

# Finska Läkaresällskapets Handlingar



**2/2023**  
**Årg. 183**

**Medicinsk och  
kirurgisk gastro-  
enterologi**



Fettlever  
Hepatit C  
Celiaki  
Fekal transplantation  
Inflammatorisk  
tarmsjukdom  
Appendicit  
Proktologiska besvär  
Kolorektal cancer  
Pankreascancer

Omslagsbilden, tagen med ileokoloskop, visar slemhinnan i terminala ileum. Vid vätskefyllt tarmlumen böljar slemhinnans tarmludd fram och tillbaka likt koraller. På bilderna ses frisk tarmslemhinna och på den undre bilden dessutom en liten aftös ulceration vid Crohns sjukdom.

Det är fortfarande oklart varför tarmslemhinnans interaktion med tarminnehållet störs hos en allt större del individer, med en stigande prevalens av inflammatoriska tarmsjukdomar som följd. Det finns emellertid allt tydligare indicier på att tarmmikrobiomet spelar en central roll i sammanhanget och att tarmmikrobiomet också inverkar på uppkomsten av sjukdomar långt utanför själva tarmkanalen.

Foto: Clas-Göran af Björkesten

# Finska Läkaresällskapets Handlingar

Årg. 183 Nr 2, 2023

Tema: Medicinsk och kirurgisk gastroenterologi

Huvudredaktör: Tom Pettersson

Specialredaktörer: Clas-Göran af Björkesten och  
Camilla Böckelman

Tom Pettersson: Ledare .....	2
<b>Camilla Böckelman och Clas-Göran af Björkesten:</b> Introduktion: Medicinsk och kirurgisk gastroenterologi – två centrala specialiteter med stor gemensam kontaktyta.....	4
<b>Fredrik Åberg och Oscar Danielsson:</b> Fettlever.....	6
<b>Martti Färkkilä:</b> Modern behandling av hepatit C – från att behandla leversjukdomen till att utrota infektionen.....	13
<b>Tuire Ilus:</b> Vad nytt om celiaki?.....	21
<b>Perttu Arkkila:</b> För en friskare framtid med feces .....	27
<b>Clas-Göran af Björkesten:</b> Medicinsk behandling av inflammatorisk tarmsjukdom – mot individanpassad och proaktiv behandlingsstrategi .....	33
<b>Panu Mentula:</b> Diagnostik och behandling av appendicit.....	40
<b>Sinikka Salmenkylä och Camilla Böckelman:</b> Vanliga proktologiska besvär.....	46
<b>Eva Angenete:</b> Livskvalitet efter behandling för kolorektal cancer .....	53
<b>Roland Andersson och Daniel Ansari:</b> Pankreascancer .....	58
<b>Lena Sjöberg:</b> Gastroenterologi i ett fyrtioårigt perspektiv: samtal med specialredaktörerna .....	63
<b>Mardy Lindqvist:</b> Stark teknisk utveckling har revolutionerat kirurgin. Intervju med emeritusprofessor Caj Haglund.....	66
Finska Läkaresällskapets Handlingar 1882. J.W. Runeberg: Om behandlingen af inflammationer i och invid blindtarmen och dess anhang.....	70
Finska Läkaresällskapets Handlingar 1897. Hj. von Bonsdorff: Bidrag till frågan om operativ behandling vid recidiverande appendicit .....	75
<b>Tom Pettersson:</b> Från tidig barndom i 1930-talets Berlin till professor i Lund – Intervju med Frank Wollheim, nestor inom svensk reumatologi.....	81
Disputationer .....	86
Styrelsens pris för bästa examensarbete 2023.....	89
In memoriam: Peter Wahlberg .....	90



## Redaktion

### Huvudredaktör

Tom Pettersson

Tfn 040 719 5375

E-post tom.pettersson@helsinki.fi

### Redaktörer

Minna Kylmälä, Nina Linder,  
Peter Nyberg, Patrik Schroeder  
(översättning), Lena Sjöberg  
och Victoria Webster

### Språkgranskare

Margareta Gustafsson. E-post  
margareta.gustafsson@kolumbus.fi

## Finska Läkaresällskapet

### Kanslissekreterare

Pamela Edgren

Johannesbergsvägen 8

00250 Helsingfors

Tfn 09 4776 8090

E-post kansliet@fls.fi

Hemsida www.fls.fi

### Besöksadress

Johannesbergsvägen 8

00250 Helsingfors

## Finska Läkaresällskapets Handlingar

ISSN 0015-2501 (tryckt)

ISSN 2242-4318 (webbsida)

Utges av Finska Läkaresällskapet

Oy Nord Print Ab, Helsingfors 2023

### Återanvändning av material

Finska Läkaresällskapets Handlingar har upphovsrätt till material som publiceras i tidskriften. Tillstånd att återanvända publicerat material för i första hand akademiskt och vetenskapligt syfte beviljas från fall till fall. Begäran ska först ställas till författaren som tillsammans med eventuella medförfattare ska ge sitt samtycke. Därefter ställs begäran och slutligt tillstånd till redaktionssekreteraren eller huvudredaktören.

# Ställa diagnos – en konst grundad på vetenskap

En diagnos definierar en patients sjukdom och ger sjukdomen ett namn. Den bygger på en syntes av patientens berättelse och övrig information om patienten. Att ställa diagnos hör till läkarens centrala färdigheter, och en riktig diagnos är det första steget mot rätt behandling. Diagnostisering är en förmåga som tränas, utvecklas och prövas under läkarens hela yrkesverksamma liv.

Tack vare enorma framsteg inom den medicinska vetenskapen har klinikerna fått allt flera verktyg, som hjälper dem att finna orsakerna till sjukdom och ohälsa. Den skarpsinniga och skickliga diagnostikern bekantar sig med tekniska innovationer och nya diagnostiska möjligheter utan att glömma den aspekt av medicinen som benämns läkekonst.

En diagnos kan ofta ställas relativt snabbt, men den kan fördröjas, helt och hållet utebli eller någon gång olyckligtvis bli felaktig. I daglig klinisk praxis ställs diagnoserna ofta genom inarbetade och nästan automatiserade processer. Det diagnostiska arbetet är emellertid inte sällan tidskrävande, och ibland kan det bli nödvändigt att inleda behandling utifrån den mest sannolika diagnosen. De flesta diagnoser ställs i själva verket med ett visst inslag av osäkerhet och genom att man väger olika grader av sannolikhet mot varandra. När osäkerheten är stor är en deskriptiv sjukdomsbenämning, som lämnar fältet öppet, att föredra framför en mera definitiv diagnos, som kan hämma fortsatt tankeverksamhet och leda in på fel spår.

Det är vanligt att man huvudsakligen samlar data om patienten genom att studera den elektroniska journalen med dess tidigare undersökningsresultat och anteckningar av kolleger. Trots all

den värdefulla information detta kan bidra med är det ändå angeläget att man inser att patientens berättelse har den enskilt största betydelsen på vägen från symtom till diagnos. Utifrån anamnesen kan i allmänhet åtminstone en preliminär eller sannolik diagnos ställas. William Osler sade på sin tid: "Listen to your patient; he is telling you the diagnosis".

I patientens berättelse gäller det att skilja väsentligt från oväsentligt men ändå komma ihåg att en skenbart oväsentlig detalj kan vara en viktig diagnostisk ledtråd. Till professionellt diagnostiskt arbete hör också att förstå patientens helhetsituation och att beakta hans känslor, tolkningar och rädslor. Att en sjuk människas bekymmer och symtom är oupplösligt förenade med hennes upplevelsevärld, människorelationer, sociala miljö och kulturella bakgrund är också nödvändigt att vara medveten om.

Den fysikaliska undersökningen kan bestyrka eller bekräfta diagnosen, men ofta behövs laboratorieprov, vävnads- och cellprov och bilddiagnostik för att diagnosen ska kunna verifieras. Den enastående utvecklingen inom bilddiagnostiken har inte bara lett till större diagnostisk precision utan också i hög grad försnabbat utredningen. Många diagnoser som tidigare krävde vidlyftiga och ibland plågsamma undersökningar eller till och med explorativ kirurgi kan numera ställas med hjälp av ultraljud eller datortomografi redan på akutmottagningen.

I det diagnostiska arbetet får läkaren använda sitt intellekt, sina kunskaper och sin erfarenhet. Man kan i arbetet särskilja en intuitivt och en analytisk fas. Intuitiv slutledning sker snabbt, ofta

---

nästan omedvetet; ett bestämt symtom eller en kombination av symtom kan genast få tankarna att gå till en viss sjukdom. Analytisk slutledning kännetecknas av långsamhet, medvetenhet och logik och grundar sig på kunskap och intellektuellt resonemang. Att kombinera intuitivt och analytiskt tänkande är centralt inom läkararbetet. En god intuitiv förmåga hjälper i hög grad att uppfatta situationen, men kan leda in på fel spår. En intuitiv diagnos måste därför bestyrkas och om möjligt bekräftas med hjälp av analytisk tankeverksamhet. Å andra sidan kan en diagnos bli onödigt fördröjd om man inte ger rum för intuitivt tänkande eller inte vågar lita på sitt första intryck.

Artificiell intelligens har stor potential som hjälpmedel vid diagnostisering av sjukdomar. Den kan användas för att analysera stora mängder data, hitta mönster som kan indikera sjukdom samt hjälpa till att tolka röntgen- och magnetkamerabilder och mikroskopiska preparat. Potentiella fördelar är för snabb diagnos, tidig upptäckt av sjukdom, större precision och mindre risk för mänskliga fel och misstag. Men artificiell intelligens använder sig av algoritmer, som är helt beroende av de data som de bygger på. Om dessa data är felaktiga eller ofullständiga kan följderna vara oriktiga diagnoser och felaktiga behandlingsåtgärder. Det behövs också någon som tolkar resultaten och informerar patienten på ett lyhört och empatiskt sätt.

Diagnostiska fel och misstag är inte ovanliga. Tidsbrist och alltför snabba slutledningar är orsak till många feldiagnoser. Bristande kunskap kan också spela in. Att hålla fast vid den primära diagnosen utan att ta tillräcklig hänsyn till diffe-

rentialdiagnoser kan innebära stora risker. Patientens särdrag och sjukdomssymtom kan vara så ovanliga att de för in på fel spår. Att beakta en sjukdoms prevalens är väsentligt, men får inte stå i vägen för misstanke om en sällsynt sjukdom. Den ökade specialiseringen inom medicinen kan innebära en risk för att läkare ser enbart de sjukdomar som hör till deras specialitet. Läkarens känslor, personlighet eller beslutsstil kan spela in, likaså överdriven självtillit hos läkaren.

Viktigt är att man inte drar förhastade slutsatser, kontinuerligt bevarar ett öppet sinne, ständigt är redo att ompröva grunderna för diagnosen på nytt och är beredd att ifrågasätta och tvivla också på sådana diagnoser som man själv har ställt. Diagnostisk skicklighet förutsätter nyfikenhet, kunskap, erfarenhet, omsorg, omtänksamhet, lyhördhet och ett etiskt och humant tänkesätt och är en väsentlig del av den glädje och tillfredsställelse kliniskt arbete har att erbjuda.

Att komma till diagnos är av största betydelse, men får inte bli ett självändamål. En diagnos behövs i synnerhet om det faktum att en sjukdom definieras och namnges innebär att den kan behandlas, att den insjuknades hälsa och livskvalitet kan förbättras eller att komplikationer kan förebyggas. Att hjälpa och behandla är möjligt också med en osäker diagnos och till och med utan diagnos, eftersom det är den sjuka människan som ska tas om hand, inte diagnosen.

**Tom Pettersson**

#### Referenser

von Heijne A. Läkartidningen. 2017;114:EHD4.  
Detsky AS. JAMA 2022;327:1759-60.

# Medicinsk och kirurgisk gastroenterologi – två centrala specialiteter med stor gemensam kontaktyta

CAMILLA BÖCKELMAN OCH CLAS-GÖRAN AF BJÖRKESTEN

Temanumret medicinsk och kirurgisk gastroenterologi är det första numret av Finska Läkarsällskapets Handlingar som specifikt fokuserar på sjukdomar i matsmältningsorganen. Detta kan te sig något överraskande med tanke på hur många nummer av tidskriften som hunnit ges ut och hur vanligt förekommande olika åkommor i mag-tarmkanalen varit under historiens gång. Ett nummer med detta tema skulle dock ha kunnat se mycket annorlunda ut om det hade kommit ut tidigare, med tanke på både val av sjukdomsrubriker och terapeutiska infallsvinklar. Epidemiologin inom det gastroenterologiska sjukdomsspektret har nämligen förändrats betydligt redan under loppet av de senaste decennierna. Vi lever i en mycket annorlunda miljö än för trettio år sedan, med andra kostvanor, hygienrutiner, boendemiljöer och arbetsuppgifter. Alla dessa faktorer ser ut att spela en mycket större patofysiologisk roll än vi någonsin kunnat föreställa oss. Trots att vi i allmänhet är mycket medvetna om vikten (!) av hälsosamma levnadsvanor är över två tredjedelar av alla kvinnor över 30 år och närmare tre fjärdedelar av alla män över 30 år i vårt land överviktiga, och det är tyvärr svårt att föreställa sig en nära förestående förändring i denna ständigt stigande trend. Artikeln om fettlever belyser detta ytterst omfattande folkhälsoproblem ur en hepatologisk synvinkel.

Även inflammatorisk tarmsjukdom kan idag med rätta klassas som en folksjukdom. Enligt

statistik från FPA var nästan 58 000 personer, det vill säga över en procent av befolkningen, berättigade till specialersättning för läkemedelsbehandling av dessa sjukdomar vid utgången av 2022. För jämförelsens skull kan det nämnas att siffran 1986 var dryga 3 000 personer. Förändrade levnadsvanor anses även här ligga bakom den nästan osannolika stigande trenden. Ribban för behandlingsmålen vid inflammatorisk tarmsjukdom har under de senaste femton åren höjts allteftersom effektivare medicinering i form av biologiska och småmolekylära läkemedel utvecklats. Trots detta är dagens läkemedel mot inflammatorisk tarmsjukdom fortfarande långt ifrån fullständiga, vilket ställer höga krav på planeringen av behandlingen för en så effektiv individanpassning som möjligt.

Celiaki är en annan, kanske något försummad folksjukdom som förekommer hos uppskattningsvis två procent av den finska befolkningen. Eftersom endast en dryg tredjedel av dessa har en fastställd diagnos, finns det fortfarande ett stort behov för effektivare diagnostik. Livslång eliminering av gluten i kosten är essentiellt men det forsкас även aktivt i flera läkemedelsbehandlingar.

I motsats till de tidigare nämnda stora folkhälsoutmaningarna inom gastroenterologin beskriver artikeln om behandling av hepatit C en riktig framgångssaga. Sjukdomen, som obehandlad kan leda till cirros hos upp till 30 procent av patienterna och ännu för tio år sedan behandlades med

---

dåligt tolererad och ineffektiv medicinering, har i och med framgångsrik läkemedelsutveckling under de senaste åren blivit möjlig att bota utan knappt några biverkningar alls!

Tarmmikrobiomet är en oerhört fascinerande helhet. Antalet existerande mikroorganismer i tarmen har uppskattats överskrida människokroppens totala mängd egna celler, och det komplexa förhållandet mellan tarmmikrobiomet och värdorganismen är mycket svårt att greppa. Hur som helst ter det sig relativt klart att en utarmning av tarmmikrobiomet verkar spela en central roll i patogenesen av flera sjukdomstillstånd. Trots att de etablerade indikationerna för manipulering av tarmmikrobiomet med hjälp av fekal transplantation än så länge är begränsade kan man anta att vi får se fler indikationer i framtiden.

Tack vare utvecklad diagnostik av appendicit med klinisk poängsättning av symtom och inflammationsvärden har andelen operationer av misstänkt appendicit, som trots allt visar sig vara icke-inflammerad, minskat betydligt. Även behovet av bildundersökningar har minskat när diagnostiken styrs av den kliniska poängsättningen, vilket försnabbar handläggningen. Idag rekommenderas fortfarande primärt operation eftersom kunskapen om vilka patienter som får en komplikation fortfarande är otillräcklig. Proktologiska besvär är också mycket vanliga och därför diskuterar vi i detta temanummer

handläggningen av några av dem. Läkare i primärvården är i en nyckelposition när det gäller den initiala diagnostiken och behandlingen av dessa vanliga proktologiska besvär.

Var tredje finländare insjuknar i cancer men tack vare både screeningsprogram och bättre behandling överlever två tredjedelar. Det blir därmed allt viktigare att lägga fokus på livskvaliteten efter behandling för cancer. Såväl kirurgisk behandling som strålning och kemoterapi påverkar många centrala kroppsfunktioner, men långtidsuppföljning av patienter med kolorektal cancer visar att majoriteten upplever god livskvalitet. För pankreascancer är överlevnaden tyvärr fortfarande mycket dålig eftersom diagnosen i många fall ställs i ett alltför sent skede när sjukdomen redan är spridd. För 10–15 procent är dock radikal kirurgi, ibland kombinerad med neoadjuvant terapi, möjlig.

Samarbetet dels mellan specialiteterna medicinsk och kirurgisk gastroenterologi, dels med andra specialiteter såsom framför allt radiologi, patologi och onkologi är centralt för en multidisciplinär helhetsbedömning. Magproblem berör oss alla tidvis på det personliga planet men mycket sannolikt även på det professionella planet. Vi hoppas du har stor behållning av att läsa numret. Åtminstone vi specialredaktörer hade stort utbyte av att planera numret tillsammans – ett samarbete våra specialiteter emellan vi också värdesätter högt i kliniken.

---

# Fettlever

FREDRIK ÅBERG OCH OSCAR DANIELSSON

---

Fettlever är oftast förknippad med fetma, insulinresistens och metabola syndromet. Hos en bråkdel (< 5 %) leder fettlever till levercirros eller hepatocellulärt karcinom, ibland till båda. Eftersom mer än en tredjedel av befolkningen drabbas av fettlever, och i stigande grad allt yngre personer, kommer antalet fettleversorsakade fall av levercirros och hepatocellulärt karcinom sannolikt öka betydligt under de närmaste åren. Individuella skillnader i genetiska, dietära, hormonella, beteendemässiga och miljörelaterade faktorer samt i tarmmikrobiomet gör fettleversjukdom till ett ytterst heterogent tillstånd. I klinisk praxis upptäcks fettlever oftast via ultraljud, inte sällan som ett bifynd vid undersökning med annan frågeställning. Fibrosstadium är den prognostiskt viktigaste faktorn, och därmed rekommenderas att samtliga patienter med fettlever genomgår fibrosscreening med hjälp av icke-invasiva markörer. Hörnstenar i behandling utgörs av hälsosam kost, motion, och viktnedgång. Behandling av avancerad leversjukdom kan även omfatta läkemedel, bariatrisk kirurgi och levertransplantation.

## Inledning

I takt med ökande förekomst av övervikt och fetma har metabol fettleversjukdom, så kallad icke-alkoholrelaterad fettlever (*non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD*) blivit ett växande folkhälsoproblem. Enligt färskare uppskattningar drabbar NAFLD upp till 38 procent av den vuxna befolkningen (1). Hos en del leder fettlever via steatohepatit till levercirros och hepatocellulärt karcinom (HCC).

Det är inte fråga om någon ny sjukdom, även om kännedomen om NAFLD som en egen entitet med stark koppling till insulinresistens och metabola syndromet har ökat under de senaste åren. De första beskrivningarna av fettlever härstammar från 1830-talet (2). I sin publikation från 1839 spekulerade patologen Rokitsky att fettlever kan orsaka levercirros (3). I slutet på 1880-talet rapporterades kopplingar mellan diabetes, fetma och fettlever (2). Begreppet NAFLD myntades under 1980-talet

till följd av en rad beskrivningar om patienter som utvecklat steatos, steatohepatit och fibros trots alkoholabstinens (2).

Fettlever (leversteatos) definieras formellt som att mer än 5 procent av hepatocyterna visar på fettinlagring vid leverbiopsi. I praktiken identifieras fettlever oftast genom radiologi, inte sällan som ett bifynd vid undersökning med annan frågeställning. Steatohepatit är en mer progressiv form av fettlever och karakteriseras av hepatocellulär skada och inflammation med risk för fibrosutveckling.

Fettleversjukdom är ett heterogent tillstånd med stora individuella variationer i patofysiologi, naturförlopp och behandlingsrespons.

