster för epidemiansvariga infektionsläkare vid universitetssjukhusen och centralsjukhusen är under behandling.

Infektionsläkaren är skyldig att ordna utbildning och beredskap inför hotande epidemier i samarbete med länsstyrelsen och hälsovårdscentralernas smittskyddskontaktpersoner (läkare och sjukskötare). Dessa kallas två gånger per år till sammankomst för att få information om läget och ta upp aktuella frågor. Även fortlöpande kontakt per e-post är etablerad. För närvarande har nätverket aktiverats på nytt pga. fågelinfluensan och pandemirisen. Planering utifrån de nationella rekommendationerna är under arbete, vilket kräver en stor och tidskrävande satsning.

Förutom alla de konkreta uppgifterna kommer det an på infektionsläkaren att informera även medierna om infektionssituationen i distriktet. Denna kontakt kan bli mycket tidskrävande i lägen då kontakt tas såväl från press, radio och TV, eftersom även andra insatser krävs, men kan trots det inte förbigås. Infektionsläkare beskylls ofta av kolleger för att söka sig till medierna, de facto är det tvärtom. Att man sedan blir förvånad över vad man sagt, är en annan femma.

Infektionssjukdomar är ett snabbt växande medicinskt område som numera bildar sitt eget specialområde med invärtes medicin som stark grund, antalet specialistläkare i infektionsmedicin i arbetsför ålder är ca 100 st. i dagens Finland. De flesta tjänstgör i södra Finland, i Helsingfors och på universitetssorterna. Mängden infektionsläkare i Finland är ungefär 10–20 per 1 miljon invånare och i Sverige 20–40 per 1 miljon invånare (32). Det har även utbildats pediatrika infektionsläkare även om det inte längre är en egen subspecialitet. Den pediatrika infallsvinkeln avviker från dagens trend där medicinen spjälkas i allt mindre och djupare specialområden. Infektionssjukdomar som klinisk specialitet hör till de bredaste specialområdena, och det kräver såväl kunskap som förmåga att förena information och samarbetsförmåga (33). Den kliniska arbetsbördan för infektionsläkare växer hela tiden. De får stå i frontlinjen och i allt högre grad arbeta som direkt ansvariga läkare för patientvården (34). Därtill fortsätter konsultationerna från andra kliniker att öka. Det krävs även att allt mer resurser kunde satsas på epidemiologiska uppgifter både inom och utanför sjukhuset (35). Idag har de flesta

av Finlands centralsjukhus endast en infektionsläkare, vilket gör verksamheten sårbar. Infektionsläkararbetet bjuder på stora utmaningar och kan med tillräcklig bemanning och väl utfört innebära stor samhällelig nytta, på inte bara det individuella planet utan även på det medicinska, det sjukhushygieniska och det samhällsekonomiska planet.

Bodil Eriksén-Neuman
Vasa sjukvårdsdistrikt
Vasa centralsjukhus
Sandviksgatan 2–4
65130 Vasa
e-post: bodil.eriksen-neuman@vshp.fi

Asko Järvinen
HUCS Invärtesmedicin
Kliniken för infektionssjukdomar
PB 348
00029 HNS
asko.jarvinen@hus.fi

Referenser

- Kanerva M, Vad bör varje läkare veta om sjukhusbakterier? Finska Läkaresällskapets Handlingar. 2006;166:1:7-16.
- Davidson R, Cavalcanti R, Brunton J, et al. Resistance to Levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia NEJM 2002;346:747-750.
- Norby S.R, Nord C.E, Finch R. Lack of development of new antimicrobial drugs: a potential serious threat to public health. The Lancet Infectious Diseases 2005;5:115-119.
- Syrjänen J, Verisuonikatetriperäiset infektioner. Finnannest 2001;34(5):511-517.
- Koivula I, Ruutu M, Teräsvirta M. Virtsatieinfektioner ja niiden torjunta. Infektion torjunta sairaalassa. Kommunförbundet 2005: 281-287.
- Kollef M. Appropriate Empirical Antibacterial Therapy for Nosocomial Infections. Drugs 2003;63(20):2167-68.
- Dancer S J. How antibiotics can make us sick: the less obvious adverse effects of antimicrobial chemotherapy. The Lancet Infectious Diseases 2004;4: 611-619.
- Hanberger H, Erlandsson M, Burman L et al. High Antibiotic Susceptibility among Bacterial Pathogens in Swedish ICUs. Scand J Infect Dis 2004;36:24-30.
- Bronzwaer SLAM, Cars O, Buchholz U, et al. A European Study on the Relationship between Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance. EARSS, EID 2002; 8 (3).
- Lytsy B, Cars O, Torell E, Kinoloner- bot som blivit hot. Läkartidningen 2005;102(48):3651-59.
- Doucette K, Fishman JA, Nontuberculous mycobacterial infection in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients. Clin Infect Dis 2004;38:1428.
- Nevalainen J (ed), The 2002-2003 implant yearbook on Finnish Orthopedic Endoprosthesis, Finnish arthroplasty register, www.nam.fi.
- Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-Joint Infections. NEJM 2004;351:1645-54.
- Fowler VG, Jr., Sanders LL, Sexton DJ, et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. Clin Infect Dis 1998;27:478-486.
- Mylotte JM, Tayara A. *Staphylococcus aureus* bacteremia: predictors of 30-day mortality in a large cohort. Clin Infect Dis 2000; 31:1170-4.
- Rauhala A, Linna Miika. Diagnoosien koodaamisen taso erikoissairaanhoidossa- voiko saatuihin tuloksiin luottaa? Muntlig information om kommande artikel.
- Parry MF, Wright P, Stewart J et al. Impact of an Adherence Program on the Health and Outlook of HIV-Infected Patients Failing Antiretroviral Therapy. JAIPAC 2005;4(3):59-65.
- Nissén M, Elomaa N, Hiekkaniemi H. Infektiosairauksien ja antibiootitihoidon seurannan hyödyntäminen Vaasan keskussairaalassa. Suomen Lääkärilehti 1999; 10:1281-85.
- Seeberg S, Larsson L, Welinder-Olsson C, Så hävdes MRSA-utbrottet i Göteborg: Med strikta hygienrutiner och omfattande kontrollodlingsprogram.
- Nissén M, Elomaa N, Hiekkaniemi H. Infektioiden seurantajärjestelmä Vaasan keskussairaalassa. SLL 1999;10:1277-80.
- Syrjälä H, Mitä hoitoon liittyvät infektion ovat ja voidaanko niiden esiintymiseen vaikuttaa? 2005 Infektion torjunta sairaalassa. Kommunförbundet 2005; 19-33.
- Musher DM, How contagious Are Common Respiratory Tract Infections? NEJM 2005;348(13):1256-66.
- HICPAC, Guidelines for Environmental Infection Control in Health-Care Facilities;2003.
- Pittet D, Hugonnet S, Harbath S et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. Lancet 2000;356:1307-12.
- Pittet D, Simon A, Hugonnet S et al. Hand Hygiene among Physicians: Performance, Beliefs and Perceptions. Annals of Internal Medicine 2004; 141:1-8.
- Syrjälä H. Lääkäritkö esikuvia käsihygieniassa? Duodecim 2006;122:425-433.
- Zetola N, Francis JA, Nuermberger EL et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. Lancet Infect Dis 2005;5:275-286.
- Wenzel RP. The Lowbury lecture. The economics of nosocomial infections. J Hosp Infect 1995;31:79-87.

-
29. Lyytikäinen O, Kanerva M, Agthe N et al. Sairaala-infektioiden esiintyvyys Suomessa 2005. SLL 2005;33:3119–23.
30. Bin Du, Yun Long, Hongzhong Liu et al. Extended Spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome. Intensive Care Medicine 2002;28:1718–23.
31. Mölsted Sigvard. Antibiotikaförskrivning sker inte alltid enligt riktlinjer. Läkartidningen 2003;100(5):318–321.
32. McKendrick MW. The European Union of Medical Specialties core training curriculum in infectious diseases: overview of national systems and distribution of specialists. CMI 2005;11(Suppl 1):28–32.
33. Weinberg J. Surveillance and control of infectious diseases at local, national and international levels. CMI 2005;11(Suppl 1):12–14.
34. Cooke FJ, Choubina P, Holmes AH. Postgraduate training in infectious diseases: investigating the current status in the international community. Lancet Infect Dis 2005;5:440–449.
35. Norrby SR, Carbon C. Report on working group 3: Specialist training and continuing medical education/professional development in the infection disciplines. CMI 2005;11(Suppl.1):46–49.
-

Dilutus^{PG}

*Drömmarnas
desinfektionsmedel*

Superfuktgivande desinfektionsmedel vid hygienisk och kirurgisk desinfektion för händer och hud

Vad består detta drömmarnas desinfektionsmedel av?

- Det renaste och klaraste grundvattnet i Europa, som destillerats ur djupet av grusåsarna i Rajamäki
- 80 % denaturerad etanol som tillverkats av finländskt högklassigt korn
- Världens bästa fuktgivare för huden
- Traditionellt rosvatten
- Inhemsk know-how
- De finländska hälsoproffsens drömmar



Invasiva pneumokockinfektioner

PETER KLEMETS

Invasiva pneumokockinfektioner orsakar betydande sjuklighet och dödlighet. I Finland, liksom i flera andra länder, har incidensen under de senaste åren ökat. Risken att insjukna är störst bland små barn, hos personer som har fyllt 65 år samt hos alla med nedsatt immunförsvar, kroniska hjärt-lunssjukdomar och maligniteter. Hälften av alla fall förekommer bland den arbetsföra befolkningen och här utgör personer med alkoholrelaterade sjukdomar den största gruppen. Den tilltagande antibiotikaresistensen är problematisk globalt sett. I Finland har framför allt makrolidresistensen ökat. Vapen i kampen mot dessa infektioner är rationell användning av antibiotika samt ett effektivare utnyttjande av såväl pneumokock- som influensavaccin.

Bakgrund

Streptococcus pneumoniae är en grampositiv diplokockbakterie som för första gången isolerades och odlades av Sternberg och Pasteur 1881. Kort därefter konstaterades bakterien vara den viktigaste orsaken till lobär pneumoni. Under början av 1900-talet ökade förståelsen för den skyddande effekten av antiserum och vaccin mot pneumokockinfektioner. Efter de hoppningivande rapporterna om penicillinets effekt mot grampositiva infektioner i början av 1940-talet, introducerades 1946 ett vaccin riktat mot sex av pneumokockens 90 serotyper, men det drogs efter några år bort från marknaden (1). Det dröjde till 1960-talet innan intresset för vaccinutveckling tog fart på nytt sedan Austrian och Gold påvisat att pneumokockinfektioner fortfarande i högsta grad var dödliga trots adekvat antibiotikabehandling (2). Det nu aktuella 23-valenta pneumokockpolysackaridvaccinet (PPV23) togs i bruk 1983. Detta vaccin konstaterades dock ge upphov till ett svagt immunsvår hos barn under två år. Genom att binda kapselpolysackarider till ett protein kunde man på-

tagligt förbättra produktionen av skyddande antikroppar. År 2000 införlivades ett 7-valent pneumokockkonjugatvaccin (PCV7) i det allmänna vaccinationsprogrammet i USA. Inom EU-området fick detta vaccin försäljningstillstånd år 2001 men har p.g.a. höga kostnader omfattats av det allmänna vaccinationsprogrammet i endast ett fåtal länder.

Epidemiologi

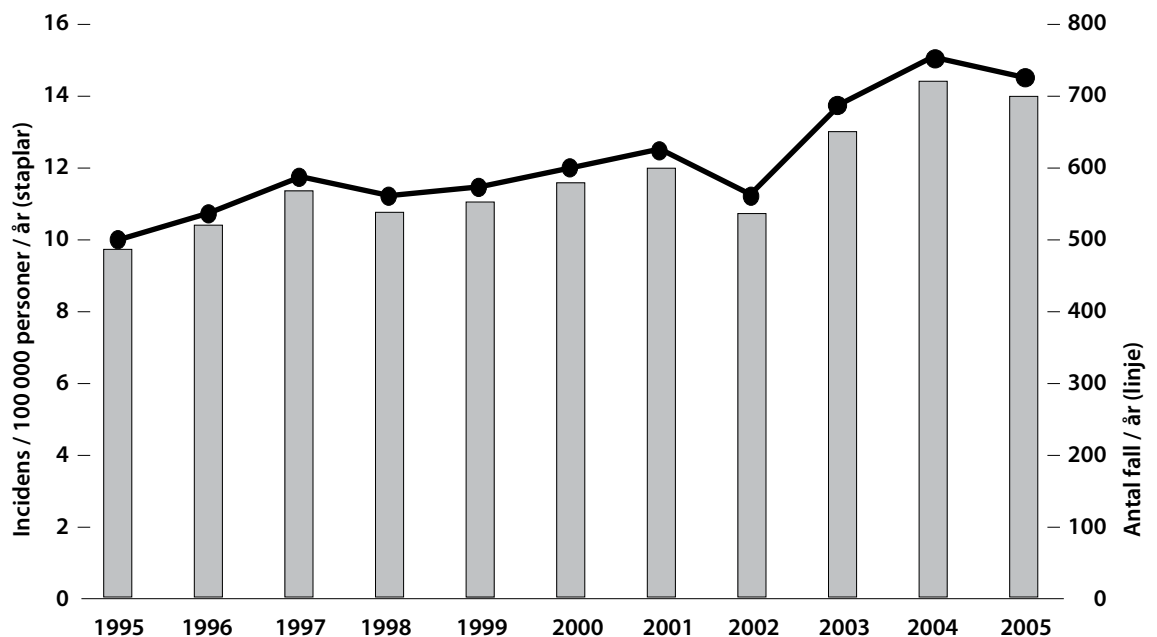
Streptococcus pneumoniae orsakar ett flertal både lindriga och allvarliga infektioner, av vilka de viktigaste är otit, sinuit, pneumoni, meningit och bakteriemi. I denna översikt kommer jag att koncentrera mig på invasiva infektioner, d.v.s. infektioner där bakterien odlats från ett normalt sterilt medium som blod och likvor.

Man känner till 90 olika pneumokockserotyper, av vilka en del ger upphov till infektioner företrädesvis hos barn medan andra orsakar infektioner i alla ålderskategorier. En genomgången pneumokockinfektion ger immunitet bara mot den serotyp som gett upphov till infektionen i fråga.

I Finland konstateras årligen 500–700 invasiva pneumokockinfektioner, av vilka 5–10 procent är meningiter (3). Den genomsnittliga incidensen under de tio senaste åren är 11,8 per 100 000 invånare. Incidensen i många europeiska länder och i USA har varierat mellan 10 och 20 per 100 000 invånare. Några etniska minoriteter, t.ex. navajoinianerna, aboriginerna i Australien och urbefolkningen i Alaska, har dock mångfalt högre incidens.

FÖRFATTAREN

ML **Peter Klemets** är specialist i invärtesmedicin och infektionssjukdomar och verkar för närvarande som forskare i infektionsepidemiologi vid Folkhälsoinstitutet.



Figur 1.
Årlig incidens och antal fall av invasiva pneumokockinfektioner 1995–2005.
Källa: Registret för smittsamma sjukdomar, Folkhälsoinstitutet.

Under de senaste åren har incidensen ökat märkbart i länder som USA, Sverige, Norge och Danmark (4). Även i Finland har incidensen av invasiva pneumokockinfektioner ökat något under de senaste tio åren (Figur 1). Förekomsten av dessa infektioner är störst bland små barn och personer över 65 år (Figur 2). En tredjedel av fallen konstateras i ålderskategorin över 65 år. Värt att notera är att ungefär hälften av alla fall förekommer bland den arbetsföra befolkningen (18–64 år).

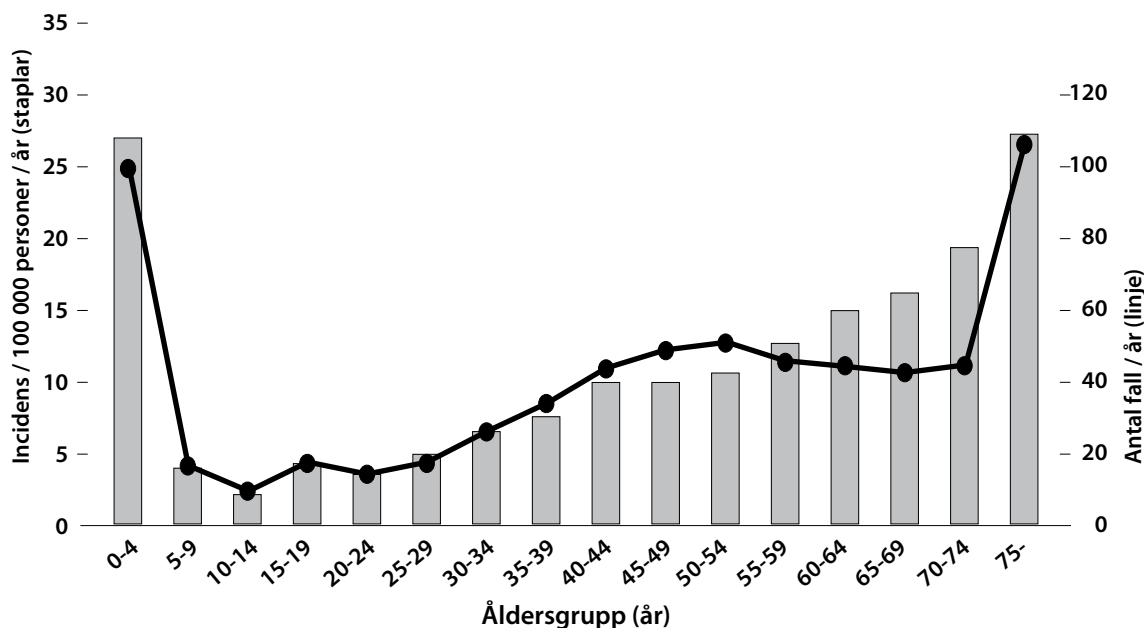
I flera studier har man påvisat en klar årstidsvariation i incidensen av invasiva pneumokockinfektioner. Förekomsten är högst under vintermånaderna, och en förklaring till det här är att virusinfektioner i de övre luftvägarna som predisponerar för bakteriella infektioner är vanligare då, t.ex. influensa och RS-virus (respiratory syncytial virus) (5, 6).

Utifrån en befolkningsbaserad undersökning har man uppskattat att *Streptococcus pneumoniae* årligen orsakar 15 000–25 000 pneumonier bland den vuxna befolkningen i Finland (7). Mortaliteten är betydlig, 10–20 procent, och den är störst i den äldre befolkningen samt bland personer med någon predisponerande underliggande sjukdom (8). På motsvarande sätt har man konstaterat att pneumokocken årligen orsakar uppskatt-

ningsvis 2 500 pneumonier bland barn under fem år, och av dessa vårdas ungefär hälften på sjukhus (9). I Finland är mortaliteten bland barn låg, men globalt sett räknar man med att över en miljon barn årligen dör p.g.a. pneumokockpneumoni (4). Även om dödligheten i invasiva pneumokockinfektioner bland finländska barn är låg, orsakar meningiterna bestående hörselskada hos en tredjedel av fallen trots adekvat behandling (8).

Riskgrupper

Som det redan tidigare har framkommit, är åldern en viktig riskfaktor för invasiva pneumokockinfektioner. Risken att insjukna är störst i åldersgrupperna under två år och över 65 år (4). I många studier har manligt kön konstaterats vara en riskfaktor, troligtvis p.g.a. bakomliggande faktorer som rökning och riklig alkoholkonsumtion. Direkta eller indirekta defekter i försvaret mot kolonisering, aspiration och invasion av *Streptococcus pneumoniae* ökar generellt sett risken att insjukna. Exempel på dessa är nedsatt hostreflex och försämrad funktion av luftvägarnas flimmerhår samt olika former av immunbrist som a- och hypogammaglobulinemi, leukopeni, anatomisk eller funktionell



Figur 2.

Årlig incidens av invasiva pneumokockinfektioner och antalet fall i olika åldersgrupper; medeltal per år av fall som har diagnostiserats med blod- eller likvorodling och anmälts till Folkhälsoinstitutets register för smittsamma sjukdomar 1995–2004.

aspleni, användning av immunsupprimerande läkemedel och hiv-infektion (Tabell I, II). Både aktiv och passiv rökning utgör en självständig riskfaktor enligt en amerikansk fallkontrollstudie (10). Analogt med detta är även kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) en etablerad riskfaktor för invasiva infektioner med *Streptococcus pneumoniae*. Däremot har astma inte betraktats som en riskfaktor, men nya rön verkar ändå tala för att astma skulle innebära en ökad risk för dessa infektioner (11). Alkoholism ökar risken att insjukna i både pneumonier och svåra pneumokockinfektioner. Mekanismen bakom detta är bl.a. en ökad aspirationstendens samtidigt som etanol påverkar immunförsvaret hämmande (12, 13). Majoriteten av dessa patienter är i arbetsför ålder och har påtagligt hög mortalitet, i klass med den vid solid cancer och hjärtsvikt (14, 15). I våra egna, ännu opublicerade studier, har dessa observationer kunnat bekräftas (P. Klemets et al., opublicerade data). En iakttagelse vi har gjort, är att de patientgrupper som har den största incidensen av invasiva pneumokockinfektioner (hematologiska maligniteter, benmärgs- och organtransplantationer samt hiv-infektioner) inte är de med den högsta mortaliteten (solida maligniteter och alkoholrelaterade sjukdomar).

Antibiotikaresistens

Under de senaste 20 åren har antibiotikaresistensen hos *Streptococcus pneumoniae* ökat dramatiskt globalt. Med början från ett mindre antal penicillinresistenta stammar under sent 1970-tal i Sydafrika och Spanien har resistensen ökat märkbart även i andra antibiotikaklasser, framför allt bland makroliderna. För tillfället är 20–30 procent av såväl noninvasiva som invasiva pneumokocker i världen multiresistenta (resistenta mot fler än tre antibiotikaklasser), och sex internationella klonala serotyper utgör majoriteten av dessa stammar (16).

I Finland har andelen invasiva pneumokockstammar med nedsatt penicillinkänslighet (I + R) ökat från noll till 12,7 procent mellan åren 1998 och 2003; år 2004 var andelen 9,6 procent. De multiresistenta stammarnas andel var noll procent 1999 och 3,7 procent 2004. Den mest oroväckande utvecklingen har skett i fråga om makrolidresistens som har ökat från 3,6 till 20,5 procent under perioden 1998–2004. Finland hade den sämsta situationen i Norden samt i förhållande till Nederländerna, men bättre än den i Central- och Sydeuropa (17). I december 2003 konstaterades en klar ökning i antalet fall av

Tabell I

Fem år fyllda personer med normalt immunförsvar för vilka pneumokockpolysackaridvaccin rekommenderas (23)

Personer med:

- hjärtsvikt
- kronisk lungsjukdom (kronisk obstruktiv lungsjukdom, emfysem men inte astma)
- diabetes
- leversvikt
- njursvikt
- likvorfistel
- cochleaimplantat

Över 65 år

Alkoholister

Personer i permanent institutionsvård

Tabell II

Fem år fyllda personer med immunbrist för vilka pneumokockpolysackaridvaccin rekommenderas (23)

Personer som saknar mjälte eller vars mjälte inte fungerar

Personer med hiv-infektion

Personer med:

- lymfom
- multipla lymfom
- nefrotiskt syndrom
- medfödd eller förvärvad immunbrist (dock inte agammaglobulinemi)

Patienter som genomgått benmärgs- eller organtransplantation

Patienter som står på permanent systemisk kortisonbehandling eller behandling med andra immunsuppressiva läkemedel

invasiva pneumokockinfektioner i Finland. Detta sammanföll med en kraftig epidemi av influensa A. Av dessa pneumokockstammar var 31 procent resistenta mot makrolider (18). Användningen av makrolider har ökat under de senaste åren, och man kan notera en klar årstidsvariation, förbrukningen är störst under årets första eller sista kvartal (19).

Resistens mot andra antibiotikaklasser som makrolider, tetracyklin, sulfa och klindamycin är vanligare bland penicillinresistenta stammar. Däremot är kinolonerna i de flesta fall verksamma även mot penicillinresistenta stammar. Ett utbrett bruk av kinoloner kan ändå leda till resistens även mot denna kategori av antibiotika.

Penicillin och amoxicillin är effektiva mot pneumokocker med måttligt nedsatt känslighet (MIC 0,1–1,0 µg/l) för penicillin om doseringen och intervallen mellan doserna är adekvata. Orala cefalosporiner är däremot mindre effektiva än penicillin (4). Den kliniska betydelsen av antibiotikaresistens är inte helt entydig. Terapisvikt kan även reflektera faktorer hos individen som hög ålder,

immunsupprimerande tillstånd och svåra underliggande sjukdomar. Även virulensfaktorer hos pneumokocken kan påverka det kliniska förloppet (16).

Behandling och förebyggande åtgärder

Eftersom både pneumokockpneumoni och -meningit är livshotande infektioner, bör dessa alltid behandlas med antibiotika. Om man bedömer att pneumonipatienten behöver sjukhusvård, kan man i första hand välja G-penicillin eller cefuroxim som parenteral behandling och vid behov kombinera denna med en makrolid eller hos vuxna med doxycyklin. En möjlighet att snabbt kontakta vårdinrättningen om allmäntillståndet försämras bör ordnas om patienten behandlas i hemmet. V-penicillin absorberas relativt dåligt i mag-tarmkanalen och därför rekommenderas amoxicillin, gärna i hög dos 750–1 000 mg x 3 (vuxna), vid en pneumokockpneumoni som sköts i öppenvården. Om man har skäl att misstänka klamydia eller mykoplasma

bör en makrolid eller hos vuxna doximycin kombineras med ovannämnda perorala behandling (20, 21). Meningitpatienter behöver alltid sjukhusvård, och vid säkerställd pneumokockmeningit behandlas patienten med G-penicillin (2–4 miljoner IE x 6 i.v.), vid penicillinallergi med ceftriaxon 4 g x 1 i.v. Om pneumokockstammen har nedsatt penicillinkänslighet kan man använda en kombination av ceftriaxon och vankomycin. Samma kombination kan också användas om patienten har insjuknat i samband med en resa till ett land med hög förekomst av penicillinresistenta pneumokocker, t.ex. Spanien eller Ungern (22).

Risken både att insjukna och att dö i samband med invasiva pneumokockinfektioner ökar med stigande ålder, och därför rekommenderas pneumokockpolysackaridvaccin (PPV23) till alla personer som fyllt 65 år (Tabellerna I och II) (23). Detsamma gäller vid många kroniska underliggande sjukdomar hos alla över fem år. En viktig målgrupp för vaccinet är de patienter vars mjälte avlägsnats. Till de barn under fem år som hör till någon av riskgrupperna rekommenderas pneumokockkonjugatvaccin (PCV7) som även kan ges alla barn under två år. Varken PPV23 eller PCV7 hör till det allmänna vaccinationsprogrammet, och därför bekostas dessa vaccin av den behandlande enheten eller av den som blir vaccinerad. I en representativ finländsk studie av den vuxna befolkningen (Hälsa 2000) (24) framkom att endast tre procent av befolkningen har vaccinerats med PPV23. Efter att PCV7 introducerades i det allmänna vaccinationsprogrammet i USA år 2000, har man förutom ett utmärkt skydd mot invasiva pneumokockinfektioner hos barn individuellt kunnat notera omfattande indirekta effekter på befolkningsnivå. På några år har vaccination av småbarn med PCV7 avsevärt minskat förekomsten av pneumokockinfektioner hos den vuxna ovaccinerade befolkningen (25, 26). Effekten har varit större än den man kunnat konstatera efter 20 års användning av PPV23 (27). Konjugatvaccinet minskar förekomsten av resistenta pneumokockstammar på två sätt: direkt genom minskat svalgbararskap bland befolkningen och indirekt genom minskad användning av antibiotika (28).

Som redan nämnts, ökar förekomsten av respiratoriska virusinfektioner risken för bakteriella luftvägsinfektioner. Därför är den årliga influensavaccineringen ett effektivt sätt att minska följderna av influensaepidemier. Sedan hösten 2002 är influensavaccin

kostnadsfritt för alla personer över 65 år. Redan tidigare har vaccinet varit en del av det allmänna vaccinationsprogrammet och därmed erbjudits alla som hör till definierade riskgrupper (29), vilka för övrigt i stort sett motsvarar målgrupperna för PPV23.

Vapen i kampen mot ett ökande antal invasiva pneumokockinfektioner och tilltagande antibiotikaresistens är rationell användning av antibiotika samt effektivare utnyttjande av såväl pneumokockpolysackarid- som influensavaccin. Genom att införliva pneumokockkonjugatvaccinet med det allmänna vaccinationsprogrammet av barn skulle man troligen signifikant kunna påverka den negativa trenden.

ML Peter Klemets
Folkhälsoinstitutet
Mannerheimvägen 166
00300 Helsingfors
peter.klemets@ktl.fi

Referenser

1. Fedson DS, Musher DM. Pneumococcal polysaccharide vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. Vaccines. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2005 s. 529–588.
2. Austrian R, Gold J. Pneumococcal bacteremia with especial reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann Intern Med.* 1964;60:759–776.
3. Nuorti P. Tarvitaanko pneumokokkikonjugaattirokotetta? *Duodecim.* 2002;118(1):77–79.
4. Ortqvist A, Hedlund J, Kalin M. Streptococcus pneumoniae: epidemiology, risk factors, and clinical features. *Semin Respir Crit Care Med.* 2005;26(6):563–574.
5. Madhi SA, Klugman KP. A role for Streptococcus pneumoniae in virus-associated pneumonia. *Nat Med.* 2004;10(8):81–83.
6. O'Brien KL, Walters MI, Sellman J, Quinlisk P, Regnery H, Schwartz B, et al. Severe pneumococcal pneumonia in previously healthy children: the role of preceding influenza infection. *Clin Infect Dis.* 2000;30(5):784–789.
7. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Karkola K, Korppi M, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol.* 1993;137(9):977–988.
8. Kilpi T, Nuorti P. Polysakkariditien aikuisille, uusi konjugaattirokote pikkulapsille. *Duodecim.* 2001;117(13):1293–5.
9. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, Kurki S, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17(11):986–991.
10. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *New England Journal of Medicine.* 2000;342(10):681–689.
11. Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, Halasa NB, Arbogast PG, Poehling KA, et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med.* 2005;352(20):2082–90.
12. Jareo PW, Preheim LC, Gentry MJ. Ethanol ingestion impairs neutrophil bactericidal mechanisms against Streptococcus pneumoniae. *Alcohol Clin Exp Res.* 1996;20(9):1646–52.
13. Perlino CA, Rimland D. Alcoholism, leukopenia, and pneumococcal sepsis. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132(4):757–760.

-
14. Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, Barrett NL, Pass M, Lexau C, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995-1998 - Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2001;285(13):1729-35.
 15. Kyaw MH, Christie P, Clarke SC, Mooney JD, Ahmed S, Jones IG, et al. Invasive Pneumococcal Disease in Scotland, 1999-2001: Use of Record Linkage to Explore Associations between Patients and Disease in Relation to Future Vaccination Policy. *Clin Infect Dis*. 2003;37(10):1283-91.
 16. Lynch JP, 3rd, Zhanell GG. Escalation of antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae*: implications for therapy. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005;26(6):575-616.
 17. Smittsamman sjukdomar i Finland 1995-2004.; 2005. Report No.: KTL B14/2005.
 18. Lyytikäinen O, Rantala M, Huovinen P, Jalava J, Klemets P, Pekkanen E, et al. Rokotukset-työkaluja resistenssin torjuntaan. *Suom Lääkäril*. 2004;59(48):4719-21.
 19. Rantala M, Hakanen A, Jalava J, Huovinen P, Paakkari P, Lyytikäinen O, et al. Pneumokokkien makrolidiresistenssi lisääntyy nopeasti. *Suom Lääkäril*. 2004;59(21-22):2265-7.
 20. Korppi M, Koivula I, Jokinen C. Alahengitystieinfektiot. In: Huovinen P, Meri S, Peltola H, Valtonen V, editors. *Mikrobiologia ja infektiosairaudet II*: Kustannus Oy Duodecim; 2003 s. 376-388.
 21. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J*. 2005;26(6):1138-80.
 22. Valtonen V. Aivokalvotulehduksen hoito. In: Elonen E, Mäkitjärvi M, Vuoristo M, editors. *Akuuttihoito-opas*. 10 ed: Kustannus Oy Duodecim; 2005.
 23. Nuorti P. Vacciner mot pneumokockinfektioner. *Vaccinatörens handbok 2005* [cited; Available from: http://www.ktl.fi/portal/svenska/osiot/for_halsofarmjare/vaccination/vaccinatorens_handbok/]
 24. Ruutu P, Kuusi M, Nuorti PJ, Koskinen S. Communicable diseases. In: Aromaa A, Koskinen S, editors. *Health and functional capacity in Finland Baseline results of the Health 2000 examination survey*. Helsinki: National Public Health Institute; 2004 s. 67-69.
 25. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*. 2003;348(18):1737-46.
 26. Metlay JP, Fishman NO, Joffe M, Edelstein PH. Impact of pediatric vaccination with pneumococcal conjugate vaccine on the risk of bacteremic pneumococcal pneumonia in adults. *Vaccine*. 2006;24(4):468-475.
 27. Nuorti P. Pneumokokkikonjugaattirokotukset-hyviä uutisia Amerikasta. *Kansanterveyslehti*. 2004;7:13-14.
 28. Klugman KP. Vaccination: a novel approach to reduce antibiotic resistance. *Clin Infect Dis*. 2004;39(5):649-651.
 29. Rapola S, Kuronen T. Vacciner mot influensa. *Vaccinatörens handbok 2005* [cited; Available from: http://www.ktl.fi/portal/svenska/publikationer/guider_och_handbocker/vaccinatorens_handbok/vaccinerna_i_det_allmanna_vaccinationsprogrammet/vacciner_mot_influensa]

TBE på Åland 1959–2005 – Kumlingesjukan

PETER WAHLBERG, STEN-ANDERS CARLSSON,
HANS GRANLUND, CHRISTIAN JANSSEN, MOGENS LINDÉN, CLARA NYBERG OCH DAG NYMAN

Fästingburen encefalit, TBE, har länge observerats på Åland. Antalet insjuknade har varierat och är mellan 1 och 26 personer per år, med en ökning över tid. På grund av det jämförelsevis låga befolkningsunderlaget blir de relativa incidenstalen höga. Antikroppar mot TBE-virus ses hos omkring 5 procent av åländska blodgivare, vilket visar att subklinisk infektion är vanligt.

I studien redogörs för symtomatologin hos alla 301 serologiskt verifierade TBE-patienter som undersökts på Åland 1959–2005. Den kliniska bilden har inte undergått förändringar under dessa 47 år. Symtomen har vanligen gett anledning till sjukhusvistelse åtminstone drygt en vecka. Enstaka fall av varaktig neurologisk skada har iakttagits. Inga dödsfall som med säkerhet har framkallats av TBE har förekommit. Genom enkla praktiska åtgärder kan risken för fästingstick reduceras men inte elimineras. Vaccination av utsatta personer rekommenderas, liksom av alla som känner oro för att bli smittade. Allmän vaccination mot TBE inleds på Åland 2006. Eftersom tillförseln av virus till regionen fortsätter, bör immuniteten nu upprätthållas genom fortsatt vaccinering av nytillkommande individer och regelbunden förstärkningsvaccinering.

Inledning

På Åland, som i dag har drygt 26 500 invånare, är fästingstick vanliga (1), och fästingburna sjukdomar har observerats i mer än 60 år. På 1940-talet rapporterades första gången en "polioliiknande" meningoencefalit i Kumlinge i Ålands skärgård. Det virus (Kumlinge A52) som orsakar fästingburen encefalit på Åland (Tick-Borne Encephalitis, TBE), isolerades första gången i Kumlinge 1959 (2,3). Viruset

är nära besläktat med det virus som tidigare hade visat sig orsaka fästingburen encefalit i bl.a. Ryssland och det forna Tjeckoslovakien, och är identiskt med det som senare isolerades i Roslagen. Det tillhör flavivirusfamiljen, benämns också TBE-virus av västlig typ, och har besläktade virus av fjärran-östlig och sibirisk typ. Vektor är fästingen *Ixodes ricinus*. Sjukdomen har länge hos oss kallats "Kumlingesjukan". Den första publicerade kliniska beskrivningen av TBE på Åland är från år 1964 (4) och omfattar åren 1959–1961, och en ny översikt av samtliga 126 patienter publicerades 1989 med även år 1987 (5).

Fram till utgången av 2005 hade totalt 301 personer på Åland konstaterats ha serologiskt verifierad symptomgivande TBE. I den massmediala diskussionen kring millennieskiftet förekom uppgifter om att sjukdomens symtom skulle ha blivit svårare än förr. Detta var en orsak till att vi beslutade göra en ny genomgång av sjukdomens yttringar också för perioden efter 1987. En annan orsak är att allmän vaccinering mot TBE inleds på Åland 2006, vilket innebär en helt ny fas i sjukdomens historia och motiverar att TBE-situationens utveckling fram till nutid sammanfattas och dokumenteras.

FÖRFATTARNA

Författarna bildar "Ålands borreliagrupp", med ursprung i och anknytning till Ålands centralsjukhus, där man studerat fästingburna sjukdomar sedan 1960. Gruppen leddes fram till 1995 av **Peter Wahlberg**, därefter av professor **Dag Nyman**. Nuvarande medlemmar är dessa två, samt FM **Sten-Anders Carlsson** som är f.d. laboratoriechef, **Hans Granlund** som är överläkare vid medicinska enheten, FD **Christian Jansson** som är laboratoriechef, **Mogens Lindén** som är överläkare vid hälsocentralen, och **Clara Nyberg** som är biträdande överläkare vid medicinska enheten.

Rapportens syfte

Rapportens syfte är att beskriva och uppdatera sjukdomens kliniska bild och att utreda om denna förändrats genom åren, samt att diskutera TBE-sjukdomens epidemiologi och prevention inom ett väl avgränsat område med relativt fåtalig befolkning.

Patienter och metoder

Studien grundas på patientjournalerna för de 301 personer på Åland som insjuknat i klinisk, serologiskt verifierad TBE under perioden 1959–2005. Data t.o.m. 1987 har registrerats tidigare, och journalerna för åren 1988–2005 har nu lagts till. Den kliniska diagnosen har bekräftats genom att man påvisat IgM-antikroppar mot TBE-virus (5,6)¹. Inga seronegativa patienter ingår. För patienterna från och med 1988 beskrivs också uppgifter om ålder, kön och tidpunkt för insjuknandet. Samtliga patienter har undersökts vid samma klinik, och av samma grupp av läkare. För att kriterierna skall vara så likartade som möjligt har den första bedömningen av de kliniska data i samtliga fall gjorts av samma undersökare.

Statistiken över sjukdomens incidens och fördelning under året grundar sig på Folkhälsoinstitutets infektionsstatistik, kontrollerad mot statistiken från Ålands centralsjukhus. Incidensstatistiken börjar 1980, och den övriga epidemiologiska statistiken år 1988.

I syfte att upptäcka skillnader i symtomatologi över tid grupperade vi patienterna på tre sätt: Först jämfördes symtomen hos fem grupper av patienter, representerande perioderna 1959–1987, 1988–1991, 1992–1995, 1996–1999 samt 2000–2005. Därefter undersöktes tre perioder där antalet patienter var ungefär lika stort (1959–1987, 108 patienter; 1988–1999, 87 patienter; 2000–2005, 106 patienter). Slutligen jämfördes hela perioden med låg incidens (1959–1999, 195 patienter) med perioden med högre incidens (2000–2005, 106 patienter).

För att bedöma betydelsen av skillnader i incidens har vi använt korrelationsanalys och regressionsanalys jämte sekventiell X^2 -analys.

Resultat

Sjukdomsincidens

Figur 1 visar antalet personer som insjuknade i TBE på Åland och i det övriga Finland 1980–2005. Det absoluta antalet patienter per år är i allmänhet något högre på Åland än i resten av landet. Incidensen har ökat successivt under perioden, och är på Åland lägst 1 och högst 26 per år.

Ökningen är alltså på Åland ca 1 fall per år, dvs. 380 procent från 1990 till 2004. Denna ökning är statistiskt signifikant med början år 1990 och svackor åren 2003 och 2005.

Fördelning under året

Figur 2 visar den procentuella fördelningen under året av insjuknande i TBE 1988–2005. Majoriteten av sjukdomsfallen inträffar under månaderna augusti-oktober.

Ålder och kön

Figur 3 visar den procentuella ålders- och könsfördelningen hos TBE-patienterna 1988–2005. Sjukdomen är vanligast i de högre åldersgrupperna. Den är ovanlig hos barn under sex år (totalt 6 patienter). Av de insjuknade var 62 procent män.

Klinisk bild

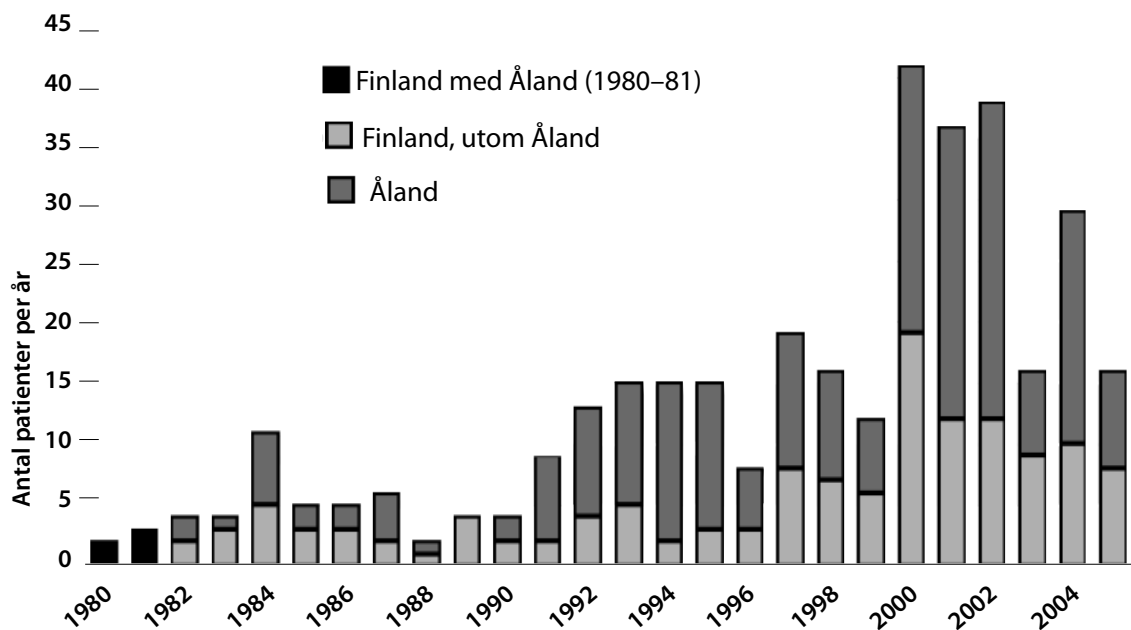
Kliniska data för hela gruppen om 301 patienter har sammanställts i Tabell I.

Vårdtiden på sjukhus har sjunkit markant. Åren 1959–1987 var medelvårdtiden per patient 13 dagar, 1988–2005 var den 7,3 dagar. Spridningen var 1–30 dagar, och utöver detta vårdades en patient med tetraplegi 66 dagar.

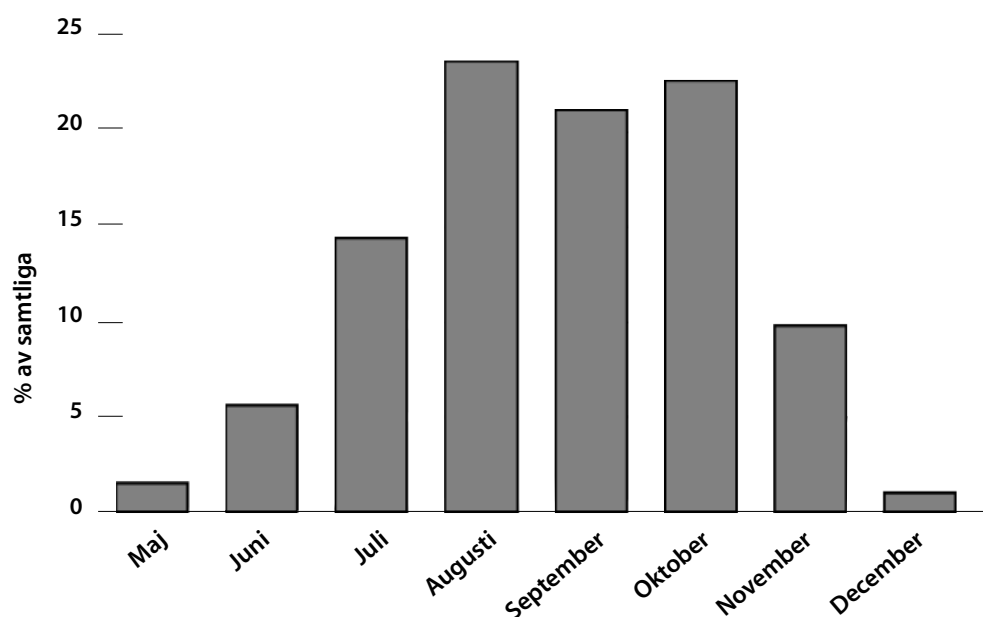
Tidigare har 106 patienter (5) klassificerats som lidande av "neurasteni", alla under perioden 1959–1987. Vid efterbedömning har detta korrigerats. Det rör sig om allmän svaghetskänsla och ångestsyndrom efter infektionen, något som har förekommit hos så gott som alla patienter. Detta har varat från en vecka till maximalt tre månader.

Ett dödsfall hos en åländsk patient med IgM-antikroppar mot TBE har publicerats (7). Patienten var en 38-årig man som hela livet hade varit starkt infektionsbenägen. Han diagnostiserades med meningit med pleocytos; IgM-antikroppar mot TBE fanns i serum och likvor. *Borrelia*-antikroppar i serum påvisades inte, men PCR i likvor visade DNA för *Borrelia burgdorferi*. Efter en till en början positiv sjukdomsutveckling försämrades patientens tillstånd, och han avled av en sepsis. Den or-

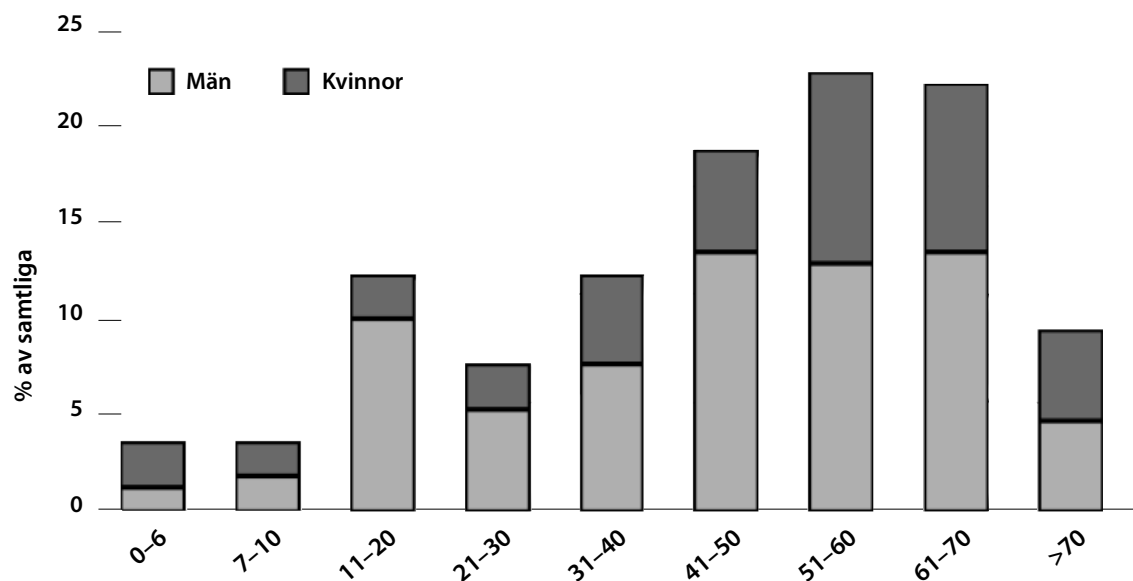
1 Analyserna har utförts med antingen HI- eller EIA-metodik (5,6) vid Institutionen för virologi, Helsingfors universitet (Virologiska avdelningen vid Klinisk-teoretiska institutionen, Haartman-institutet) och i slutet av perioden vid HUSLAB, Helsingfors.



Figur 1.
 Antal TBE- patienter per år, Finland och Åland 1980–2005.
 Korrelationsanalys ger signifikant korrelation mellan ökat antal och år från 1990 framåt, ($r = 0,615$). Regressionsanalys ger ett beräknat värde år 1990 av 5 fall med 95 % konfidensintervall 0–10 och 2004 av 19 fall, 95 % konfidensintervall 11–28; p-värdet för korrelationen $< 0,015$ och för regressionsanalysen 0,015. År för år ger χ^2 sekventiellt även ett signifikant utfall, $p \leq 0,001$.



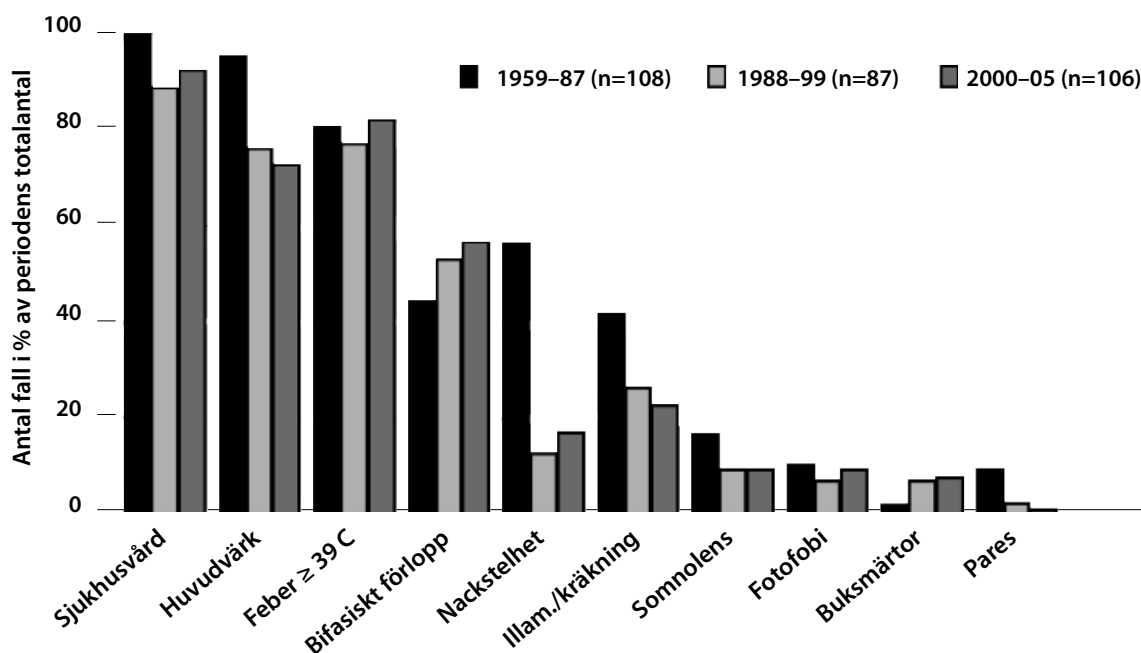
Figur 2.
 Distribution under året av 193 TBE-patienter 1988–2005



Figur 3.
Åders- och könsfördelning av 193 TBE-patienter 1988–2005.