## Varför samlas fett i levern?

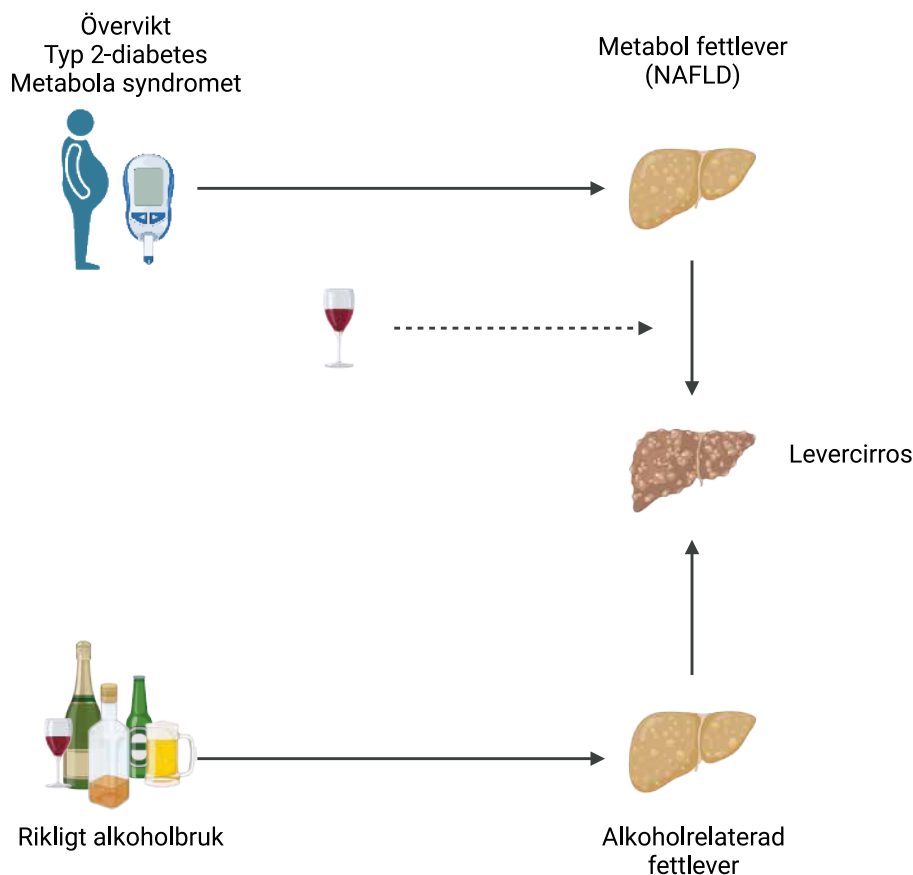
Till följd av en långvarig överdriven energitillförsel (bl.a. snabba kolhydrater) i förhållande till det metabola behovet och energiförbrukningen tenderar kroppen att lagra överloppsenergi som fett i första hand i den subkutana fettväven. Det verkar finnas en individuell gräns för hur mycket fettväven klarar av att expandera och lagra fett, vilket påverkas av bland annat ålder, genetik och livsstil (4). Då denna gräns överskrids blir fettväven dysfunktionell och börjar omdirigera överloppsfetter till andra organ, såsom levern (5). Hos cirka 5–10 procent av patienter med NAFLD överskrids gränsen redan vid ett kroppsmasseindex lägre än 25 kg/m<sup>2</sup> (6), varvid patienten

### SKRIBENTERNA

**Fredrik Åberg**, docent, specialist i gastroenterologi  
Avdelningsöverläkare vid HUS Gastrocentrum,  
Transplantation och leverkirurgi

**Oscar Danielsson**, doktorand,  
specialist i gastroenterologi  
HUS Gastrocentrum, gastroenterologi





**Figur 1.** Alkoholens roll vid fettlevversjukdom. Ett rikligt alkoholbruk på över fem standardglas dagligen under några veckors tid orsakar reversibel fettlever hos de flesta. Fortsatt rikligt alkoholbruk leder till levercirros hos cirka 20 procent av individerna under loppet av flera år. Ett lindrigare alkoholbruk (1–2 standardglas dagligen eller intermitterande storkonsumtion) verkar i sig inte orsaka fettlever, men kan inducera och påskynda progressionen av en befintlig metabol fettlevversjukdom mot cirros.

inte uppfyller kriterierna för övervikt trots metabol fettlever. Den påföljande viscerala fettansamlingen är metaboliskt aktiv, kraftigt förknippad med insulinresistens och fungerar som en patofysiologisk länk mellan NAFLD och metabola syndromet. Utöver detta förekommer det komplicerade samspel mellan levern, fettväven, tarmen, tarmfloran och muskelfväven, och dessa samspel har påvisats bidra till fettlevversjukdomens patofysiologi (7).

På hepatocyttnivå ser man vid NAFLD ett ökat inflöde av fria fettsyror, varav cirka 60–80 procent härstammar från lipolys i fettväven till följd av insulinresistens, 15 procent från födan och cirka 25 procent från de novo lipogenes i levern (8). De novo lipogenes är den process som omvandlar kolhydrater (glukos och fruktos) till fett i levern. Väl inne i hepatocytterna kan fettsyror genomgå oxidering i mitokondrier, användas för membransyntes,

lagras i cellen i form av triglyceriddroppar eller transporteras till blodcirkulationen kopplade till VLDL-partiklar (4). Triglyceriddroppar definierar fettlever, men de anses i sig inte vara toxiska. Detta i sin tur förklarar varför mängden fettdroppar i celler (steatosgrad) inte har någon prognostisk betydelse för sjukdomsprogressionen. Då leverns metabola kapacitet att hantera en ökande mängd energisubstrat överskrids börjar toxiska lipider, såsom mättade fettsyror, fritt kolesterol och ceramider, att ackumulera (4). Dessa toxiska lipider inducerar stress och skada på cellerna, vilket resulterar i inflammation och tilltagande leverfibros.

Ett flertal genetiska polymorfismer kopplade till NAFLD, såsom de i PNPLA3- och TM6SF2-generna har föga betydelse vid normalt tillstånd, men kan bidra till lever-skada genom att försämra leverns förmåga

---

att via metabol uppreglering kompensera för ett överskott i lipidtillförseln. Individuella skillnader i genetiska, dietära, hormonella, beteendemässiga och miljörelaterade faktorer samt i tarmmikrobiomet gör NAFLD till ett ytterst heterogent tillstånd.

### **Alkoholrelaterad eller icke-alkoholrelaterad fettlever?**

Etanol kan påverka i princip alla aspekter av lipidmetabolismen i levern och framkalla inflammation, fibros och karcinogenes (9). Ett alkoholbruk som överstiger tre standardglas (30 g etanol) per dag för män och två standardglas (20 g) per dag för kvinnor har föreslagits särskilja NAFLD från alkoholrelaterad fettlever utifrån att ett lägre alkoholbruk inte anses orsaka fettlever hos friska personer. Denna gräns beaktar dock varken periodisk storkonsumtion ("binge drinking") eller individuella variationer i alkoholtoxicitet. Hos en frisk person krävs i regel ett rikligt dagligt alkoholintag under flera veckors tid för att orsaka fettlever. Däremot finns det belägg för att ett betydligt lägre alkoholbruk kan både inducera och påskynda progression av en underliggande metabol fettleversjukdom. Denna effekt blir särskilt relevant om patienten dessutom redan har avancerad leverfibros (10). Utöver detta har man kunnat påvisa att även etanol producerad av tarmmikrober spelar roll vid patofysiologin av NAFLD (11).

I mer sällsynta fall kan fettlever bero på vissa läkemedel (t.ex. amiodaron, kortikosteroider, tamoxifen och irinotecan), hepatit C (genotyp 3) eller medfödda lipidrubbingar.

För att uppmärksamma att metabol genes, alkohol och övriga orsaker kan existera samtidigt, har man föreslagit att metabol fettleversjukdom ska diagnostiseras när en patient med fettlever samtidigt uppfyller åtminstone en av de fem komponenterna av metabola syndromet, har typ 2-diabetes eller ett kroppsmasseindex över 25 kg/m<sup>2</sup> (12).

### **Hur vanlig är fettlever?**

Globalt sett har förekomsten av fettlever ökat kraftigt. I epidemiologiska studier efter 2016 har förekomsten i snitt varit 38 procent, medan den i studier innan 2016 låg kring 25 procent. Hos män är prevalensen av fettlever 40 procent, och 26 procent hos kvinnor (13, 14). Även i Finland verkar prevalensen av fettlever ligga kring 30–40 procent (15–17)

Förekomsten av fettlever är speciellt hög bland personer med typ 2-diabetes, kring 60–70 procent, trots att hälften av dem har normala levervärden (18).

Den absoluta prevalensen av NASH (*non-alcoholic steatohepatitis*) är däremot svårare att uppskatta, eftersom en säker diagnos kräver biopsi. Biopsiindikationerna har varierat i olika studier men ungefär en tredjedel av patienterna med fettlever uppskattas ha NASH, vilket motsvarar cirka 5 procent av befolkningen och 20 procent av personer med typ 2-diabetes (14).

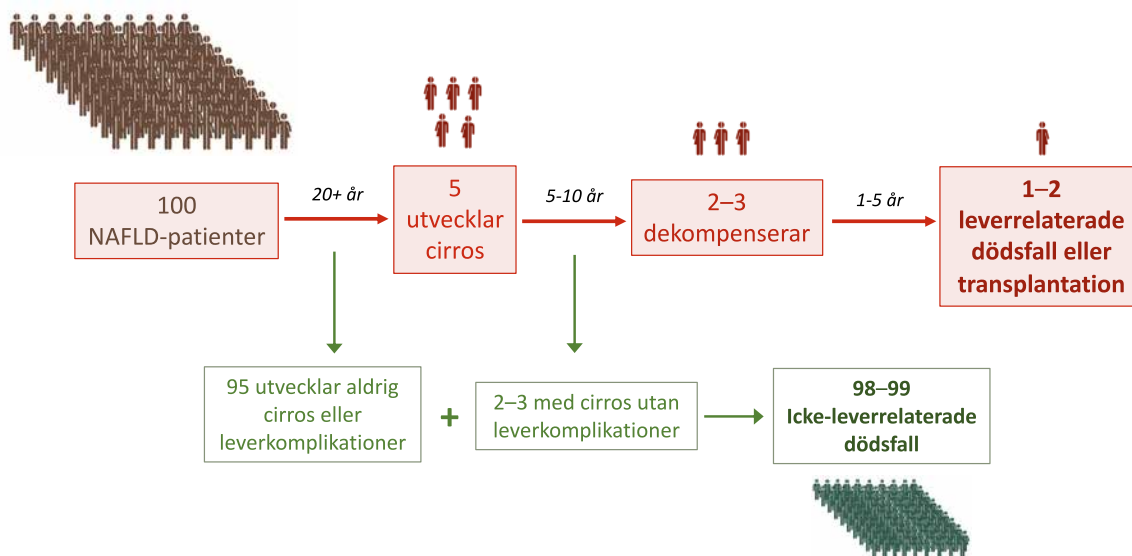
Trots att antalet cirrosfall till följd av B- och C-hepatit har minskat, har cirros till följd av fettlever ökat markant. Prevalensen av levercirros i befolkningen uppskattas vara 0,5–1 procent (19–21).

Även hos barn har förekomsten av fettlever ökat, och hela sjukdomsförloppet från fettlever till levertransplantation på grund av cirros kan utspela sig innan patienten fyllt 18 år.

### **Naturalförloppet**

Prognosen vid NAFLD avseende levern är överlag god. Endast cirka 3 procent av patienter med fettlever utvecklar kliniska leverrelaterade utfall (dekompenenserad cirros eller hepatocellulärt karcinom) under en uppföljning på 15–20 år (22, 23). Fibrosstadium är den enskilt viktigaste prognostiska faktorn för kliniska leverrelaterade utfall vid fettleversjukdom (24, 25). Därför betonas fibrosbedömning vid riskstratifiering av fettleversjukdom i klinisk praxis (26). Långtidsprognosen avseende kliniska leverrelaterade utfall hos NAFLD-patienter utan eller med lindrig fibros (fibrosstadium 0–1) avviker väldigt litet från bakgrundsbefolkningen, medan avancerad fibros eller cirros (fibrosstadium 3–4) förknippas med en tydlig överdödlighet och hög risk för leverrelaterade utfall (24, 25).

I snitt tar det cirka 7–14 år för fibrosstadium att progrediera ett steg på skalan 0–4 (27). Hos omkring en femtedel av patienterna sker progressionen dock betydligt snabbare och patienten utvecklar cirros redan inom tio år. Steatohepatit vid biopsi förutspår fibrosprogression (27). Steatosgraden verkar däremot inte förutspå sjukdomsprogress. I en studie med drygt 440 fettleverpatienter och leverbiopsier vid baslinjen samt efter ungefär fem års uppföljning såg man att fibrosgraden ökade, var stabil eller minskade hos omkring en tredjedel av patienterna (28).



Figur 2. Naturalförloppet vid metabol fettlevversjukdom (NAFLD). Figuren modifierad efter Rinella et al. (37).

Levercirros kan vara asymtomatisk och uppvisa i princip normal biokemisk leverfunktion i flera år innan kliniska leverrelaterade utfall tillkommer.

### Risk för extrahepatiska komplikationer

Fettleverpatienter löper en förhöjd risk bland annat för nedsatt livskvalitet och extrahepatiska komplikationer, både som direkta och som indirekta följder, delvis på grund av gemensamma riskfaktorer med andra sjukdomar. Risken för sjukhusvård eller död till följd av kardiovaskulära komplikationer är ungefär 15-faldig jämfört med befolkningen utan fettlever. På motsvarande sätt är den totala cancerrisken cirka 10-faldig och risken för kronisk njursjukdom dubbelt så stor hos fettleverpatienter (29).

Patienter med levercirros har i sin tur en hel repertoar av extrahepatiska komplikationer som mer eller mindre direkta följder av själva leversjukdomen. En stor del av dem hänger ihop med förhöjt tryck i portalvenen (t.ex. ascites och esofagusvaricer), nedsatt leverfunktion (t.ex. koagulopati – blödning eller trombos och hypoalbuminemi – svullnader och kolestas – klåda, ikterus och hepatisk encefalopati) eller en kombination av dessa (t.ex. hepatorenalt och hepatopulmonellt syndrom eller spontan bakteriell peritonit).

### Diagnostik

Biopsi är ett invasivt, dyrt och resurskrävande ingrepp och lämpar sig således inte för screening. Radiologiska modaliteter är de mest noggranna icke-invasiva metoderna för att diagnosticera fettlever. Magnetspektroskopi är den gyllene standarden, men undersökningen är dyr och har begränsad tillgänglighet. Ultraljud är den undersökningen som i klinisk praxis används mest för att påvisa fettlever, och metoden används även för att utesluta bland annat tumörer och vaskulära eller strukturella avvikelser i levern. Ultraljudsundersökningar har dock begränsad sensitivitet för detektion av lindrig fettlever och missar därmed en betydande del av fettleverfallen (30). Datortomografi och magnetkameraundersökning kan påvisa fettlever med bättre träffsäkerhet. Därutöver finns det speciella riskindex för att påvisa fettlever (steatosindex), såsom *Fatty Liver Index*, som baserar sig på kroppsmasseindex, midjemått samt triglycerid- och gamma-GT-nivåer. Sådana steatosindex används framför allt i studier, medan deras roll i klinisk praxis fortfarande är oklar. De är ursprungligen utvecklade för NAFLD, men har även validerats för användning hos patienter som använder måttliga mängder alkohol (31).

Det finns en rad icke-invasiva metoder för att utesluta eller påvisa risk för leverfibros

---

vid konstaterad eller misstänkt fettlever sjukdom. Fibrotest som kan rekommenderas för initial riskstratifiering avseende förekomst av avancerad fibros är bland andra FIB-4, NFS, APRI och dAAR. Dessa är inte specifika för fettlever sjukdom, och speciellt FIB-4 rekommenderas av flera behandlingsriktlinjer för användning i primärvården hos personer med konstaterad fettlever eller riskfaktorer för leversjukdom. En avancerad fibros har kraftig inverkan på patientens prognos, och dessa patienter behöver tidig intervention för att minska risken för sjukdomsprogress, varför användningen av dessa fibrotest betonas i behandlingsrekommendationer (30).

Den mest kostnadseffektiva diagnostiska strategin är inte fullständigt etablerad. Principen är att vidare fibrosutredningar är indicerade om man hos en patient med fettlever konstaterar ett förhöjt FIB-4-värde ( $> 1,3$ ).

Ultraljudsbaserad elastografi används för vidare undersökning av patienter med höga utslag i initiala fibrotest (t.ex. FIB-4). Metoden använder ultraljud eller vibrationsimpulser för att mäta leverstelheten, som korrelerar med graden av fibros. Själva undersökningen är icke-invasiv och snabb. Det finns dock en rad felkällor förknippade med falskt förhöjda elastografiresultat, bland annat inflammation, kolestas, kongestion och obesitas. Tillgängligheten till elastografiapparat är för närvarande bristfällig i vårt land men har förbättrats. *Enhanced Liver Fibrosis* (ELF™) är ett patenterat blodbaserat test, som likt elastografi kan användas för att utesluta eller öka misstanke om avancerad leverfibros hos patienter med höga utslag i FIB-4. ELF förväntas bli tillgängligt för kliniskt bruk i vårt land 2023–2024.

Diagnos av NASH kräver biopsi, vilket görs inom den specialiserade sjukvården i särskilda fall. Framför allt vid fettlever med atypisk klinisk bild (avsaknad av metabola riskfaktorer) bör man ha mer ovanliga orsaker till fettlever i åtanke.

Fettlever utesluter inte andra leversjukdomar. Vid utredning av förhöjda levervärden rekommenderas det att utesluta virusorsakade och immunologiska leversjukdomar samt bland annat hemokromatos. Ultraljud görs främst för att utesluta tumörer samt gallvägsrelaterad och vaskulär patologi.

CLivD-riskindexet (*Chronic Liver Disease risk score*) är ett nytt system för att bedöma en persons framtida risk att utveckla kliniska leverrelaterade utfall (32). Indexet har utveckl-

ats av vår forskningsgrupp och baserar sig på ålder, kön, alkoholbruk, midje-höftmått, diabetes, rökning med eller utan gamma-GT. Det har redan externt validerats i flera oberoende kohorter. CLivD-indexet kunde fungera som hjälpmedel vid riskstratifiering och som stöd för leverorienterade interventioner.

## Behandling

Fettlever är starkt förknippad med insulinresistens, metabola syndromet och typ 2-diabetes. God kontroll av metabola faktorer och diabetes är således av central betydelse vid behandling av NAFLD. Livsstilsförändringar inklusive viktminskning, kostomställningar och motion är grundpelare i behandlingen av fettlever. Viktminskning har en positiv effekt på levervärden, fettlever och leverfibros. Redan en viktminskning på 3–5 procent av kroppsvikten minskar steatosgraden, medan en större viktminskning ( $> 10\%$ ) i regel krävs för att även NASH och leverfibros ska förbättras. Upprätthållande av muskelmassa verkar ha en skyddande effekt på levern, antagligen tack vare dess positiva verkan på ämnesomsättningen och framför allt på insulinresistensen. En balanserad kost rik på frukt, grönsaker, fullkorn och enkelomättade och omättade fettsyror är att föredra. Det är viktigt att minska intaget av mättade fetter och snabba kolhydrater, speciellt fruktos. Det rekommenderas att man minimerar sitt alkoholbruk vid konstaterad fettlever och avstår från alkohol fullständigt vid konstaterad levercirros. I epidemiologiska studier har kaffe visat sig ha en rad gynnsamma effekter på levern, men interventionsstudier saknas. Kardiovaskulär prevention följer allmänna riktlinjer och kan med fördel inkludera statinbehandling, även vid levercirros.

För närvarande finns inga officiellt godkända läkemedel för behandling av NAFLD, men ett flertal läkemedelsprövningar pågår och resultat från fas 3-studier är att förvänta inom en snar framtid. Uttalad leverfibros och NASH är för närvarande inklusionskriterier vid läkemedelsstudier, medan enkel steatos inte anses utgöra någon indikation för leverspecifik läkemedelsbehandling. Lovande resultat har publicerats i fas 2-studier för bland annat GLP1-analoger såsom semaglutid och liraglutid samt för pioglitazon. Vid studier på 6–24 månader har dessa läkemedel uppvisat resolution av NASH hos cirka 40–60 procent av patienterna och en minskning

av fibrosstadium hos cirka 20–50 procent av patienterna (33). Behandling med dessa läkemedel bedöms inom den specialiserade sjukvården (34).

Pioglitazon medför ofta en viktökning på cirka 3–5 kilo och kan försämra bentätheten. Gastrointestinala biverkningar är vanliga med semaglutid och liraglutid.

En rad diabetesmediciner har visats ha gynnsam inverkan på graden av fett i levern och rentav på leverfibros. De kan därför vara att föredra hos patienter med typ 2-diabetes och samtidig fettlever. Bariatrisk kirurgi är en effektiv behandling mot hela spektret av fettlever inklusive NASH och fibros och kan övervägas hos patienter med ett kroppsmasseindex över 35 kg/m<sup>2</sup>. Hos majoriteten av patienterna ses en långvarig förbättring i både fibrosstadium och steatosgrad efter bariatrisk kirurgi (35).

## Ny engelsk nomenklatur

Termen NAFLD har ansetts ospecifik och potentiellt stigmatiserande. Efter överläggningar inom en omfattande internationell multidisciplinär panel introducerades nyligen en ny engelsk nomenklatur för att ersätta NAFLD: ”*steatotic liver disease*” (SLD) är den övergripande termen, ”*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*” (MASLD) betecknar den metabola undertypen, och ”*MetALD*” används när både metabola faktorer och alkohol bidrar (36).

## Framtidsutsikter

Risken att utveckla levercirros hos den enskilda individen med fettlever är låg. Men eftersom uppskattningsvis över en miljon personer lider av fettlever i Finland och incidensen verkar öka, resulterar det ändå i tusentals fall av dekompenserad cirros och HCC.

Flera läkemedelsprövningar pågår och inom en snar framtid torde effektiva behandlingar bli tillgängliga. För att dra nytta av dessa behandlingar krävs evidensbaserade, tydliga och okomplicerade vårdkedjor för tidig detektion av patienter med hög risk för fettleversjukdom. Arbete pågår för att utveckla bättre biomarkörer för NASH och fibros samt markörer som kan användas för att bedöma terapirespons.

Fettlever är ett multifaktoriellt tillstånd. För majoriteten av patienterna med fettlever gör det ingen nytta att kategorisera tillstån-

det strikt i antingen alkoholrelaterad eller icke-alkoholrelaterad, eftersom både alkohol och metabola faktorer ofta tillsammans och synergistiskt bidrar till sjukdomsprogress. Vi ser ett behov av utveckling från ett etiologi-orienterat synsätt inom hepatologin mot ett mer prognosorienterat dito med ett holistiskt behandlingsfokus.