Tabell I. Kliniska data för 301 TBE-patienter.

	Antal	Procent
Sjukhusvård (över 1 dygn)	283	94,0
Huvudvärk	246	81,7
Feber $\geq 39^{\circ}\text{C}$	242	80,4
Likvor-pleocytos	219/266	82,3
därav likvor-lymfocytos	152/266	57,1
Likvor-proteinökning	96/162	59,3
Bifasiskt förlopp	154	51,2
Nackstelhet	90	29,9
Illamående/Kräkning	92	30,6
Somnolens	36	12,0
Fotofobi	27	9,0
Buksmärtor	16	5,3
Pares	13	4,3
Dubbelseende	7	2,3
Pneumoni	4	1,3
Andningssvårighet, respiratorkrävande	3	1,0
Psykodepression 1–3 månader	3	1,0
Hemipares	1	0,3
Hepatit	1	0,3
Ataxi, tremor	1	0,3
Varaktig tetraplegi	1	0,3
Död (Dubbelinfektion; se text)	1	0,3



Figur 4.
301 TBE-patienter 1959–2005. Symptomatologi, 3 perioder

sakande mikroorganismen identifierades inte; mikrobiologiska undersökningar pre eller post mortem av centrala nervsystemet finns inte redovisade. Det är därför inte möjligt att till fullo bedöma i vilken mån TBE bidrog till den dödliga utgången.

Jämförelsen mellan symptomatologin över tid gav ingen skillnad i sjukdomsbilden under olika perioder. Som exempel visas i figur 4 resultaten från tre perioder med ungefär lika många patienter var. Indelningen i fem perioder gav inte heller någon indikation om skillnader i symptomatologi mellan grupperna.

Diskussion

Endemin

Åland brukar betecknas som ett område med exceptionellt hög incidens av TBE. I detta sammanhang bör man dock beakta TBE-infektionens speciella epidemiologi samt Ålands demografi och geografi:

Reservoaren för TBE-viruset cirkulerar mellan fästingar och smågnagare i Mellaneuropa, och virus transporteras norrut företrädesvis med fåglar som bär på virusinfekterade fästingar. När fåglarna har landat, infekterar fästingarna mellanvärdar, främst varmblodiga

djur i omgivningen, och en lokal enzooti uppstår. Viremin i dessa mellanvärdar är i regel kortvarig. Virus sprids till nya fästingar genom att dessa direkt suger (virushaltigt) blod med virus och genom s.k. co-feeding, som innebär att en infekterad och en icke-infekterad fästing samtidigt suger blod av samma mellanvärd, varvid den icke-infekterade fästingen infekteras. En permanent lokal enzooti i området kan bara upprätthållas om nytt virus tillförs; i annat fall späds virusförekomsten ut, och enzootin upphör så småningom spontant. Nya mikroenzootier uppstår sedan på andra platser där viremiska fästingar hamnar. Dessa synpunkter har initierat framlagts och diskuteras av Brummer-Korvenkontio (8).

Av ovanstående framgår att prevalensen av infekterade fästingar, av infekterade mellanvärdar och i sista hand den rapporterade TBE-incidensen i procent av befolkningen kommer att stå i omvänd proportion till den undersökta regionens geografiska storlek. Om man t.ex. undersöker fästingar i en skogsdunge där en mikroenzooti pågår, är prevalensen infekterade fästingar just här och just nu kanske 90 procent, och incidensen av TBE bland de människor som då brukar röra sig just på den platsen blir lätt mycket hög.

Åland är geografiskt litet, och befolkningstallet endast 26 000. Det faktum att TBE-virus överhuvudtaget förekommer inom denna lilla folkmängd medför att incidenstalen för sjukdomen blir höga, och extrapolering till antal fall per 100 000 invånare ger höga värden. Det absoluta antalet insjuknade personer är däremot litet, varför också små fluktuationer i antal medför stora fluktuationer i incidenstal.

Att TBE-incidensens fluktuationer på Åland är procentuellt stora men absolut små gör att det är mycket svårt att spåra orsaken till dem. Fästingpopulationens storlek är den första nyckelfaktorn. Den andra är andelen infekterade fästingar, vilket till stor del beror på hur stor importen är av virusmittade fästingar samt på tillgången till mellanvärdar.

Orsaker till variationerna i fästingprevalens och sjukdomsincidens kan vara klimatologiska (9,10). Låga vintertemperaturer dödar övervintrande fästingar och decimerar antalet mellanvärdar. Regniga somrar gynnar fästingarna, och torra somrar missgynnar dem. Antalet inflyttande (fästingbärande, infekterade) fåglar har stor betydelse, liksom gynnsam eller ogynnsam miljö för mellanvärdarna (tillgång till eller brist på föda, förekomst av sjukdomar, predatorer). Vi har gått igenom alla dessa faktorer, men har inte kunnat visa att någon av dem korrelerar med sjukdomsincidensen på Åland. På grund av det låga absoluta antalet fall kan man dock av matematiska orsaker vänta sig att sådana faktorer blir svåra att avslöja.

Efter en markant ökning under 2000-talets första tre år har antalet insjuknade på Åland åter visat svagt sjunkande tendens med retur till de incidenstal man såg på 1990-talet. Sänkningen sammanfaller i tid med det ökande intresset hos befolkningen för vaccinering mot TBE. Det hade dock krävts observation under flera år för att man skall kunna bedöma om sänkningen har varit/är permanent samt kunna dra slutsatser om effekten av frivillig vaccination mot TBE. Den nu inledda allmänna vaccinationskampanjen mot TBE på Åland förändrar givetvis detta perspektiv.

De flesta patienterna har insjuknat under perioden augusti-oktober, sällan i maj-juni. På Åland är det alltså inte fråga om "Frühsommer-Meningoenzephalitis" eller "Spring-Summer Encephalitis" som i den internationella litteraturen. En följd av den ofta varma, långa hösten på Åland är att sjukdomsfall förekommer så sent som i november och december.

Majoriteten, 62 procent, av de insjuknade var män. Detta överensstämmer med iakt-

tagelser från bl.a. Sverige och Tyskland (11). Skillnaden kan antas bero på levnadsvanor som innebär större risk för män än för kvinnor att utsättas för fästingar.

Klinisk bild

Man fäster sig vid att sjukdomsförloppet bara i hälften av fallen har varit bifasiskt, vilket man annars ofta har ansett som ett mycket typiskt drag hos TBE. Ett bifasiskt förlopp stärker dock den kliniska misstanken om TBE.

I vårt material är andelen patienter med likvorfyndet pleocytos 82,3 procent. Av dessa har 72,6 procent lymfocytövertikt. Patienterna utan pleocytos är till övervägande del sådana hos vilka lumbalpunktion utfördes ovanligt tidigt eller ovanligt sent i sjukdomsförloppet. De observerade proteinförändringarna i likvor avspeglar barriärskadan vid klinisk meningit.

I de flesta fall har sjukdomen varit godartad och gått över inom ett par veckor. Symtomen har dock ofta varit mycket obehagliga, medfört arbetsoförmåga, och inte sällan gett långvariga lättare besvär som definitivt avklingat först inom ett halvår och någon gång behövt en ännu längre tid. I ett fåtal fall har det krävts lång sjukhusvård och rehabilitering, i några enstaka fall har det uppstått permanent neurologisk skada.

Sjukdomens symtombild på Åland har inte påvisbart förändrats under åren. I Österbotten har man rapporterat förekomst av ett TBE-virus som liknar den sibiriska subtyp som ger ett svårare sjukdomsförlopp än den form som är vanlig hos oss (12) och som har haft en annan fästingvektor, *Ixodes persulcatus*. Symtomatologin hos de åländska patienterna ger inte någon påtaglig anledning till farhågor för att sjukdomen här skulle ha ändrat karaktär under de senaste 40 åren.

I en studie från Karleby uppges att det kan förekomma sena hjärnförändringar efter TBE som kan konstateras med magnetkamera (13). Det har inte varit praktiskt möjligt att utnyttja denna metod för våra patienter.

Profylax

Självfallet kan och bör man förebygga TBE genom att undvika att utsättas för fästingar – t.ex. inte gå barbant i gräs eller i skog, och hålla sig mitt på skogsstigen. Forskning bör uppmuntras för att finna lämpliga och för människan ofarliga fästingrepellenter. Då det gäller fästingburen smitta i allmänhet – också annan än TBE – kan sådana metoder med tiden bli allt viktigare (14).

Naturlig, även subklinisk, infektion med TBE ger varaktig förvärvad immunitet hos både människor och djur. Förekomst av IgG-antikroppar mot TBE i serum innebär skydd mot ny infektion vid hög antikroppshalt, vid lägre antikropps nivåer genom förstärkningseffekten (booster). På Åland har vi med ledning av analysresultat från serum av personer som sökt sig till vaccinering samt av friska blodgivare konstaterat att 5–6 procent av befolkningen har en naturlig immunitet mot TBE, mycket ofta förvärvad genom subklinisk infektion. Hittills har studier av immunitetsprevalensen hämmats av att den vanligen använda HI-metodens specificitet lämnar en del övrigt att önska (15). Med ELISA-metodik kan denna nackdel dock överkommas (16).

Det finns effektivt vaccin mot TBE, och personer som rör sig där sjukdomen förekommer och som ofta blir fästingbitna eller riskerar att bli det, skall självfallet låta vaccinera sig. Vaccinationen kräver tre primärdoser samt en förstärkningsdos minst vart femte år.

Vaccination mot TBE, liksom mot andra fästingburna infektioner, har en annan karaktär än vaccinationsprogram som riktar sig mot sjukdomar som överförs mellan människor. Människan är ingen mellanvärd för TBE-virus utan en slutstation. I naturen tillförs virus på samma sätt som tidigare, och befolkningen utsätts för virus lika mycket som förut. När ett vaccinationsprogram införs för en viss folkgrupp, bör man alltså vara medveten om att immunitetsgraden upprätthålls endast om programmet fortsätter utan slutdatum allt eftersom nya individer föds eller inflyttar, och att behovet av förstärkningsvaccineringar bevakas.

Vaccinering kan alltså tveklöst rekommenderas åtminstone för dem som ofta exponeras för fästingar, liksom också för dem som kanske exponeras mindre ofta men vill känna sig säkra. I det aktuella epidemiologiska läget kan ett sådant förfarande förmodas ge ett resultat som är jämförbart med det som uppnås genom allmän vaccination av hela befolkningen.

Det är principiellt önskvärt att man kontrollerar om en individ redan är immun mot TBE (har signifikant halt av IgG-antikroppar mot TBE i serum) innan man bestämmer sig för att vaccinera. Drygt 6 000 personer på Åland har före utgången av 2005 vaccinerats eller inlett vaccinering inom den ordinarie sjukvårdens ram enligt sådan planering.

Allmän vaccination mot TBE på Åland utan immunitetstestning har dock rekommenderats (17). Hälsovårdsmyndigheterna

har nu inlett frivillig gratis vaccinering av alla över 7 år på Åland utan urskillning. Med ledning av erfarenheter från t.ex. Österrike (18) kan man förmoda att TBE nu kommer att bli synnerligen sällsynt bland befolkningen, dock under förutsättning att immunitetsskyddet upprätthålls genom fortsatt vaccinering av nytillkomna individer samt regelbunden förstärkningsvaccinering av dem som redan är vaccinerade.

Principiellt sett kunde man självfallet – om möjlighet därtill finnes – på ett mer varaktigt sätt förebygga TBE-smitta genom att angripa smitthärden, dvs. virusreservoarerna, genom att bekämpa fästingarna på de platser i Europa från vilka smittan sprids. Dessa platser är väl kartlagda (19). På det egna lokala planet kan man göra vistelsen för fästingarna obehaglig, t.ex. genom att se till att gräset är kortklippt. Betesdjur är utmärkta grästrimmare och håller landskapet öppet. Och slutligen kan man i princip tänka sig att immunisera mellanvärdarna, små varmblodiga djur, något som föreslagits när det gäller borreliainfektion (20). En förutsättning är naturligtvis i så fall att det skulle framställas ett TBE-vaccin som har effekt per os. Idéer om att utrota mellanvärdarna skall däremot inte tas på allvar.

Kommer fästingburna sjukdomar att med tiden bli vanligare på våra breddgrader? Om den globala uppvärmningen fortsätter, leder det till kortare och varmare vintrar. Då förloras helt eller delvis det skydd som årstidsväxlingarna nu erbjuder, och förutsättningar skapas för att fler fästingar än hittills överlever vintern. Virusreservoaren blir då större, och på så sätt ökar förekomsten av fästingburna sjukdomar. Fästingarna fanns på jorden före människorna, och man har goda skäl att förmoda att de skall finnas kvar också efter oss.

Korrespondens:

Prof. Peter Wahlberg

Åsvägen 14 B

22100 Mariehamn

peter.wahlberg@aland.net

Referenser

1. Wahlberg P. Incidence of tick-bite in man in Åland islands: Reference to the spread of Lyme borreliosis. *Scand J Infect Dis* 1989;22: 59–62.
2. Oker-Blom N, Kääriäinen L, Brummer-Korvenkontio M, Weckström P. Isolation and occurrence of the viruses of the tick-borne encephalitis complex in Finland. In: *Biology of viruses of the tick-borne encephalitis complex* (ed. Libiková H), New York, Acad Press 1962:423–429.
3. Oker-Blom N. Kumlinge virus. In: *International Catalogue of arboviruses* (Ed. Berge T O) Atlanta, Georgia. DHEW Publication No. (CDC) 75–8301, 1975:400–401.
4. Wahlberg, Salminen A, Weckström P, Oker-Blom N. Diphasic tick-borne meningo-encephalitis, Kumlinge disease, in the Åland Islands. *Acta med scand* 1964;Suppl 412:275–286.
5. Wahlberg P, Saikku P, Brummer-Korvenkontio M. Tick-borne viral encephalitis in Finland. The clinical features of Kumlinge disease during 1959–1987. *J Int Med* 1989; 225:173–177.
6. Jääskeläinen A, Han X, Niedrig M, Vaheri A, Vapalahti O. Diagnosis of tick-borne encephalitis with μ -capture IgM-EIA based on secreted recombinant antigen produced in insect cells. *J Clin Microbiol* 2003;41:4336–42.
7. Oksi J, Viljanen MK, Kalimo H, Peltonen R, Marttia R, Salomaa P, Nikoskelainen J, Budka H, Halonen P. Fatal encephalitis caused by concomitant infection with tick-borne encephalitis virus and *Borrelia burgdorferi*. *Clin Inf Dis* 1993;16:392–396.
8. Brummer-Korvenkontio M. Virusten ja prionien luonnonhistoriaa: Myyräkuumeesta SARS:iin, Ebolasta AIDS:iin. Yliopistopaino, Helsinki 2006. ISBN 951-570-475-478.
9. Lindgren E. Climate and tick-borne encephalitis. *Conservative ecology* [online] 1998; 2(1):5. Internet: URL:<http://www.consecol.org/vol2/iss1/art5/>
10. Bennet L, Halling A, Berglund J. Warm humid summers and mild winters increase the risk of Lyme borreliosis in southern Sweden. 10th Internat conf on Lyme borreliosis and other tick-borne diseases, P43, Vienna 2005. Internet: www.iclb2005.com
11. Haglund M, Günther G. Tick-borne encephalitis – pathogenesis, clinical course and long-term follow-up. *Vaccine* 2003;21 (S1):11–18.
12. Jääskeläinen A. Ixodes persulcatus tick carries a Siberian-like subtype of tick-borne encephalitis virus in Kokkola in Western Finland. 3rd European Meeting on Viral Zoonoses, May 28–31, 2005, St. Raphaël, France.
13. Marjelund S, Tikakoski T, Tuisku S, Jääskeläinen A, Vaheri A, Vapalahti O. Puutiaisaivokuume Suomessa. *Duodecim* 2004;120:1555–62.
14. Wahlberg P, Nyman D. Prevention of tick-borne diseases: The need for a new strategy. *Vector B Zoon Dis* 2001;1(4):251–252.
15. Vene S, Haglund M, Vapalahti O, Lundkvist Å. A rapid fluorescent focus inhibition test for detection of neutralising antibodies to tick-borne encephalitis virus. *J Virol methods* 1998;73:71–75.
16. Holzmann H, Kundi M, Stiasny K, Clement J, McKenna P, Kunz C, Heine FX. Correlation between ELISA, hemagglutination inhibition, and neutralization tests after vaccination against tick-borne encephalitis. *J Med Virol* 1996;48:102–107.
17. Folkhälsoinstitutets arbetsgrupp. Bekämpning av fästingencefalit på Åland genom allmän vaccination. Folkhälsoinstitutets publikationer B20/2003. Helsingfors 2003).
18. Kunz C. TBE vaccination and the Austrian experience. *Vaccine* 2003, 21: S2/50–55.
19. Randolph SE, Green RM, Rogers J. The use of satellite imagery for creating dynamic risk maps for tick-borne encephalitis. *Adv Parasitol* 2000;47:217–243.
20. Gomes-Solecki M, Brisson D, Dattwyler R. Oral vaccination against Lyme borreliosis. 10th Int Conf on Lyme borreliosis and other tick-borne diseases, Vienna 2005 Abstr P210, <http://www.iclb2005.com>

*Studien har understötts med medel ur
Wilhelm och Else Stockmanns stiftelse*

Vägen från fågelinfluensa till en influensapandemi

REIJO PYHÄLÄ

Trots omfattande motåtgärder har det högpatogeta H5N1-virus som förekommer i fjäderfä och vilda fåglar redan spritt sig till tre världsdelar. I Asien har viruset blivit endemiskt, och det är fara värt att det kommer att gå så också i Afrika. I många länder går det inte att effektivt förhindra smitta till människor, vilket upprätthåller hotet om en pandemi. Virusets genetiska variation har tilltagit, men det smittar fortfarande mycket dåligt till människan. Till sin patogenitet står H5N1-viruset närmare spanska sjukans virus än pandemivirusen från åren 1957 och 1968, men det kan eventuellt bli mindre aggressivt. Det är ännu möjligt, men inte säkert, att man kommer att lyckas förebygga en H5N1-pandemi. Fyra viktiga delområden när Finland förbereder sig på en pandemi är: beredskapsplaner, säkerhetslagring av antivirala läkemedel, anskaffning av modellvaccin och avtal om erhållande av precisionsvaccin.

Inledning

Influensa A-virus indelas i undertyper enligt de två antigena ytproteinerna H (hemagglutinin, bindningsprotein) och N (neuraminidas). Sedan år 1968 har bara tre undertyper gett upphov till epidemier hos människor: H3N2, H1N1 och H1N2. Hos fåglar har man funnit över hundra undertyper. Virus som hör till utvecklingsgrenarna H2 och H4-H16 är potentiella pandemivirus, mot vilka världens befolkning har dålig (H2) eller ingen immunitet (de övriga). Av dessa har man hittills isolerat virus av fyra undertyper hos människan: H5N1, H7N3, H7N7 och H9N2 (1). Med undantag av H5N1-virus har isoleringarna varit ströfall.

Också spanska sjukans virus, som hör till undertypen H1N1 men som skiljer sig från dess nuvarande form, är ett potentiellt pandemivirus. Ett närbesläktat virus som levte kvar i svin orsakade år 1976 en epidemi i en amerikansk militärförläggning, och man befärade

att epidemin kunde utvidga sig till en pandemi (2). Generna i spanska sjukans virus har nyligen sekvenserats. Arbetet har varit möjligt bland annat med hjälp av prov som tagits på lik begravda i permafrosten i Alaska (3). Generna har klonats och viruset har rekonstruerats med den moderna genteknologins metoder (4). Undersökningen sammanfaller tidsmässigt med att H5N1-viruset dramatiskt har ökat hotet om uppkomsten av en ny pandemi. Kunskapen kan öka ångesten, men den sätter också fart på bekämpningsåtgärderna och förberedelserna för en pandemi.

Hur ett pandemivirus uppkommer

Fåglarnas influensavirus har haft del i uppkomsten av alla tre pandemierna under 1900-talet. Stamformen för spanska sjukans virus (1918) verkar ha varit ett typiskt fågelvirus till alla sina gener. Asiatviruset (1957, H2N2) hade fått tre av sina gener från fågelvirus (H, N och PB1) och hongkongviruset (1968, H3N2) två (H och PB1). Ett pandemivirus kan uppkomma ur fågelvirus på två sätt, antingen genom på varandra följande mutationer (som synbarligen skedde med spanska sjukans virus), eller genom omsortering (reassortment) mellan två virus (som pandemivirusen av år 1957 och 1968). Det är antagligen också möjligt att utvecklingen av ett utbrett fågelvirus (t.ex. H5N1) till pandemivirus

FÖRFATTAREN

FD **Reijo Pyhälä** är chef för influensalaboratoriet vid Folkhälsoinstitutet.

startar på samma gång via olika rutter i flera epidemifokuser.

Omsortering kräver en dubbelinfektion, där fågel- och människovirus invaderar samma cell och de efterkommande virusen får en ny genkombination med gener från de båda ursprungliga virusen. Människo- och fågelvirus känner igen olika receptorer på cellytan. En förutsättning för omsortering är att båda receptorerna finns på samma cells yta. Svinet är ett klassiskt exempel på en djurart med sådana dubbla receptorer. Också i människans luftvägar finns det en liten mängd receptorer som fågelinfluensavirus känner igen, men de befinner sig synbarligen på andra celler än de receptorer som människans egna virus binder sig till (5). Trots det anser WHO att det är viktigt att personer som deltar i utrotningen av insjuknade fjäderfän vaccinerar med vanligt säsongvaccin för att hindra omsortering.

Fågelvirusets väg till pandemivirus enbart med hjälp av en sekvens mutationer är troligen en långsam process, under vilken virusets spridningsförmåga bland befolkningen gradvis ökar. För att viruset skall anpassa sig till människan räcker det inte enbart till med mutationer i dess bindningsproteiner. Virusets gener och genprodukter måste lära sig samverka i den nya värden. För spanska sjukans virus tog anpassningsprocessen eventuellt flera år. Man anser att det nu för tiden kunde vara möjligt att bromsa processen och på så sätt få mera tid för pandemiförberedelser. Uppkomsten av ett pandemivirus genom omsortering kan vara en snabbare process. Pandemiviruset av år 1968 konstaterades i Finland sex månader efter det att pandemin hade startat i Hongkong (6). Om starten av en pandemi nu skulle konstateras i ett lika sent skede av processen, skulle de första fallen kunna hittas i Finland redan efter några dagar eller högst veckor.

Hur patogeniteten bestäms

Enligt sin virulens indelas fågelinfluensavirusen i lågpatogena (engelsk förkortning LPAI, största delen av fågelinfluensavirusen) och högpatogena (HPAI, bara bland undertyperna H5 och H7). Den faktor som bestämmer högpatogenitet är en aminosyrasekvens som innehåller arginin vid bindningsproteinets klyvningsställe (cleavage site). Den gör denna molekyl känslig för furin och andra proteaser av subtilisintyp, vilket gör de nuvarande H5N1-virusen pneumotropa hos människan. Inget av 1900-talets pandemivirus har haft denna aminosyrasekvens. Pneumotropin hos

spanska sjukans virus verkar förklaras av en parallellmekanism: att bindningsproteinet blev känsligare för virusets eget neuraminidas (4).

På influensavirus patogenitet inverkar också andra gener än de som bestämmer ytproteinerna. På samma sätt som spanska sjukans virus, men med användande av litet andra vägar (6), gör också H5N1-viruset följande: a) inducerar en produktion av cytokiner och kemokiner som stöder en överdrivet kraftig inflammationsreaktion, b) åstadkommer programmerad celldöd (apoptos). Ytterligare c) bär vissa av dess utvecklingslinjer i sitt polymeras en mutation som anpassar viruset till temperaturen i däggdjurs luftvägar.

Oron för att fåglarnas H5N1-virus skulle lära sig att smitta från människa till människa och förorsaka en pandemi har ökat. Förutom att det är frågan om en patogen som kan jämföras snarare med spanska sjukans virus än med pandemivirusen från år 1957 och 1968, har oron ökat av att fågelepidemin då detta skrivs (9.3.2006) redan har nått tre världsdelar. H5N1-viruset lär sig inte bli pandemivirus när det förökar sig i fåglar, men varje smittad människa innebär en risk för en sådan utveckling. Och varje smitta från människa till människa ökar risken mångfaldigt, även om dessa smittor är mycket ovanliga och kräver kraftig exponering.

H5N1-virusens epidemiologi hos fåglar

Epidemier orsakade av högpatogena H5- och H7-virus bland fjäderfä är inte någonting nytt. På 1990-talet konstaterades sådana runt om i världen åtminstone 10 gånger. Flera av dem har påvisats ha sitt ursprung i vilda fåglars lågpatogena virus. Infektioner med H5N1-virus konstaterades första gången hos människor år 1997 i Hongkong. Åren 2000–2003 påträffades viruset i ökande mängd i sydöstra Kina (7). Det var ändå en överraskning när man vid årsskiftet 2003/2004 konstaterade att H5N1-viruset hade spritt sig bland fjäderfä i Sydostasien på ett större område än något högpatogent influensavirus någonsin tidigare. Bekämpningsåtgärderna under de gångna dryga två åren har varit omfattande. Man har lyckats utrota viruset i Sydkorea och Japan. I skrivande stund har viruset inte påträffats i Thailand på över tre månader. Å andra sidan har viruset på nytt påträffats i Malaysia, och situationen har inte förbättrats i Indonesien. I Kina, som bara rapporterade enstaka epidemihärdar i början av år 2005,

Tabell I: De första fallen av H5N1 som konstaterats hos vilda fåglar och fjäderfä i Europa; de fågelarter som rapporterats fram till 23.3.2006 nämns (OIE).

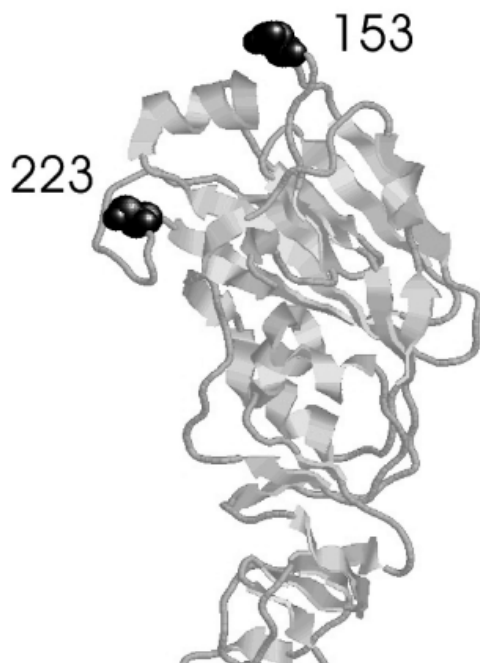
Turkiet	1.10.05	svan, storskarv, duva, skata, sparv, hök, fjäderfä
Rumänien	4.10.05	svan, gäss, sothöna, duva, stare, uggla, fjäderfä
Kroatien	19.10.05	svan, skrattnäs
Ukraina	25.11.05	svan, storskarv, änder, gäss, prutgås, duva, uggla, hök, tornfalk, fjäderfä
Grekland	30.1.06	knölsvan, rödhalsad gås
Bulgarien	31.1.06	knölsvan
Italien	1.2.06	knölsvan, gräsand, ormvråk, purpurhöna
Ungern	4.2.06	knölsvan
Tyskland	8.2.06	knölsvan, sångsvan, storskarv, änder, storskrake, skäggdopping, gäss, duvhök, falkar, måsar, kråkfåglar
Slovenien	11.2.06	knölsvan, häger
Frankrike	13.2.06	knölsvan, vitkindad gås, brunand, häger, vigg, ormvråk, fjäderfä
Österrike	13.2.06	svan
Bosnien-Hercegovina	16.2.06	svan
Albanien	16.2.06	fjäderfä
Slovakien	17.2.06	salskrake, pilgrimsfalk
Schweiz	26.2.06	storskrake, vigg, sothöna
Sverige	24.2.06	vigg, bergand, gräsand, änder, berguv, ormvråk
Serbien-Montenegro	28.2.06	knölsvan
Polen	2.3.06	svan, storskrake
Danmark	12.3.06	ormvråk

konstaterades H5N1-virus i slutet av året på ett vidsträckt område, nu för första gången också hos människa.

År 2005 spreds H5N1-viruset också till nya länder. Sommaren 2005 påvisades viruset hos sjöfåglar och fjäderfä i Sibirien, Kazakstan och Mongoliet. På hösten konstaterades epidemihärder i den asiatiska delen av Turkiet, och några dagar senare i Rumänien i Donaudeltat, som är en av Europas största våtmarker där sjöfåglar trivs. Snart upptäcktes epidemihär-

dar också i Kroatien och speciellt rikligt bland fjäderfä på Krim i Ukraina. Till sitt genom är virusen i Sibirien, Turkiet och på Balkan nästan identiska med det virus som i maj 2005 gav upphov till en epidemi som dödade mer än 6 000 vilda sjöfåglar vid Kinas största sjö i Qinghai. Virusets ursprung har spårats till sydöstra Kina (8).

I februari 2006 påvisades "Qinghai-virus" hos vilda sjöfåglar i Europa (de flesta knölsvanar) i oväntat många länder (Tabell I) och



Figur 1.
Två aminosyraförändringar i spetsen av bindningsproteinet på det H5N1-virus som har isolerats i Turkiet 2006. Av dessa ändrar S223N receptorspecificiteten i en för humanvirus typisk riktning. Infektionskedjor där mutationen skulle ha ansamlats har inte uppkommit. Viruset har inte lärt sig smitta effektivare från människa till människa.

det verkade sannolikt att epidemin skulle framskrida under sjöfåglarnas vårflyttning. Risken för uppkomsten av en pandemi ökar knappast av läget i Europa. Risken är mycket större i Sydostasien (t.ex. i Indonesien), där det är svårare än i Europa att komma med anvisningar till befolkningen om hur smitta undviks. Nya problemområden är Indien och Afrika, där man i skrivande stund har påträffat viruset i Nigeria, Niger och Egypten.

Viktiga insatser för att mota fågelinfluensan har varit avlivning av fjäderfä samt vaccinationer och åtgärder för desinficering, karantän och passagebegränsning i skydds- och kontrollzoner som omger epidemihärdarna. Sedan årsskiftet 2003/2004 har enligt de högsta uppskattningarna 450 miljoner tamfåglar dött eller avlivats till följd av H5N1-epidemin. Hundratals miljoner fåglar har vaccinerats. Enbart i Kina har man satt i gång en kampanj

som syftar till att vaccinera 5-15 miljarder fåglar. Vaccinationerna av fjäderfä har bidragit till att minska förekomsten av viruset, men de är också behäftade med icke-önskvärda drag. Vaccinationerna "piskar" fram antigenvariationer som försvårar utvecklingen av ett pandemivaccin.

H5N1-fall hos människa

År 2004 gjordes säkra isoleringar av H5N1-virus på 32 människor i Vietnam och 17 människor i Thailand. År 2005 ökade fallen i Vietnam (n = 61) och minskade i Thailand (n = 5); nya länder där viruset påvisades hos människa var Indonesien (n = 17), Kina (n = 8) och Kambodja (n = 4). Det sammanlagda antalet fall åren 2004-2005 var 114; av patienterna avled 76 (53 %). Den höga mortaliteten beror delvis på att hälso- och sjukvårdssystemet inte har uppdagat lindriga sjukdomsfall i lika hög grad som svåra.

År 2006 har H5N1-infektioner säkerställts hos människor i Indonesien, Turkiet, Kina och Irak, men i skrivande stund inte i t.ex. Thailand eller Vietnam, vilket man kan hoppas beror på de effektivare bekämpningsåtgärderna. Alla de insjuknade har hört till den lokala befolkningen i epidemiområdets länder. Nästan alla har kunnat visas ha haft nära kontakt med insjuknade tamfåglar. Barn och ungdomar är överrepresenterade i patientmaterialen, vilket möjligen kan förklaras med skillnader i exponering mellan åldersgrupperna. Mest humanfall har förekommit kring årsskiftena, när klimatförhållandena har varit gynnsamma för att virus skall förbli smittsamma. Då H5N1-epidemier bland fjäderfä samt H3N2- och H1N1-epidemier bland människor sammanfaller tidsmässigt, ökar risken för omsortering och därmed risken för pandemi.

Humana H5N1-infektioner påvisades för första gången utanför Östasien i början av januari 2006 i Turkiet. I åtminstone två virusstammar som har isolerats i Turkiet konstaterades två mutationer i bindningsproteinerna. Den ena av dem gav viruset förmågan att känna igen receptorer typiska för människans luftvägar (Figur 1). Samma mutation har hittats hos H5N1-virus också några gånger tidigare, vilket visar att viruset har potential att producera former som anpassar sig till människan. Smittokedjor har inte uppkommit och mutationerna har avstannat; virusen har inte fått någon bestående nytta av dem.

Tabell II: Nyckeltal om 1900-talets pandemier (Pyhälä 2006).

	1918–19	1957–58	1968–69
Subtyp av virus	H1N1	H2N2	H3N2
Incidens	25 %	30 %	25 %
Dödsfall hela världen, miljoner	40–50	1–2	<1
Dödsfall i USA	500 000	70 000	34 000
Dödlighet, USA	1,9–2,5 %	0,14 %	0,07 %
Andel döda <65 år	99 %	36 %	48 %

Hurdan blir den kommande H5N1-pandemin?

Det anses fortfarande att det är möjligt, men inte säkert, att man kan hejda H5N1-viruset på dess väg att orsaka en pandemi. 1900-talets pandemier var mycket olika (Tabell II). Det nuvarande H5N1-virusets virulens står närmare spanska sjukans virus än de senare pandemivirusens, men överrepresentationen av svåra sjukdomsfall ger en alltför dystur bild av patogeniteten. Det är också möjligt, och kanske rentav sannolikt, att virusets omvandling till pandemivirus skulle göra det mindre aggressivt än det är nu. Detta gäller både för virus som uppstår genom omsortering och genom sekventiella mutationer (6). Om pandemiviruset i likhet med 1968 års Hongkongvirus kommer åt sin neuraminidasgen från humant H3N2- eller H1N1-virus, kommer befolkningens antikroppar mot neuraminidas att ha samma verkan som det antivirala läkemedlet oseltamivir som nu har införskaffats till beredskapsförråden. Under 1968 års pandemi ledde en betydande del av smittofallen till asymtomatisk infektion, vilket åtminstone delvis berodde på det neuramidias som hade nedärvt från humant H2N2-virus.

I inget land har det ansetts möjligt att i beredskapsplanerna beskriva det mest sannolika scenariot för hur svår nästa pandemi kommer att bli. För de värsta tänkbara scenarierna kan man förbereda sig mycket bristfälligt. Scenarierna i planerna är verktyg som bidrar till en bedömning av belastningen på samhället samt till beslut om den beredskapsnivå som man kan eller vill satsa på. I de flesta planerna har man kommit fram till scenarier där dödligheten är större än 1957/58 men mindre än 1918/19 (6). I scenariot i Fin-

lands beredskapsplan har man kommit fram till 11 000–36 000 sjukhusvårdperioder och 3 400–9 000 dödsfall i influensa. Till exempel det värsta fiktiva scenariot i USA:s beredskapsplan, som närmar sig spanska sjukans situation och som man inte heller i USA kan förbereda sig på, skulle i Finland innebära 173 000 vårdperioder på sjukhus och 33 000 dödsfall. I scenariot har man inte beaktat inverkan av vacciner och användningen av antivirala läkemedel.

Pandemiberedskap

I Finland publicerades den nationella beredskapsplanen för pandemi i mars 2006. Flera förvaltningsområden och andra aktörer var representerade i arbetsgruppen. Det är frågan om en nationell handlingsplan, i syfte att stödja den regionala planering som tas fram bland annat vid länsstyrelserna, sjukvårdsdistrikten, sjukhusen och hälsocentralerna. Efter en remissrunda kommer planen att uppdateras under loppet av år 2006.

För att trygga tillgången på antivirala läkemedel under en eventuell pandemi har Försörjningsberedskapscentralen ett lager på 1,3 miljoner kurer av neuramidiasinhibitorn Tamiflu. Ett vaccin mot pandemiviruset kan framställas först när pandemiviruset har uppstått och man känner till dess antigena egenskaper. Genom att betala en årlig ersättning till den utländska vaccinfabrikanten försöker Finland trygga tillgången till pandemivaccin inom 6–8 månader efter det att tillverkaren har fått tillgång till det vaccinvirus som WHO rekommenderar. Vaccinet kommer knappast att hinna skydda mot den första pandemi-vågen, vilket gör att åtgärder som fördröjer spridningen och insjuknandet blir viktiga.

Finland har också beslutat beställa s.k. modellvaccin, vilket sannolikt blir tillgängligt i landet vid årsskiftet 2006-2007. Om WHO inte i sista stund rekommenderar byte av vaccinvirus, kommer det att framställas av ett virus vars antigenstrukturer härstammar från ett virus som isolerats från en människa i Vietnam år 2004. Modellvaccinet kan användas för att få till stånd ett grundskydd innan det egentliga pandemivaccinet blir färdigt. Vaccinationens effektivitet beror på hur mycket pandemiviruset och modellvaccinets virus påminner om varandra i fråga om antigener.

Docent Reijo Pyhälä
Folkhälsoinstitutet
Mannerheimvägen 166
00300 Helsingfors
reijo.pyhala@ktl.fi

Referenser

1. Lipatov AS, Govorkova EA, Webby RJ et al. Influenza: emergence and control. *J Virol* 2004;78:8951-59.
2. Pyhälä R. Voiko Espanjantauti toistua? *Duodecim* 1992;108:537-539.
3. Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM et al. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature* 2005;437:889-893.
4. Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 2005;310:77-80.
5. Matrosovich MN, Matrosovitch TY, Gray T et al. Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:4620-24.
6. Pyhälä R. Miltä seuraava influenssapandemia näyttää? *Yleislääkäri* 2006;21:18-22.
7. Li KS, Guan Y, Wang J et al. Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. *Nature* 2004;430:209-212.
8. Chen H, Smith GJD, Li KS et al. Establishment of multiple sublineages of H5N1 influenza virus in Asia: implications for pandemic control. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:2845-50.

Spanska sjukan i Finland

EIJA LINNANMÄKI

Influensapandemier, det vill säga världsomfattande epidemier, har förekommit åtminstone sedan 1700-talet med några decenniers mellanrum. Pandemin 1918–20, som kallades spanska sjukan, var den mest förödande av alla. I hela världen dog 30–50 miljoner människor i sjukdomen. I Finland var dödligheten under spanska sjukan mer än 30 000 utöver det normala.

Spanska sjukan används ofta som modell för det värsta alternativet när man förbereder sig för nästa influensapandemi. Vid tiden för spanska sjukan kände man inte till sjukdomsalstraren och det fanns varken läkemedel, vacciner eller beredskapssystem. Till slut överskuggades 1900-talets dödligaste epidemi av världskrigets och i Finland av inbördeskrigets förödelse. Det fanns också andra hot mot folkhälsan, till exempel lungtuberkulosen dödade varje år tusentals unga finländare.

Den influensapandemi som kallas spanska sjukan började under slutskedet av första världskriget våren 1918 och spreds över hela jordklotet inom loppet av några månader. Spanska sjukan är en benämning som de västerländska medierna tog i bruk. Den antyder felaktigt att sjukdomen skulle ha haft sitt ursprung i Spanien. Sjukdomen spreds först i krigsförande länder som Frankrike och USA, men krigscensuren hemlighöll de nedslående sjukdomsnyheterna från offentligheten. Epidemin syntes i rubrikerna först när den hade nått Spanien, som stod utanför världskriget.

Var och hur fick spanska sjukan sin början? Frågan är intressant, eftersom det skulle underlätta pandemiberedskapen om man kunde känna igen varningssignalerna så tidigt som möjligt. En fylogenetisk analys av virustypernas släktskapsförhållanden har inte kunnat placera in 1918 års virus på något geografiskt område. Flera alternativa hypoteser om virusets tidiga skeden baserade på historisk och epidemiologisk information har framkastats, men ingen av dem har godkänts oomtvistat. Sydkina har föreslagits som en möjlighet. Ett influensavirus av ny typ skulle under världskrigsåren ha spritts med kinesiska gästarbe-

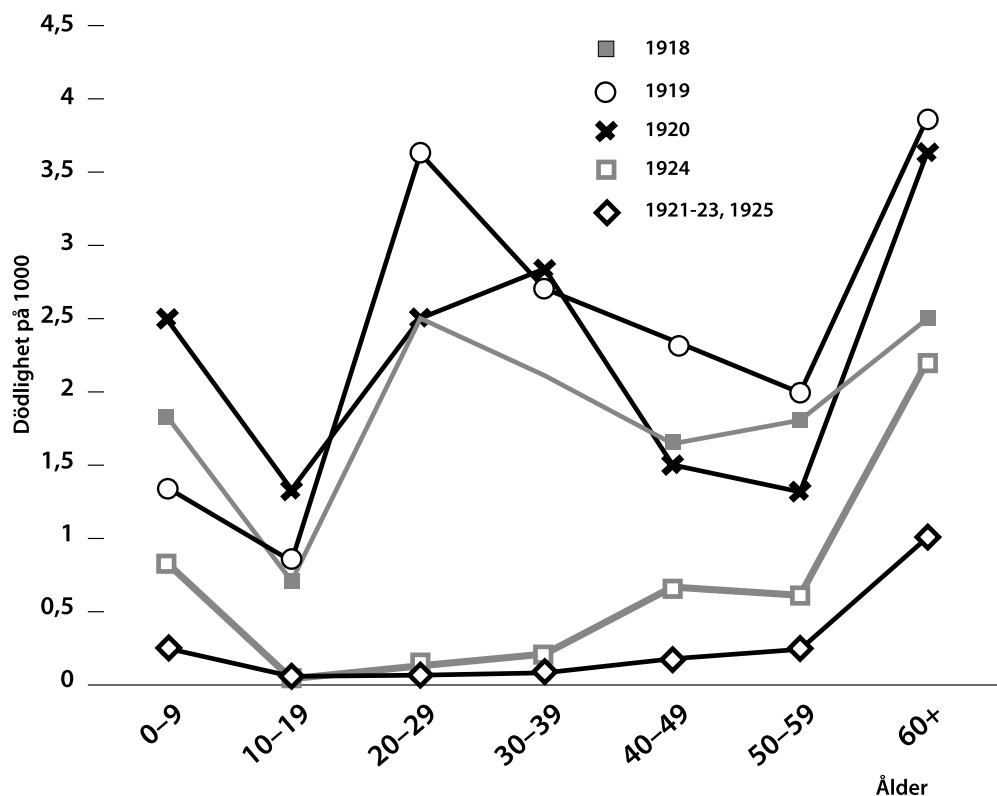
tare därifrån till USA och/eller Frankrike, där det skulle ha grott innan det omvandlades till pandemivirus (1, 2). Influensa var endemisk i Kina, och av beskrivningarna är det svårt att bedöma om de lokala sjukdomsförekomsterna var början på en pandemi eller vanlig influensa.

Enligt en annan hypotes härstammade spanska sjukans virus från brittiska soldatläger i Frankrike, där det vintern 1916–1917 förekom en luftvägssjukdom som kliniskt och på basis av obduktionsfynd påminde om spanska sjukan (*purulent bronchitis*) (3). På soldatlägren fanns de ingredienser som behövs för att ett pandemivirus skall utvecklas: hundratusentals unga män i trånga förhållanden mitt ibland höns, svin, gäss, ankor och hästar. Dessutom exponerades soldaterna för de stridsgaser som användes i kriget. Om sjukdomsfallen i Frankrike var början till spanska sjukan, blir det en öppen fråga varför pandemin bröt ut först två år senare.

Många ansedda forskare anser att det sannolikaste ursprungsområdet är mellersta västern i USA, där de första fallen av spanska sjukan rapporterades officiellt på armens övningsläger i mars 1918 (4–7). På basis av olika beskrivningar kan man följa med epidemins utbredning från februari till april 1918 från arméläger till arméläger, sedan till amerikanska städer och till sist med soldaterna till Europa. Denna hypotes står dock tidsmässigt i konflikt med en epidemiologisk undersökning enligt vilken överdödligheten hos unga vuxna i New York steg redan i februari–mars 1918, vilket forskningsgruppen anser vara en våg som förebådade pandemin (8).

FÖRFATTAREN

FD **Eila Linnanmäki** är specialforskare vid Folkhälsoinstitutets avdelning för forskning om hälsa och funktionsförmåga. Hon disputerade år 2005 vid Helsingfors universitet om ämnet spanska sjukan i Finland.



Figur 1.
Dödligheten i influensa i Helsingfors i utvalda församlingar 1918-1925 (per tusen invånare).

Oberoende av vilken pandemins utgångspunkt var, är det klart att världskriget främjade sjukdomsspridningen, eftersom hundratusentals soldater transporterades med fartyg och tåg världen runt. De första fallen i Europa uppenbarade sig i april 1918 i Bordeaux i Frankrike, som var en av de amerikanska truppernas största landstigningshamnar. Därifrån spreds sjukdomen till alla delar av Europa. I Finland, liksom i de övriga nordiska länderna, började epidemin i slutet av juni. Antalet rapporterade fall av influensa i Finland började först stiga i Helsingfors. Snart efter huvudstaden uppenbarade sig sjukdomen bland annat i garnisonsstäderna (9).

I de krigsförande länderna bröt sjukdomen till att börja med ut bland trupperna och först efter det bland civilbefolkningen (6). Sjukdomsincidensen var stor men dödligheten var liten. Utbrottet under försommaren 1918 anses dock med stor säkerhet ha varit spanska sjukans första våg. Redan då kunde man

se de utmärkande dragen för spanska sjukans: ökad dödlighet hos unga vuxna (också bland civilbefolkningen) och ovanliga patologiska fynd (5).

I augusti 1918 bröt en ny sjukdomsvåg ut i tre hamnstäder vid Atlanten häpnadsväckande samtidigt. För det första i Freetown i Sierra Leone, dit influensan spreds med fartyget HMS *Mantua* som anlänt från England. En annan härd uppstod i Brest i Frankrike, som var en av landets huvudhamnar som fungerade som ett viktigt centrum för krigshandlingarna. Därifrån spreds sjukdomen snabbt till alla delar av Europa. Den tredje platsen där spanska sjukans andra våg bröt ut i augusti var Boston, dit sjukdomen tydligen kom med ett fartyg som avgått från Europa (6).

I december 1918 hade influensan nått till och med de avlägsna öarna i Stilla havet. Man kunde fördröja influensans spridning till Australien till januari 1919 genom att försätta fartyg som kom från utlandet i karantän.

Världsdel	Antal döda	Dödlighet/1 000 personer
Afrika	~2,4 milj.	18
Asien	26–36 milj.	28–40
Europa	~2,3 milj.	~5
Sydamerika	770 000–970 000	8–11
Nordamerika	725 000	6,5
Australien	~13 000	2,4
Alla världsdelar sammanlagt	32–42 milj.	14–22

Tabell I.

Dödligheten i spanska sjukan enligt världsdel år 1918. Källa: Johnson och Müller 2002.

Amerikanska Samoa, som administrerades av USA, är ett sällsynt exempel på ett område där en hård och systematisk karantän räddade invånarna. Däremot utsattes det av Nya Zeeland ockuperade Västsamoa för en populationskatastrof, där ungefär en femtedel av hela befolkningen avled (5).

I många länder upplevde man en tredje våg i april-maj 1919 och en fjärde i januari-februari 1920 (5, 9, 10). Beskrivningarna av dessa sista vågor är mera varierande än av de två första, och den regionala variationen i dödligheten var större. Sannolikt var förändrade virusstammar redan i omlopp. I Finland gav vågen i början av år 1920 upphov till rikligt insjuknande och stor dödlighet speciellt i de glest befolkade kommunerna i norra delen av landet. Den för spanska sjukan typiska stora dödligheten bland unga vuxna sågs ännu under denna våg, vilket tyder på att sjukdomen förorsakades av spanska sjukans ursprungliga virus (Figur 1).

Sjukdomsbild

Största delen av spanska sjukan-patienterna insjuknade i en åkomma som liknade en ordinär influensa. Överläkare Jarl Hagelstam på Maria sjukhus beskrev sjukdomen så här:

”I kliniskt afseende hafva fallen företedt en mycket stor likformighet: ett mestadels plötsligt insjuknande, stundom dock efter ett kort prodromalstadium, med ofta starkt framträdande nervösa symptom – hufvudvärk, ryggvärk, starkt angripet allmäntillstånd – ofta äfven magsmärtor, kväljningar, kräkningar eller diarré, samt i flertalet fall symptom från

respirationsvägarna. I en del fall ytterst retsam hosta, i andra starkt framträdande heshet och sväljningsbesvär med diffus rodnad af svalget, ofta redan i början blodfärgade upphostningar”(11).

Som värst gav spanska sjukans virus dock upphov till en allvarlig lunginflammation, som nu för tiden diagnostiseras som ARDS (*adult respiratory distress syndrome*). ”Pneumonierna hade synnerligen ofta från början en påfallande elakartad karaktär med svårt stygn, andnöd, cyanos, stundom i förening medikterus, och starkt angripet allmäntillstånd, tydande på höggradig intoxication. I flertalet fall förefanns pneumonien redan vid intagningen, i andra uppträdde den först senare. En synnerligen vanlig komplikation till dessa pneumonier utgjorde utgjutningar i pleura, ofta dubbelsidiga och icke sällan blodiga eller seropurulenta, samt ofta, men ingalunda alltid, öfvergående i var. Varet var ofta af rödbrunaktig färg, tydande på blodtillblandning”(11). Denna allvarliga form av spanska sjukan kunde leda till döden till och med inom ett par dagar. Fast sjukdomen till största delen påminde om ordinär influensa, väckte dessa plötsliga dödsfall hos unga friska människor skräck hos de samtida.

Dödligheten

Uppskattningarna av antalet döda i spanska sjukan varierar från 21 miljoner (12) till 30 miljoner (6) och till och med 50–100 miljoner (13). Beräkningarna omfattar närmast de döda under vågen på hösten 1918, eftersom man i flera länder inte har uppskattat dödlig-

heten i de senare vågarna. Tabell I visar ett sammandrag av spanska sjukans offer under år 1918.