Politiska beslut för att begränsa tillgängligheten till alkohol anses vara det mest effektiva sättet att minska morbiditet och mortalitet relaterad till alkoholcirros. Antagligen har politiska beslut en motsvarande central betydelse i kampen mot den växande fetma- och fettleverepidemin.

**Fredrik Åberg**

**fredrik.oberg@hus.fi**

*Bindningar:*

*Ersättning för föreläsning: Abbvie, Sandoz, Astellas, Siemens Healthineers och Norgine  
Konsultationsuppdrag: Sandoz, Takeda, Guidepoint och NHG/Astra Zeneca  
Kongressdeltagande: Sandoz*

**Oscar Danielsson**

**oscar.danielsson@hus.fi**

*Inga bindningar*

## Referenser

1. Wai-Sun Wong V, Ekstedt M, Lai-Hung Wong G, Hagström H. Changing epidemiology, global trends and implications for outcomes of NAFLD. *J Hepatol*. Published online May 9, 2023. doi:10.1016/j.jhep.2023.04.036
2. Lonardo A, Leoni S, Alswat KA, Fouad Y. History of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16). doi:10.3390/ijms21165888
3. Rokitsansky C.A. Skizze der Größen und Formabweichungen der Leber. . . *Bruchstück Med Jahrb des kaisl, königl Österr Staates Bd 29 oder neueste Folge Bd 20 Wien: 557*. Published online 1839.
4. Lee E, Korf H, Vidal-Puig A. An adipocentric perspective on the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2023;78(5):1048-62. doi:10.1016/j.jhep.2023.01.024
5. Azzu V, Vacca M, Virtue S, Allison M, Vidal-Puig A. Adipose Tissue-Liver Cross Talk in the Control of Whole-Body Metabolism: Implications in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1899-1912. doi:10.1053/j.gastro.2019.12.054
6. Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, et al. Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med*. 2021;385(17):1559-69. doi:10.1056/NEJMoa2029349
7. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797-1835. doi:10.1097/HEP.0000000000000323
8. Marchesini G, Petta S, Dalle Grave R. Diet, weight loss, and liver health in nonalcoholic fatty liver disease: Pathophysiology, evidence, and practice. *Hepatology*. 2016;63(6):2032-2043. doi:10.1002/hep.28392
9. You M, Arteel GE. Effect of ethanol on lipid metabolism. *J Hepatol*. 2019;70(2):237-248. doi:10.1016/j.jhep.2018.10.037
10. Åberg F, Byrne CD, Piroola CJ, Männistö V, Sookoian S. Alcohol consumption and metabolic syndrome: Clinical and epidemiological impact on liver disease. *J Hepatol*. 2023;78(1):191-206. doi:10.1016/j.jhep.2022.08.030

11. Meijnikman AS, Davids M, Herrema H, et al. Microbiome-derived ethanol in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Med.* 2022;28(10):2100–6. doi:10.1038/s41591-022-02016-6
12. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202–9. doi:10.1016/j.jhep.2020.03.039
13. Riazhi K, Azhari H, Charette JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(9):851–61. doi:10.1016/S2468-1253(22)00165-0
14. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73–84. doi:10.1002/hep.28431
15. Hyysalo J, Männistö VT, Zhou Y, et al. A population-based study on the prevalence of NASH using scores validated against liver histology. *J Hepatol.* 2014;60(4):839–46. doi:10.1016/j.jhep.2013.12.009
16. Åberg F, Savikko J, Eerola V, Nordin A, Isoniemi H. High prevalence of liver fibrosis and cirrhosis in a nationwide sample of organ donors with liver histology. *J Hepatol.* Published online October 7, 2023. doi:10.1016/j.jhep.2023.09.018
17. Kotronen A, Yki-Järvinen H, Männistö S, et al. Non-alcoholic and alcoholic Fatty Liver Disease - two Diseases of Affluence associated with the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes: the FIN-D2D Survey. *BMC Public Health.* 2010;10(1):237. doi:10.1186/1471-2458-10-237
18. Yki-Järvinen H. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Diabetologia.* 2016;59(6):1104–11. doi:10.1007/s00125-016-3944-1.
19. Saarinen K, Färkkilä M, Jula A, et al. Enhanced liver fibrosis test predicts liver-related outcomes in the general population. *JHEP Reports.* Published online April 2023:100765. doi:10.1016/j.jhepr.2023.100765
20. Ginès P, Castera L, Lammert F, et al. Population screening for liver fibrosis: Toward early diagnosis and intervention for chronic liver diseases. *Hepatology.* 2022;75(1):219–228. doi:10.1002/hep.32163
21. Kjaergaard M, Lindvig KP, Thorhaug KH, et al. Using the ELF test, FIB-4 and NAFLD fibrosis score to screen the population for liver disease. *J Hepatol.* Published online April 21, 2023. doi:10.1016/j.jhep.2023.04.002
22. Männistö VT, Salomaa V, Färkkilä M, et al. Incidence of liver-related morbidity and mortality in a population cohort of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2021;41(11):2590–600. doi:10.1111/liv.15004
23. Allen AM, Therneau TM, Ahmed OT, et al. Clinical course of non-alcoholic fatty liver disease and the implications for clinical trial design. *J Hepatol.* 2022;77(5):1237–1245. doi:10.1016/j.jhep.2022.07.004
24. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol.* 2017;67(6):1265–1273. doi:10.1016/j.jhep.2017.07.027
25. Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, et al. Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med.* 2021;385(17):1559–1569. doi:10.1056/NEJMoa2029349
26. Arbetsgrupp tillsatt av Finska Läkarföreningen Duodecim och Allmänmedicinska föreningen i Finland rf. Icke-alkoholrelaterad fettlever sjukdom (NAFLD). God medicinsk praxisrekommendation. Publicerad på webben 2020.
27. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(4):643–54. e1–9; quiz e39–40. doi:10.1016/j.cgh.2014.04.014
28. Kleiner DE, Brunt EM, Wilson LA, et al. Association of Histologic Disease Activity With Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Netw Open.* 2019;2(10):e1912565. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.12565
29. Männistö VT, Salomaa V, Färkkilä M, et al. Incidence of liver-related morbidity and mortality in a population cohort of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International.* 2021;41(11):2590–600. doi:10.1111/liv.15004
30. Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol.* 2021;75(5):659–89. doi:10.1016/j.jhep.2021.05.025
31. Danielsson O, Nano J, Pakkala K, et al. Validity of fatty liver disease indices in the presence of alcohol consumption. *Scand J Gastroenterol.* 2022;57(11):1349–60. doi:10.1080/00365521.2022.2085060
32. Åberg F, Luukkonen PK, But A, et al. Development and validation of a model to predict incident chronic liver disease in the general population: The CLivD score. *J Hepatol.* 2022;77(2):302–11. doi:10.1016/j.jhep.2022.02.021
33. Ratziu V, Charlton M. Rational combination therapy for NASH: Insights from clinical trials and error. *J Hepatol.* 2023;78(5):1073–9. doi:10.1016/j.jhep.2022.12.025
34. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Yleislääketieteen yhdistys ry:n asettama työryhmä. Ei-alkoholiperäinen rasvamaksatauti (NAFLD). Käypä hoito -suositus. Published online 2020.
35. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2023;77(5):1797–835. doi:10.1097/HEP.0000000000000323
36. Rinella ME, Lazarus J V, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol.* Published online June 24, 2023. doi:10.1016/j.jhep.2023.06.003
37. Rinella M, Charlton M. The globalization of nonalcoholic fatty liver disease: Prevalence and impact on world health. *Hepatology.* 2016;64(1):19–22. doi:10.1002/hep.28524

## Summary

### Fatty liver disease

*More than a third of the adult population is suffering from fatty liver disease and epidemiological studies show a rising prevalence also among adolescents. This disease, that is strongly associated with obesity and type 2 diabetes, can result in cirrhosis or hepatocellular carcinoma in roughly 5% of patients. Liver fibrosis is associated with an increased risk of disease progression and complications. Clinical care should thus focus on identifying and targeting interventions to these patients. Treatment of this etiologically heterogenic disease focuses on diet and exercise. In advanced liver disease, treatment options include medication, bariatric surgery, and liver transplantation.*

---

# Modern behandling av hepatit C – från att behandla leversjukdomen till att utrota infektionen

MARTTI FÄRKKILÄ

---

Hepatit C-virus är ett leverspecifikt virus med global spridning, som innan de virusspecifika läkemedlen infördes på bred front var den vanligaste orsaken till levercancer i västländerna. Hepatit C är fortfarande en betydande riskfaktor för levercirros, och globalt dör nästan 400 000 infekterade människor av dess komplikationer varje år. I Finland upptäcks fortfarande fler än 1 100 nya infektioner årligen. Utvecklingen av läkemedelsbehandling för hepatit C har varit en exceptionell framgångssaga, och nu 34 år efter upptäckten av hepatit C-viruset har vi redan i flera år haft tillgång till orala virusspecifika läkemedelskombinationer. Med dem uppnås nästan undantagslöst ett permanent läkningsresultat utan betydande biverkningar. Läkemedelsbehandlingen har väsentligt förändrat prognosen för behandlade patienter och minskat behovet av levertransplantation i samband med hepatit C i västländerna. Med utvecklingen av läkemedelsbehandlingen och den avsevärda kostnadsminskningen har behandlingsindikationerna övergått från att avse behandling av personer med framskriden hepatit C-relaterad leverskada till utrotning av viruset. Problemet är att globalt sett förblir den stora majoriteten, 80 procent, av de smittade fortfarande odiagnostiserade, och av de HCV-positiva behandlas endast en liten del, 13 procent. För profylax finns fortfarande inget vaccin tillgängligt. Det finns ännu många utmaningar när det gäller att eliminera hepatit C som ett betydande folkhälsoproblem.

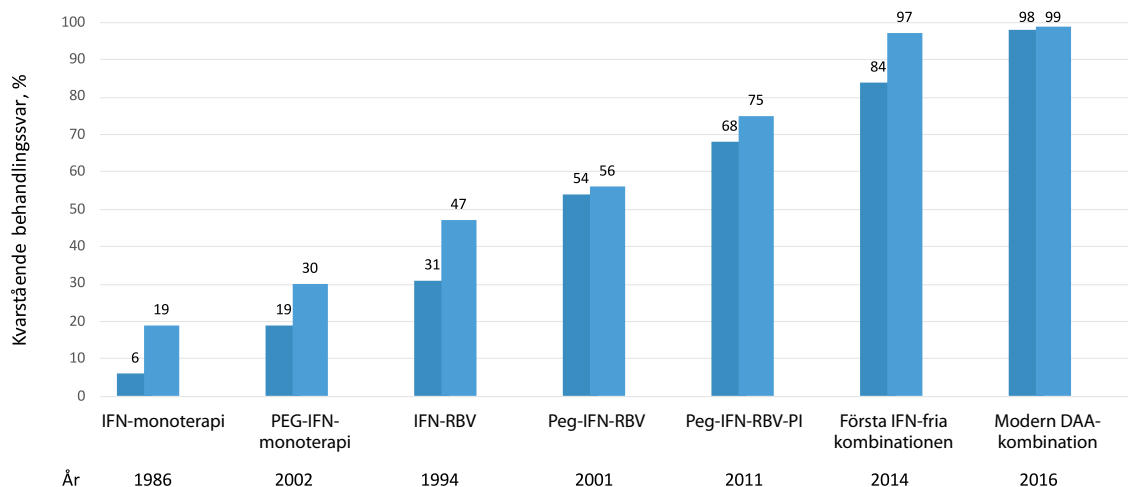
En ny typ av RNA-virus, som fick namnet hepatit C-virus (HCV), visade sig 1989 vara orsaken till non-A-non-B-hepatit, som överfördes huvudsakligen genom blodtransfusioner. Upptäckarna av hepatit C-viruset, virologerna Harvey Alter, Michael Houghton och Charles Rice, tilldelades Nobelpriset i medicin och fysiologi 2020 (1, 2). HCV är ett höljeförsett RNA-virus som smittar med blod och som tillhör familjen flavivirus. Det finns sju olika genotyper av viruset och den rikliga genetiska variationen gör att det finns många falska arter ("quasispecies"). Största delen av de smittade, cirka 80 procent, förblir bärare av viruset. Ett svagt T-cellssvar och virusets stora mutationsförmåga har ansetts vara orsakerna till att infektionen blir kronisk.

Hepatit C är ett betydande globalt hälso-  
problem. Viruset är spritt över hela världen och de högsta incidenserna har rapporterats från Ryssland, Mongoliet, Egypten och Afrika söder om Sahara. WHO har uppskattat att

## SKRIBENTEN

**Martti Färkkilä**, professor emeritus, forskare  
Helsingfors universitet och HUS Gastrocentrum

det finns 58 miljoner infekterade människor i världen, och cirka 399 000 människor dör varje år till följd av infektionen, mestadels av komplikationer till levercirros och hepatocellulärt karcinom (3). I Finland finns det cirka 22 000 bärare av hepatit C, det vill säga 0,4 procent av befolkningen. Det uppskattas att det finns 14 000 hepatit C-antikroppspositiva droganvändare (4). Mer än 40 procent av fångarna är HCV-antikroppspositiva. Varje år påträffas över 1 100 nya infektioner i vårt land (THL:s infektionsregister), och antalet har hittills inte påverkats av hepatit C-behandlingen. Den vanligaste orsaken till smitta är



**Figur 1.** Utvecklingen av läkemedelsbehandlingen och behandlingsresultaten för hepatit C. Diagrammet visar variationsintervallet för behandlingssvar som uppnått med olika behandlingsstrategier. Till exempel uppnåddes med interferonmonoterapi ett kvarstående behandlingssvar hos 6 procent för genotyp 1a/b och hos 19 procent för genotyp 3b. Behandlingsresultaten har förbättrats avsevärt och biverkningarna har minskat. Med nuvarande kombinerade läkemedelsbehandling uppnås nästan alltid ett bestående behandlingssvar. IFN = interferon- $\alpha$ , PEG-IFN = pegylerat interferon- $\alpha$ , RBV = ribavirin, PI = proteashämmare, DAA = direktverkande antivirala substanser, virusspecifika läkemedel.

intravenös droganvändning. Hos de flesta är infektionen symtomfri, men en del (10–15 procent) utvecklar symtom på akut hepatit. Hos dessa är spontanläkning möjlig hos upp till 25–52 procent, vilket har samband med haplotypen IL28B CC (5). Av obehandlade infekterade utvecklar cirka 15–30 procent levercirros inom 20 år. Risken varierar från individ till individ och ökar med exempelvis genotyp 3 (GT3), manligt kön, ålder över 40 år och alkoholanvändning (> 20 g/dag) samt rökning. Samtidig hepatit B- eller HIV-infektion gör att leverskadan framskrider snabbare. Levercancer är den vanligaste komplikationen till hepatit C som har nått cirrosstadiet men fortfarande är kompenserad. I Europa är hepatit C den viktigaste predisponerande faktorn för levercancer, och hepatit C-betingad levercirros med dess komplikationer var den vanligaste orsaken till levertransplantation (<http://www.eltr.org/>) innan effektiva virus-specifika läkemedel kom in på marknaden.

Hepatit C är inte bara en leversjukdom utan också en immunkomplexsjukdom som har flera extrahepatiska manifestationer, såsom artralgi, hudutslag, blandad kryoglobulinemi, monoklonal gammopati, non-Hodgkin B-cellslymfom, porphyria cutanea tarda och vaskuliter (6). Hepatit C-infektion har också visat sig öka bland annat risken för typ 2-dia-

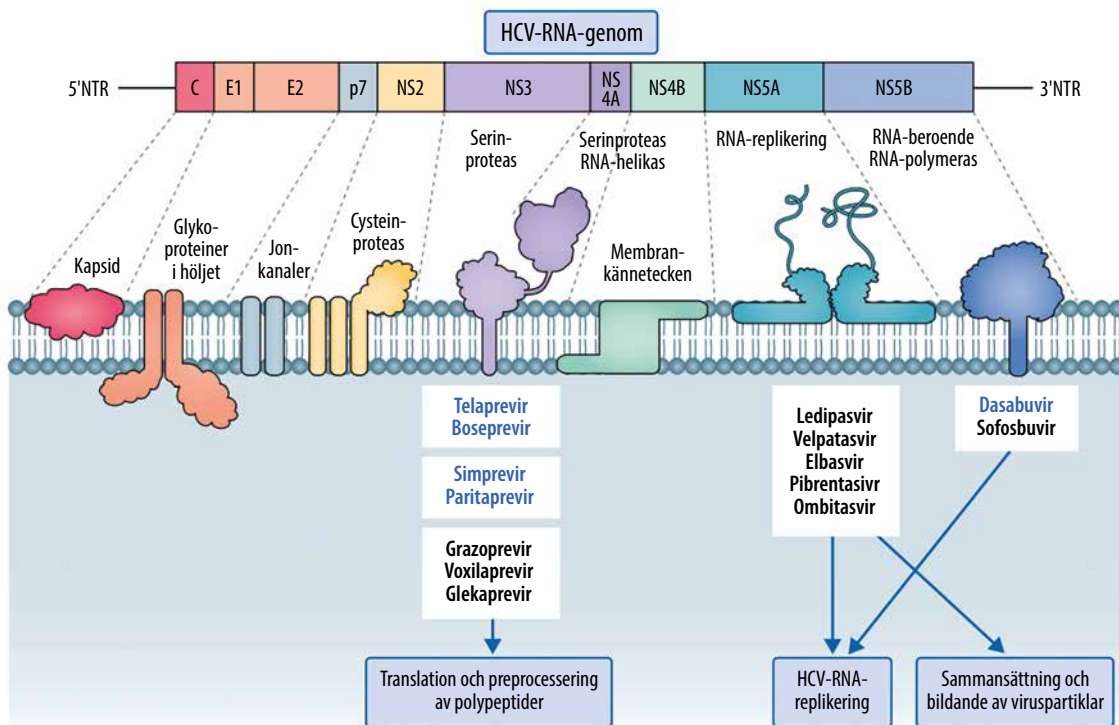
betes, hjärt- och kärlsjukdomar och njursjukdomar (7–11). Infektionen är dessutom stigmatiserande och ökar också den psykologiska bördan för bäraren (12).

### Utvecklingen av behandlingen av hepatit C – ett betydande medicinskt genombrott

Efter upptäckten av viruset har läkemedelsbehandlingen av hepatit C utvecklats snabbt: 25 år efter isoleringen av HCV lanserades de första effektiva, nästan biverkningsfria, pangenotypiska läkemedlen på marknaden. Det var revolutionerande för både behandlingsresultaten och behandlingsparadigmet (13). De första studierna om läkemedelsbehandling i Finland gjordes redan i början av 1990-talet med interferonmonoterapi, men behandlingsresultaten förblev blygsamma, figur 1.

Från 2001 har pegylerat interferon  $\alpha$  kombination med ribavirin avsevärt förbättrat behandlingsresultaten. Bestående behandlingssvar har uppnått för upp till mer än 90 procent hos personer yngre än 40 som var av bärare av genotyp 2 och 3. Interferonbaserade läkemedel hade dock många kända biverkningar. De första generationens virusspecifika orala läkemedel som kom in på marknaden 2010 hade också ett stort antal biverkningar. Det





**Figur 2.** Schematisk bild av hepatit C-virusgenomets struktur och de proteiner det kodar för. Figuren visar i svart de virusspecifika läkemedel som fortfarande används grupperade efter verkningsmekanism. De med blått markerade molekylerna används inte längre, vilket återspeglar den snabba läkemedelsutvecklingen (2).

var inte förrän 2014 när det första läkemedlet av andra generationen, NS5B-polymerashämmaren sofosbuvir, kom i klinisk användning som behandlingen blev enklare. Efter detta har flera läkemedelskombinationer för behandling av hepatit C introducerats (figur 2), men storskalig behandling som kan genomföras också i primärvården har blivit möjlig först i och med pangenotypiska läkemedelskombinationer och efter att priset på dem har sjunkit betydligt, med upp till 90 procent. Behandlingen ges en gång, och det är mycket osannolikt att infektionen recidiverar om den behandlade personen inte har ett riskbeteende.

Framgångsrik behandling har visat sig minska utvecklingen av cirros och dess komplikationer, risken för levercancer (14) samt frekvensen av de flesta extrahepatiska manifestationerna (15). I Europa har den storskaliga användningen av nya virusspecifika läkemedel kraftigt minskat behovet av hepatit C-relaterad levertransplantation (16) och avsevärt förbättrat prognosen för HCV-positiva transplantatmottagare. Om patienten däremot redan har utvecklat betydande leverfibros eller cirros, elimineras risken för levercancer inte

helt ens efter en lyckad behandling (14), vilket talar för behandling så tidigt som möjligt för att minska infektionsrelaterad morbiditet och mortalitet.

### Den förändrade behandlingsstrategin för hepatit C – från att behandla leversjukdomen till att utrota infektionen

En effektiv och väl tolererad läkemedelsbehandling och en kraftig minskning av behandlingskostnaderna har avsevärt omformat behandlingsstrategin för hepatit C i Finland. Med moderna, interferonfria läkemedelskombinationer som avsevärt har sjunkit i pris har vi övergått från att behandla framskriden hepatit C-leversjukdom till att utrota infektionen hos alla HCV-PCR-positiva för att minska antalet nya fall. En centraliserad landsomfattande priskonkurrensutsättning för HCV-läkemedel ledd HUS Apotek har varit helt avgörande för att sänka kostnaderna och vidga behandlingsindikationerna.