För många länders del är uppskattningen mycket osäker, och det exakta antalet offer kommer aldrig att kunna klarläggas. Det är dock klart att de fattiga och folkrika länderna i Afrika och Asien både absolut och relativt led de största förlusterna, och Nordamerika, Europa och Australien de minsta. Dödligheten var exceptionellt hög bland många ursprungsfolk, som inuiterna i Alaska (5), maorierna i Nya Zeeland (14) och samerna i Norge (15).

I Finland dog 1918–19 under spanska sjukans tre första vågor cirka 25 000 fler människor (7,9 ‰) i sjukdomar än vanligt under 1900-talets första år. I början av år 1920 var motsvarande tal cirka 6 000 personer. Största delen av den extra dödligheten berodde sannolikt på influensan. Dessutom dog år 1918 minst 2 500 människor i influensa på krigsfångläger (9). Det är omöjligt att ge en exakt siffra för spanska sjukans finländska offer. Att föra statistik över dödligheten var på landsorten prästerskapets uppgift. Under spanska sjukans registrerade man inte influensa som en skild dödsorsaksklass i befolkningsstatistiken. Bara från städerna finns mera detaljerad dödsorsaksstatistik att tillgå. Å andra sidan är influensa inte en entydig dödsorsak, utan den har kopplingar till många andra dödsorsaker.

Lokalt orsakade spanska sjukans veterligen den största förödelsen i Finland i Enare kommun under början av år 1920. Under epidemin, som utvecklades till en katastrof, dog en tiondedel (200 personer) av kommunens befolkning. I bakgrunden finns en samverkan mellan många faktorer. Kommunen hade besparats de tidigare vågorna, och hela befolkningen var mottaglig för det dödliga viruset. Det var lättare att röra sig på vintern, och när sjukdomen spreds från Norge till en by spreds den snabbt också till andra byar runt om i kommunen. Då befolkningen i arbetsför ålder insjuknade samtidigt raserades omsorgsnätverket, som baserade sig på grannhjälp. Många dog helt enkelt av brist på grundomvårdnad samt av kyla och törst (9, 16).

Spanska sjukans sociala urval

Det har påvisats att spanska sjukans sociala selekterande, så att incidensen och dödligheten hos befolkningsgrupper i svag social ställning var större än hos grupper i bättre

ställning (9, 17, 18). Influenzaviruset själv selekterar inte, men de fattigas möjlighet att klara av influensan och dess följsjukdomar var sämre än de rikas. Hos arbetarbefolkningen hopades många faktorer som påverkade insjuknandet och dödligheten. Sådana var bland annat trångboddhet, undernäring, samtidigt förekommande andra sjukdomar (speciellt lungtuberkulos), bristfällig sjukvård samt obefintlig social trygghet, vilket tvingade till arbete fast man var sjuk.

Influensan slog också till på krigsfånglägren sommaren 1918. Fångläger hade efter inbördeskriget grundats på olika håll i landet, och i början av juni inhyste de mer än 70 000 röda fångar som väntade på sina rättegångar. På fånglägren dog cirka 13 000 fångar i sjukdomar och hunger (19). Av dem dog uppskattningsvis åtminstone en femtedel i influensa. Man kan inte ge en exakt siffra, eftersom det ofta var omöjligt att fastställa dödsorsaken under de förhållanden som rådde på lägren. Allvarlig undernäring och dåligt allmäntillstånd försämrade fångarnas möjligheter att klara av influensa och lunginflammationer. Största delen av dödsfallen inträffade under sommarmånaderna 1918, då spanska sjukans dödlighet bland civilbefolkningen var mycket liten (9).

Richard Sievers, som verkade som överläkare för fånglägren i Helsingfors, beskrev förhållandena i lägren på följande sätt:

”Man kan förstå att dessa apatiska, utmatade individer endast behövde en släng av någon infektion, av en influensa, en lunginflammation eller en enterit för att oförmodat under natten slockna bort. Om morgnarna plockades dessa offer upp från de vida, överfyllda kasernernas golv för att döda eller döende bäras till den medicinska avdelningen. Vid en blick på bårarnas innehåll kunde man stundom se en långsamt rörlig, gråfläckig yta, vilket utvisade att även detta fångläger icke undgått alla krigs vidrigaste plågoris.” (20).

Insjuknande i influensa

Läkarna kände inte till att influensan var en farlig sjukdom desto mera än medborgarna i allmänhet, vilket framför allt berodde på sjukdomens låga dödlighet: många insjuknade men bara få dog i sjukdomen. Influenzan hade i allmänhet inte heller skrämmande symtom, och den lämnade inga bestående men efter sig.

Tidningsskriverierna i juni om sjukdomen som härjade långt borta i Spanien väckte

knappast sensation, och när influensan sedan kom också till Finland verkade den först vara just så ofarlig som influensa i allmänhet. De skrämmande symtomen, som blödningar och cyanos, samt den stora dödligheten hos unga vuxna passade inte in på influensans normala sjukdomsbild. I den internationella medicinska diskursen syntes också i början läkarnas tvivel på om det kunde vara frågan om influensa, eller om det möjligen var pesten. De beskrivna symtomen påminde dock i huvudsak om vanlig influensa och diagnosen influensa blev snabbt vedertagen. Läkarna tillfrågades om vad denna gåtfulla och nya sjukdom egentligen var för någonting. Dödligheten förklarades för allmänheten med att den vanliga influensan hade förändrats som en följd av kriget och undernäringen (21).

Det konstaterades att influensan i själva verket var en mycket mångfacetterad sjukdom. Stadsläkaren i Helsingfors Harald Sundelius delade in influensan i fyra huvudformer:

”I. De rent toxiska formerna utan inflammatoriska symtom vare sig från respirations- eller digestionsorganen. Hit höra:

a) den enkla influensafebern: Temperaturstegring jämte i direkt proportion till feberns höjd stående störningar i allmäntillståndet (huvudvärk, prostration, aptitlöshet);

b) den nervösa influensan (Strümpell's reumatoida form): Svåra nervösa besvär, huvudvärk, ryggsmärtor, smärtor i extremiteterna, i lederna, neuralgier, allmän nervös prostration, sömnlöshet; härjämte temperaturstegring. Typiskt för denna form är den disproportion, som förefinnes mellan nyssnämnda nervösa symtom och feberns höjd.

II. De toxiskt inflammatoriska formerna, där vid sidan av de toxiska symtomen inflammatoriska processer spela en framträdande roll:

c) den katarrala influensan: snuva, laryngo-trakeobronkialkatarr;

d) den gastrointestinala influensan: belagd tunga, total aptitlöshet, kräkningar, diarré.”

Olika syndrom förenades i dessa grundformer. Till de nervösa formerna kunde höra hallucinationer, medvetslöshet och hjärnfeber. Den katarrala formen kunde förvärras till pneumoni eller pleurit och den gastrointestinala formen till peritonit. (22).

Man har sagt att spanska sjukan var det värsta bakslaget under bakteriologins uppgångsperiod, och förutom att den var ett vetenskapligt problem var den också ett fenomen som minskade läkarprofessionens trovärdighet (23). I och med den bakteriologiska

revolutionen under slutet av 1800-talet hade orsaken till mer än 50 infektionssjukdomar identifierats. Många fruktade sjukdomar som pest, kolera och tuberkulos hade fått sina egna bakterier. Man trodde redan under pandemin åren 1889–90 att influensans upphovsbakterie hade hittats, då tysken Richard Pfeiffer isolerade bakterien *Haemophilus influenzae* från nässlemhinnan på en influensapatient. Bakteriologerna måste ändå efter laboratorieundersökningar som räckt i årtal erkänna att denna bakterie, som döpts till Pfeiffers bacill, inte var influensans egentliga orsak, trots att den förekom i samband med influensa. Det skulle ännu räcka mer än tio år innan influensaviruset upptäcktes.

Man visste att influensan smittade som droppsmitta via luften, och man trodde inte mera allmänt på miasmatiske spridning, d.v.s. via förskämd luft. Det att influensan bröt ut nästan samtidigt på olika platser naggade dock tron på en specifik smitta i kanterna. För att kontrollera smittan koncentrerade man sig på att förhindra att friska och sjuka andades samma luft. Detta innebar i praktiken att isolera sjuka och att förbjuda olika tilldragelser där stora antal människor skulle ha samlats. Samtidigt försökte man inverka på människornas beteende genom upplysning (9).

Medicinalstyrelsen publicerade hösten 1918 kungörelser i många tidningar, med vilka man försökte inverka på medborgarnas beteende. En kungörelse publicerades hösten 1918 och på nytt med samma innehåll under de senare vågorna 1919 och 1920. Den distribuerades också till distrikts- och kommunalläkarna för att delas ut till medborgarna. I kungörelsen betonades att influensa är en smittsam sjukdom och dess smittrutter presenterades. Fast det konstaterades att sjukdomen oftast går om av sig själv, varnade man för att i onödan utsätta sig för smitta med tanke på följsjukdomar. Det var den insjuknades plikt att se till att han eller hon inte genom sin vårdslöshet utsatte sin omgivning för smittorisk. Det nämndes att folkträngsel främjade smittan, och därför borde man undvika massmöten, biografteatrar, danstillställningar och så vidare. Den personliga hygien och frisk luft var viktiga. Enligt kungörelsen kände man inte till verksamma läkemedel. Om man trots försiktighetsåtgärderna insjuknade var det nödvändigt med vila.

Insjuknandet konstaterades alltså mest hänga på människornas egna handlingar, och att undvika insjuknande var på vars och ens eget ansvar. Kungörelsen förberedde inte

befolkningen på någon stor epidemi, utan kom tvärtom med budskapet att det inte fanns anledning till panik. Att undvika panik var i själva verket det som landets högsta hälso- och sjukvårdsmyndigheter mest bekymrade sig om.

Hösten 1918 gav medicinalstyrelsen en framställan till landshövdingarna om att förbjuda större massmöten och marknader. Landshövdingen i St. Michel förbjöd torgdagar och alla slags större massmöten, medan landshövdingarna i Nyland och Åbo- och Björneborgs län förbjöd danstillställningar. Hälsovårdsnämnden i Helsingfors föreslog för magistraten att biografteatrar och andra offentliga nöjestillställningar skulle stängas för en viss tid. Att förbjuda filmföreställningar ansågs dock vara störande av näringsidkande och biograferna stängdes inte. De som motsatte sig förbuden påpekade att man på samma grunder borde förbjuda också tåg och spårvagnar.

När epidemivågorna var som värst diskuterades också stängning av skolorna på olika håll i landet. I oktober 1918 föreslog Helsingfors hälsovårdsnämnd för skolväsendets överstyrelse att stadens skolor skulle stängas för någon tid för att hindra spridningen av sjukdomen. Skolstyrelsen meddelade skolornas föreståndare att skolorna fick stängas om det ansågs befogat. En del skolor var man tvungen att stänga på grund av brist på lärare och elever.

En del av hälso- och sjukvårdsaktörerna och organen på lokalnivå följde samvetsgrant anvisningarna från ovan om epidemibekämpning med förbud och uppmaningar. Andra konstaterade å sin sida att det var hopplöst att förhindra influensan eftersom den spreds så snabbt, och valde en passiv linje.

Läkarbristen

Spanska sjukan blottade på ett smärtsamt sätt bristerna i Finlands hälso- och sjukvård. Ett av de värsta problemen var bristen på läkare och sjuksköterskor, som ännu hade tillspetsats av inbördeskriget och fånglägren. Före landets självständighet hade hälso- och sjukvårdens andel av kommunernas utgifter varit mycket liten. Kraven på en ordnad sjukvård hade man kunnat kvittera med fatalism: döden kom om så var bestämt, och det kunde läkaren inte göra någonting åt. Inställningen höll dock på att förändras, och i många kommuner hade man börjat satsa mera på hälso- och sjukvårdspersonalen. Man började anställa

ambulerande sjuksköterskor i kommunerna. Kommunalläkartjänster grundades i jämn takt, så att tjänsternas antal år 1920 var 193. En del av tjänsterna var gemensamma för flera kommuner, men mer än hälften (cirka 250) av Finlands kommuner var ännu utan kommunalläkare. Staten understödde de glest befolkade och mindre bemedlade kommunerna i norra Finland genom att grunda speciella distriktsläkartjänster helt med statens medel (24, 25).

Spanska sjukan förvärrade bristen på läkare och sköterskor, och dessutom fruktade man att kolera och fläcktyfus skulle spridas till landet. Riksdagen gavs i januari 1919 en lagproposition ”angående läkares förpliktelser under vissa undantagsförhållanden”. Speciellt i den svenskspråkiga pressen diskuterades propositionens berättigande och följder. Speciellt kritiserade man ingreppen i läkarnas yrkes- och individuella frihet. Trots kritiken trädde lagen och en på den baserad förordning i kraft den 19 maj 1919. Lagens första paragraf lydde: ”Under krig eller uppror och därav framkallat sakläge eller då svår farsot härjar eller hotar landet, är envar medicinekandidat och läkare, som icke uppnått 40 års ålder, även om han handhar fast syssla, pliktig att vid förefallande oundgängligt behov efter förordnande av medicinalstyrelsen mot skälig gottgörelse handhava läkaruppdrag, som förordnas av ovannämnda förhållanden”.

Lagen stadfästes till att vara i kraft bara till slutet av år 1922. I förordningen stadgades att förpliktelserna skulle gälla i första hand ogifta personer. Dessutom stadgades att samma person kunde åläggas att sköta uppgifterna i högst sex månader (24).

Den bristfälliga informationsförmedlingen från lokalnivå till medicinalstyrelsen försvårade för sin del ett aktivt ingripande i epidemin från medicinalstyrelsens sida. Det var också under normala förhållanden svårt att få distriktsläkartjänster i norra och östra Finland permanent besatta. Då det gällde att övervaka sina geografiskt stora distrikt var distriktsläkarna ofta helt beroende av uppgifter som de fick av kommunalläkarna, men en stor del av kommunerna var utan läkare. För att äntligen få en heltäckande bild av epidemins utbredning på olika områden skickade medicinalstyrelsen år 1919 en cirkulärförfrågan till läkarna. Tidpunkten var bara mycket sen, tre vågor hade redan hunnit komma och gå. Också svarsprocenten var mycket låg, så förfrågan ledde inte till några praktiska åtgärder (9).

Läkemedel och behandlingsmetoder

Fast det inte fanns botande läkemedel i egentlig mening, hade man dock tillgång till olika slags droger som underlättade symtomen. Också kostens betydelse ansågs vara stor. Man kan säga att alla metoder togs i bruk. I till allmänheten riktade blad publicerade läkarna många noggranna beskrivningar över sjukdomens symtom samt vårdanvisningar, så att människorna skulle känna igen sjukdomen och skulle kunna behandla sig själva och sina anhöriga. Det var viktigt att klara sig på egen hand eftersom bara få kom under läkarvård.

De flesta läkarna ansåg sängläge vara den viktigaste behandlingsmetoden. Man måste sörja för tillräcklig vila också under konvalescenstiden. Däremot varnade man för bastu. Medborgarna litade på talesättet: om inte tjära, brännvin och bastu hjälper mot sjukdomen så kommer döden. Alla dessa prövades med större eller mindre framgång (9).

Många ansåg att brännvin var det bästa botemedlet mot influensa. Också läkarna ordinerade i stor omfattning alkohol som läkemedel. Också under förbudslagen, som trädde i kraft sommaren 1919, var det tillåtet att använda alkohol som tagits ut på apoteket mot recept. Enligt lagen fick alkohol ordinerats för medicinska, vetenskapliga och tekniska ändamål. Läkarna skulle noggrant se till att medlet inte användes i berusningssyfte. På Maria sjukhus prövade man på konjak som behandling, då någon under den värsta epidemitoppen hade donerat 20 liter till sjukhuset. Enligt professor Jarl Hagelstam fick behandlingen tillstånd bara tillfällig, inbillad förbättring, men någon verklig effekt hade den inte. I själva verket fanns det bland dödsoffren många som genast efter insjuknandet hade inmundigat stora mängder konjak, vilket tydde på att drycken var effektiv också som profylaktisk medicinering (26).

Nyheter publicerades om att man hade hittat en bacill och höll på att utveckla vaccin mot den. En uppsjö av underliga behandlingsmetoder erbjöds, men i verkligheten var det bara en mycket liten befolkningsgrupp som hade råd och möjlighet till dem. Men till syvende och sist, som professor Hagelstam konstaterade på Finska Läkaresällskapets möte:

”Det allmänna intrycket är, att medan de lättare fallen icke behöfva annan behandling, än att ligga i säng under åtnjutande af allmänt hygienisk och dietetisk vård, gå de svåraste, de så att säga dödsmärkta fallen sin ödesdigra gång, oberoende af hvarje terapi.

Äfven af dessa mycket svåra fall ser man ju dock ett och annat tillfriskna, men att den lyckliga utgången vore att tillskrifva det ena eller andra medikamentet är helt säkert mer än illusoriskt.” (26).

Sjukvårdens organisation

När spanska sjukan slog till var Finlands sjukhusväsen i ett bristfälligt tillstånd. Antalet vårdplatser motsvarade på inget sätt behovet ens under normala förhållanden, för att inte tala om under en stor epidemi. Ansvaret för att utveckla sjukhusväsendet hade överförts på kommunerna, men största delen av dem kunde inte upprätthålla ett kommunsjukhus. Bara i knappt femtio kommuner fanns det en egen sjukstuga, där man främst behandlade epidemiska sjukdomar. Största delen av landsortens sjukhus var privatsjukhus, som de som upprätthölls av de stora bruken samt tuberkulossanatorierna (24, 27).

Fast det på sjukhusen inte fanns desto effektivare specifika läkemedel mot influensan än någon annanstans, hade vila och grundomvårdnad en stor betydelse. Sjukstugan, om kommunen hade en sådan, fanns i kyrkbyn. Om det inte fanns plats tvingades de sjuka att återvända långa vägar hem, vilket ökade risken för följsjukdomar.

I städerna var situationen bättre än i landskommunerna, men också där fylldes sjukhusen snabbt med patienter. Trots att alla vårdplatser reserverades för influensapatienter, räckte de ändå inte till under de värsta veckorna. Det var nödvändigt att grunda tillfälliga sjukhus eller avdelningar. Till exempel i Helsingfors öppnades i oktober 1918 ett tillfälligt influensasjukhus i kolerabarackerna i Alkärr. Patienterna hörde till övervägande del till arbetarbefolkningen. Brandkårens sjukvagnar hade ett hårt arbete då de transporterade insjuknande till sjukhusen. På apoteken rådde en brådska utan like då läkemedel skulle framställas, och tilläggspersonal måste anställas (9).

Våren 1919 grundades extra avdelningar på Epidemisjukhuset (nuvarande Aurora sjukhus) och Maria sjukhus. Då antalet allvarliga sjukdomsfall fortfarande bara ökade, öppnades dessutom Hesperia reservsjukhus samt en s.k. reservpaviljong på Epidemisjukhuset, som i normala fall var reserverad för tyfoidpatienter. I april ordnade man ett tillfälligt sjukhus i kommunalhemmets arbetsinrättning dit man flyttade kroniker från Stengårds sjukhus, där man på så sätt fick plats för influensapatienter.

Riksföreståndarens byrå för bispringande av medellösa influensasjuka (spanska sjukan)

Genom välvilligt tillmötesgående av Hälsovårdsnämndigheterna i Helsingfors öppnas från den 15 innevarande april i Hälsovårdsnämndens lokal, Södra Magasinsgatan 1, telefon 82 28, med medel som av riksföreståndaren blivit anslagna, en byrå för bispringande av personer ur mindre bemedlade hem, vilka insjuknat i nu rådande influensaepidemi (Spanska sjukan). Byrån, som hålles öppen alla dagar, kl. 9—2 och 4—9 a. m. ställer efter å densamma gjord anmälan lämna tillfällig sjukvård i hemmen samt särskilt söka att genom utdelande av lämplig sjukkost bispringa de insjuknade.

Byrån ställer sitt arbete till herrars läkares förfogande.
(T.A.4318) 6548

Sjukvårdare.

Personer, vilka äro villiga att under nu rådande influensaepidemi biträda vid sjukvård i hemmen, behagade anmäla sig å Hälsovårdsnämndens byrå, Södra Magasinsgatan N:o 1. Telefon 230, kl. 9 t. m.—1/2 8 e. m.

(T.A.3794) 1190

Hälsovårdsnämnden.

Bild 1.

En byrå grundades för att understöda de influensadrabbade.

Bild 2.

Under spanska sjukan söktes personal genom tidningsannonser.

För sjuksköterskor som insjuknat i influensa grundades ett konvalescenthem i närheten av Masaby järnvägsstation.

Det skulle ha varit nödvändigt med grundvård i hemmen och då hade spridningen av sjukdomen kunnat minskas, men man hade i kommunerna försummat att anställa ambulerande sjuksköterskor och kommunalläkare. Fast tankesättet höll på att förändras i riktning mot en ökning av hälso- och sjukvårdens ekonomiska resurser, var det för sent att göra någonting åt saken mitt i epidemin. Det fanns alldeles för litet ambulerande sjuksköterskor, och under epidemin var de tvungna att vara i rörelse dag och natt. Många gånger hann sjuksköterskorna inte på något sätt besöka utbyarna. En del kommuner anställde tillfälliga sjuksköterskor eller diakonissor så länge epidemin räckte. Många läkare gav de ambulerande sjuksköterskorna och diakonissorerna erkänsla för deras arbete inom hem-sjukvården.

Helsingfors influensabyrå

Den influensabyrå som verkade under våren 1919 var ett av de få exemplen på systematisk verksamhet som ordnades med frivilliga krafter. Under epidemin blev man i Helsingfors orolig för hur speciellt de mindre bemedlade sjuka skulle klara sig. Riksföreståndaren Mannerheim donerade 15 000 mark för att organisera vården med orden: "användes till underlättande av det medborgerliga initiativet för bekämpande av spanska sjukans hem-

sökelse inom den medellösa befolkningen i Helsingfors stad" (28, 29). Influenسابyrån som grundades i april med donationsmedlen förmedlade sjuksköterskor och andra frivilliga för att hjälpa till med hemvården av influensapatienter. Bakgrunden till Mannerheims donation torde ha varit en strävan till att främja samhällsfreden genom sociala förbättringar.

Man informerade om öppnandet av byrån i stadens alla tidningar (Bild 1). Det svåraste då man skulle få igång verksamheten var att få sjuksköterskor i byråns tjänst, eftersom sköterskorna var fullt sysselsatta under epidemin, och dessutom var många av dem själv sjuka. Man måste söka personal genom tidningsannonser (Bild 2).

De nio sjuksköterskorna på byrån och deras åtta assistenter gjorde cirka 1 700 hembesök under byråns verksamhetstid. Nästan alla besök riktade sig till arbetarstadsdelarna. Via byrån fick sammanlagt cirka 250 familjer och ensamstående patienter hjälp. Influenسابyråns patientdagböcker och sjuksköterskornas rapporter ger en inblick i fattiga familjers livssituation när influensan slog till (9).

Många av patienterna var röda änkor som hade många små barn. I många familjer fanns det flera sjuka på samma gång, som till exempel i det följande:

"En annan stackars mor, nyligen blefven änka, bodde med sina 8 barn, af hvilka det äldsta var 15 år, i ett litet rum, också i källarvåningen. Barnen hade alla i tur och ordning haft spanska sjukan och nu insjuknade

modern, ansträngd som hon var. Svårast af allt var åter tanken på hvem som nu skulle skaffa mat åt barnen då hon ej längre kunde göra det.” (30)

Sköterskornas och deras assistenters arbete var att hämta mat åt de sjuka och att städa. Sjuksköterskorna upplevde sitt arbete som tungt men givande. Det kunde också hända att man förhöll sig fördomsfullt till byråns tjänster. De frivilliga sköterskorna som ofta var hemma från mera välbärgade förhållanden mötte familjerna under omständigheter som de inte tidigare hade sett. Till exempel beskriver sköterskan Ester Liljeström i sin rapport en ogift arbetarkvinnas med fem barn levnadsförhållanden så här:

”Rummet, de bebo ser alldeles fasligt ut. Orena trasiga mattor äro fastspikade för dörren, ‘för att hindra kölden att tränga in’. Ett tjockt lager av sot betäcker såväl väggar som möbler, ty spiseln är sönder och röken tränger in i rummet. I rummet finnes inga andra möbler än en dragsoffa, en säng, ett bord, samt en byrå. Allt av det eländigaste slag. Lakan och dynvar saknas, dito sängkläder, i deras ställe finnas gamla avlagda kläder. Patienterna sakna linnen och framför allt sakna de mat. Luften i rummet är alldeles ohygglig.” (9).

Under en tid då det inte fanns något system för social trygghet under sjukdomstiden, måste familjerna ta skuld eller pansätta sin lilla egendom, brödkorten och kläderna, för att klara av sjukdomstidens läkemedelsutgifter samt andra nödvändiga omkostnader. Ofta betalade byrån patienternas förfallna hyror och löste in pantsatta verktyg och möbler. Vid behov kallade sköterskorna en läkare till platsen, och de svårast sjuka skickades till sjukhus. Några barn placerades i barnhem. Byrån upphörde med sin verksamhet den 8 maj 1919, då epidemin ansågs vara över. Många sköterskor grunnade över sina patienters tillstånd ännu efter det att vården hade avslutats.

Spanska sjukans virus – det värsta av alla?

Under spanska sjukans tid kände man ännu inte till vad som förorsakade influensan. Influensaviruset upptäcktes i början hos djur och först sedan hos människan. Under spanska sjukans andra våg hade hos svin i mellersta västern i USA uppkommit en ny sjukdom, som till sina symtom påminde om influensa. Tusentals svin dog i sjukdomen. Beskrivningar

av epidemin visar att smittrutten gick från människor till svin. Fast sambandet mellan svininfluensan och spanska sjukan var uppenbart ville man allmänt inte erkänna det, eftersom man var rädd att efterfrågan på svinkött skulle minska (31). Undersökningar av svininfluensan ledde till att influensaviruset upptäcktes år 1931 (32). Människans influensavirus isolerades år 1933 (33). Det ursprungliga virus som förorsakade människans spanska sjuka hade vid det laget redan försvunnit. Hur som helst inleddes efter dessa undersökningar en era i influensahistorien då man har kunnat typbestämma de virus som förorsakar epidemier.

1918 års virus blev föremål för en paleomikrobiologisk undersökning i slutet av 1990-talet. Man analyserade genmaterial från 1918 års virus i lungvävnadsprover från soldater som dött i spanska sjukan samt från offer som begravts i permafrosten i Alaska. De första resultaten av gensekvenseringen av 1918 års influensavirus publicerades år 1997 (34). Den virologiskt betydelsefulla undersökningsserien nådde sin kulmen i oktober 2005, när man publicerade också de sista sekvenserna av virusets genkarta. Undersökningen avslöjade att spanska sjukans virus till alla sina geners del var ett fågelinfluensavirus (35). 1918 års virus har ”återuppväckts”, och i musexperiment har det visats vara 100 gånger så dödligt som sedvanliga epidemivirus (36).

Spanska sjukan används ofta som modell, när man bedömer största möjliga incidens och dödlighet i följande influensapandemi. På dödligheten inverkar dock förutom virusets egenskaper också människornas egenskaper samt miljöfaktorer. Det fanns stora regionala och sociala variationer i dödligheten i spanska sjukan. Vid tiden för spanska sjukan fanns det inget beredskapssystem, man kände inte till sjukdomsalstraren och det fanns inga läkemedel eller vacciner. Värst utsatt var befolkningen i utvecklingsländerna, ursprungsfolk som levde isolerat samt den fattiga befolkningen i industriländerna. Sist och slutligen överskuggades 1900-talets dödligaste epidemi av världskrigets, i Finland av inbördeskriget, förödelse. Det fanns också andra hot mot folkhälsan, till exempel lungtuberkulosen dödade varje åt tusentals unga finländare.

FD Eila Linnanmäki
Folkhälsoinstitutet
Mannerheimvägen 166
00300 Helsingfors
eila.linnanmaki@ktl.fi

Referenser

1. Shortridge KF. The 1918 "Spanish" flu: pearls from swine? *Nature Medicine* 1999;5:384–385.
2. Langford C. Did the 1918-19 influenza pandemic originate in China? *Population Development Rev* 2005;31:473–505.
3. Oxford JS, Lambkin R, Sefton A, Daniels R, Elliot A, Brown R, Gill D. A hypothesis: the conjunction of soldiers, gas, pigs, ducks, geese and horses in Northern France during the Great War provided the conditions for the emergence of the "Spanish" influenza pandemic of 1918–1919. *Vaccine* 2005;23:940–945.
4. Vaughan WT. Influenza. An epidemiologic study. *Am J Hygiene, Monographic Series no. 1*. Baltimore, 1921.
5. Crosby AW. America's forgotten pandemic. The influenza of 1918. Cambridge Univ Press, 1989. (1. upplagan: Epidemic and peace, 1918. Greenwood Press, 1976).
6. Patterson KD, Pyle GF. The geography and mortality of the 1918 influenza pandemic. *Bull Hist Med* 1991;65:4–21.
7. Phillips H, Killingray D, toim. The Spanish influenza pandemic of 1918–19. Routledge, 2003.
8. Olson DR, Simonsen L, Edelson PJ, Morse SS. Epidemiological evidence of an early wave of the 1918 influenza pandemic in New York City. *PNAS* 2005;102:11059–63.
9. Linnanmäki E. Espanjantauti Suomessa. Influenssapandemia 1918–1920. *Bibliotheca Historica* 95. SKS, Helsingfors, 2005.
10. Åman M. Spanska sjukan. Den svenska epidemin 1918–1920 och dess internationella bakgrund. *Studia Historica Upsalensia* 160. Almqvist & Wiksell, 1990.
11. Hagelstam J. "Spanska sjukan" och dess komplikationer enligt iakttagelser på Maria sjukhus i Helsingfors. *FLH* 1919;61:113–123.
12. Jordan E. Epidemic influenza: A survey. Chicago, 1927.
13. Johnson NPAS, Müller J. Updating the accounts: Global mortality of the 1918–1920 "Spanish" influenza pandemic. *Bull Hist Med* 2002;76:105–115.
14. Rice G. Black November. The 1918 influenza epidemic in New Zealand. Allen & Unwin, 1988.
15. Mamelund S-E. Spanish influenza mortality of ethnic minorities in Norway 1918–1919. *Eur J Population* 2003;19:83–102.
16. Vahtola J. Espanjantauti Suomessa 1918–1920. I verk: Kulttuuri, politiikka, historia, koulutus ja lehdistö. Pohjoinen Kirjapaino Kaleva, s. 131–143.
17. Sydenstricker E. The incidence of influenza among persons of different economic status during the epidemic of 1918. *Public Health Rep* 1931;46:154–170.
18. Mamelund S-E. An egalitarian disease? Socioeconomic status and individual survival of the Spanish Influenza pandemic of 1918–19 in the Norwegian capital of Kristiania. Memorandum 6. Dept of Economics, Univ of Oslo, 2004.
19. Mäkelä P, Saukkonen P, Westerlund L. Vankileirien ja -laitosten kuolintapaukset. I verk: Westerlund L (red.). Sotaoloissa vuosina 1914–22 surmansa saaneet. Statistisk rapport. Statsrådets publikationsserie 10, 2004, s. 115–134.
20. Sievers R. Hälso- och sjukvårdsförhållandena vid fänglägren i Helsingfors, på Sveaborg, Sandhamn och Mjölö efter frihetskriget 1918. *FLH* 1930;72:1–70.
21. Kulovesi Y. Viimeaikaiset influensaepidemiat tieteellisen tarkastelun valossa. *Terveystieteiden aikakauslehti* 3/1920, s. 34–36.
22. Sundelius H. Influensan i Helsingfors 1918–1921. *FLH* 1922;64:172–185.
23. Tognotti E. Scientific triumphalism and learning from facts: bacteriology and the "Spanish Flu" challenge of 1918. *Soc Hist Med* 2003;16:97–110.
24. Pesonen N. Terveiden puolesta – sairautta vastaan. Terveiden- ja sairaanhoito Suomessa 1800- ja 1900-luvulla. WSOY, Borgå, 1980.
25. Soikkanen H. Kunnallinen itsehallinto kansanvallan perusta. Maalaiskuntien itsehallinnon historia. Landskommunernas Förbund, Helsingfors, 1966.
26. Hagelstam J. Några erfarenheter från den senaste influensa-epidemien (mars-april 1919). *FLH* 1919;61:511–516.
27. Rasila V. Kaupunkien sosiaalipolitiikka ja terveydenhoito 1875–1917. I verk: Tommila P (red.). Suomen kaupunkilaitoksen historia 2, 1983, s. 333–374.
28. Neuman K. Riksföreståndarens byrå för medellösa influensasjuka. *Epione* 1919:68–73.
29. Hufvudstadsbladet 20.4.1919.
30. EK. I kamp mot spanska sjukan. *Epione* 1919:90–91.
31. Shope RE. Influenza. History, epidemiology, and speculation. *Public Health Rep* 1958;73:165–178.
32. Shope RE. Swine influenza: experimental transmission and pathology. *J Exp Med* 1931;54:349–359.
33. Smith W, Andrewes CH, Laidlaw PP. A virus obtained from influenza patients. *Lancet* 1933;ii:66–68.
34. Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, Bijwaard KE, Fanning TG. Initial genetic characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus. *Science* 1997;275:1793–96.
35. Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM, Wang R, Jin G, Fanning TG. Characterization on the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature* 2005;437:889–893.
36. Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, Zeng H, Solórzano A, Swayne DE, Cox NJ, Katz JM, Taubenberger JK, Palese P, García-Sastre A. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 2005;310:77–80.

Napoleon, en överraskningarnas man

HEIKKI PELTOLA

Napoléon Bonaparte (1769–1821) var en överraskningarnas man. Han var till exempel inte speciellt kort, 1,686 m, vilket på hans tid innebar minst medellängd. De svenska vikingarna, de värnpliktiga, var kortare, 1,634 m. Vårt talesätt att små viktigpettrar lider av napoleonkomplex är en följd av propaganda som har spridits av brittiska källor – samma källor som kallade Napoleon ett ”monster” (Lindqvist 2005).

Denne mans liv har skildrats i tusentals böcker, filmer, skådespel, på frimärken och liknande. Vi kan till och med få en insyn i hans privatliv. Han var en flitig skribent och återgav gärna vardagliga nyheter till exempel i sina brev. Mitt i stridens hetta kunde Napoleon gå runt och runt i sitt tält medan han dikterade olika texter till tre sekreterare. En diktamen var en officiell redogörelse för krigets gång, den andra var en brinnande kärleksförklaring till Joséphine och den tredje en order om brobyggen i Paris. Mitt i allt kunde han sätta sig ner och själv skriva ett brev om ett fjärde ämne. Den unge Napoléon var ett fenomen *sans doute*. Låt oss i minnet återkalla några fixpunkter i hans liv.

Genua hade sålt Korsika till Frankrike 1768, men drömmen om ett fritt Korsika levde kvar. I striderna deltog, bokstavligen, den 19-åriga Letizia Ramolino, som den 15.8.1769 födde en son. Denne fick namnet (dopet förrättades först då han var två år) Nabullione – korsikanska talades ju i också det hemmet. Fadern Carlo Buonaparte hade studerat juridik, men

framlevde sitt 39-åriga liv mest i sus och dus efter att ha gått över till franska sidan. Förhållandet mellan far och son var långt ifrån det bästa. Modern Letizia stod å andra sidan med fötterna på jorden, och hon var ett fast stöd för de åtta av barnen som inte dog i späda ålder under de femtio år hon levde som änka.

Napoleons utbildning inleddes i en nunneskola när han var fem år. Till favoritämnen hörde matematik, historia och geografi. Franska kunde pojken inte alls, det måste han lära sig 1778, när det ordnades inträde för den nioåriga vildbasaren vid militärskolan i Brienne i Champagne i mellersta Frankrike. Skolan var ny och därför ännu inte ansedd, men här började utbildningen till adelsman för den mest berömda personen i Frankrikes historia. Det var inte lätt för någon, allra minst för Napoleon, som där och ofta senare i sitt liv kände sig som en utomstående.

Avancemanget på den militära banan baserade sig på speciell framgång i matematik. Napoleon fick komma till ett nytt vapenslag, artilleriet. Första gången Paris fick se sin blivande härskare var 21.10.1784, då denne femtonåring var en av fem som hade skickats till krigshögskolan i huvudstaden. Det gick trögt med språken och Napoleon lärde sig aldrig vare sig tyska eller engelska (det sägs att han senare försökte lära sig dem på allvar). Den korsikanska accenten hördes i hans franska ända till slutet.

Längtan till hemön satte fart på studierna, och den tvååriga utbildningen vid krigshögskolan slutfördes redan efter ett år. Den sextonåriga fänriken låg bara på 42 plats på listan över 58 utexaminerade, men han fick ändå välja sitt truppförband. Napoleon valde det bästa, artilleriregementet La Fère – framför allt för att det var stationerat nära Korsika. Denna korta men intensiva tid lärde honom allt väsentligt om artilleriet. De kunskaperna hade han senare stor nytta av.

Frankrikes armé - som representerade ”l’ancien régime” - befann sig i ett sorgligt

FÖRFATTAREN

Heikki Peltola är professor i infektionssjukdomar vid Helsingfors universitet och överläkare vid HUCS, Barn- och ungdomssjukhuset.



Bild 1.
Napoleon kröntes sig själv till kejsare, eftersom man antog att Karl den store hade gjort lika. Genast efteråt kröntes den nye kejsaren sin hustru Joséphine till kejsarinna.

tillstånd. Det fanns mer än 2 000 "generaler", men de visste ingenting om fältslag. Vissa "krigsmarskalkar" hade aldrig upplevt ett krig. De fick sin titel om släkten var fin och det fanns tillräckligt med pengar. Den svenske adelsmannen Axel von Fersen hade köpt sig ett eget kungligt truppförband, regementet Royal Suédois. Historien känner honom inte heller som en stor härförare, utan som drottning Marie Antoinettes älskare. Napoleon förstod att landet höll på att gå emot kaos och behövde en ledare. Voltaire, som hade dött år 1778, hade insett samma sak när han skrev "Allt jag ser, sår revolutionens säd ...".

I Lyon blev det upplopp när silkesväveri-arbetarna gick i strejk. Napoleons regemente återställde ordningen och tre strejkledare hängdes. Barnfänriken begärde tjänstledigt och reste hem till Korsika den 15 september 1786, men återvände följande år till fastlandet då de politiska förhållandena hettade till. Artilleriregementet hade flyttat till Auxonne, och det fanns inte riktigt någonting att göra. Napoleon hängav sig åt att läsa, läsa och åter läsa. Ämnesområdena var vidsträckta, men allt som gällde krigföring och Korsika kom i första hand. Han hade också redan kommit långt på att skriva öns historia; denna officer drömde nämligen om en karriär som författare.

Den berömda eden i bollhuset svors av det tredje ståndet i Versailles 12.6.1789. Ludvig XVI hade för första gången sedan år 1614 sammankallat adeln, prästerskapet och borgarna (bönderna hade ännu inte säte i ständsriksdagen). "Nationalförsamlingen" hade samlats, och man började skissera upp en ny grundlag för Frankrike. Folket väntade dock inte längre utan stormade Bastiljen den 14 juli; revolutionen hade börjat. Den öppnade portarna för Napoleons lysande militär- och härskarkarriär.

Vägen till stjärnorna

Historien känner inte många exempel på att en "man av folket" som så ung och så snabbt skulle ha blivit en krigare och statsman av samma storhet som Napoleon (Alexander den store visade liknande drag). Det finns någonting av streber över Napoleon, till och med fräckhet, men medaljens fränsida ser helt annorlunda ut. Visste ni till exempel att kutymen att märka ut hus på gatans ena sida med jämna och på andra sidan med udda nummer var Napoleons idé? Eller att man visar placeringen vid middagsbordet med ett namnkort vid vinglasen – också det härstammar från Napoleon. Lagstiftningen i de västerländska demokratierna har sin grund i den romerska rätten och i Code Napoléon, som har påverkat till och med den japanska lagstiftningen. Det franska skol- och universitetsväsendet, där till och med de finaste skolorna står öppna för vem som helst som visar tillräcklig talang, skapades under Napoleons tid. Kyrkan skildes från staten och alla fick fri yttranderätt (som vi har sett också under den senaste tiden). Paris torde vara världens vackraste huvudstad, till stor del tack vare 1800-talskejsaren. Louvren började byggas på order av samma härskare, som också grundade barnhem och sjukhus, lät bygga upp Europas första telegrafsystem och tog i bruk smittkoppsvaccinationen som nyligen hade uppfunnits.

Men det är ju som krigsherre och erövrare som vi kommer ihåg Napoleon. Till Frankrikes storhetstid hör bland annat slagen i Norditalien och Österrike 1796–97, Marengo 1800, Austerlitz 1805 och Wagram 1809, som alla slutade med seger för Napoleon. Det var lätt för hjälten att vid tiden för de slagen utropa sig till konsul på livstid 1802 och slutligen till kejsare 1804. Till världshistoriens mest storslagna festligheter hör den som

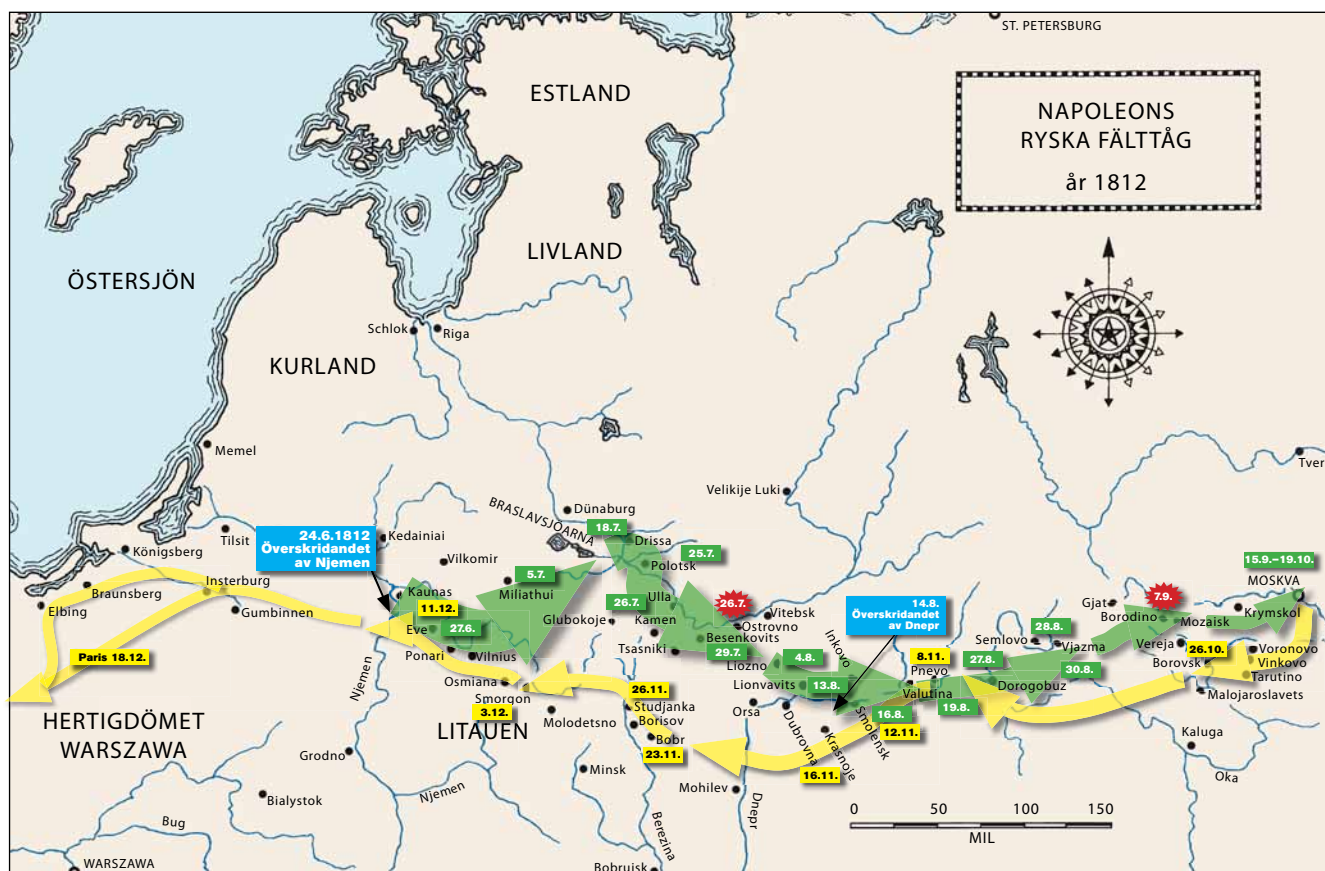


Bild 2.
Det olycksaliga ryska fälttåget sommaren och hösten 1812.

Paris och Notre Dame upplevde den isande kalla söndagen 2.12.1804. Napoleon krönt sig själv till kejsare och sedan sin gemål Joséphine till kejsarinna (Bild 1). Påven stod surmulet bredvid och tittade på men gick i alla fall med på att installera kejsarparet genom smörjning.

Å andra sidan signalerade Horatio Nelsons seger över fransmännen i Abukirbukten redan 1798 att inte ens Napoleon var oöverbinnlig. Det ryska fälttåget 1812 och slaget vid Waterloo följande år blev sedan fullständiga katastrofer. Under femton månader gick mer än en miljon (!) av Napoleons soldater under. De flesta fransmän skyller fortfarande på olyckliga omständigheter, medan en utomstående iakttagare ser grundorsaken i en serie dramatiska felbedömningar. Kejsaren var inte längre samma knivskarpa analytiker som kunde uppfatta helheter - ett årtionde tidigare skulle han med stor sannolikhet ha fattat andra beslut.

För oss som läkare är det intressant att veta att farsoter och sjukdomar blev Napoleons öde, både på ett personligt plan och som ödeläggare av trupperna. De som kände honom berättar att den skarpsynta och spänstiga astenikern med spetsiga drag och smala lemmar på bara några år utvecklades till karikatyrernas styvnackade isterbuk med uppsvullet ansikte. Kejsaren blev ombytlig och lättretlig, vilket han inte var när han besteg tronen. Napoleon - och hans trupper - led tydligt av sjukdomar, vissa av dem infektiösa, vissa inte.

Låt oss nu närmare granska händelserna hösten 1812.

Det ödesdigra ryska fälttåget

Nästan hela Västeuropa var erövrat, men två riken utgjorde skavande stenar i kejsarens sko. I väster provocerade Britannien, personifierat av amiral Nelson, i öster störde

tsar Alexander I:s Ryssland. Britannien var Napoleons huvudfiende. Napoleon hade försökt besegra landet redan under det egyptiska fälttåget, men eftersom sjökrig hörde till det han var sämst på led han ett förödmjukande nederlag.

Tanken var att man nog ännu skulle besegra Britannien, bara man först hade underkuvat Ryssland. Det var ett stort och starkt rike redan för 200 år sedan, vilket Napoleon var medveten om. Moskva kunde underkuvas bara om de egna trupperna var stora och effektiva. Och det var de.

Trupperna hade kallats in från olika delar av Europa, och offensiven anses ha börjat i och med överskridandet av gränsloden Njemen mellan Preussen och Polen den 24.6.1812 (Bild 2). En av historiens största härskaror inledde sitt härtåg när Napoleon gick över Njemen denna onsdagsmorgon klockan 5.

När mer än en halv miljon man (några procent kvinnor) började marschen mot Moskva, hade armén 368 000 infanterister, 80 kavallerister och 1 100 kanoner. De drogs av en kvarts miljon (!) hästar, som också bildade egna avdelningar. Det krävs ingen livlig fantasi för att föreställa sig vad enbart truppersnas försörjning innebar (en häst behöver nio kilogram foder om dygnet).

Svårigheterna började redan i Polen. Kylan störde inte, tvärtom var det hett, men sedan började det regna häftigt och länge. Vägarna blev gyttjediken, och artilleriet kunde bara långsamt ta sig fram. Disciplinen blev slappare. Snart blev det skärmytslingar med polska bönder, som naturligtvis inte godkände att deras åkrar förstördes och att de blev plundrade på sina livsförnödenheter. Redan före Vilnius gick åtminstone 20 000 hästar förlorade.

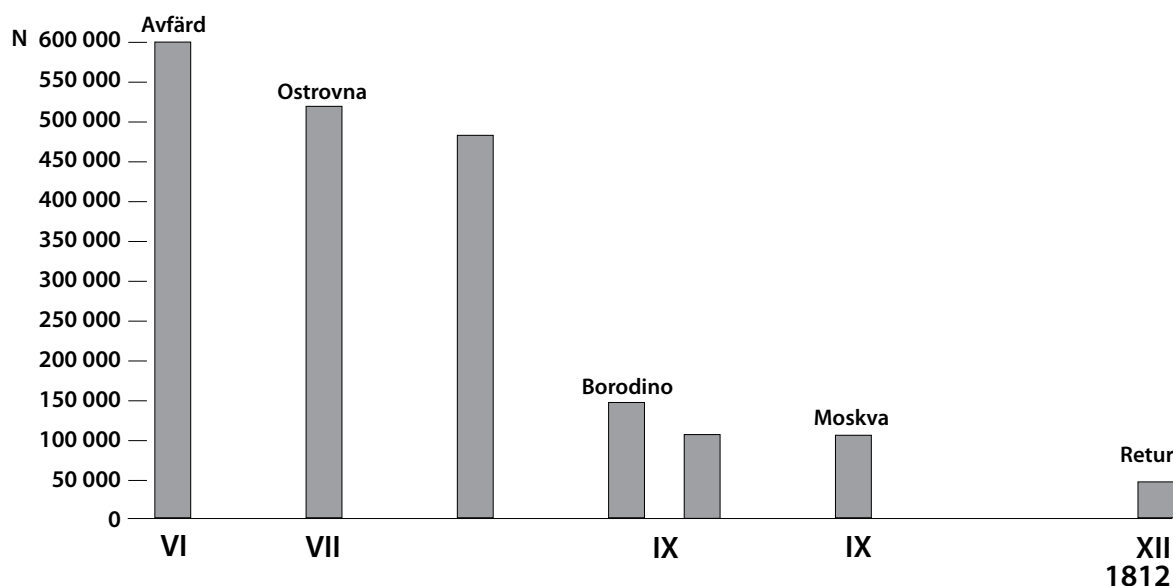
Vid den tidpunkten sågs de första tecknen på den motkraft som skulle komma att bli hela anfallskrigets öde. Det var inte Rysslands armé ledd av generalerna Mikhail Barclay de Tolly och Pjotr Ivanovich Bagration – den hade ännu inte gett sig in i striden – utan den infektionssjukdom som finländarna känner som krigspest (pestis bellica) eller carcercersjukan (morbus carcerorum). Sjukdomen börjar med hög feber, som följs av medvetanderubbningar och röda ”fläckar”, petekier, på huden. Dödligheten i sjukdomen var tiotals procent, och otaliga soldater gick under på några dagar. Den lusburna fläcftyfusen som orsakas av *Rickettsia prowazeki* hade öppnat sin egen front. Sjukdomen skulle komma att krossa Napoleons drömmar. Rickettsiosen var endemisk både i Polen och i Ryssland, och även

om den stora arméns sanitetsunderhåll var välorganiserat, härjade epidemin utan större motstånd; man visste ju ännu ingenting om förorsakaren.