WHO uppsatte 2016 det ambitiösa målet att eliminera virushepatiterna som folkhäl-

soproblem. Det innebär att nya virushepatitinfektioner kommer att minska med 90 procent och den relaterade dödligheten med 65 procent fram till 2030. Målet kräver dock att 90 procent av de infekterade får diagnos och att 80 procent av de upptäckta fallen behandlas. Ett antikroppstest (HCV-ab) används för att screena för hepatit C, och före behandlingsbeslutet undersöks S-HCVNh0 hos antikroppspositiva patienter för att avgöra om de har en aktiv infektion eller inte.

Med nationella behandlingsprogram, centraliserad konkurrensutsättning och minskade läkemedelskostnader har vissa länder redan påbörjat storskalig behandling för alla som är smittade med hepatit C. Sådana länder är bland andra Egypten, Pakistan, Australien, Brasilien, Kina, Frankrike, Georgien, Mongoliet, Marocko, Rwanda, Spanien och Island (17).

I Finland utarbetade Social- och hälsovårdsministeriet 2016 en nationell hepatit C-strategi, vars syfte bland annat var att förebygga nya HCV-infektioner, att harmonisera test- och behandlingspraxis och att erbjuda de smittade heltäckande uppföljning och behandling (18). Som långsiktigt mål uppställdes att behandla alla HCV-bärare, oavsett graden av leverskada. Strategins inverkan på antalet behandlade fall av hepatit C blev dock mycket begränsad. År 2019 publicerades rapporten ”C-hepatiitin hoitopolku - maksasairauden hoidosta infektion eliminaatioon” (Vårdvägen för hepatit C – från att behandla leversjukdomen till att eliminera infektionen) som utarbetats av en arbetsgrupp tillsatt av Institutet för hälsa och välfärd, med syftet att utrota hepatit C-infektionerna i Finland och flytta fokus för behandlingen till primärvården (19).

### Modern läkemedelsbehandling för hepatit C

De nya pangenotypiska läkemedlen, som är effektiva mot alla genotyper av hepatit C, har avsevärt förenklat läkemedelsbehandlingen av HCV, och med dem behöver virusets genotyp inte fastställas före behandlingen. De pangenotypiska kombinationer som är i kliniskt bruk i Finland är sofosbuvir + ledipasvir, sofosbuvir + velpatasvir och glecaprevir + pibrentasvir, samt efter misslyckad första handsbehandling sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir. För infektioner med genotyp 1 och 4 kan kombinationen elbasvirin + grazoprevirin användas. Läkemedelsindustrins intresse för att utveckla nya HCV-läkemedel

har minskat, och inga nya kombinationer har tagits i kliniskt bruk sedan 2017.

Alla tidigare obehandlade HCV-Nh0-positiva personer som inte har kliniska tecken på cirros eller extrahepatiska manifestationer, särskilt njursvikt, vilka båda påverkar valet av läkemedel, kan behandlas i primärvården (tabell 1).

De allra flesta, mer än 90 procent, av hepatit C-patienterna kan behandlas i primärvården. Patienten bör remitteras till den specialiserade sjukvården om det finns tecken på framskri-

Tabell 1. Behandling av hepatit C i primärvården.

<p><b>Hur behandlingen genomförs i primärvården:</b></p> <p><b>Undersökningar före behandling på en HCVNh0-positiv person:</b></p> <p><u>Laboratorieundersökningar:</u> HBsAg (1605), HIVAb (4814), blodstatus och trombocyter (2474), P-TT (1731), P-kreatinin (4600), Pt-GFReEPI (21218), P-glukos (1471), P-ASAT (4591), P-ALAT (1024), P-GT (4597), Pt-APRI (21758), graviditetstest för kvinnor i fertil ålder (P-hCG-tot, 21251).</p> <p><u>Bilddiagnostik:</u> Ultraljud av övre delen av buken för att utesluta fokala förändringar i levern, om patienten misstänks ha leverskada på cirrosnivå.</p> <p><b>Läkemedelsbehandling:</b> Man kan välja mellan två pangenotypiska kombinationsalternativ:</p> <p>Sofosbuvir + velpatasvir (Epclusa®) 12 veckor, eller</p> <p>Glecaprevir + pibrentasvir (Maviret®) 8 veckor.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pangenotypiska läkemedel är lämpliga för behandling av alla typer av hepatit C, och det finns inget behov av att bestämma virusets genotyp</li><li>• Innan behandlingen inleds bör eventuella läkemedelsinteraktioner uteslutas: <a href="https://www.terveysportti.fi/terveysportti/interaktio.inxbase.koti">https://www.terveysportti.fi/terveysportti/interaktio.inxbase.koti</a></li><li>• Patienten hämtar läkemedlen 1–4 gånger i månaden, vilket säkerställer följsamheten</li><li>• Laboratorieuppföljning under behandlingen behövs inte</li><li>• Behandlingssvaret bestäms 12 veckor efter avslutad behandling med S-HCVNh0 (4314)</li><li>• Om behandlingen misslyckas (S-HCVNh0 positiv 12 veckor efter avslutad behandling) remitteras patienten till den specialiserade sjukvården för utvärdering.</li></ul>
---

den leverskada eller cirros (Pt-APRI > 1), eller konstaterad njursvikt (GFR < 60 ml/min).

Andra indikationer för remiss till den specialiserade sjukvården är samtidig infektion med HIV eller HBsAg, patienter med annan signifikant leversjukdom, fokala förändringar i levern eller signifikanta läkemedelsinteraktioner relaterade till kombinationsbehandling. Också tidigare behandlade (PEG-IFN+R) HCVNh0-positiva patienter och fall där förstahandsbehandlingen (Maviret® eller Epclusa®) har misslyckats ska remitteras. Behandlingen av HCV-positiva barn är koncentrerad till den specialiserade sjukvården. Tabell 2 visar de läkemedelskombinationer som används där med beaktande av graden av leverskada och njursvikt (19).

### Vårdväg för hepatit C

Den nuvarande vårdvägen för hepatit C visas i figur 3. Inom primärvården kan behandlingen ges på polikliniker för substitutionsvård, enheter för missbrukarvård och vårdcentraler. Utbildade hepatitsjukskötares roll är mycket central för att engagera patienterna i behandlingen, för att uppnå ett kvarstående behandlingssvar och också för att genomföra den praktiska läkemedelsbehandlingen. I praktiken kan en sjukskötare genomföra hela hepatit

C-behandlingen med uppföljningar. På vissa enheter ansvarar hepatitsjukskötaren självständigt för huvuddelen av patientvården. Systematisk utbildning för hepatitsjukskötare och mer allmänt för sjukskötare som sköter leverpatienter ordnas inte i vårt land, till skillnad från IBD-sjukskötarutbildningen som ges som fortbildning i vårdarbete vid yrkeshögskolor. Utbildning för hepatitsjukskötare har hittills huvudsakligen getts som arbetsplatsutbildning och sjukskötarutbildningar anordnade av läkemedelsindustrin.

### Uppföljning efter behandlingen

En patient som behandlas i primärvården behöver inte laboratorieuppföljning under behandlingen, och inte heller uppföljning för sin behandlade hepatit C efter att ett kvarstående behandlingssvar har uppnåtts. HCV-antikropparna förblir positiva som ett tecken på genomgången infektion. En genomgången infektion skyddar inte mot reinfektion, inte ens med samma genotyp.

Om patienten har en leverskada på cirrosnivå, är det nödvändigt att ordna sedvanlig uppföljning för en cirrospatient också efter framgångsrik eradikeringsbehandling, bland annat för att utesluta varicer och screena för hepatocellulärt karcinom.

Tabell 2. Val av hepatit C-behandling med beaktande av lever- och njursvikt.

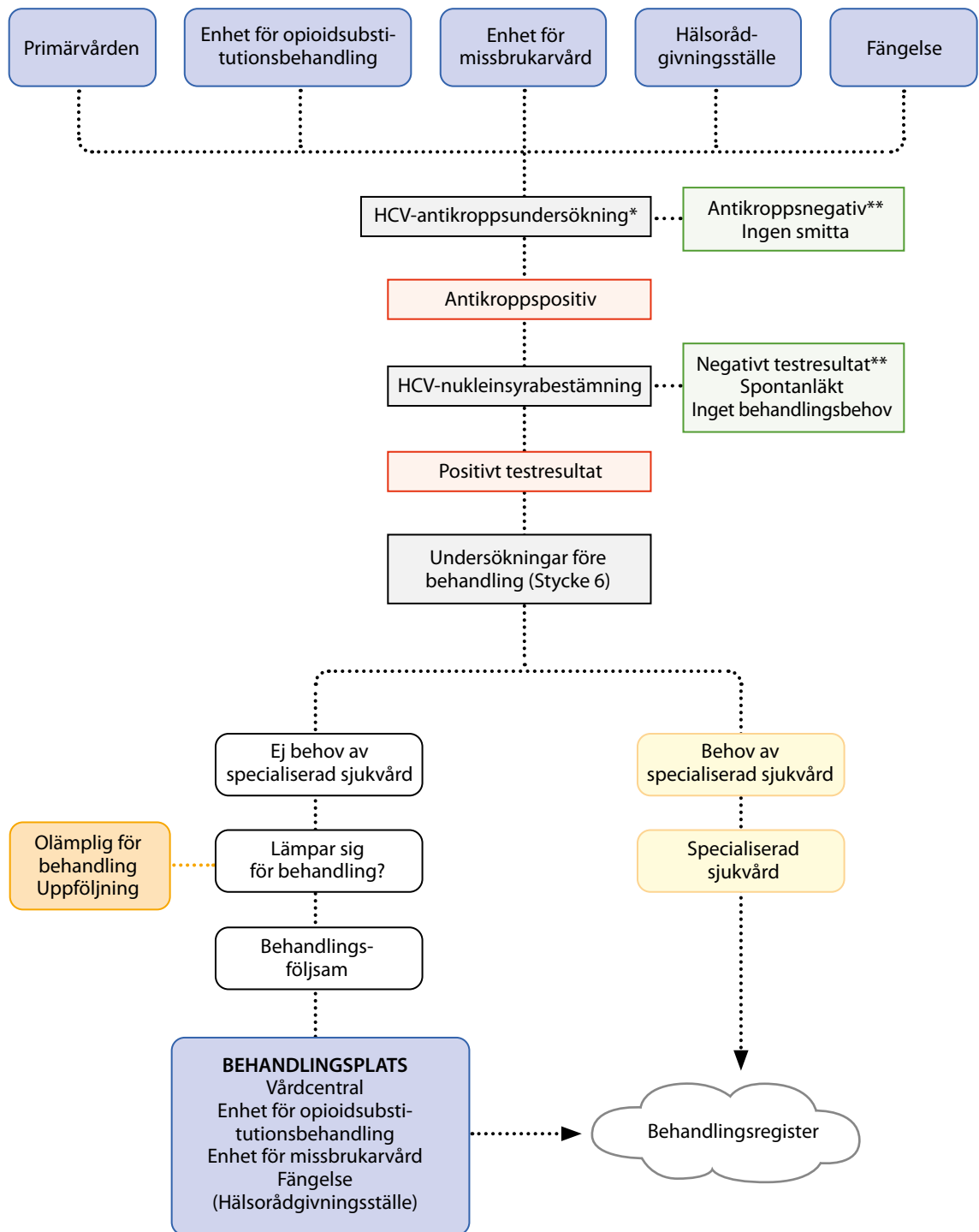
Läkemedelskombination, dygnsdos	Genotyp	Levercirros			Njursvikt
		Ingen cirros	Kompenserad cirros (Child-Pugh A)	Dekompenserad cirros (Child-Pugh B-C)	
Elbasvir, grazoprevir, 1 tablett x 1 (Zepatier®)	1b, 4	12 <sup>1</sup> veckor	12 veckor	Kontraindicerad	Ingen dosändring
	1a	12 <sup>2</sup> veckor	12–16 <sup>2</sup> veckor		
Glecaprevir, pibrentasvir 3 tbl x1 (Maviret®)	1–6	8/16 <sup>2</sup> veckor	8/12–16 <sup>2</sup> veckor GT3 12 veckor	Avråds, C-P C: kontraindicerad	Ingen dosändring
Sofosbuvir, velpatasvir 1 tablett x 1 (Epclusa®)	1–6	12 <sup>2</sup> veckor	12 <sup>2</sup> veckor	12 veckor i kombination med ribavirin <sup>3</sup>	Avråds
Sofosbuvir, ledipasvir 1 tablett x 1 (Harvoni®)	1, 4, 5 eller 6	12 <sup>4</sup> veckor	24 veckor	24 veckor	Avråds

<sup>1</sup> genotyp 1 b och F0-F2: behandlingstid 8 veckor

<sup>2</sup> om patienten tidigare har behandlats med en IFN + R-kombination används kombinationen glecaprevir + pibrentasvir i 12 veckor, förutom GT3, där behandlingstiden är 16 veckor.

<sup>3</sup> ribavirin 800 mg (50–65 kg), 1 000 mg (66–75 kg) eller 1 200 mg (> 75 kg)

<sup>4</sup> genotyp 1b: behandlingstid 8 veckor.



\* För personer med upprepad risk för smitta rekommenderas C-hepatittest med sex månaders intervall.

\*\* Om personen har sökt sig till test innan det gått sex månader sedan den möjliga smittan, rekommenderas förnyat test sex månader efter smittifallet.

Figur 3. Vårdväg för hepatitis C (18).

Tabell 3. Förslag till effektivare åtgärder för att utrota hepatit C.

Mål	Objekt	Åtgärder
Öka kännedomen om hepatit C	Befolkningen, unga, riskgrupper, vårdpersonal, beslutsfattare inom vården och välfärdsområdena	Utbildningar, informationsinslag, sociala medier, webbutbildning
Prevention	Intravenösa droganvändare, fångar	Utöka substitutionsvården, effektivisera testningen. Öka antalet sprutbyteställen. Förenkla diagnostik ("point of care") och behandling.
Effektivisera screening och diagnostik	Befolkningen, gravida, riskgrupper, fångar	S-HCV-antikroppar och bestämning av S-HCVN <sub>h0</sub> för alla antikroppspositiva för att upptäcka aktiv infektion
Effektivisera behandlingen	Alla HCVN <sub>h0</sub> -positiva, tidigare obehandlade som vill ha behandling och kan genomföra den och inte har kontraindikationer.	Behandlingen genomförs decentraliserat nära patienten, i första hand utan dröjsmål på den enhet där infektionen har konstaterats. Till den specialiserade sjukvården remitteras patienter med framskriden leversjukdom (APRI > 1) eller en signifikant extrahepatisk manifestation, såsom njursvikt.

## Utmaningar inom hepatit C-behandlingen

Trots de mycket effektiva och väl tolererade läkemedelsbehandlingarna finns det fortfarande många utmaningar i behandlingen och utrotningen av hepatit C. Det finns fortfarande inget vaccin som skulle möjliggöra skydd av riskgrupper, såsom intravenösa droganvändare, sexarbetare och män som har sex med män.

Läkemedelsbehandlingen är fortfarande relativt dyr, trots en betydande sänkning av prisnivån, vilket gör att tillgången till behandling är ett problem särskilt i utvecklingsländerna.

En betydande del, upp till 80 procent, av infektionerna blir globalt sett fortfarande odiagnostiserade och obehandlade. Enligt en färsk WHO-rapport behandlas endast 13 procent av de upptäckta infektionerna. I förhållande till det årliga antalet nya fall av hepatit C är antalet infekterade personer som behandlas i Finland fortfarande klart för litet för att nå de mål som WHO satte upp 2016 för 2030. För att nå målet bör antalet behandlingar utökas med minst tio procent varje år. I ett program som startade på Island 2016 (Trap HepC) har det varit möjligt att avsevärt öka andelen smittade personer som söker vård och att effektivt minska antalet nya infektioner (21). Tabell 3 listar de åtgärder som kan användas för att förbättra utrotningen av hepatit C i Finland. Intravenösa drogmissbrukare är den mest betydande riskgruppen för nya infektioner, och intensifierad screening och behandling

bör riktas särskilt mot denna grupp. Det är viktigt att föra diagnostik ("point of care") och behandling så nära patienten som möjligt.

**Martti Färkkilä**  
martti.farkkila@hus.fi

*Inga bindningar*

## Referenser

- Baumert TF. The Nobel Prize in Medicine 2020 for the Discovery of Hepatitis C Virus: Transforming Hepatology. *J Hepatol* 2020;73:1303–05.
- Färkkilä M, Lappalainen M. Lääketieteen Nobelin palkinto C-hepatiitti-virusen löytäjille. *Duodecim* 2020;136:2659–62. <https://www.who.int/news/item/24-01-2023>.
- Sillanpää, M, et al. Hepatiitti C-virusinfektioiden seuranta Suomessa vuosina 1995–2013. THL. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-302-349-9>.
- Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. *Lancet* 2008;372:321–232.
- Ramos-Casals M, Zignego AL, Ferri C, et al. Evidence-based recommendations on the management of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2017;66:1282–99.
- Younossi Z, Park H, Henry L, et al. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden. *Gastroenterology*. 2016;150:1599–1608.
- Fabiani S, Fallahi P, Ferrari SM, et al. Hepatitis C virus infection and development of type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of the literature. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018 Jan 11. doi: 10.1007/s11154-017-9440-1.
- Lee MH, Yang HI, Wang CH, et al. Hepatitis C virus infection and increased risk of cerebrovascular disease. *Stroke* 2010;41:2894–900.
- Hsu YH, Muo CH, Liu CY, et al. Hepatitis C virus infection increases the risk of developing peripheral arterial disease: a 9-year population-based cohort study. *J Hepatol* 2015;62:519–525.
- Park H, Chen C, Wang W, et al. Chronic hepatitis C virus (HCV) increases the risk of chronic kidney disease (CKD) while effective HCV treatment decreases the incidence of CKD. *Hepatology*. 2017 Sep 5. doi: 10.1002/hep.29505.

- 
12. Schaefer M, Capuron L, Astrid Friebe A, et al. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. *J Hepatol* 2012;57:1379–90.
  13. Manns MP, Maasoumy B. Breakthroughs in hepatitis C research: from discovery to cure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022;19:533–550.
  14. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584–93.
  15. Mahale P, Engels EA, Li R, et al. The effect of sustained virological response on the risk of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Gut*. 2018;67:553–561.
  16. Belli LS, Perricone G, Adam R, et al. Impact of DAAs on liver transplantation: Major effects on the evolution of indications and results. An ELITA study based on the ELTR registry. *J Hepatol* 2018;69:810–817.
  17. WHO. Progress report on access to hepatitis C treatment. March 2018. <http://www.who.int/hepatitis/publications/hep-c-access-report-2018/en/>
  18. Suomen C-hepatiittistrategia 2017–2019. Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriön raportteja ja muistioita 2016:65. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-00-3845-8>.
  19. C-hepatiitin hoitopolku: Maksasairauden hoidosta infektion eliminaatioon. <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-324-3>.
  20. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2020;73:1170–1218.
  21. Olafsson S, Fridriksdottir RH, Love TJ, et al. Cascade of care during the first 36 months of the treatment as prevention for hepatitis C (TraP HepC) programme in Iceland: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6:628–637.

---

## Summary

### ***Modern treatment of hepatitis C***

*HCV is still a significant risk factor for liver cirrhosis, and globally nearly 400,000 die from its complications annually. In Finland, more than 1100 new infections are diagnosed yearly. Advanced pharmacotherapy has changed the prognosis of patients and reduced the need for liver transplantation. With a significant decrease in the costs, the indications have changed from treating a person with advanced liver disease to treat all infected persons. 80% of those infected still remain undiagnosed, and among HCV-positive, only 13% are treated. There is no vaccine available. Challenge in eliminating hepatitis C as a major public health problem remains.*

---

# Vad nytt om celiaki?

TUIRE ILUS

---

Celiaki är en autoimmunmedierad sjukdom där gluten i kosten orsakar skada på tunntarmens slemhinna hos genetiskt disponerade individer. Miljöfaktorer, såsom tarmmikrobiomet, spelar också en roll för utvecklingen av sjukdomen. Baserat på screeningstudier har prevalensen av celiaki uppskattats till hela två procent i Finland, men bara 0,7 procent av befolkningen har diagnostiserats med sjukdomen. Symtombilden vid celiaki är mycket mångfasetterad och tarmsymtomen kan vara rätt lindriga. Tidig diagnos kan förbättra patienternas livskvalitet, minska belastningen på sjukvården och eventuellt förhindra att komplikationer utvecklas. En del av sjukdomsfallen upptäcks genom aktiv screening för celiaki i riskgrupper, såsom första gradens släktingar till celiakipatienter och personer med andra autoimmuna sjukdomar. I och med rekommendationen God medicinsk praxis för celiaki, som publicerades 2018 på finska och 2021 på svenska, har diagnostiken förändrats avsevärt. Nu kan en stor del av diagnoserna ställas utifrån antikroppsfynd, och tunntarmsbiopsi vid gastroskopi är inte längre nödvändig. Diagnostiska problem uppstår främst i samband med begynnande och seronegativ celiaki, och då måste även andra sjukdomar och läkemedel som orsakar skador på tunntarmens slemhinna beaktas. Celiaki behandlas fortfarande med glutenfri kost, men även andra metoder är under utveckling. Läkemedelsbehandling är dock inte avsedd att ersätta kostbehandlingen, utan den stödjer behandlingen i situationer där slemhinnan inte läks trots dieten eller om det inte kan garanteras att kosten är strikt glutenfri. Långtidsprognosen för celiaki är god och komplikationer som refraktär celiaki och tunntarmslymfom är sällsynta i Finland. För att upptäcka komplikationer så tidigt som möjligt bör patienter med kvarstående malabsorptionssymtom trots kostbehandling remitteras till kontrollgastroskopi.

## Patofysiologin vid celiaki

Celiaki är en autoimmunmedierad sjukdom där gluten i kosten leder till utveckling av autoantikroppar och till skador på tunntarmens tarmludd. Dispositionen för celiaki är starkt ärftlig, konkordansen hos enäggstvillingar är upp till 80 procent (1). Nästan alla celiakipatienter har HLA DR3-DQ2 (DQA1\*0501 och DQB1\*02) eller DR4-DQ8 (DQA1\*0301 och DQB1\*0201). Dessa ärftliga faktorer förekommer dock hos 30–40 procent av befolkningen och endast cirka tre procent av dem utvecklar celiaki under uppföljning. Homozygoter för HLA-DQ2 har fem gånger

så stor risk för celiaki som heterozygoter (2). HLA-DQ2 och HLA-DQ8 förklarar cirka 40 procent av sjukdomens ärftlighet medan 60 procent är relaterad till andra faktorer än HLA. Mer än 40 genloci associerade med celiaki har redan upptäckts. Flera av dessa genloci är gemensamma för andra autoimmunförmedlade sjukdomar, vilket förklarar förekomsten av komorbiditeter som typ 1-diabetes vid celiaki (3).

Nyckelfaktorerna i patogenesen av celiaki är att slemhinnans försvarsmekanismer sviktar och att gluten utlöser inflammatoriska reaktioner som medieras av den medfödda och den förvärvade immuniteten. Inflammationsreaktionerna begränsas inte enbart till tarmslemhinnan (4). Obalans i tarmmikrobiomet bidrar också till att bryta glutentoleransen, eventuellt genom att aktivera den medfödda immuniteten och öka slemhinnans permeabilitet (5).

Tarmens proteaser kan endast delvis spjälka det gluten som kommer från spannmålsprodukter i kosten. Partiellt spjälkade gliadinpep-

### SKRIBENTEN

**Tuire Ilus**, MD, specialitäläkare i inre medicin och gastroenterologi. Biträdande överläkare på gastroenterologiska polikliniken vid Tammerfors universitetssjukhus.

---

tider binder till kemokinreceptor 3 (CXCR3) i tarmepitelet, vilket leder till frisättning av zonulin, öppnande av täta fogar och ökad paracellulär permeabilitet i tarmen. Vid aktiv celiaki uttrycker enterocyter också transportproteinet CD71, som förmedlar retrotranscytos av komplex som bildas av sekretoriskt IgA och gliadin, vilket ökar transporten av gluten in i lamina propria (4).

Gliadinfragmenten som når lamina propria utlöser frisättning av IL-15 och andra proinflammatoriska cytokiner från epitelcellerna som en reaktion av den medfödda immuniteten, vilket lockar neutrofiler till platsen. Samtidigt aktiverar amylas-trypsin-hämmare i kosten epitelcellernas TLR4-MD2-CD14-komplex, vilket i sin tur ökar utsöndringen av IL-8 och andra proinflammatoriska cytokiner. Apoptos av tarmceller orsakad av den medfödda immuniteten frisätter intracellulärt vävnadstransglutaminas (TG2), som deamiderar de gliadinpeptider som har nått lamina propria och som presenteras för Thjälparceller av dendritcellerna DQ2+ och DQ8+ och av makrofager, vilket startar den förvärvade immuniteten. CD4+ T-celler aktiverar B-celler till att producera antikroppar mot TG2. Hjälpar-T-celler producerar också proinflammatoriska cytokiner, till exempel IL-21, TNF- $\alpha$  och IFN- $\gamma$ . Aktiverade cytotoxiska CD8+ lymfocyter producerar metalloproteinaser, som inducerar förstörelse av epitelceller, vilket leder till att slemhinnans tarmludd förkortas och kryptorna fördjupas. Vid aktiv celiaki inducerar IL-15 också uttrycket av NK-receptorerna CD94 och NKG2D i intraepiteliäl lymfocyter, vilket ökar den cellmedierade förstörelsen av epitelceller (4). Transglutaminasantikroppar har visat sig påverka angiogenesen negativt och därigenom även kapillärfunktionen i målorganen, vilket leder till att också extraintestinala manifestationer av celiaki utvecklas (6). Ansamlingar av transglutaminasantikroppar har påträffats bland annat i levern, vilket delvis förklarar de förhöjda transaminasvärden som kan ses vid obehandlad celiaki. Den ökade permeabiliteten i tarmen gör att också antigener från kosten och från mikrober lättare når levern (4). Vid hudceliaki riktas autoantikroppar mot epidermalt transglutaminas (TG3) (7).

Tarmmikrobiomets roll vid patogenesen för celiaki har också undersökts. Det har visat sig att mångsidig exponering för icke-patogena mikroorganismer i tidig barndom skyddar mot utveckling av celiaki (5). Det har också kon-

staterats att redan nyfödda med stark ärftlig tendens till celiaki har färre bacteroidesarter och fler firmicutesarter i sitt mikrobiom och att mikrobiomet inte utvecklas på samma sätt som hos barn som saknar genetisk disposition för celiaki (8). Vid aktiv celiaki har sammansättningen av tarmmikrobiomet visat sig avvika från mikrobiomet hos friska vuxna, men något typiskt mikrobiom för celiakipatienter har inte kunnat fastställas. Mikrobiomet har dessutom visat sig delvis förändras i en mer normal riktning vid behandling med glutenfri kost (5). Det behövs dock fler studier för att utvärdera hur tarmmikrobiomet påverkar nedbrytningen av den orala toleransen och utvecklingen av celiaki.

## Diagnostik

Enligt serologiska screeningstudier är prevalensen av celiaki i Finland cirka två procent, men endast 0,7 procent av den vuxna befolkningen har fått en celiakidiagnos (9, 10). Liksom i många västländer har prevalensen av celiaki fördubblats i Finland under de senaste tjugo åren (9). Detta beror dels på förbättrad diagnostik, dels på miljöfaktorer, bland annat den ökade användningen av gluten inom livsmedelsindustrin. I Medelhavsländerna har användningen av gluten ökat till så mycket som 20 gram om dagen. Bageriprodukter innehåller mer gluten än tidigare och vetesorter har också utvecklats så att de innehåller större mängder toxiska glutenpeptider (11).

Symtomen vid celiaki kan vara mycket mångfasetterade och ofta rätt lindriga. Tarmsymtomen kan påminna mycket om irritabel tarm: lös avföring, uppblåst mage, gasbesvär, förstoppning och buksmärter. Anemi kan orsakas av brist på järn, folat eller vitamin B12, och upptaget av kalcium och vitamin D kan också vara störd. Hudceliaki förekommer hos cirka tio procent av vuxna personer med celiaki. De typiska små vesikulära utslagen förekommer främst på armbågar, knän och skinkor och i hårbotten (12). Skador på tandemaljen, ledvärk, osteoporos och depressiva symtom kan också ha samband med celiaki. Vidare kan sjukdomen yttra sig med neurologiska symtom, såsom neuropati och ataxi (13). Obehandlad celiaki kan orsaka förhöjda levervärden och till och med leversvikt (14). Infertilitet och missfall är vanligare hos celiakipatienter än hos den övriga befolkningen (15). För att undvika långvariga komplikationer är målet att diagnostisera celiaki så tidigt som möjligt.



Syftet är att screena riskgrupper som utgörs av första gradens släktingar till celiakipatienter och personer med andra autoimmuna sjukdomar, såsom typ 1-diabetes, autoimmun tyreoidit, autoimmun hepatit och Sjögrens syndrom (16). Till riskgruppen hör också personer med Downs syndrom, selektiv IgA-brist och IgA-nefropati (17). Befolkningscreening kan inte rekommenderas för närvarande, eftersom det inte finns tillräcklig evidens för nyttan (18).

Bestämning av transglutaminasantikroppar av IgA-klass (S-tGAbA) i serum rekommenderas som diagnostiskt förstahandstest. För patienter med selektiv IgA-brist används bestämning av transglutaminasantikroppar av IgG-klass (S-tGAbG). Om koncentrationen av transglutaminasantikroppar är mycket hög, mer än tio gånger den övre gränsen för referensintervallet, kan diagnosen celiaki ställas utan tunntarmsbiopsi, om också endomysieantikropparna (S-EMAbA) är positiva (17). Specificiteten och sensibiliteten för gliadinpeptidantikroppar ligger på samma nivå som transglutaminasantikroppar, men de har ännu ingen etablerad roll (19). Bestämning av HLA-typ bör begränsas till problemfall inom den specialiserade sjukvården och rekommenderas inte för primärvården (17). Om koncentrationen av transglutaminasantikroppar är mindre än tio gånger den övre gränsen för referensintervallet eller om endomysieantikropparna är negativa, krävs fortfarande gastroskopi med tunntarmsbiopsi för att säkerställa celiakidiagnosen (17). Tunntarmsbiopsi måste alltid tas om symtomen är förenliga med celiaki, eftersom upp till tio procent av celiakipatienterna är seronegativa

(20). Eftersom slemhinneskadan kan förekomma fläckvis rekommenderas att minst fyra biopsier tas från den nedstigande delen av duodenum (21). Biopsier från bulbus kan öka den diagnostiska sensitiviteten, men proverna är svåra att tolka och det kan leda till överdiagnostik, särskilt hos seronegativa patienter (22). Typiska förändringar i tunntarmen är villusatrofi, kryptahyperplasi och intraepitelial lymfocytos. De diagnostiska testerna bör göras under normal diet. Om patienten har inlett glutenfri kost och antikropps-koncentrationerna inte är på diagnostisk nivå, bör hen återgå till normal kost i minst tre månader innan proven tas på nytt (17). Diagnosen hudceliaki ställs utgående från en hudbiopsi, där de typiska granulära IgA-avlagringarna i papillerna eller basalmembranet i dermis påvisas med immunfluorescensmetodik. Diagnosen ställs av en dermatolog. Tunntarmsbiopsier behöver inte rutinmässigt tas på patienter med hudceliaki, även om en viss grad av tunntarmskada kan hittas hos de flesta av dem (23).

Diagnostiska problem uppstår särskilt i samband med begynnande eller latent celiaki. Celiakiantikropparna är vanligtvis endast lätt förhöjda, och bara smärre förändringar ses i tunntarmsbiopsin. I osäkra fall kan immunhistokemiska specialundersökningar göras på tunntarmsbiopsin: mätning av densiteten av CD3+,  $\alpha\beta$ + och  $\gamma\delta$ + T-celler och påvisande av transglutaminasspecifika IgA-avlagringar. I synnerhet en ökning av  $\gamma\delta$ -cellerna tyder på celiaki (24). Intraepitelial lymfocytos och även villusatrofi är ospecifika fynd och differentialdiagnostiska alternativ visas i tabell 1 (25).

**Tabell 1.** Differentialdiagnostiska alternativ vid slemhinneskada i tunntarmen hos seronegativa patienter.

Tunntarmshistologi	Intraepitelial lymfocytos	Villusatrofi
Immunbrister		CVID, IgA-brist, aids
Autoimmuna sjukdomar	Autoimmun tyreoidit, MS, psoriasis	Reumatoid artrit, SLE, DM I, autoimmun enteropati
Allergier	Mjök, soja, ägg, nötter	
Infektioner	Giardiasis, H. pylori, SIBO	Tuberkulos, Whipples sjukdom
Läkemedel	NSAID	Olmesartan, mykofenolat
Övriga	Mikroskopisk kolit, Crohns sjukdom	Eosinofil gastroenterit, strålningsenterit, tunntarmsischemi

CVID, common variable immunodeficiency,  
 Aids, acquired immunodeficiency syndrome  
 SLE, systemisk lupus erythematosus  
 DM, diabetes mellitus  
 SIBO, small intestinal bacterial overgrowth  
 NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drugs

---

## Behandling av celiaki

När diagnosen celiaki är bekräftad inleds livslång behandling med glutenfri kost, oavsett sjukdomsbild, och också för asymtomatiska patienter. Kostbehandlingen leder till att skadan på tunntarmsslemhinnan läks, och både bentätheten och symtomen på malabsorption förbättras. Dessutom förhindras eventuellt utvecklingen av komplikationer såsom osteoporos och tunntarmslymfom (4). Rekommendationen är att kostbehandlingen inleds under ledning av en näringsterapeut (17). Vid hudceliaki kan dapson, som har antiinflammatorisk effekt, användas i början vid sidan av kostbehandlingen. Det lugnar de starkt kliande utslagen på några dagar, men läker inte tarmskadorna (7). En dermatolog ansvarar för dapsonbehandlingen (17).

Celiakidieten är ofta svår att genomföra i praktiken, och 40 procent av patienterna önskar läkemedelsbehandling för sin sjukdom (26). Nya behandlingsmetoder håller på att utvecklas, men de är inte avsedda att ersätta kostbehandlingen, utan ska intensifiera behandlingen i situationer där kosten inte räcker till för att reparera skadorna på tarmluddet. Hittills har de bästa resultaten erhållits med enzympreparat bland annat ALV-003, som kan bryta ner gluten på ett sådant sätt att inga immunogena peptider bildas. Preparatet har visat sig tolereras väl och förhindra slemhinneskador vid smärre glutenexponering (27). En transglutaminas-2-hämmare (ZED1227) har också visat sig lindra slemhinneskador som utvecklas vid glutenexponering och tolereras väl av celiakipatienter (28). Larazotidacetat är en zonulinantagonist som kan minska passagen av gluten genom tarmslemhinnan. Läkemedlet har visat sig lindra symtomen vid celiaki och hjälpa till att tolerera små mängder gluten när en strikt glutenfri kost inte kan garanteras (29). En monoklonal antikropp mot IL-15 (AMG 714) har gett lovande resultat i fas 2-studier på patienter med både sedvanlig celiaki och refraktär celiaki typ II, särskilt så att den dämpar diarrésymtomet (30, 31). Hyposensibilisering mot gliadinpeptider hos celiakipatienter med hjälp av ett vaccin (Nexvax 2) har också studerats (32).

## Uppföljning av behandlingen

Målet med uppföljningen är att förebygga celiakikomplikationer. Livslång kostbehandling är besvärlig att genomföra och följsamheten

bör därför stödjas. Vid seropositiv celiaki kan celiakiantikroppar användas för att följa upp svaret på kostbehandlingen. Om celiakin är seronegativ måste läkningen av slemhinneskadan säkerställas med en ny tunntarmsbiopsi (17). Läkningen av slemhinneskadan kan dock ta flera år och är inte alltid fullständig. Kostavvikelse är den vanligaste orsaken till fortsatt villusatrofi, särskilt om antikropparna fortsätter att vara förhöjda. Å andra sidan är negativa antikroppar inte någon garanti för att den histologiska skadan har läkt ut (33). Egentlig refraktär celiaki är sällsynt och förekommer hos endast 0,3 procent av celiakipatienterna i Finland (10). För att upptäcka tillståndet så tidigt som möjligt rekommenderas kontrollbiopsier, särskilt hos patienter som diagnostiserats i högre ålder och där symtomen och tecknen på malabsorption kvarstår trots glutenfri kost (17). Vid hudceliaki är tillräckliga mått på behandlingens effekt att utslagen försvinner och antikropparna normaliseras (34).

Den första kliniska kontrollen rekommenderas ett år efter diagnosen. Då kontrolleras också celiakiantikropparna och eventuella blodprovsvikelse som förekommit när diagnosen ställdes (hemoglobin, D-vitamin osv.). Om behandlingssvaret är bra räcker det med uppföljning med 2–3 års intervall. Kontroll hos en näringsterapeut ordnas om patienten har problem med att genomföra dieten (17). Bentäthetsmätning rekommenderas ett år efter celiakidiagnosen om sjukdomsbilden är svår eller dieten inte har följts (17).

Ibland kan tarmsymtomen fortgå trots att villusatrofin har korrigerats. Symtomen kan då bero på mikroskopisk kolit, exokrin pankreasinsufficiens, bakteriell överväxt i tunntarmen, laktosintolerans eller irritabel tarm (35).

## Refraktär celiaki

Definitionen på refraktär celiaki (RCD) är att villusatrofin och malabsorptionssymtomen inte har förbättrats trots 6 till 12 månader av strikt glutenfri diet, eller att de återkommer efter en bra period. Symtomen bör vara så allvarliga att det utöver glutenfri kost behövs också annan behandling, till exempel immunsuppressiva läkemedel. Andra orsaker till dåligt behandlingssvar och maligniteter måste uteslutas innan diagnosen refraktär celiaki ställs (36). Vid RCD typ 1 är de intraepiteliala lymfocyternas (IEL) fenotyp normal (CD3+ CD8+) och histologin påminner om den vid obehandlad celiaki. Det kan vara svårt

att utesluta att tillståndet beror på felaktig diet. Vid RCD typ 2 är fenotypen hos IEL onormal. Cellerna har förlorat sin ytmarkör CD3, men uttrycker fortfarande intracytoplasmatisk CD3 (37). Om mer än 50 procent av IEL färgas onormalt vid immunhistokemiska studier (CD3+ CD8-), kan diagnosen RCD typ 2 ställas (36). Vid flödescytometri är det tillräckligt att andelen onormala IEL är mer än 20 procent (36). I immunogenetiska studier kan också klonal omordning av  $\gamma$ - eller  $\delta$ -kedjegenen i T-cellsreceptorn (36) ses. Risken för RCD är ökad hos DQ2-homozygoter och hos patienter som diagnostiserats med celiaki vid högre ålder (38, 10).

Prognosen för RCD typ 1 är god. Målet med behandlingen är att lindra symtomen på malabsorption. På grund av att sjukdomen är så sällsynt har inga randomiserade kliniska läkemedelsprövningar publicerats, men goda behandlingsvar har rapporterats med till exempel budesoid, prednisolon, tiopuriner och infliximab (36). Prognosen för RCD typ 2 är å andra sidan dålig: upp till 60 procent av patienterna utvecklar enteropatiassocierat T-cellslymfom (EATL) vid 18 månaders uppföljning (39). Ulcerös jejunit kan betraktas som ett premalignt tillstånd där klonala lymfocyter finns i tunntarmens sårnader (37). RCD typ 2 är ofta resistent mot behandlingsförsök som syftar till att utrota avvikande IEL. De bästa behandlingsresultaten har uppnåtts med kladribin, och autolog stamcellstransplantation har också prövats (40, 41). EATL kan också utvecklas hos patienter med RCD typ 1, varför det rekommenderas att tillståndet följs upp minst årligen med endoskopi och bildundersökningar inom den specialiserade sjukvården (42).

## Tuire Ilus

tuire.ilus@pirha.fi

### Bindningar:

Sakkunnigarvoden: Celltrion, Janssen-Cilag, BMS, Lilly, Pfizer, Abbvie

Föreläsningarsvoden: Pfizer, Takeda, Abbvie, Tillotts, Lilly

## Referenser

1. Nisticò L, Fagnani C, Coto I et al. Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. *Gut* 2006;55(6):803–8.
2. Sciurti M, Fornaroli F, Gaiani F et al. Genetic susceptibility and celiac disease: what role do HLA haplotypes play? *Acta Biomed* 2018;89(9-S):17–21.
3. Sallase M, Lopetuso LR, Efthymakis K et al. Beyond the HLA Genes in Gluten-Related Disorders. *Front Nutr* 2020;7:575844.
4. Caio G, Volta U, Sapone A et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Medicine* 2019;17:142.
5. Verdu EF, Galipeau HU, Jabri B. Novel players in celiac disease pathogenesis: the role of gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;185:2969–82.
6. Myrsky E, Kaukinen K, Syrjänen M et al. Coeliac-disease specific autoantibodies targeted against transglutaminase 2 disturb angiogenesis. *Clin Exp Immunol* 2008; 152:111–119.
7. Salmi T, Hervonen K. Current Concepts of Dermatitis Herpetiformis. *Acta Derm Venereol* 2020;12;100(5).
8. Sellitto M, Bai G, Serena G et al. Proof of concept of microbiome-metabolome analysis and delayed gluten exposure on celiac disease autoimmunity in genetically at-risk infants. *PLoS One* 2012;7:33387.
9. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1217–25.
10. Ilus T, Kaukinen K, Virta LJ et al. Refractory coeliac disease in a country with a high prevalence of clinically diagnosed coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:418–25.
11. Volta U, Caio G, Tovoli F et al. Non-celiac gluten sensitivity: questions still to be answered despite increasing awareness. *Cellular & Molecular Immunology* 2013;10:383–92.
12. Salmi TT, Hervonen K, Kautiainen H et al. Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: a 40-year prospective study from Finland. *Br J Dermatol* 2011;165:354–9.
13. Hadhivassiliou M, Sanders DS, Grunewald RA et al. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol* 2010;9:318–30.
14. Kaukinen K, Halme L, Collin P et al. Coeliac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002; 122:881–8.
15. Özgör B, Selimoglu MA. Coeliac disease and reproductive disorders. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:395–402.
16. Collin P, Reunala T, Pukkala E et al. Coeliac disease-associated disorders and survival. *Gut* 1994;35:1215–18.
17. Celiaki Rekommendation för God medicinsk praxis Arbetsgrupp tillsatt av Finska Läkarföreningen Duodecim och Gastroenterologföreningen i Finland. Helsingfors: Finska Läkarföreningen Duodecim, 2021.
18. Ludvigsson JF, Card TM, Kaukinen K et al. Screening for coeliac disease in general population and in high-risk groups. *United European Gastroenterol J* 2015;3:106–20.
19. Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening test for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:73–81.
20. Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabo IR et al. Endomysial-antibody negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut* 2006;55:1746–53.
21. Pais WP, Duerksen DR, Pettigrew NM et al. How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease? *Gastrointest Endosc* 2008;67:1082–8.
22. Taavela J, Popp A, Korponay-Szabo IR et al. A prospective study on the usefulness of duodenal bulb biopsies in celiac disease diagnosis in children: urging caution. *Am J Gastroenterol* 2016;111:124–35.
23. Caproni M, Antiga E, Melani L et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:633–8.
24. Järvinen TT, Kaukinen K, Laurila K et al. Intraepithelial lymphocytes in celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(6):1332–7.
25. Villanacci V, Vanoli A, Leoncini G et al. Celiac disease: histology-differential diagnosis-complications. A practical approach. *Pathologica* 2020;112:186–96.
26. Aziz I, Evans KE, Papageorgiou V et al. Are patients with coeliac disease seeking alternative therapies to a gluten-free diet? *J Gastrointest Liver Dis*. 2011;20:27–31.
27. Lähdeaho ML, Kaukinen K, Laurila K et al. Glutenase ALV003 attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 2014;146:1649–58.
28. Schuppan D, Mäki M, Lundin KEA et al. A randomized trial of a transglutaminase 2 inhibitor for celiac disease. *N Engl J Med* 2021;385:35–45.
29. Leffler DA, Kelly CP, Abdallah HZ et al. A randomized, double-blind study of larazotide acetate to prevent the activation of celiac disease during gluten challenge. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(10):1554–62.
30. Lähdeaho ML, Scheinin M, Vuotikka P et al. Safety and efficacy of AMG 714 in adults with coeliac disease exposed to gluten challenge: a phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019; 4(12):948–59.