Franska skolbarn får fortfarande ofta lära sig att fälttåget misslyckades på grund av den stränga kylan i Ryssland. Det finns bara ett korn av sanning i påståendet. Enligt historieböckerna var hösten 1812 ovanligt varm men nog regnig. Ryssarna gav dem inga större bekymmer, eftersom riktiga sammandrabbningar före Moskva egentligen bara skedde i Ostrovna i juli och i Borodino i september. Förlusterna var visserligen stora på båda sidorna också där, men väsentligare är att antalet franska soldater minskade från cirka 500 000 till cirka 150 000 mellan Ostrovna och Borodino (Figur 1). Och detta skedde trots att inga sammandrabbningar mellan trupperna ägde rum, med undantag för några smärre skärmytslingar! Den verkliga fienden skulle ha kunnat ses i ett mikroskop, inte i generalernas tubkikare.

Napoleon var medveten om vad som hände bland trupperna. Redan i Ostrovna försökte man övertala honom att inställa hela anfallet på grund av epidemin. Kejsaren gick med på det, men tog tillbaka sitt beslut två dagar senare. En ung Napoleon skulle kanske ha fattat ett annat beslut. Kejsaren med den brinnande blicken skulle knappast ha firat sina födelsedagsfestligheter så storstatligt i Smolensk, när ryssarnas två högst uppsatta fältherrar fanns i närheten. Nu firades 43-årsdagen den 17 augusti med en många timmar lång parad, och mödosamt ditforslad ammunition öddes bort på oändliga salutskott. Man hade förberett sig för kalasen bland annat genom att ta med sig en otrolig mängd goda franska viner – på ett fälttåg! Staben föreslog att Napoleon skulle behaga övervintra i Smolensk med sina trupper. Önskemålen klingade för döva öron.

Slaget vid Borodino var den största franskysska sammandrabbningen på väg mot Moskva. Ryssarna hade gått i ställning på högra stranden av Kaluga, en biflod till Moskvafloden, cirka 100 kilometer från Moskva. Tsaren hade bytt ut de trötta Barclay de Tolly och Bagration mot Michail Iljgionovitch Kutuzov, som hade mist sitt ena öga. Han var också känd för sin höga ålder och sin fetma, men ingen ifrågasatte generalens utomordentliga krigsledningsförmåga. Ryssarnas 120 000 man och 640 kanoner hade placerats skickligt mot fransmännens 130 000 man och 587 kanoner.



Figur 1.
Napoleons trupper var på god väg att utplånas redan före Moskva. Då hade vintern ännu inte alls gjort sitt inträde.

Den niotimmarsslakt som ägde rum den 7 september var en kamp mellan två starka fiender. Fransmännen förlorade 47 generaler, 100 överstar och minst 35 000 man – och antagligen långt fler än 50 000, ryssarna å sin sida åtminstone 44 000. Napoleon skulle åter ha haft tillfälle att helt tillintetgöra ryssarna, men han var än en gång osäker. Han var en sjuk man, febrig på grund av åtminstone luftvägs- och urinvägsinfektion. Mot sina generalers önskemål lät han ryssarna samla sina trupper i två dagar innan han gav order om anfall. Sedan genomfördes anfallet på ett sätt som den unge Bonaparte säkert inte hade valt – med ett massivt kavallerianfall rakt i famnen på ryssarna. Lösningen blev dyr för den redan i övrigt decimerade armén (Figur 1).

I S:t Petersburg festade man; Kutuzov utnämndes till fältmarskalk.

Till Moskva

Napoleon stod med sina decimerade trupper framför Moskvas portar morgonen den 14 september. Knappt ett skott avfyrades, eftersom de ryska soldaterna och största delen av moskoviterna hade lämnat staden. De

hade till och med tänt eld på Moskva, som brann som ett eldhav, och tagit med sig släckningsredskapen. Napoleon "erövrade" aldrig Moskva; han bara red in där på sitt fullblod Emir den 15 september 1812.

Nu var sista tillfället att rädda ens resterna av Den stora armén, cirka 100 000 man, de flesta sjuka, utmattade och uthungrade. Det hade funnits tid och resurser att bygga ett vinterläger, man hade ju bara kommit till mitten av september. Tanken framkastades för kejsaren. Han övervägde, tvekade – och gav order om reträtt fem veckor senare, den 19 oktober. Detta var den mest ödesdigra av kejsarens order. Sju av tio som drog ut i fält hade dött på vägen till Moskva, de flesta som offer för fläcktyfusen. Troligen hade tyfoidfebern tagit sin beskärda del, liksom så många gånger under tidigare krig.

Nu började Rysslands vinter.

Återtåget

Napoleon ansåg att Moskva var "erövrat". Det var dock inget tal om att Ryssland skulle kapitulera; den listige Kutuzov viste vad som komma skulle. För fransmännen började en via dolorosa hem, bokstavligen.



Bild 3.

En tragisk bild från reträtten från Moskva ur Christian Wilhelm von Faber du Fours krönika (se texten).

Den mest långtgående av överraskningarna som Napoleons gav upphov till är att hela det ryska fälttåget har återgetts med fotografisk skärpa. En av de tyska officerarna i la grande armée var Christian Wilhelm von Faber du Four, en 32-årig jurist och löjtnant som också var yrkeskonstnär. Han förevigade alla fältslag i en serie otroligt fina penn- och vattenfärgsteckningar. I dessa konstverk kan man följa med händelsernas förlopp nästan dag för dag. På bilderna ser man också att det inte fanns någon tillstymmelse till rysk vinter på vägen till Moskva. Inte ens när man hade nått fram dit fanns det snö på marken, vilket en bild av du Four tydligt visar.

Först sedan fransmännens reträtt hade inletts, började ryssarna gå till anfall på allvar. Området mellan Moskva och Kaluga fick sitt snötäcke en vecka senare, och den 7 november när man närmade sig Dorogobus fick trupperna redan vada i snö. Nu började en grym lek, förutom mot Kutuzovs trupper också mot naturen. En av du Fours mest tragiska scener är en avbildning från området

mellan Osmiana och Vilnius den 4 december (Bild 3). Nere till höger ligger en fransman, som förlorat förståndet, i snön. Han har blivit av med sina kläder för användning av andra soldater i la grand armée. Mitt i bilden förs ett handgemäng mot en underofficer vars motstånd håller på att brytas ned av vapenbrödernas hotfullt riktade bajonetter. "Arméns reträtt gick ytterst långsamt, och de döda, de sårade samt de som mist förståndet lämnades därhän längs vägen. Kosackerna förföljde oss hela tiden. Man utkämpade rörliga strider i snön, och med de få återstående kanonerna - som hade släpats ända hit utan hästar - sköts de sista skotten på rysk mark. Grymhet och kallsinnig egoism trängde så småningom undan all tapperhet. De starkare plundrade de svagare, sjuka och döda kläddes av och lämnades liggande i den djupa snön. Självbevarelsestriden har trampat under sig de sista resterna av mänsklighet", skriver du Four.

Det var en nidsbild av Den stora armén som släpades sig in i Vilnius den 9 december (Bild 2). De som hann först fick vad som utlovats

– varmt logi om så bara för en stund samt mat – men de flesta av de hårt hungrande fick ingenting. Dessutom avslöjades att Napoleon hade lämnat sina trupper och troligen redan befann sig i Paris. Mer än 30 000 fransmäns färd slutade i Litauens huvudstad. Katastrofen var fullständig. Ett av gravfälten hittades av en händelse först år 2001, när en grävsropa i Vilnius började röja mark för ett nytt bostadsområde. Litauerna skötte efterspelet elegant: yrkesfolk undersökte gravfältet noggrant, och sedan begrovs mer än 2 000 skelett på en begravningsplats i Vilnius med fullständiga militära hedersbetygelser. Ett land som fått lida av krig alltför mycket förstod sin historiska skyldighet.

Parkanläggningen Tuilerierna i Paris har knappast sett något sorgligare än det som utspelades natten den 18 december 1812. Överhuvudtaget kom färre än 40 000 utmattade män tillbaka, och också av dem var det bara ett tusental som återfick sin hälsa. Bakom sig hade de ett halvt års strapatser, under vilka 95 procent av den stolta la grande armée hade förintats. Av du Fours egen avdelning av württembergare, som hade bestått av 15 000 man, klarade sig bara färre än en av hundra med livet i behåll.

Den mest berömda av Napoleons generaller, Michel Ney – samma ursinniga kämpe som senare skulle komma att kommendera

exekutionsplutonen för sin egen avrättning – skrev till sin unga hustru: ”Mer än ryssarnas kulor har general Hunger och general Vinter besegrat La Grande Armée.” Ney höll sig inte helt till sanningen. Generalerna Hunger och Vinter hade säkert deltagit i striderna, men en avgjort större förödelse hade marskalk Fläcktyfus orsakat. Andra infektionssjukdomar hade tjänat som hans trogna väpnare.

Prof. Heikki Peltola
Barn- och ungdomssjukhuset
PB 280
00029 HNS
heikki.peltola@hus.fi

Referenser

Cartwright FF, Biddiss MD. Disease and history. Hart-Davis, MacGibbon, London, 1972. ISBN 0-246-10537-2.

von Faber du Four, CW. Napoleonin sotaretkellä Venäjällä. Majuri Faber du Faurin kuvitetut muistelmat vuodelta 1812. Red. J. North.. Koala-Kustannus, Helsingfors 2003. ISBN 952-5186-39-3.

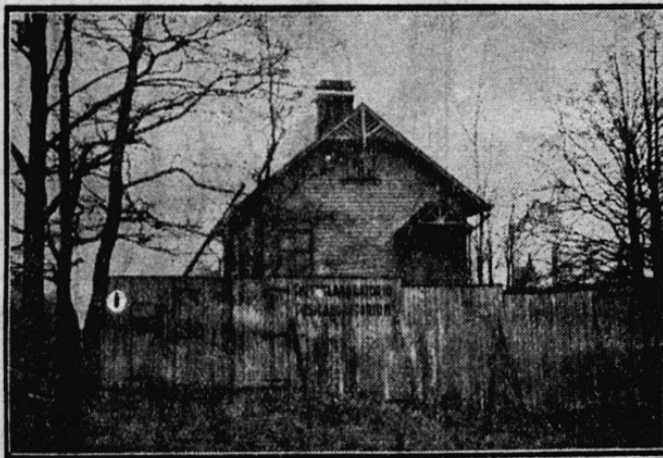
Lindqvist H. Napoleon. Liber distribution (Norstedts) 2004. ISBN 951-0-30810-2.

Raoult D, Dutour O, Houhamdi L, mm. Evidence for louse-transmitted diseases in soldiers of Napoleon's Grand Army in Vilnius. J Infect Dis 2006;193:112-20.

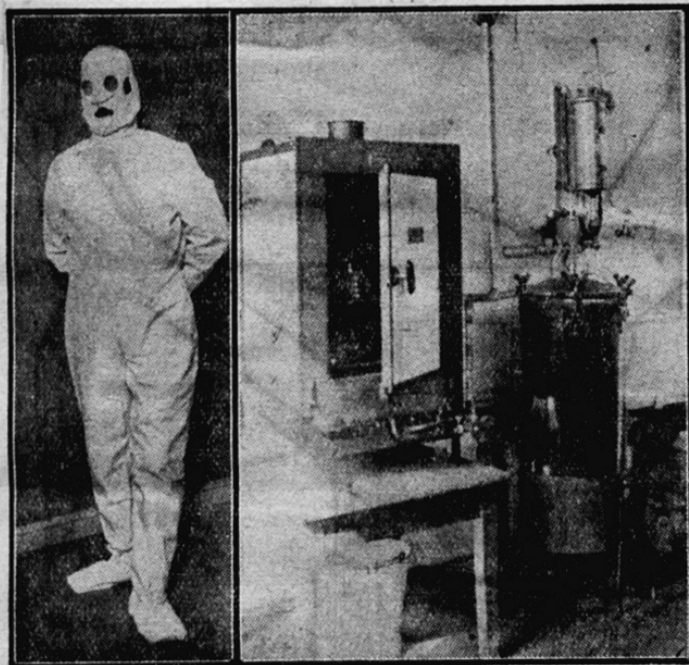
Zamouyski A. 1812. Napoleon's fatal march on Moscow. Harper Perennial, London 2004. ISBN 0-00-712374-4.

EN VIKTIG VAKTHÅLLNING, OM VILKEN VI FÖGA VETAT.

Pestlaboratoriet i Alkärr.



Laboratoriet i Alkärr.



Den skyddande undersökningsdräkten. — Skåp för bakteriekulturer och steriliseringsapparat.

På Alkärrs villaområde står en liten, egendomlig byggnad, vilken torde vara rätt okänd för de flesta helsingforsbor. På en av väggarna står det fruktansvärda ordet „Ruttolaboratorio“, „Pestlaboratorium“. För närvarande är byggnaden emellertid icke farlig, så

avskild från omgivningen den än är genom ett högt plank.

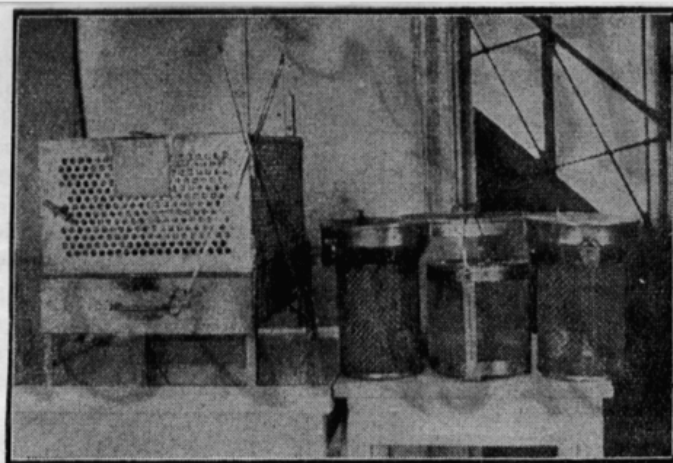
Byggnaden är, som namnet antyder, avsedd för pestundersökningar. Det är emellertid hundra år, sedan pesten näst hemsökte vårt land, men i Ryssland har den fruktansvärda sjukdomen som bekant icke varit någon så alldeles ovanlig gäst, och försiktigheten har bjudit att även här vara på sin vakt, om smitta skulle inkomma österifrån.

Laboratoriet är försett med fullständig inredning för pestundersökningar. Det har emellertid under flere år varit oanvänt, och den enda, som då och då besöker laboratoriet för att se om det samma, är medicinalstyrelsens förrådsvaltare Orädd. Senast laboratoriet användes var för c:a 15 år sedan, då koleraundersökningar företogs i detsamma. Men dessutom användes byggnaden strax efter det röda upprorets kavande som tillfällig förvaringsplats för stupade röda. Åren 1921—1923, då pest rådde i olika delar av Ryssland, ställdes laboratoriet i ordning för utförande av undersökningar av eventuella misstänkliga sjukdomsfall. Det

behörde dock icke den gången användas.

Laboratoriets återstående livstid torde icke bliva lång. Så snart det planerade seruminstitutet blivit förverkligat komma laboratoriets apparater att flyttas dit. Därefter blir byggnaden utan all funktion och torde snart komma att försvinna. Den blivande rangeringsbangården på Alkärrsområdet kommer att upptaga även den plats, där denna lilla byggnad nu står.

Pestundersökningarna äro en synnerligen invecklad och farlig sak. Sjukdomen är synnerligen smittosam. Den utbreddes icke blott genom rättor, eller rättare sagt genom deras exkrementer och de loppor, som i stort antal dväljas i rättornas pälsar, utan även genom upphostningar från pestpatienter och genom var från brustna buboner. Pestbacillerna kunna virvla i luften och inandas av människor, som då ofelbart angripas av sjukdomen. Huru farlig sjukdomen är, framgår bäst av att dödlighetsprocenten sällan understiger 60 och kan uppgå ända till 95.



Marsvinsburarna och saxen.

Den allra största försiktighet måste därför iakttas vid pestundersökningen. Den person, som handskas med försöksdjuren, marsvinen, måste därför vara klädd såsom en av våra bilder utvisar. Bilden är tagen på medicinalstyrelsen, där styrelsens förrådsvärdare herr Orädd iklätt sig kostymen.

När ett misstänkt fall inträffar, eller då på ett fartyg ett ovanligt stort antal döda råttor anträffas, tages med iakttagande av den största försiktighet ett prov av upphostningar eller varsekret. Detta prov föres till laboratoriet, där det renodlas. Renkulturen inympas därpå på marsvin, som förvaras i de på en annan bild synliga burarna. Om pest verkligen föreligger, utvecklar sig sjukdomen snabbt hos marsvinen och kan lätt konstateras genom ansvällningen i lymfkörtlarna. Försöksdjuren uttagas ur burarna med den på en av bilderna synliga stora saxen, dödas och förbränns i ugnen i laboratoriets kylare. En grundlig desinfektion företages, och innan experimentatorn lämnar laboratoriet, måste han taga ett bad.

Det fartyg, som misstänkes föra pest ombord, lägges i karantän, och alla möjliga försiktighetsåtgärder vidtagas för att hindra en spridning av sjukdomen. Ger undersökningen negativt resultat, upphäves naturligtvis karantänen; i annat fall företages grundlig rökning och rättutrotning på fartyget, och karantänen upphäves icke, förrän man har säkra garantier för att all smittofara är utesluten.

Utvidgning av tandkliniken påyrkas.

Detta förutsätter bortflyttning av andra kliniker.

Föreståndaren för den kommunala tandpolikliniken, tandläkaren Axel Aspelund har vänt sig till hälsovårdsnämnden med en framställning om utvidgning av kliniken. Dr Aspelund framhåller, att den förutsatta systematiska tandvården för samtliga folkskolelever, folkbarnträdgårdselever och barnhemsbarn icke hittills kunnat meddelas på grund av att motsvarande arbetskrafter ej stått till buds. En rationell tandvård genomfördes delvis år 1925 för 4,600 barn, och följande år för en ny uppsättning av 4,238 barn. Emellertid har årligen icke fullt en tredjedel av de ifrågavarande barnen erhållit systematisk tandvård. Det minsta som borde fordras, är att barnen en gång i året erhålla tandvård, men för detta ändamål erfordras att vid kliniken anställas minst 7 tandläkare mot tre för närvarande. Då skulle på varje läkare komma c:a 2,100 barn, medan i de skandinaviska länderna räknas en läkare på 1,300 barn.

I sin skrivelse beräknar dr Aspelund engångskostnaderna för anskaffning av nödiga instrument m. m. för klinikkens utvidgning till 122,596 mark, medan den årliga utgiftsökningen skulle stiga till 236,733 mark, härin ingående löner för 4 nya tandläkare, en sköterska och en städerska. De årliga kostnaderna för den utvidgade kliniken skulle stiga till 486,481 mark. För utvidgning av tandkliniken bleve det nödvändigt, att de i samma lokal inrymda ögon-, öron- och näskliniker na bortflyttas.

Enligt vad Hufvudstadsbladet erfarit, har hälsovårdsnämnden preliminärt behandlat denna framställning och därvid ansett, att en mindre utvidgning borde genomföras redan från hösten. Dr Aspelunds förslag har dock ansetts tarva ytterligare utredning, och i synnerhet har nämnden ansett det nödigt att utreda, huruvida lämpliga lokaler på annat håll skulle kunna anskaffas för de övriga kliniker na.

Fattigdom och okunskap är de stora fienderna

Tänk er den lilla byn DuCheng i Gao'an i provinsen Jiangxi i sydöstra Kina. Tänk er en fågeluppfödare som idkar hönsavel och lever på sin produktion av kött och ägg. En morgon ligger några av hans fåglar döda på gården. Han känner på sig vad som drabbat dem, det har varit tal om fågelinfluensan i byn. Det blir uppståndelse och någon har för avsikt att anmäla honom till myndigheterna, vilket i värsta fall leder till att hela hans näring tas ifrån honom. Djuren måste isoleras, rentav avlivas. Vad skall han leva på nu? Hans ilska vänder sig först och främst mot den som hotar anmäla honom och han försöker nu få de andra fågeluppfödarna i byn på sin sida.

Samtidigt som detta kanske händer, vandrar jag i en kraftig hagelskur på Skatudden i Helsingfors. Visst kan jag

bli förkyld och visst flaxar skrattnåsarna vid Kejsarinnans sten och Salutorgets frestelser, men fågelinfluensa är något mycket avlägset och oroar mig inte.

Jag skall träffa **Gisela Blumenthal** som är rådgivare på bistandsavdelningen vid utrikesministeriet. Hennes arbete just nu handlar bl.a. om att delta i planeringen av Finlands medverkan i den internationella beredskapen; i januari 2006 gjorde deltagarna i en konferens i Peking i Kina upp en stor gemensam bistandsplan.

– En av de viktigare frågorna var om pengarna borde allokeras till jordbruket, t.ex. i form av stöd till dem som tvingas avliva sina tamfjäderfän, berättar Gisela som jobbat nio år på UM.

Informationsgången är krokig och tidskrävande. Från de centrala myndig-

heterna går informationen vidare, men att nå fram till gräsrotsnivån är svårt.

– Det finns många byar och fattiga områden som ligger avsidet dit informationen inte når och därifrån ingen information heller går ut. Ett stort framsteg är WHO:s internationella hälsoregler som handlar om medlemsländernas anmälningsplikt.

Dessutom behöver världshälsomyndigheterna inte vänta på den officiella rapporteringen från något land utan kan utnyttja uppgifter på internet eller i massmedierna, säger Gisela.

Information om fågelinfluensan i våra massmedier har också varit diger.

– Den har varit saklig och bra, men det har också förekommit skrämselfrapportering och hysteriska aspekter. Sådant kan hända också i länder där



Gisela Blumenthal.

befolkningen i princip har möjlighet att hitta den riktiga informationen.

Artiklar som berättar om massgravar och hur skolor stängs på grund av fågelinfluensa står inte i proportion till verkligheten just nu, menar Gisela.

- Människor har blivit ganska skrämda, det visar de telefonsamtal vi har fått till vår avdelning.

Fågelinfluensaviruset smittar dåligt, om man säger så. Upphetning av kött verkar förstöra viruset.

Gisela själv är inte överförsiktig.

- Jag åt nog fågelkött då jag var i Kina. Kineserna är mer insatta i det här då de har levt med fågelinfluensan en längre tid.

Kvinnor och barn utsatta

Pandemi har blivit något av ett modeord, och det kan vara svårt att särskilja en epidemi och en pandemi.

- En pandemi omfattar hela jordklotet medan en epidemi i och för sig kan vara snabb men är geografiskt mer begränsad. I det här skedet är jag nog beredd att kalla hiv en pandemi.

Lömska och aggressiva virus som förändrar sig snabbt är ett gissel för människan. Det är väldigt viktigt att nå ut med information om hur man skall minska smittorisken. Uganda har lyckats vända sin negativa trend när det gäller hiv. På annat håll kan verkligheten se annorlunda ut.

- En del av de nya hiv-fallen är unga, gifta kvinnor som haft en enda sexpartner i sitt liv – sin egen make – och blivit smittade av honom. Man kan säga att risken för dem att få hiv ökade när de gifte sig! En paradox som heter duga.

Det finns också länder där ett stöd för hiv-medicinering finns, men där man saknar antibiotika för luftvägsinfektioner, diarré eller t.ex. gonorré eller syfilis, vilka sprider sig. Och detta ökar i sin tur ökar risken för hiv-smitta. Även om hiv-situationen i Finland är bra internationellt sett behövs fortgående information också här. – Jag har förstått att det finns

ganska många nya fall av klamydia bland ungdomar även i Finland!

Gisela Blumenthal påpekar också att man i t.ex. USA nuförtiden har en snävare officiell inställning till sexualundervisning för ungdomar, eftersom man tror att det väcker ett intresse för sex och leder till ökad promiskuitet. Information om abort kan uppfattas som reklam.

- Undersökningsresultat tyder dock på att saklig information hjälper ungdomarna att fatta ansvarsfulla beslut.

Men fattigdom, okunskap och brist på friskt vatten är de allra största riskerna då det gäller infektioner i världen.

- Det finns många människor som dör i malaria fast sjukdomen är förhållandevis lätt att behandla. Om det inte finns mediciner eller kunskap är det svårt att behandla luftvägsinfektioner och diarré.

Och de hårdast drabbade är kvinnor och barn, som fortfarande inte har makten att bestämma över sina egna liv.

- Man hoppas på en mera solidarisk hälsovårdspolitik när det gäller fattiga länder och en vettigare fördelning av resurser. Men det handlar ju om frågor som ligger utanför hälsovården, handelspolitik till exempel.

- Visst har Finland råd att öka sitt bistånd, och jag hoppas på långsiktiga beslut. Vi har mycket vettig verksamhet inom biståndet och vill att den skall vara mer i linje med vad de fattiga länderna själva vill ha och stödja deras hälsovårdspolitik.

Råttor i fruktkorgen

Redan under sin studietid i Helsingfors var Gisela engagerad i människorättsfrågor. En av hennes lärare vid medicinska fakulteten undrade över hur hon kunde klara sina tentor då hon så sällan var med på föreläsningarna. Orsaken till frånvaron var Amnesty.