- 
31. Cellier C, Bouma G, van Gils T et al. Safety and efficacy of AMG 714 in patients with type 2 refractory coeliac disease: a phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4(12):960–70.
  32. Truitt KE, Daveson AJM, Ee HC et al: Randomized clinical trial: a placebo-controlled study of subcutaneous or intradermal NEXVAX2, an investigational immunomodulatory peptide therapy for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50(5):547–55.
  33. Sharkey LM, Corbett G, Curie E et al. Optimizing delivery of care in coeliac disease - comparison of the benefits of repeat biopsy and serological follow-up. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1278–91.
  34. Reunala T, Kosnai I, Karpati S et al. Dermatitis herpetiformis: jejunal findings and skin response to gluten free diet. *Arch Dis Child* 1984;59:517–22.
  35. Dewar DH, Donnelly SC, McLaughlin SD et al. Coeliac disease management of persistent symptoms in patients on a gluten-free diet. *World J Gastroenterol* 2012;181:1348–56.
  36. Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut* 2010;59:547–57.
  37. Cellier C, Delabesse E, Helmer C et al. Refractory sprue, coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Lancet* 2000;356:203–8.
  38. Al-toma A, Goerres MS, Meijer JWR et al. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory coeliac disease and enteropathy associated T-cell lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:315–9.
  39. Rubio-Tapia A, Kelly DG, Lahr BD et al. Clinical staging and survival in refractory celiac disease: A single center experience. *Gastroenterology* 2009;136:99–107.
  40. Al-toma A, Goerres MS, Meijer JWR et al. Cladribine therapy in refractory celiac disease with aberrant T cells. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1322–7.
  41. Al-toma A, Visser OJ, van Roessel HM et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory celiac disease with aberrant T cells. *Blood* 2007;109:2243–9.
  42. Malamut G, Meresse B, Cellier C et al. Refractory celiac disease: from bench to bedside. *Semin Immunopathol* 2012;34:601–13.

---

## Summary

### *What's new in coeliac disease?*

*Coeliac disease (CD) is an autoimmune disorder with an estimated prevalence of 2% in Finland. The symptoms are variable and classical signs of malabsorption are rare. Many cases are revealed by screening of risk groups. According to national guidelines, most diagnoses can now be made by positive coeliac serology, and duodenal biopsies are only needed in seronegative or latent cases. Gluten-free diet (GFD) stays as the only treatment for CD, although alternative options are being investigated. The prognosis of CD is mainly good and complications like refractory CD are rare. Nevertheless, if malabsorption is not resolved on a GFD, prompt investigations are warranted.*

---

# För en friskare framtid med feces

PERTTU ARKKILA

---

Tarmmikrobiotan spelar troligen en roll för utvecklingen av många sjukdomar, både gastrointestinala och andra. Den allt ensidigare mikrobiotan anses vara en möjlig orsak till den ökade incidensen av olika tarmsjukdomar och autoimmuna sjukdomar under de senaste decennierna. Mikrobiotan har troligen också betydelse för utvecklingen av vissa metabola och neurologiska sjukdomar. De goda resultaten som erhållits med fekal transplantation vid behandling av infektion med *Clostridioides difficile* har inspirerat forskare att klarlägga om metoden också kunde användas för behandling av andra sjukdomar. Fekal transplantation är rutinbehandling för återkommande *C. difficile*-infektion, men det behövs ytterligare studier för att visa om indikationerna kan utvidgas till andra sjukdomar.

## Bakgrund

Tarmmikrobiotan anses vara viktig för utvecklingen av många sjukdomar i mag-tarmkanalen. Tarmsjukdomar orsakade av enskilda bakterier och virus har varit kända sedan länge, och det finns etablerade behandlingar för dem. Förbättrade metoder för undersökning av mikrobiotan har visat att dess mångfald sannolikt spelar en roll för utvecklingen av olika kroniska tarmsjukdomar (1).

Fekal transplantation har använts för behandling av magproblem hos djur ända sedan antiken (2). Magbesvär hos människor har också i decennier behandlats med olika metoder som liknar fekal transplantation eller med tillsats av olika mikrober i maten, exempelvis i form av yoghurt. De första referentgranskade medicinska publikationerna om fekal transplantation är från 1958 (3). Fekal transplantation visade sig vara en effektiv och säker behandling för pseudomembranös kolit.

I Finland gjordes de första fekala transplantationerna på 1990-talet, men behandlingsformen har börjat studeras närmare och blivit rutin vid behandling av *C. difficile* först sedan 2010-talet. Fekal transplantation vid koloskopi visade sig bota återkommande *C. difficile*-infektion hos mer än 90 procent av patienterna (4, 5). Behandlingen visades också vara riskfri, och långtidsuppföljning har inte avslöjat några särskilda nackdelar (6).

## Praktiskt genomförande

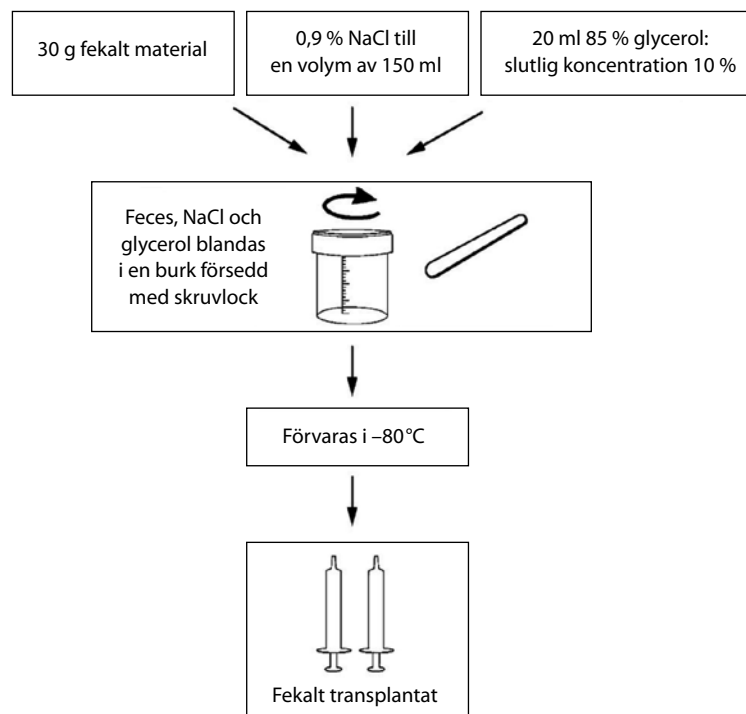
Fekal transplantation kan utföras på olika sätt. Avföring från en frisk donator kan spru-

### SKRIBENTEN

**Perttu Arkkila**, professor i gastroenterologi, Helsingfors universitet; specialistläkare i inre medicin och gastroenterologi; överläkare, HUS Gastrocentrum, gastroenterologiska kliniken

tas in i tarmen vid koloskopi som lavemang, genom en nasogastrisk sond eller via gastroskop (7). Donatorerna är friska frivilliga. Före donationen utesluts att de bär på smittsamma sjukdomar, bland annat hepatiter, HIV samt de vanligaste patogena avföringsbakterierna, *C. difficile* och parasiter. Antibiotikaresistenta bakterier såsom ESBL och VRE utesluts också (7). Donatorerna får inte heller ha något riskbeteende i anamnesen eller nyligen ha fått antibiotikabehandling.

Fekal transplantation via koloskopi har visat sig vara den mest effektiva behandlingsformen, särskilt vid behandling av antibiotikadiarré, och den har blivit rutinmetod i Finland. Frusen (-20 eller -80 grader) och tinad avföring från en frisk donator (sammanlagt 30 g avföring blandad i en lösning bestående av 150 ml 0,9 % koksalt och 20 ml 85 % glycerol) sprutas genom koloskopets arbetskanal in i cekum och uppåstigande kolon (figur 1 och 2 a-d). Tekniken att djupfrysa transplantat har utvecklats av finländska forskare och har varit mycket viktigt för det praktiska genomförandet. Frystekniken gör det möjligt att framställa flera transplantat



Aliment Pharmacol Ther, Volume: 41, Issue: 1, Pages: 46-53, First published: 29 October 2014, DOI: (10.1111/apt.13009)

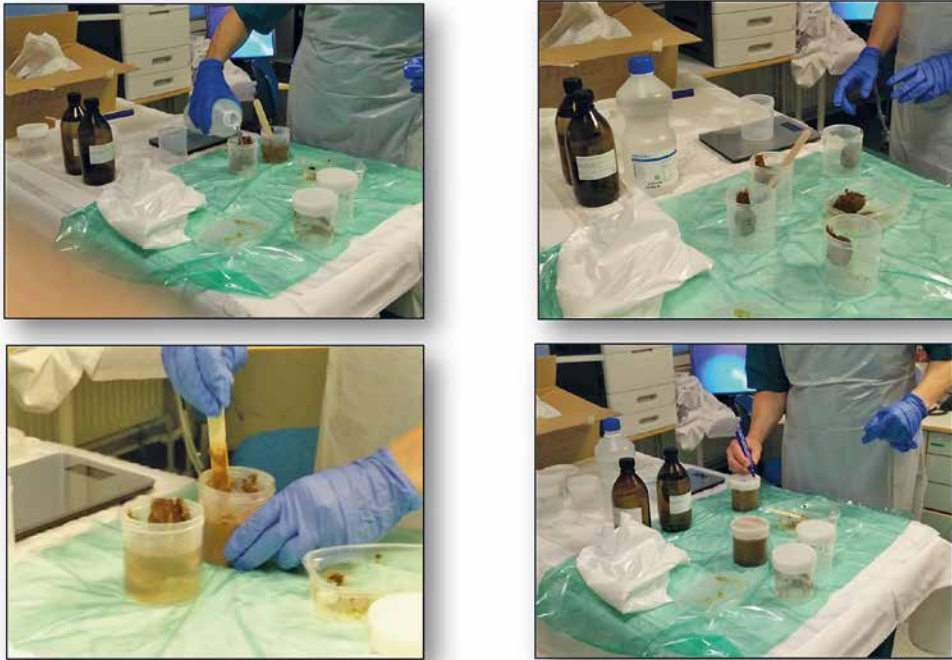
**Figur 1.** Preparering av feces för fekal mikrobiotatransplantation

efter noggrann testning av avföringsdonatorn och att senare använda de upptinade transplantaten (8). För att behandlingen ska lyckas är det förmodligen viktigt att patienten tar antingen vankomycin eller metronidazol på förhand i minst fem dagar, så att kuren tar slut 36 timmar före den fekala transplantationen. Stora förväntningar har ställts på kapslar (9) och de används som rutinbehandling, men än så länge finns de inte tillgängliga som kommersiella preparat i Finland.

Den enda officiella indikationen för fekal transplantation är *Clostridioides difficile*-infektion som är återkommande eller refraktär för annan behandling (7, 10). Transplantation görs om infektionen recidiverar två gånger. Med fekal transplantation via koloskopi kan en recidiverande infektion botas med mer än 90 procents säkerhet (4). I Finland kan fekal transplantation utföras på alla sjukhus, och vi hör tillsammans med Danmark och Island till de länder där behandlingsformen används mest (11). Det vore viktigt att framställa transplantaten centraliserat på laboratorier, så att standarderna för tillverkningen skulle realiseras bättre än i dag (12).

Det har ställts förväntningar på att fekal transplantation ska vara till nytta också vid behandling av många andra sjukdomar. De mest lovande nya indikationerna är irritabel tarm (IBS) och inflammatoriska tarmsjukdomar (13–15). Viktigast för att uppnå optimalt resultat hos IBS-patienter verkar vara att hitta en lämplig donator och att placera transplantatet i tjocktarmen (13, 14). Fekal transplantation med kapslar ökar däremot symtomen hos IBS-patienter (16). I en finsk studie av patienter med IBS verkade patienterna ha viss nytta av fekal transplantation jämfört med placebo-transplantation, men effekten avtog med längre uppföljning (17). Vid behandling av patienter med ulcerös kolit har resultaten varit motstridiga och det behövs fler studier, bland annat huruvida den fekala transplantationen ska utföras redan alldeles i början av sjukdomen eller om den behöver göras upprepade gånger för att upprätthålla behandlingssvaret (18).

Fekal transplantation har förväntats vara till hjälp också vid behandling av extraintestinala sjukdomar, exempelvis övervikt, metabola syndromet eller fettlever. Djurförsök har visat att fekal transplantation är ett effektivt sätt



Figur 2a. Preparering av fekalt transplantat.



Figur 2b. Transplantatet injiceras genom koloskopets arbetskanal.

att kontrollera vikten och förbättra metabola blodvärden. Det har dock inte gått att påvisa någon effekt i humanstudier (19). I en nyligen publicerad finländsk studie sågs heller ingen effekt på viktkontroll vid halvårsuppföljning av personer som skulle genomgå bariatrisk

kirurgi (20). Ytterligare studier behövs för att klarlägga till exempel om donatorn ska vara smal eller ska följa en viss diet, som transplantationsmottagaren kunde fortsätta följa för att bibehålla mikrobiotans gynnsamma effekt på viktkontrollen.



**Figur 2c.** Transplantatet injiceras i blindtarmen och uppåtstigande kolon.

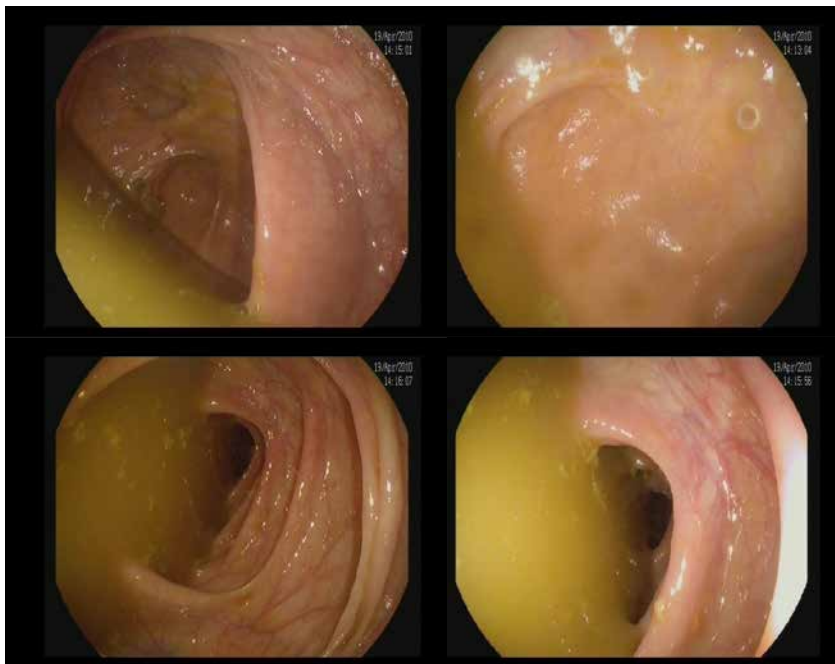
Tarmmikrobiotan är troligen också involverad i utvecklingen av vissa neurologiska sjukdomar såsom Parkinsons sjukdom, MS eller autismspektrumstörningar (21). Fekal transplantation förväntas vara till nytta också vid behandlingen av dessa sjukdomar, men än så länge finns det inte tillräckligt med forskningsevidens om metoden som rutinbehandling i de fallen. Det finns också experimentell forskningsevidens för effektiviteten av fekal transplantation för att driva ut behandlingsresistenta bakteriestammar (resistent salmonella, ESBL eller VRE) ur tarmen (22). Preliminära forskningsrön från olika håll i världen visar också att fekal transplantation kan öka effekten av immunologiska cancerbehandlingar och att transplantationen eventuellt minskar de intestinala biverkningarna av dessa behandlingar (23). Fekal transplantation studeras som behandling för transplantat-mot-värdreaktion i samband med benmärgstransplantation (24). En finsk studie har visat att samma överföring av mikrobiota från mor till barn som sker vid vaginal förlossning kan uppnås hos spädbarn som föds med kejsarsnitt med fekal transplantation utförd med bröstmjölk (25). Möjligen kommer fekal transplantation i framtiden rentav att användas för att förebygga sjukdomar.

Fekal transplantation vid koloskopi har blivit en rutinbehandling i Finland vid behandling av återkommande *C. difficile*-infektion. Behandlingsresultaten är fortfarande mycket bra och behandlingen är riskfri. Det är troligt att nya indikationer kommer att upptäckas under de närmaste åren, men det behövs ännu mycket forskning innan behandlingsformen kan tas i mer omfattande användning. Det måste ytterligare klarläggas vilket som är det bästa möjliga sättet att utföra fekal transplantation, om det behövs upprepade transplantationer och vilken typ av transplantat som ska användas vid olika sjukdomar. Det kan eventuellt också krävas åtgärder för att lägga om kosten för att den transplanterade mikrobiotan ska fungera och överleva i den nya miljön.

### Avslutning

I Finland har det hela tiden funnits goda möjligheter att studera fekal transplantation. Det har varit mycket viktigt med nära samarbete med kollegor från olika kliniska områden och med mikrobiologer. En positiv attityd från universitetens, sjukhusens och patienternas sida har gjort det möjligt att bedriva djärv och innovativ vetenskaplig forskning.





Figur 2d. Transplantatet sprider sig småningom till hela tjocktarmen.

**Perttu Arkkila**  
 perttu.arkkila@helsinki.fi

*Inga bindningar.*

## Referenser

- Kostic AD, Ramnik J, Gevers D. 2014. "The Microbiome in Inflammatory Bowel Disease: Current Status and the Future Ahead." *Gastroenterol.* 146(6):1489–99. doi: 10.1053/J.GASTRO.2014.02.009
- Al-Ali D, Ahmed A, Shafiq A, McVeigh C, Chaari A, Zakaria D, Bendriss G. Fecal microbiota transplants: A review of emerging clinical data on applications, efficacy, and risks (2015-2020). *Qatar Med J.* 2021 Feb 22;2021(1):5. doi: 10.5339/qmj.2021.5. PMID: 34604008; PMCID: PMC8475724.
- EISEMAN B, SILEN W, BASCOM GS, KAUVAR AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery.* 1958 Nov;44(5):854-9. PMID: 13592638.
- Mattila E, Uusitalo-Seppälä R, Wuorela M, Lehtola L, Nurmi H, Ristikankare M, Moilanen V, Salminen K, Seppälä M, Mattila PS, Anttila VJ, Arkkila P. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology.* 2012 Mar;142(3):490-6. doi: 10.1053/j.gastro.2011.11.037. Epub 2011 Dec 7. PMID: 22155369.
- van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman JF, Tijssen JG, Speelman P, Dijkgraaf MG, Keller JJ. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2013 Jan 31;368(5):407–15. doi: 10.1056/NEJMoa1205037. Epub 2013 Jan 16. PMID: 23523867.
- Jalanka J, Mattila E, Jouhten H, Hartman J, de Vos WM, Arkkila P, Satokari R. Long-term effects on luminal and mucosal microbiota and commonly acquired taxa in faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *BMC Med.* 2016 Oct 11;14(1):155. doi: 10.1186/s12916-016-0698-z. PMID: 27724956; PMCID: PMC5057499.
- Cammarota G, Ianiro G, Kelly CR, Mullish BH, Allegretti JR, Kassam Z, Putignani L, Fischer M, Keller JJ, Costello SP, Sokol H, Kump P, Satokari R, Kahn SA, Kao D, Arkkila P, Kuijper EJ, Vehreschild MJG, Pintus C, Lopetuso L, Masucci L, Scalfaferrri F, Terveer EM, Nieuwdorp M, López-Sanromán A, Kupcinskias J, Hart A, Tilg H, Gasbarrini A. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut.* 2019 Dec;68(12):2111-2121. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319548. Epub 2019 Sep 28. PMID: 31563878; PMCID: PMC6872442.
- Satokari R, Mattila E, Kainulainen V, Arkkila PE. Simple faecal preparation and efficacy of frozen inoculum in faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection—an observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jan;41(1):46-53. doi: 10.1111/apt.13009. Epub 2014 Oct 29. PMID: 25355279.
- Cold F, Baunwall SMD, Dahlerup JF, Petersen AM, Hvas CL, Hansen LH. Systematic review with meta-analysis: encapsulated faecal microbiota transplantation - evidence for clinical efficacy. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021 Aug 31;14:17562848211041004. doi: 10.1177/17562848211041004. PMID: 34484424; PMCID: PMC8414624.
- König J, Siebenhaar A, Högenauer C, Arkkila P, Nieuwdorp M, Norén T, Ponsioen CY, Rosien U, Rossen NG, Satokari R, Stallmach A, de Vos W, Keller J, Brummer RJ. Consensus report: faecal microbiota transfer - clinical applications and procedures. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Jan;45(2):222–239. doi: 10.1111/apt.13868. Epub 2016 Nov 27. PMID: 27891639; PMCID: PMC6680358.
- Baunwall SMD, Terveer EM, Dahlerup JF, Erikstrup C, Arkkila P, Vehreschild MJ, Ianiro G, Gasbarrini A, Sokol H, Kump PK, Satokari R, De Looze D, Vermeire S, Nakov R, Brezina J, Helms M, Kjeldsen J, Rode AA, Kousgaard SJ, Alric L, Trang-Poisson C, Scanzini J, Link A, Stallmach A, Kupcinskias J, Johnsen PH, Garborg K, Rodriguez ES, Serrander L, Brummer RJ, Galpérine KT, Goldenberg SD, Mullish BH, Williams HR, Iqbal TH, Ponsioen C, Kuijper EJ, Cammarota G, Keller JJ, Hvas CL. The use of Faecal Microbiota Transplantation (FMT) in Europe: A Europe-wide survey. *Lancet Reg Health Eur.* 2021 Jul 19;9:100181. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100181. PMID: 34693388; PMCID: PMC8513118.

12. Keller JJ, Ooijsveer RE, Hvas CL, Terveer EM, Lieberknecht SC, Högenauer C, Arkkila P, Sokol H, Gridnyev O, Mégraud F, Kump PK, Nakov R, Goldenberg SD, Satokari R, Tkatch S, Sanguinetti M, Cammarota G, Dorofeev A, Gubska O, Ianiro G, Mattila E, Arasaradnam RP, Sarin SK, Sood A, Putignani L, Alric L, Baunwall SMD, Kupcinskas J, Link A, Goorhuis AG, Verspaget HW, Ponsioen C, Hold GL, Tilg H, Kassam Z, Kuijper EJ, Gasbarrini A, Mulder CJJ, Williams HRT, Vehreschild MJGT. A standardised model for stool banking for faecal microbiota transplantation: a consensus report from a multidisciplinary UEG working group. *United European Gastroenterol J*. 2021 Mar;9(2):229–247. doi: 10.1177/2050640620967898. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33151137; PMCID: PMC8259288.
13. El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Bråthen Kristoffersen A, Hausken T. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut*. 2020 May;69(5):859–867. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319630. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31852769; PMCID: PMC7229896.
14. Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, Walsh AJ, van den Bogaerde J, Samuel D, Leong RWL, Connor S, Ng W, Paramsothy R, Xuan W, Lin E, Mitchell HM, Borody TJ. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1218–1228. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30182-4. Epub 2017 Feb 15. PMID: 28214091.
15. Johnsen PH, Hilpüsch F, Cavanagh JP, Leikanger IS, Kolstad C, Valle PC, Goll R. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;3(1):17–24. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30338-2. Epub 2017 Nov 1. PMID: 29100842.
16. Halkjær SI, Christensen AH, Lo BZS, Browne PD, Günther S, Hansen LH, Petersen AM. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut*. 2018 Dec;67(12):2107–2115. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316434. Epub 2018 Jul 6. PMID: 29980607.
17. Lahtinen P, Jalanka J, Hartikainen A, Mattila E, Hillilä M, Punkkinen J, Koskenpato J, Anttila VJ, Tillonen J, Satokari R, Arkkila P. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation versus autologous placebo administered via colonoscopy in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Jun;51(12):1321–1331. doi: 10.1111/apt.15740. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32543000.
18. Arshdeep Singh, Ramit Mahajan, Dina Kao, Vandana Midha, Ajit Sood, Long term management of ulcerative colitis with Faecal Microbiota Transplantation, *Medicine in Microecology*, Volume 6, 2020, 100026, ISSN 2590-0978, <https://doi.org/10.1016/j.medmic.2020.100026>.
19. Yu EW, Gao L, Stastka P, Cheney MC, Mahabamunuge J, Torres Soto M, Ford CB, Bryant JA, Henn MR, Hohmann EL. Fecal microbiota transplantation for the improvement of metabolism in obesity: The FMT-TRIM double-blind placebo-controlled pilot trial. *PLoS Med*. 2020 Mar 9;17(3):e1003051. doi: 10.1371/journal.pmed.1003051. PMID: 32150549; PMCID: PMC7062239.
20. Lahtinen P, Juuti A, Luostarinen M, Niskanen L, Liukkonen T, Tillonen J, Kössi J, Ilvesmäki V, Viljakka M, Satokari R, Arkkila P. Effectiveness of Fecal Microbiota Transplantation for Weight Loss in Patients With Obesity Undergoing Bariatric Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022 Dec 1;5(12):e2247226. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.47226. PMID: 36525272; PMCID: PMC9856235.
21. Vendrik KEW, Ooijsveer RE, de Jong PRC, Laman JD, van Oosten BW, van Hilten JJ, Ducarmon QR, Keller JJ, Kuijper EJ, Contarino MF. Fecal Microbiota Transplantation in Neurological Disorders. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Mar 24;10:98. doi: 10.3389/fcimb.2020.00098. PMID: 32266160; PMCID: PMC7105735.
22. Manges AR, Steiner TS, Wright AJ. Fecal microbiota transplantation for the intestinal decolonization of extensively antimicrobial-resistant opportunistic pathogens: a review. *Infect Dis (Lond)*. 2016 Aug;48(8):587–92. doi:10.1080/23744235.2016.1177199. Epub 2016 May 19. PMID: 27194400.
23. McQuade JL, Ologun GO, Arora R, Wargo JA. Gut Microbiome Modulation Via Fecal Microbiota Transplant to Augment Immunotherapy in Patients with Melanoma or Other Cancers. *Curr Oncol Rep*. 2020 Jun 24;22(7):74. doi: 10.1007/s11912-020-00913-y. PMID: 32577835; PMCID: PMC7685568.
24. Shouval R, Geva M, Nagler A, Youngster I. Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease. *Clin Hematol Int*. 2019 Apr 18;1(1):28–35. doi: 10.2991/chi.d.190316.002. PMID: 34595408; PMCID: PMC8432378.
25. Korpela K., Helve O., Kolho K-L., Saisto T., Skogberg K., Dikareva E., Stefanovic V., Salonen A., Andersson S., de Vos W. Maternal Fecal Microbiota Transplantation in Cesarean-Born Infants Rapidly Restores Normal Gut Microbial Development: A Proof-of-Concept. *Cell*, 2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.047

## Summary

### *Faecal microbiota transplantation – a review*

*The gut microbiota is likely to play a role in the development of many diseases, both gastrointestinal and other. Microbiome dysbiosis is considered a possible cause of the increased incidence of various intestinal and autoimmune diseases in recent decades. The microbiota is also likely to play a role in the development of certain metabolic and neurological diseases. The good results obtained with faecal transplantation in the treatment of Clostridioides difficile infection have inspired researchers to study whether it could also be used to treat other diseases. Faecal transplantation is routine treatment for recurrent C. difficile infection, but further studies are needed to show whether the indications can be extended to other diseases.*

# Medicinsk behandling av inflammatorisk tarmsjukdom – mot en individanpassad och proaktiv behandlingsstrategi

CLAS-GÖRAN AF BJÖRKESTEN

Förbättrad och mångsidigare läkemedelsbehandling vid inflammatorisk tarmsjukdom höjer nivån på behandlingsmålen och gör det möjligt att bättre skräddarsy behandlingen. Effekten av läkemedel som används för lindrig och svår inflammatorisk tarmsjukdom är dock fortfarande ofta otillräcklig, och behovet av nya läkemedel och effektivare behandlingsstrategier är stort.

## Inledning

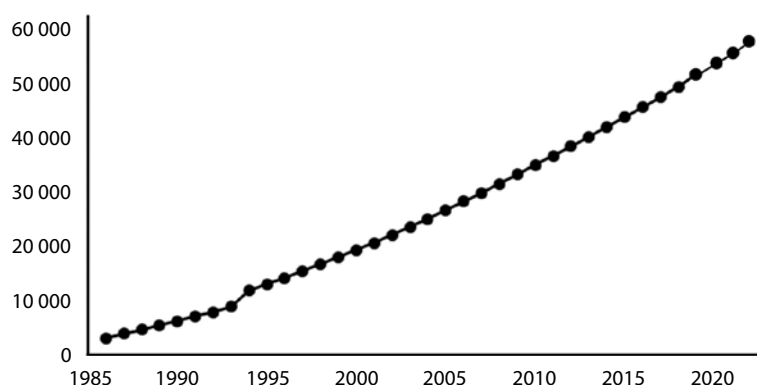
Med inflammatorisk tarmsjukdom avses vanligtvis ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Enligt Folkpensionsanstaltens (FPA) statistik över läkemedelsersättningar finns det i Finland över 57 000 personer som har beviljats specialersättning för läkemedel mot antingen ulcerös kolit eller Crohns sjukdom (1) (figur 1). Förekomsten av inflammatorisk tarmsjukdom i vårt land är alltså över en procent, vilket är bland de högsta i världen. Ulcerös kolit dominerar med nästan tre gånger så hög incidens som Crohns sjukdom. Trots att insjuknandet i inflammatorisk tarmsjukdom kan ske i alla åldrar och allt fler diagnostiseras i en

## SKRIBENTEN

### Clas-Göran af Björkesten

MD, specialist i internmedicin och gastroenterologi  
Klinisk lärare, Helsingfors universitet och HUS  
Gastrocentrum

högre ålder, är incidensen störst i 20–40 års ålder. Den ökande förekomsten i kombination med en åldrande befolkning innebär hur som helst en ständigt ökande äldre befolkning med inflammatorisk tarmsjukdom, vilket stadigt kräver mer hälso- och sjukvårdsresurser (2).



**Figur 1.** Antalet patienter med beviljad rätt till specialersättning för läkemedel mot antingen ulcerös kolit eller Crohns sjukdom åren 1986–2022. År 1986 hade 3 199 personer läkemedelsrätt vid årets slut. Med en befolkning på 4,92 miljoner invånare ger det en prevalens på 65/100 000, vilket betyder 0,065 %. År 2022 hade 57 904 personer läkemedelsrätt vid årets slut. Med en befolkning på 5,56 miljoner invånare ger det en prevalens på 1 041/100 000, vilket betyder 1,0 %.

---

## Patogenes och klinisk bild

I frisk tarmslemhinna förekommer samtidig tolerans mot tarmmikrober och livsmedelsantigener och omedelbar reaktionsförmåga mot patogener genom en inflammatorisk reaktion. Uppkomsten av inflammatorisk tarmsjukdom tros bero på att den fina gränsen mellan denna tolerans och inflammationsberedskapen har störts. Den exakta orsaken till denna rubbning i slemhinnans immunologiska balans är fortfarande oklar, men anses vara en summa av flera olika faktorer, såsom genetiska anlag, kost, förbättrad hygien och tarmmikrobiomets sammansättning. Rökning ökar risken för Crohns sjukdom men ser ut att genom än så länge okända mekanismer minska risken för både debut och skov av ulcerös kolit (3).

Ulcerös kolit kännetecknas av lös, ofta blodblandad avföring eller diarré och buksmärtor som ofta förekommer i buakens nedre vänstra kvadrant. Ju svårare den distala tjocktarmen är inflammerad desto akutare och frekventare är tarmträngningarna. Också feber och viktminskning kan förekomma, men de är ofta kopplade till en svårare inflammation. Ulcerös kolit drabbar vanligen åtminstone ändtarmen, och den inflammation som breder ut sig därifrån i proximal riktning är i allmänhet enhetlig. De inflammatoriska förändringarna i tarmväggen begränsar sig huvudsakligen till slemhinnan och når oftast inte till de djupare belägna muskelskikten. Ulcerös kolit delas utgående från sin utbredningsgrad in i proktit, vänstersidig kolit och extensiv kolit. Risken för långtidskomplikationer korrelerar med graden av utbredning (4).

Också vid Crohns sjukdom är diarré det vanligaste symtomet, men magsmärtor och systemsymtom som feber och viktminskning förekommer oftare än vid ulcerös kolit. Trots att sjukdomen kan lokaliseras längs hela mag-tarmkanalen är den vanligaste sjukdomslokalisationen terminala ileum och kolon. Histologiskt kan man i Crohns sjukdom ofta påvisa inflammationsförändringar i alla delar av tarmväggen. Till skillnad från ulcerös kolit är det inflammerade området inte nödvändigtvis enhetligt, utan friska och inflammerade tarmsegment kan alternera. Som en följd av sin mera djupgående inflammation i tarmväggen har Crohns sjukdom en tendens att med tiden leda till komplikationer, såsom fistelbildning, abscesser och tarmstrikturer. Förutom inflammationens svårighetsgrad inverkar sjukdomens lokalisering i mag-

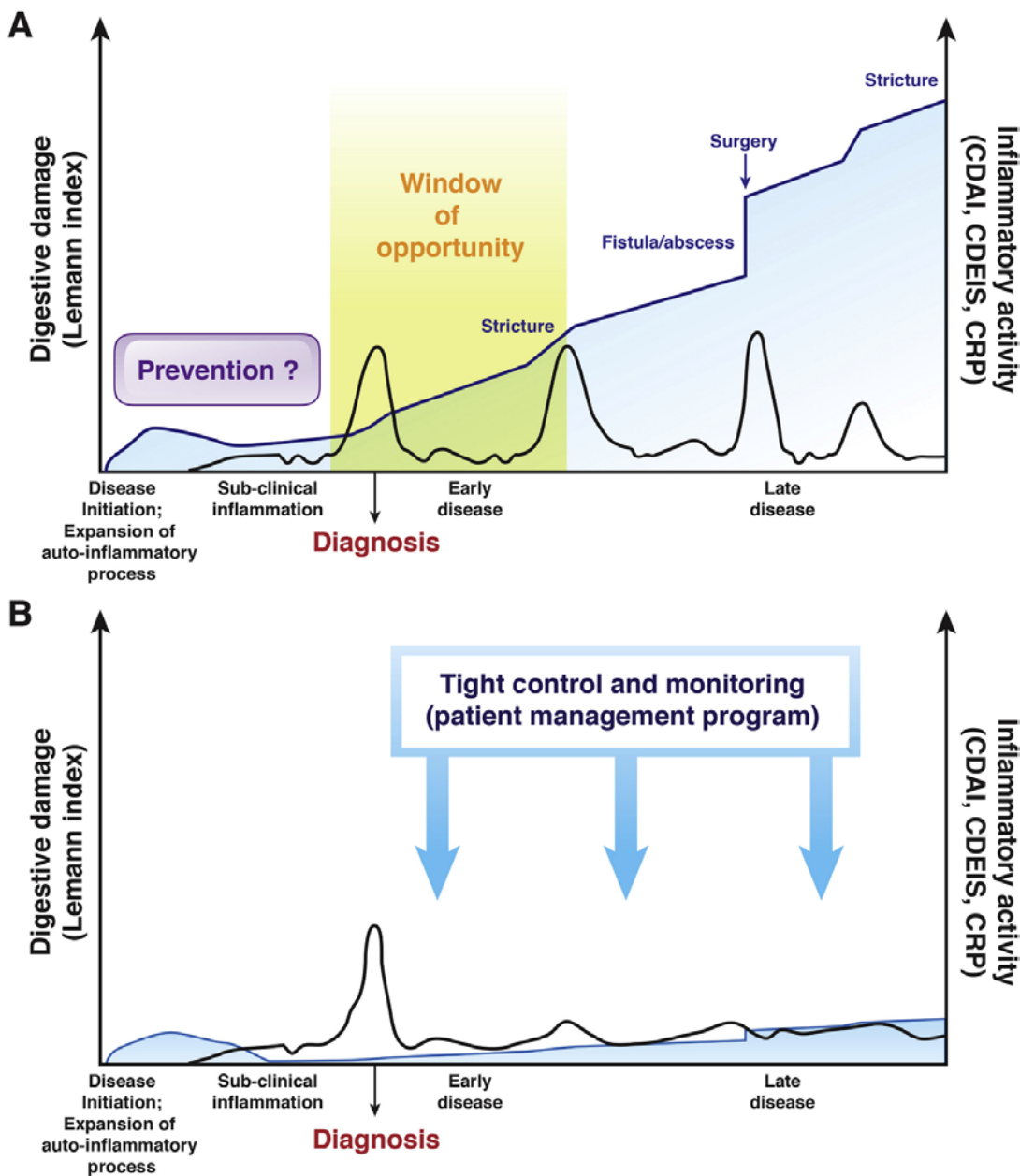
tarmkanalen (ileum, kolon, både ileum och kolon, övre mag-tarmkanalen) och beteende (icke-strikturerande och icke-penetrerande, strikturerande och penetrerande) på den kliniska sjukdomsbilden (5).

## Behandlingsmål

Läkemedelsbehandlingen mot inflammatorisk tarmsjukdom har utvecklats kraftigt under de senaste 25 åren. Sett ur behandlingsstrategisk synvinkel har ibruktagandet av biologiska läkemedel som blockerar tumörnekrosfaktorn (TNF) haft en enorm inverkan både på den nuvarande uppfattningen om inflammatorisk tarmsjukdom och på behandlingsstrategierna. Dessa läkemedel, som visat sig minska steroidbehovet och sjukvårdsbehovet samt höja livskvaliteten, har i praktiken gjort det möjligt att avsevärt höja ribban för behandlingsmålen. Behandlingsstrategierna har som en följd av detta gått från enkel symtomlindring vid kliniskt aktiv sjukdom till fullständig sjukdomshantering med syfte att förhindra sjukdomsprogression vid subklinisk och asymtomatisk inflammationsaktivitet, och på så vis förebygga bestående tarmskador och en försämring av patientens funktionsförmåga (6, 7) (figur 2).

Grundläggande i behandlingen bör vara tillräckliga kunskaper om de kliniskt relevanta behandlingsmålen och snabb insättning och justering av ändamålsenliga läkemedel enligt dessa väl definierade mål. Utöver det kort-siktiga behandlingsmålet, symtomlindring, bör behandlingen sträva efter att nå de viktigaste långsiktiga behandlingsmålen, nämligen symtomfrihet, endoskopisk läkning, återställd livskvalitet och undvikande av funktionsnedsättning (8).

Ileokoloskopi är i mångt och mycket en referensmetod för uppskattning av sjukdomsaktivitet, men på grund av sin invasiva och resurskrävande natur lämpar den sig dåligt för frekventa kontroller. Därmed bör sjukdomsaktiviteten kunna uppskattas med andra lättare tillgängliga och mindre arbetsamma metoder. För detta har biomarkörerna C-reaktivt protein (CRP) i plasma eller serum och kalprotektin i avföringen visat sig ändamålsenliga, trots att båda har sina svagheter. CRP har visserligen visat sig korrelera väl med sjukdomsaktiviteten. Men då CRP som akutfasprotein är en väldigt ospecifik inflammationsmarkör och laboratedetektionsgränsen ofta sätts på en nivå betydligt



**Figur 2.** Effekten av tidig detektering och behandling av inflammatorisk tarmsjukdom. (A) Progression av kumulativ mag-tarmkanalskada och inflammatorisk aktivitet (mätt med symtom, endoskopi och biomarkörer) hos patienter med Crohns sjukdom (kan tillämpas även vid ulcerös kolit). (B) Tidigt insatt effektiv behandling kan bromsa sjukdomsutvecklingen och förhindra uppkomsten av irreversibla skador. Källa: Colombel et al. Management strategies to improve outcomes of patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017 (6).

högre än normalnivån för CRP, finns risk för både falskt negativa och falskt positiva resultat. Kalprotektin är ett protein som specifikt förekommer i neutrofiler och dess halt i avföringen korrelerar också starkt med inflammationsaktiviteten, förutsatt att inflammationen är neutrofilbaserad. Då neutrofiler även kan förekomma vid andra inflammationstillstånd

än inflammatorisk tarmsjukdom, betyder förhöjd kalprotektinhalt i avföringen dock inte automatiskt aktiv inflammatorisk tarmsjukdom. Förhöjd kalprotektinhalt i avföringen säger heller inget om sjukdomsbördan, sjukdomens utbredning eller lokalisation eller om möjliga komplikationer. Ur patientsynvinkel upplevs kalprotektinbestämning trots sin icke-

---

invasiva natur ibland som arbetskrävande och därför kan en intensiv uppföljning med hjälp av återkommande avföringsanalys bli lidande av försämrad patientföljsamhet. I takt med att tekniken utvecklats har tarmultraljud under de senaste åren fått allt större spridning i behandlingen av inflammatorisk tarmsjukdom, inom primärdiagnostiken men inte minst också vid uppföljningen av sjukdomsaktiviteten och uppskattningen av behandlingssvaret (9).

De senaste åren har det även kommit data som tyder på att fullständig histologisk läkning vid ulcerös kolit och radiologiskt påvisad transmural läkning vid Crohns sjukdom medför långtidsnytta. Däremot krävs det ytterligare forskning angående betydelsen av fullständig djup läkning, bestående dels av klinisk och fullständig endoskopisk läkning, dels av denna histologiska och transmurala läkning, och angående huruvida den kategoriskt är värd alla terapirelaterade risker och kostnader (8).