Också det thoracala spexet tog sin beskärda del av hennes tid. Bland annat skrev hon tillsammans med Eva-Lisa Heinrichs spexet Roquade 1977. Efter

sin examen tänkte hon bli gynekolog och har också arbetat på hälsovårdscentral. Dessutom har hon hunnit jobba utomlands, bland annat fyra år i Nicaragua och Namibia. Hon har också rest mycket i jobbet och sett en hel del.

- I Vietnam bodde jag en gång på ett fint hotell och det stod en stor fruktkorg på bordet i mitt rum. På natten vaknade jag av att det slamrade i rummet och tänkte att det var grannarna. På morgonen låg den tuggade frukten utslängd här och där. På två meters avstånd från min säng hade råttorna slagits om maten, berättar Gisela.

Hur hanterar Gisela själv smittorisker? Hur är det med kranvatten utomlands?

- Jag försöker nog ta reda på vilka smittor som finns i vattnet. Och finns det mycket ohyra kan man t.ex. ha ett malarianät över sin säng. Om jag åker till platser där det kan finnas malaria, har jag ett nät med mig.

Är du väldigt beskyddande som mamma?

- Kanske jag är litet yrkesskadad. Å andra sidan blir man litet mer legär med en del saker, det går att resa i ganska primitiva trakter bara man är noga med vattnet och maten. Men det gäller att vara medveten om att allt vatten som säljs på flaska inte nödvändigtvis är rent, det kan vara vanligt kranvatten. Vill man vara noggrann bör man koka vattnet.

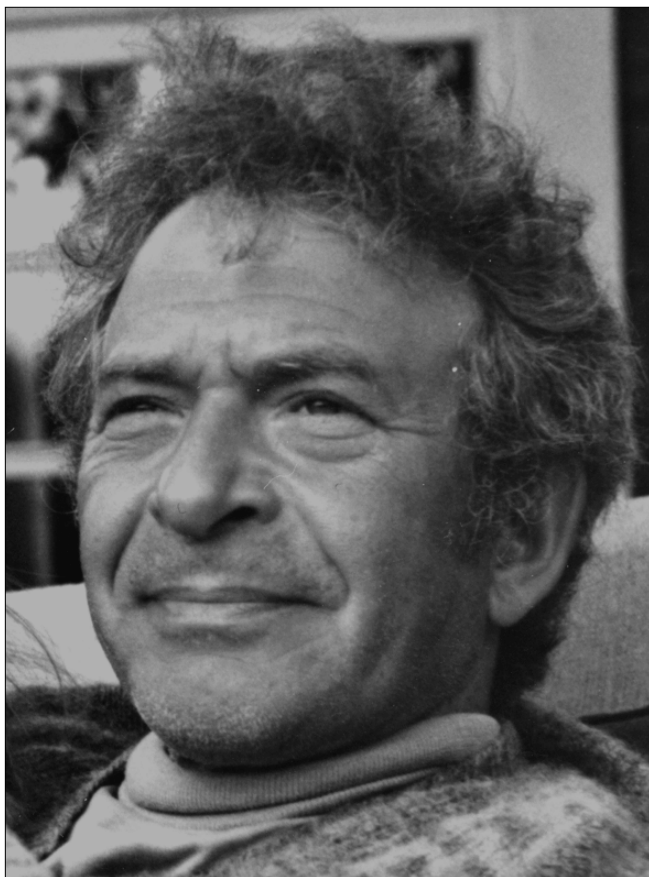
Det haglar fortfarande ser jag genom fönstret. Vad skall jag göra för att inte insjukna nu när jag blir avkyld?

- Då jag studerade hette det att ingen kausalitet fanns mellan att bli kall och bli sjuk. Jag har nu läst artiklar som gör gällande att kyla sänker kroppens försvar. Så har väl mammor tänkt i alla år.

Skall jag kanske stoppa vitlök i öronen också?

- Tja, vitlök är ju gott, så du kan ju äta det i stället!

Text och foto: Tom Ahlfors



Theodor Mikael Scheinin

4.12.1924-25.3.2006

Den 25 mars nåddes vi av sorgebudet att Teddy Scheinin hade avlidit i sviterna av ett olycksfall fyra veckor tidigare. Theodor Mikael Scheinin var född den 4 december 1924 i Helsingfors och blev således 81 år gammal.

Teddy Scheinin blev medicine licentiat 1951 och disputerade för doktorsgraden 1958. Teddy hade ett ovanligt brett register inom kirurgin, han var specialist i allmän kirurgi, thorax-, hjärt- och kärlkirurgi samt gastroenterologisk kirurgi. Han arbetade vid Johns Hopkins Hospital 1962-63 inbjuden av thoraxkirurgiska föreningen i USA som mottagare av Evarts Graham Memorial Traveling Fellowship. Han verkade som

biträdande överläkare vid Uleåborgs universitetscentralsjukhus 1963-64 och vid Åbo universitetscentralsjukhus 1964-67 samt var biträdande professor vid sistnämnda klinik åren 1967-71. År 1971 utnämndes han till professor i kirurgi vid Helsingfors universitet och överläkare för IV kirurgiska kliniken, det sjukhus där han gjorde sitt livsverk.

Teddy var aktiv inom ett stort antal föreningar: generalsekreterare för Nordisk Kirurgisk Förening 1971-79 och kallad till hedersmedlem 1985, ordförande för Finska Läkaresällskapet 1979 och kallad till dess hedersmedlem 1985 samt ordförande för Gastroenterologiföreningen i Finland 1983-84 och kallad till heders-

medlem 1986. Han var ordförande för Kirurgföreningen i Finland 1984-85 efter ett flertal år i dess styrelse och utsågs till hedersmedlem 1987. Vidare var han styrelseledamot i Angiologiföreningen i Finland 1972-87 och var medlem av det vetenskapliga rådet vid International College of Angiology 1968-83. Han var styrelseledamot i European Society of Surgical Oncology 1981-88 och delegat för Finland i Société Internationale de Chirurgie 1985-89. Han var medlem av Cancerstiftelsen i Finland 1979-88 och styrelseledamot 1985-88. Teddy var medlem av medicinska sakkunnigämnden vid Sigrid Jusélius Stiftelse 1986-95 och fungerade som dess ordförande i sex år. År 1989 fick Teddy den kanske största utmärkelse en kirurg kan erhålla då han blev kallad till hedersmedlem i American College of Surgeons, vilket har förunnats endast ett fåtal kirurger i Norden och vilket utgjorde ett bevis för Teddy Scheinins goda internationella renommé.

Då Teddy utnämndes till professor och överläkare för Kirurgiska sjukhuset 1971 började en ny era i sjukhusets anrika historia. Det var under hans tid man började tala om "Kirrans anda" på ett sjukhus där både personal och patienter stortrivdes. Under sina 19 år som "Chefen" utbildade han närmare hundra kirurger, av vilka många i dag innehar ledande kirurgtjänster runtom i landet. Det var svårt att få en tjänst för specialistutbildning på Kirran, och att bland ett stort antal sökande bli vald var redan i sig en stor merit, eftersom det innebar en garanti för utmärkt yrkeskunskap. Detta goda rykte är nog nästan enbart Teddys förtjänst. Han sparade inte på sina egna krafter för att hålla sjukhuset under kontroll, ibland föreföll det som om Teddy kände nästan alla patienter som låg inne på avdelningarna. Ronderna var grundliga och assistenterna läste noga på alla sjukberättelser kvällen innan för att inte göra bort sig under rondan. Även om så skedde blev man inte utskälld, det räckte med en menande blick, vilken man inte ville utsätta sig för ånyo. Teddy var noggrann med att patienten skulle stå i centrum och att man talade

patientens språk. Förutom de inhemska språken talades engelska, tyska, franska och ryska på sjukhuset. I allmänhet fanns det alltid någon assistent som behärskade patientens språk, vilket gjorde att Kirran blev det sjukhus dit diplomatkåren sökte sig för vård. En gång låg en spansk diplomat inne på avdelningen, och före överläkarronden hade avdelningsläkaren lärt sig sjukberättelsen på spanska. Detta imponerade stort på Teddy, och resten av rondens skedde med en småleende professor. Teddy krävde energi, målmedvetenhet och kunskap av sina assistenter, egenskaper som han själv besatt. Teddy var en virtuos som kirurg med ett verkligt brett register. Operationerna skedde i anatomiska plan med liten blödning, och Teddy lärde sina assistenter att det viktigaste inte är snabbheten utan operationsresultatet. Teddy poängterade att den kirurgiska kunskapen finns mellan öronen inte i händerna och komplikationer som kunde ha undvikits tolererades inte. Det var en ära att få assistera Teddy under hans operationer; man fick alltid lära sig något nytt och blev alltid lika imponerad av hans kirurgiska talang och teknik. Teddy utförde ett imponerande antal stora gastroenterologiska operationer, speciellt av magsår och olika cancerformer. Han var även en synnerligen skicklig kärlikirurg och skapade en ny skola för blivande kirurger på området. Teddy var vänsterhänt men kunde nästan lika väl använda sin högra hand, ett typiskt exempel på en

ambidexter förmåga, vilket är en god egenskap för en kirurg.

Vetenskapen och forskningen var viktig för Teddy, och assistenter som inte sysslade med vetenskapliga projekt blev inte långvariga i huset. Förteckningen över hans publikationer är lång: över 200 publikationer om cirkulerande cancerceller, experimentell kärlikirurgi, tumörmarkörer, proximal selektiv vagotomi, desmoida tumörer, hormonreceptorer och levertransplantation. Forskningen syftade till att förbättra både diagnostik och behandling av patienter med kirurgiska sjukdomar. Teddy fungerade som kustos vid över 40 doktorsdisputationer, vilket är ett synnerligen stort och imponerande antal för en kirurgisk klinik.

Med sin arbetsgrupp genomförde Teddy landets första levertransplantation år 1982, den utfördes på Kirran och var den första i Norden.

Teddy var en karismatisk person som charmade både män och kvinnor med sitt varma sätt. Han använde aldrig hårda ord och var aldrig högljudd. Hans personlighet utstrålade energi, målmedvetenhet, säkerhet och pålitlighet.

På fritiden lyssnade Teddy på både klassisk och modern musik samt läste olika slags litteratur. På somrarna var det skärgård och segling som gällde, och efter pensioneringen blev golf hans stora intresse. Karakteristiskt för Teddy var att han läste allt om regler, teknik, och annat om golf redan från början så att han behärskade bakgrunden till spelet.

Efter pensioneringen reste Teddy med sin hustru runtom i världen och besökte ett flertal golfbanor.

Teddy avporträtterades på sin 50-årsdag 1974 av Eva Cederström, och porträttet hänger i aulan på Kirran. Porträttet avspeglar Teddys personlighet, och att det inte är ett vanligt traditionellt porträtt har säkert sin bakgrund i ett önskemål av den avporträtterade själv.

Teddy sörjs främst av sin hustru Babo (Barbro), sina tre söner, barnbarnen och övriga släktingar, kirurgkolleger, vänner och forna elever samt patienter.

Den främsta företrädaren för modern kirurgi i Finland har gått ur tiden.

Peter Roberts
Krister Höckerstedt
Mirja Ruutu
Mauri Lepäntalo
Sirpa Asko-Seljavaara
Caj Haglund
Ilmo Kellokumpu
Markku Inberg

Finska Läkaresällskapets årsberättelse för år 2005

Given på Sällskapets årsmöte den 27 januari 2006 av sekreteraren Nina Linder

Finska Läkaresällskapets 170 verksamhetsår har avslutats.

Antalet medlemmar i Sällskapet i slutet av året var 1009 av dessa var 13 inhemska hedersledamöter, 946 ordinarie ledamöter, 5 inhemska kallade ledamöter, 6 utländska hedersledamöter samt 39 utländska kallade ledamöter.

Följande personer har invalts till ledamöter av Sällskapet år 2005: Hannah Andersson, Niclas Borgmästars, Marcus Broman, Sebastian Forsblom, Pia Forsström, Simo Granat, Lena Hafrén, Outi Heikkilä, Kustaa Hietala, Meeli Hirvonen, Janina Hägglund, Valtteri Häyry, Leena Karenko, Janne Kytö, Bengt Lindström, Rauni-Leena Luukanen-Kilde, Mari Markkanen-Leppänen, Kristiina Schauman, Jari Suvilehto, Nina Tolonen, Tiinamaija Tuomi, Nina Tötterman, Tarja-Leena Vapalahti, Erika Wilkman, Tommy Wilkman, Olli Väisänen och Hannele Yki-Järvinen.

Under år 2005 har 6 av Sällskapets ordinarie medlemmar avlidit: Henrik Appelberg, Lars Ekroth, Anders Hongell, Allan Lassus, Frank Laxén och Seppo Santavirta.

Styrelsen har under år 2005 haft följande sammansättning: Ordförande Christer Holmberg, viceordförande Krister Höckerstedt, sekreterare Nina Linder, skattmästare Karl Johan Tötterman, ledamöter Ove Eriksson-Rosenberg, Johan Fagerudd, Paul Grönroos och Minna Kylmälä. Styrelsen har sammanträtt 11 gånger.

Pris- och stipendienämnden har arbetat under ordförandeskap av Karl Åkerman med Carl Gustaf Nilsson och Per Rosenberg som medlemmar.

Redaktionen för Finska Läkaresällskapets Handlingar har bestått av: Huvudredaktör Johan Lundin, samt redaktörerna Johan Lundin, Patrik Schroeder och Kristian Wahlbeck.

Revisorer för 2005 års verksamhet är Folke Tegengren, CGR och Kaj Tallroth samt revisorssuppleanter Rabbe Neväläinen, CGR och Björn Eklund.

Sällskapet har i det styrande organet för Läkardagarna 2006 representerats av Dan Nordström och Peter Roberts och i Vetenskapliga samfundens delegation av Leif Andersson.

Klubbmästarens åligganden har skötts av Minna Kylmälä.

Bibliotekarie har varit Olof Lindfors, som också fungerat som Sällskapets representant i styrelsen för Centralbiblioteket för hälsovetenskaper.

Programkommittén har bestått av Sällskapets ordförande Christer Holmberg, sekreterare Nina Linder samt Tom Böhling, Ove Eriksson-Rosenberg, Nina Lindfors, Camilla Mårtenson och Karl Johan Tötterman som styrelsens representant.

Sällskapets kansli har skötts av Gerd Haglund.

Under år 2005 har Sällskapet samlats till 9 möten, varav 4 under våren och 5 på hösten. Mötena har hållits på Ständerhuset, i Odontologiska Samfundets klubblokal Tandem, Riksdagshuset samt i Annexet på Johannesbergsvägen 8.

Vid sina interna möten har Sällskapet åhört 13 föredrag. Av föredragshållarna var 8 medlemmar av Sällskapet och 5 inbjudna föredragshållare. Antalet åhörare har i medeltal varit 45 personer per möte. Efter mötena har man samlats till gemensamma supéer, varav en tillsammans med Odontologiska Samfundet och en med Medicinarklubben Thorax. Årsmötets supé intogs i Spegelsalen på Hotel Kämp.

Målet för vårutflykten i maj var Villa Mairea i Noormark och Sigrid Jusélius mausoleum i Björneborg, 45 personer deltog i resan.

I juni ordnades på Johannesbergsvägen en mycket omtyckt trädgårdsfest.

Kräftskivan i augusti hade stor uppslutning av både yngre och äldre ledamöter.

I november hölls en fortbildningsdag främst för nyutexaminerade läkare. I programmet som var mycket uppskattat deltog ca 35 personer.

Under året har Verksamhetsfonden understötts genom inköp av 397 gratulations- och kondoleansadresser.

Till Sällskapets pris- och stipendienämnd inlämnades 111 ansökningar om forskningsunderstöd. Sällskapets forskningsunderstöd på sammanlagt 730 500 euro fördelades på 89 mottagare.

Dessutom har Sällskapets styrelse under år 2005 beviljat 12 resestipendier om sammanlagt 9 550 euro ur Anita Frisks fond.

På Sällskapets årsmöte den 28 januari 2005 utdelades styrelsens pris till Marcus Skrifvars.

Finska Läkaresällskapets Handlingar har utkommit med 2 nummer under år 2005.

Nina Linder
sekreterare

Skattmästarens berättelse för verksamhetsperioden 1.1. – 31.12. 2005

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

Sällskapet

Utgifter:

Publikationsverksamhet:

Under året utkom ett nummer av Handlingarna. Annonsintäkterna uppgick till 13 000,-. Kostnaderna för redaktionellt arbete, tryckning och distribution uppgick till 23 287,-.

Utgivningen av Handlingarna belastade Sällskapets ekonomi med € 10 287,- (9 552).

Administration:

Kostnaderna för styrelsen och mötesverksamheten inklusive traktering uppgick till 22 629,- (22 744). Lönekostnaderna var 29 603,- (25 330) och övriga kanslikostnader 20 176,- (18 838). Kostnader för städning av Villan och Annexet 8 733,- (8 450). Kostnaderna uppgick således sammanlagt till 83 790,- (76 452), varav de fria fonderna bestred 35 500,- och Janssons fond 7 500,-. Administrationen belastade Sällskapets ekonomi med € 35 940,- (33 771).

Utgifter totalt: 46 228,- (43 323).

Inkomster:

Medlemsavgifterna har fortsättningsvis hållits oförändrade, 60,- för medlemmar i huvudstads-regionen, 45,- för övriga samt en frivillig avgift om 20,- för pensionärer. Medlemsavgifterna inbringade 36 370,- (35 056). Mötesbidraget från Janssons fond uppgick till 8 500,- (8 500). Kostnader för medelanskaffning var 75,- (84).

Inkomster totalt: 44 794,- (43 472).

Placerings- och finansieringsverksamhet:

Sällskapets egen placeringsverksamhet gav 755,- (1 340). Värdenedsättning av värdepapper 17 951,- (0). Placerings- och finansieringsverksamhet: 16 296,- (1 194).

Räkenskapsårets över-/underskott 17 730,- (1 343).

Fastighetsbolaget Johannesbergsvägen 8

Styrelsen för fastighetsbolaget har bestått av ordf. Johan Edgren, samt medlemmar Karl Johan Tötterman och Thorax representant Jan Selenius (tom 19.10.2005) och därefter av Sebastian Forsblom. Revisor har varit CGR Folke Tegengren med suppleant från Revisornernas ab Ernst & Young. Fred Packalén från Freddis Ab har varit disponent och fastighetsskötare Seppo Pakkala. Bostagsstämman för perioden 30.06.2004 – 01.07.2005 hölls 19.10.2005. Vid stämman valdes styrelsemedlemmar och revisor. Med ett vederlag på 10,70 för Villan och bostadshuset samt 3,20 för Annexet nåddes ett resultat på € 1 524,- varför man beslöt höja vederlaget för Villan och bostadshuset till 11,50 och vederlaget för Annexet till 3,60. Skötseln av trädgården sköttes av Tmi Santa Dorothea och kostade 10 010,- vilket bestreds direkt av Sällskapet. Den södra fasaden av huset har grundmålat på nytt samt därtill undre delen av tornbyggets träfasad på grund av ansemliga skador i målningen. Arbetet har utförts av Maalaus-Team Oy till ett pris på 10 017,-. Golvet i Villans matsal har bytts ut till parkett, ty det gamla plankgolvet hade fått ansemliga skador. Priset på golvet var 4 898,-. Utgifterna bestreds ur fonderna. Läkaresällskapet har under det gångna året fått en ny rågranne (Leo Reenpää) med vilken vi planerar att åtgärda ett gemensamt nytt staket under detta verksamhetsår.

Fonderna

Förvaltningen av de fria fonderna har skötts av Nordea Private Wealth Management under inseeende av det Ekonomiska rådet. Rådets mångårige medlem Carl Gustav Wallgren avgick vid årets början och avtackades med Sällskapets 140-års medalj. I hans ställe valdes Sällskapets hedersledamot och mångåriga tidigare skattmästare Johan Edgren. Rådets sammansättning har således varit rådgivare VH Lars Mattsson och EM Dag Wallgren, bankens representant EM Carl-Johan Björkstén samt Sällskapets representanter Johan Edgren, Christer Holmberg och Karl Johan Tötterman. Rådet har under året sammanträtt till 5 möten.

Världsekonomin 2005 utvecklades i en gynnsam riktning trots en kraftigt negativ handelsbalans i USA. Kinas snabba tillväxt fortsatte med en ökad risk för överhettning i ekonomin. Japans handels-balans blev bättre, och en tillväxt kunde skönjas under årets senare skede. I Europa fick Tyskland en ny förbundskansler vilket förväntas återspegla sig positivt i en knagglig tysk ekonomi. Av de finska branscherna har energin utvecklats positivt, medan skogsindustrin har haft det kärvare. Teknologin med Nokia i spetsen har repat sig acceptabelt.

För år 2006 förutspås en positiv utveckling i Euroområdet, dock ej så positiv som under år 2005.

Fondernas portfölj hade 31.12.2005 ett marknadsvärde på 45 925 014,- (35 598 267), en ökning på 30,0 % (17,3%).

Portföljen har under året inte genomgått genomgripande förändringar, nyinvesteringar har skett främst i finska börsaktier och företagslån.

Kostnader

Kostnaderna för fondernas ordinarie verksamhet och förvaltning var: Personalkostnader 19 272,- (19 348), stipendier 724 350,- (501 954) kansli och förvaltning 45 561,- (35 707).

Kostnader sammanlagt 767 134,- (557 008).

Intäkter

Intäkterna utgjordes av inkomster av adresser 3 542,- (6 696) samt avkastningen från placeringsverksamheten som utgjordes av räntor 184 680,- (231 560), dividender 1 332 627,- (1 187 009) och hyresintäkter 105 316,- (104 228). Därtill erhöLL Läkaresällskapet av Svenska Kulturfonden 20 000 € för utdelning som stipendium för hjärtforskning. Försäljningsvinster på värdepapper gav 867 077,-(0), och återföring av nedskrivningar på värdepapper 760 899,- (0).

Intäkter sammanlagt
3 253 604,- (1 528 326).

Över-/underskott
2 755 691,- (1 245 249).

Utgifter för placeringsverksamheten

Bankkostnader 21 571,- (21 545) hyresvederlag och reparation av lokaler 42 680,- (41 247) samt källskatt på utländska dividender 23 889,- (7 853). Nedskrivning av värdepapper 427 792,- (220 000). Kostnader sammanlagt 497 913,- (277 549). Hyresintäkterna för Villan uppgick till 32 499,- (31 607) medan utgifterna med bl.a. hyresvederlag 45 554,- reparationer 14 519,- och gårdsunderhåll uppgick till sammanlagt 80 371,- (81 384). Kostnaderna för Villan var 47 872,- (49 777). Hyresintäkterna för Annexet uppgick till 8 367,- (10 419) medan utgifterna med bl.a. hyresvederlag uppgick till 14 578,- (14 641). Kostnaderna för Annexet var 6 210,- (4 159).

Sammanlagda utgifter för placeringsverksamhet 497 913,- (277 549).

Resultat av placeringsverksamheten:
2 701 607,- (1 191 312).

Verksamhetsperiodens resultat:1 455 144,- (1 149 415).

Helsingfors den 8 mars 2006

Karl Johan Tötterman
Skattmästare

Bibliotekskommitténs berättelse för år 2005

Bibliotekskommittén har under år 2005 hållit 13 arbetsmöten på Villa Aikala. I januari gjordes en sista kontroll av registret.

Den 15 januari hölls ett möte tillsammans med medicinhistorikern prof. Arno Forsius och medicinalrådet Sakari Härö, vilken sistnämnda har översatt till finska Finlands äldsta, på "folkspråk" utgivna, medicinska verk, Benedictum Olauis: **Een Nuttigh Läkerebok ther uthinnen man finner råd, hielp och Läkedom till allehanda menniskiornes siukdomar både inwertes och uthwertes**, skriven på Åbo slott under Erik XVI fångenskap därstädes och tryckt i Stockholm 1578. Finlands Läkarförbund bekostar tryckningen av översättningen, som skall utges under förbundets jubileumsår. Finska Läkaresällskapet har genom sin bibliotekskommitté lovat att efter bästa förmåga korrekturläsa översättningen från det medeltida originalet som ställvis kan vara nog så knepigt att tolka.

I donation har Sällskapet emottagit följande verk:

- av bibliotekarien Helena Heikel hennes fars, avlidne ledamotens, Per-Erik Heikels medicinska bibliotek
- av herr Peter Wahlberg trenne böcker med föreläsningssanteckningar och likaså trenne häften med eleganta anatomiska teckningar, vilka tillhört donators far avlidne ledamoten Johannes Wahlberg
- av herr Nils-Erik Saris E.J.Hartmans: Sundhetsläran samt sjukdomslära, Stockholm 1895 samt trenne andra skrifter
- av kartredaktören, fil.mag. Gunnar Schalin Ivar Broman: Människokroppens topografiska anatomi (och till auditoriet en peksticka som tillhört Generalstabens Litografiska Anstalt) samt
- av Jarl Packalén Ali Krogius: Urinvägarnas kirurgiska sjukdomar och Robert Tigerstedt: Lehrbuch der Physiologie des Menschen.

Finska Läkaresällskapets Handlingar har 2005 skickats till 45 olika bibliotek och institutioner i utlandet. I utbyte har erhållits material som i huvudsak uppbearas i Biblioteket för hälsovetenskap i Mejlans.

Helsingfors den 24 januari 2005

Ulf Göran Ahlfors
Ralph Gräsbeck
Olof Lindfors, Bibliotekarie
Eric Ivar Wallgren