Trots läkemedelsutvecklingen finns det fortfarande ingen enskild behandling vars långtidseffekt klart höjer sig över mängden. Det ökade antalet behandlingsalternativ gör det ändå möjligt att för allt fler patienter till slut hitta ett läkemedel med en önskad effekt. Fortfarande finns det dock en betydande del patienter som inte uppnår de uppsatta behandlingsmålen, en del av dem kan framgångsrikt behandlas operativt, medan en del patienter av olika orsaker antingen inte lämpar sig för operativ behandling eller inte får tillräcklig nytta av den operativa behandlingen.

## Läkemedel

Mesalazin eller 5-aminosalicylsyra, som funnits på marknaden i årtionden, spelar fortfarande en viktig roll vid behandling av ulcerös kolit, och ungefär hälften av patienterna svarar bra på behandlingen. Läkemedlet utövar sin effekt lokalt i tarmarna, och därför är de systemiska biverkningarna få. Doseringen baserar sig på kolitens utbredning. En kolit begränsad till ändtarmen, det vill säga proktit, behandlas med rektalt mesalazin medan en mera utbredd kolit även behandlas med peroralt (men först i kolon frisatt) mesalazin. När det gäller Crohns sjukdom har effekten av mesalazin visat sig vara låg och de europeiska riktlinjerna för behandling av denna sjukdom rekommenderar inte alls mesalazin (10, 11).

Kortikosteroider ska endast användas vid behandling av inflammatorisk tarmsjukdom

för induktion av remission. Kortikosteroidernas goda effekt mot en tarminflammation övervägs snabbt av deras skadliga inverkan på bland annat benvävnaden, socker- och fettomsättningen samt immunförsvaret. Redan ett tillfälligt behov av kortikosteroider under underhållsbehandling förutsätter en aktiv bedömning av en intensifiering av underhållsbehandlingen. Budesonid är en kortikosteroid med över 90 procents första-passage-metabolism och har en betydligt högre säkerhets- och tolerabilitetsprofil än det konventionellt använda prednisolonet. Då budesonid har lägre effekt än prednisolon lämpar det sig bäst vid lindrigare sjukdomsaktivitet (10, 11).

Tiopurinerna azatioprin och 6-merkaptopurin har traditionellt ingått i det utbud av andrahandsläkemedel för ulcerös kolit som visat sig vara beroende av kortikosteroider trots adekvat mesalazinbehandling. Vid Crohns sjukdom är tiopurinerna ofta primära läkemedel (10, 11). Det finns dock många problem med användningen av tiopuriner, eftersom nästan en tredjedel av patienterna inte tolererar dem och nästan lika många inte svarar på behandlingen. Utöver dessa faktorer uppmärksammar de nuvarande behandlingsrekommendationerna också långtidsriskerna kopplade till tiopuriner. Till exempel avråds personer över 65 år från att använda tiopuriner på grund av den ökade malignitetsrisken, och alternativ till tiopuriner måste också allvarligt övervägas särskilt hos EBV-seronegativa unga patienter på grund av den förhöjda risken för lymfoproliferativa sjukdomar (12). I och med att effektivare och bättre tolererade produkter har kommit ut på marknaden har användningen av tiopuriner minskat under de senaste åren.

För närvarande finns det åtta biologiska läkemedel för behandling av medelsvår till svår inflammatorisk tarmsjukdom. Biologiska läkemedel är stora molekyler på över 100 000 kDa som inte kan tas upp i mag-tarmkanalen och kräver därför parenteral dosering. Av dessa har TNF-hämmarna infliximab och adalimumab använts överlägset längst. En svårighet med långtidsbehandling med infliximab och adalimumab har varit minskad effekt över tid, vanligtvis till följd av antikropps bildning på grund av immunogenicitet. Den tredje TNF-hämmaren golimumab är endast indicerad vid ulcerös kolit. Behandling med TNF-hämmare är inte allomfattande trots deras centrala roll. Upp till 40 procent av patienterna svarar inte primärt på TNF-hämmare, och upp till 46

---

procent av patienterna upplever en sekundär responsförlust inom ett år (13). Den vanligaste biverkningen vid infliximab- och adalimumabmedicinering är en något ökad infektionsbenägenhet. Alfa-4-beta-7-integrinhämmaren vedolizumab har på grund av sin tarmselektivitet visat sig orsaka färre systembiverkningar, och hos patienter som svarat primärt är det sekundära tappet av behandlingssvar mindre uttalat än hos infliximab eller adalimumab. Ustekinumab, en hämmare av interleukin 12/23, har också visat sig vara vältolererad och leda till långvarigt behandlingssvar vid underhållsbehandling (6, 10, 11). Selektiv hämning av interleukin 23 (guselkumab, risankizumab och mirikizumab) syftar till att ytterligare fokusera effekten (14). Med biosimilarer av infliximab och adalimumab har läkemedelskostnaderna minskat, vilket har gjort det möjligt att påbörja effektiv behandling även i lindrigare fall av sjukdom. Genom införandet av subkutan infliximab- och vedolizumabadministrering i början av 2020-talet har man lyckats minska belastningen på infusionsenheterna på sjukhusen.

Januskinaserna (JAK) är en familj av tyrosinkinaser med en central roll i den cytokinförmedlade cellsignalerings vid inflammation. JAK-hämmarna tofacitinib, filgotinib och upadacitinib påverkar flera cytokinvägar samtidigt med minskad immunrespons som resultat. Effekten av JAK-hämmare skiljer sig inte nämnvärt från effekten av de tidigare biologiska läkemedlen, men ger större valfrihet när individuell behandling planeras. Den snabba verkningsmekanismen, frånvaron av immunogenicitet till följd av den mikromolekylära strukturen och det enkla orala genomförandet av behandlingen har ansetts vara de största fördelarna med JAK-hämmare jämfört med biologiska preparat (14). Alla tre JAK-hämmarna kan användas vid medelsvår till svår ulcerös kolit, och upadacitinib kan dessutom användas vid svår till medelsvår Crohns sjukdom. Främst på grund av det högre priset men också till följd av den begränsade erfarenheten har integrin-, interleukin- och JAK-hämmare, med undantag för vissa specifika patientgrupper, förblivit andrahandsalternativ efter TNF-hämmarna.

Ozanimod är en modulator av sfingosin-1-fosfatreceptorn och förhindrar T- och B-lymfocyter från att komma in i målvävnaden. Vid Crohns sjukdom har även stamceller använts framgångsrikt i behandlingen av perianala fistlar, men behandlingen har än så

länge använts mycket begränsat på grund av snäva indikationer och extremt högt pris (14).

En stor utmaning i behandlingen av inflammatorisk tarmsjukdom är fortfarande avsaknaden av evidens som i ett tidigare skede skulle underlätta valet av medicinering som på sikt lämpar sig bäst för den specifika patienten. För en del situationer har det utvecklats rutiner, till exempel vid akuta situationer när patienten tas in på sjukhus för sin tarmsjukdom sätts ofta infliximab in eftersom effekten i många fall kommer snabbt. Vid multisyjuklighet och vid ökad risk för infektionskomplikationer sätts ofta vedolizumab eller ustekinumab in som biologiska läkemedel, eftersom de visat sig vara vältolererade i dessa patientsegment. Andra faktorer som också kan ha en inverkan på läkemedelsvalet är positiv canceranamnes, förhöjd trombosrisk, pågående graviditet eller planer på graviditet. I många situationer kan det dock vara omöjligt att rangordna läkemedlen och då kan även slumpen ha en betydelse i valet av behandling.

Sammansättningen av tarmmikrobiomet och den minskade bakteriella mångfalden tycks spela en viktig roll vid uppkomsten av inflammatorisk tarmsjukdom, och överföring av friska individers mikrober genom fekaltransplantation har visat sig vara en lovande behandling, särskilt vid ulcerös kolit. I avsaknad av långtidsresultat kvarstår dock fekaltransplantation tills vidare som experimentell behandling. På grund av otillräcklig evidens är det för närvarande inte heller möjligt att rekommendera någon specifik kostbehandling för inflammatorisk tarmsjukdom, trots att det logiskt sett är sannolikt att kosten inverkar på tarmmikrobiomet, som i sin tur i interaktion med tarmslemhinnans immunceller åtminstone har fått i gång inflammationskaskaden (15).

Biologiska läkemedel och JAK-hämmare har ofta erbjudits för behandling av inflammatorisk tarmsjukdom först när alla andra behandlingsalternativ har misslyckats. Det kan ha lett till att vissa patienter har blivit underbehandlade under långa perioder och att sjukdomen har kunnat kompliceras oåterkalleligt. Kategorisk insättning av den effektivaste behandlingen och därefter en gradvis minskning av behandlingen för att minimera sjukdomskomplikationerna kan leda till orimligt dyr överbehandling och ökad risk för läkemedelskomplikationer. Vården bör därför eftersträva en individanpassad och proaktiv behandlingsstrategi, vilket dock kan vara svårt att genomföra eftersom det med nuvarande metoder är omöjligt att i

---

tid identifiera alla patienter med den största risken och många riskfaktorer är relativa. Detta understryker vikten av noggrann övervakning och förmåga att ta snabba beslut (6). På grund av det begränsade antalet befintliga läkemedel är det också viktigt att optimera den befintliga läkemedelsbehandlingen innan man övergår till nästa läkemedel. Optimering av läkemedelsbehandlingen går i allmänhet ut på att vid uteblivet behandlingssvar utgående från kontroll av läkemedelshalter aktivt justera doseringen genom att antingen höja den givna dosen eller förkorta doseringsintervallet. I samband med undersökningar av halter av biologiska läkemedel analyseras ofta även antikropps-nivåer mot det specifika läkemedlet. Om de läkemedelsspecifika antikropps-nivåerna är höga, är effekttappet ofta lätt att förklara och situationen bör leda till ett byte av läkemedel (13).

Det är komplicerat att räkna ut de exakta läkemedelskostnaderna för behandlingen av inflammatorisk tarmsjukdom. Speciellt svårt blir det när de verkliga kostnaderna för intravenösa biologiska läkemedel som administreras på sjukhusens infusionsenheter är sekretessbelagda. En uträkning utifrån FPA:s läkemedelsstatistik från 2022 ger hur som helst ett totalt belopp på över 68 miljoner euro för de läkemedel med indikationerna ulcerös kolit och Crohns sjukdom som apoteken har sålt. På individnivå innebär det totala läkemedelskostnader på drygt 1 000 euro per person och år (16). Då trenden går mot en allt tidigare insättning av effektivare men dyrare läkemedel och antalet patienter med diagnostiserad inflammatorisk tarmsjukdom ökar stadigt, är det lätt att förutspå en fortsatt ökning av läkemedelskostnaderna både på individnivå och totalt. Denna ökning bör dock sättas i relation till vad kostnaderna av en mindre effektiv vård kan bli på lång sikt i form av återkommande sjukfrånvaro, tidvis nedsatt men även permanent förlorad arbetsförmåga samt ökade kostnader som en följd av ett ökat behov av sjukhusvård.

Trots den betydande utvecklingen på den medicinska fronten har den nuvarande läkemedelsbehandlingen av inflammatorisk tarmsjukdom haft en långsam inverkan på hårda effektmått som exempelvis behovet av kirurgi. Det relativa behovet av kirurgi ser visserligen ut att minska, men då förekomsten av inflammatorisk tarmsjukdom samtidigt har ökat kraftigt, har det absoluta behovet ännu inte börjat sjunka (17). Det bör påpekas att

kirurgisk intervention inte alltid kan anses vara ett tecken på ett misslyckande i behandlingen. Ett bra exempel på detta är ileocekal resektion som primärbehandling vid begränsad ileocekal Crohns sjukdom, som visat sig postoperativt leda till lika bra livskvalitet som vid läkemedelsbehandlad sjukdom men möjligen med färre läkemedelsrisker (18).

Indikationer för kirurgi vid ulcerös kolit är bland annat läkemedelsbehandlingsrefraktär sjukdom, påvisad kolorektal cancer eller stark misstanke om kolorektal cancer (19). För Crohns sjukdoms rekommenderas laparoskopisk resektion vid lokaliserad ileocekal sjukdom, som inte svarat på eller recidiverat efter initial medicinsk behandling eller om patienten föredrar operation framför fortsatt läkemedelsbehandling. På grund av de dåliga långtidsresultaten kan kirurgiska alternativ för perianala fistlar vid Crohns sjukdom endast erbjudas en utvald grupp patienter, särskilt patienter med komplexa sjukdomar och pågående sjukdomsaktivitet. I en studie var den symtomatiska återfallsfrekvensen för patienter med Crohns sjukdom 20 procent ett år och 34 procent tre år efter ileokolektomi, medan den endoskopiska återfallsfrekvensen nådde 73 respektive 85 procent (20, 21).

## Avslutning

Den tidigare uppfattningen att inflammatorisk tarmsjukdom alternerar mellan lugna och aktiva perioder har ersatts med vetskapen att inflammatorisk tarmsjukdom är progressiv hos majoriteten av patienterna och att även en lindrigt aktiv men kanske för stunden symptomfri sjukdom sannolikt leder till kumulativ skada på lång sikt. Därför bör den föräldrade rutinen att majoriteten anses kunna behandlas enligt samma och ofta alltför långsamma upptrappningsschema från första början ersättas med precisionsbehandling utgående från sjukdomens svårighetsgrad och prognos. Behandlingsmålen vid inflammatorisk tarmsjukdom ska vara långsiktiga och behandlingsstrategin ska vara strukturerad och proaktiv med tät och tillräckligt mångsidig uppföljning av sjukdomsaktiviteten.

En högkvalitativ behandling av inflammatorisk tarmsjukdom kräver därmed klart definierade behandlingsmål, förståelse av sjukdomens naturliga förlopp, effektivt utnyttjande av prognostiska biomarkörer och en förmåga att förutsäga behandlingssvaret. Utöver dessa kan man mycket sannolikt ytterligare påverka



behandlingsresultaten i positiv riktning med förbättrad behandlingsfölsamhet, bättre kommunikation mellan patient och vårdpersonal och ökad involvering av patienten i det kliniska beslutsfattandet.

Trots den ökade kliniska evidensen inom området förekommer det fortfarande flera kunskapsluckor. Obesvarade frågor är bland annat valet av specifik läkemedelsbehandling i flera situationer, optimal tidpunkt för en modifiering av läkemedelsbehandlingen, tidpunkt för en så riskfri avslutning som möjligt av medicineringen och optimal tidpunkt för operativ behandling (22).

Med avseende på de långt ifrån perfekta behandlingsresultaten finns det därmed fortfarande ett stort behov av både nya läkemedel och nya metoder som möjliggör ett effektivt utnyttjande av precisionsmedicin. Med otillräckliga kunskaper om behandlingsmålen och avsaknad av en proaktiv behandlingsstrategi tappar dock även de bästa verktygen lätt en stor del av sin effekt.

#### Clas-Göran af Björkesten

clas-goran.af.bjorkesten@hus.fi

#### Bindningar:

Föreläsningarsvoden: *Abbvie, Galapagos, Janssen, Pfizer och Takeda.*

Konsultationssvoden: *Abbvie, BMS, Janssen, Pfizer och Takeda.*

#### Referenser

1. FPA:s faktportal: Beviljade rätter till läkemedelsersättning: gällande, inledda och avslutade 2019-. (uppdaterad 27.10.2023). <https://tietotarjotin.kela.fi/sv/forstasidan>.
2. Kontola K, Oksanen P, Huhtala H, Jussila A. Increasing Incidence of Inflammatory Bowel Disease, with Greatest Change Among the Elderly: A Nationwide Study in Finland, 2000–2020. *J Crohns Colitis* 2023;17(5):706–11.
3. Ahluwal B, Moraes L, Magnusson MK et al. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scand J Gastroenterol* 2018;53(4):379–89.
4. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017;389(10080):1756–70.
5. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet* 2017;389(10080):1741–55.
6. Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management Strategies to improve Outcomes of Patients with inflammatory bowel Diseases. *Gastroenterology* 2017;152(2):351–61.
7. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(6):1415–22.
8. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology* 2021;160(5):1570–83.
9. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019;13(2):144–64.
10. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2022;16(1):2–17.
11. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohns Colitis* 2020;14(1):4–22.
12. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, Tierney A, Brensinger CM, Gisbert JP, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(5): 847–58.
13. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 2014;13:24–30.
14. Check S, Yarur A. Integrating New and Emerging Therapies into inflammatory bowel disease Clinical practice. *Curr Opin Gastroenterol* 2022;38(4): 328–36.
15. Verstockt B, Ferrante M, Vermeire S, Van Assche G. New treatment options for inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol* 2018;53(5):585–90.
16. FPA:s faktportal: Expedierade recept som ersätts av sjukförsäkringen 2020-. (uppdaterad 27.10.2023). <https://tietotarjotin.kela.fi/sv/forstasidan>
17. Kolehmainen S, Lepistö A, Färkkilä M. Impact of anti-TNF-alpha therapy on colectomy rate and indications for colectomy in ulcerative colitis: comparison of two patient cohorts from 2005 to 2007 and from 2014 to 2016. *Scand J Gastroenterol* 2019;54(6):707–11.
18. Stevens TW, Haasnoot ML, D'Haens GR, Buskens CJ, de Groof EJ, Eshuis EJ, et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease retrospective long-term follow-up of the LIRIC trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5(10):900–7.
19. Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: surgical treatment. *J Crohns Colitis* 2022;16(2):179–89.
20. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British society of gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68(S3):s1–106.
21. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956–63.
22. Revés J, Ungaro RC, Torres J. Unmet needs in inflammatory bowel disease. *Curr Res Pharmacol Drug Discov* 2021;2:100070.

#### Summary

#### *Medical treatment of inflammatory bowel disease – towards an individualized and a proactive treatment strategy*

*The prevalence of inflammatory bowel disease is rising steadily and is currently 1% in Finland. The previous view that inflammatory bowel disease simply alternates between quiescent and active periods has been replaced with the knowledge of a progressive course in the majority, leading to cumulative damage. Improved and more versatile drug treatment raises the level of treatment goals and enables tailoring of treatment. The treatment goals must be long-term, and the treatment strategy must be proactive with close monitoring of disease activity. As the effect of current drugs is still often insufficient, the need for new therapies is great.*

---

# Diagnostik och behandling av appendicit

PANU MENTULA

---

Appendicit kan uppträda som en lindrig, till och med självläkande sjukdom, eller leda till gangrän och perforering av appendix, vilket orsakar antingen peritonit eller abscess. Grunden för diagnosen är fortfarande anamnes och klinisk undersökning, men blodprov och ofta också bildundersökningar behövs för att komma till diagnos. Klinisk poängsättning baserad på symtom, fynd och blodprov bör användas vid diagnostiken. En primärvårdsläkare kan nämligen utan bildundersökningar mycket tillförlitligt utesluta möjligheten av appendicit med hjälp av poängsättningen. Numera bör målet vara att diagnostisera appendicit med tillräcklig noggrannhet före operativ behandling. Med klinisk poängsättning och bildundersökningar kan en korrekt diagnos ställas, vilket har gjort att antalet onödiga avlägsnanden av friska appendix har minskat betydligt. En eventuell periappendikulär abscess bör diagnostiseras med datortomografi så att behandlingen kan genomföras optimalt. Operation är fortfarande den primära behandlingen för appendicit och kan numera huvudsakligen göras med laparoskopisk teknik. Eftersom en del lindriga appendiciter kan läkas utan operation, är det möjligt att använda aktiv uppföljning hos patienter med lindriga symtom. Det är då inte ens nödvändigt att sträva efter en exakt diagnos. Efter övervägande kan konservativ behandling med eller utan antibiotika erbjudas en patient med lindriga symtom, utan riskfaktorer för komplicerad appendicit vid datortomografi och utan andra riskfaktorer för komplicerad sjukdom. Konservativt behandlad appendicit recidiverar lätt; ungefär en tredjedel får en ny inflammation inom två år. Efter laparoskopisk operation för okomplicerad appendicit är risken för komplikationer mycket låg och patienten kan återgå till normala aktiviteter inom en vecka.

## Inledning

Akut appendicit är en vanlig sjukdom och livstidsrisken att insjukna är cirka sju procent (1). Incidensen för appendicit är störst hos unga vuxna, men sjukdomen förekommer i alla åldrar. Diagnostiken av appendicit är inte lätt, eftersom patientens symtom kan vara atypiska. Dessutom kan symtom som liknar appendicit förekomma vid andra sjukdomar i bukregionen (2). Tidigare har uppemot en femtedel av de som opererats för misstänkt appendicit vid operationen visat sig ha en icke-inflammerad appendix. Under de senaste

decennierna har antalet bortopererade oskylldiga appendix minskat. Orsaker till detta är bättre förståelse för sjukdomens naturliga förlopp (3) samt ökad användning av bildundersökningar (4) och klinisk poängsättning (5). Hos cirka 20–25 procent blir appendiciten komplicerad, vilket orsakar perforation och peritonit eller periappendikulär abscess. Hörnstenen i behandling av appendicit är fortfarande akut operation, där det inflammerade organet avlägsnas (6).

## Diagnostik

Till den typiska symtombilden vid appendicit hör buksmärtor som börjar diffust och som kan åtföljas av illamående. Smärtan flyttar sig senare till nedre högra delen av buken. Vanligtvis förvärras smärtan av rörelse eller skakning, vilket gör att patienten undviker smärtutlösande rörelser. Appendicit kan orsaka en liten temperaturstegring, men hög feber hos en appendicitpatient tyder på att

### SKRIBENTEN

**Panu Mentula, MD**, docent i bukkirurgi, specialistläkare i kirurgi och gastroenterologisk kirurgi, avdelningsöverläkare i bukkirurgi, Gastrocentrum, HUS

Tabell 1. Adult Appendicitis Score.

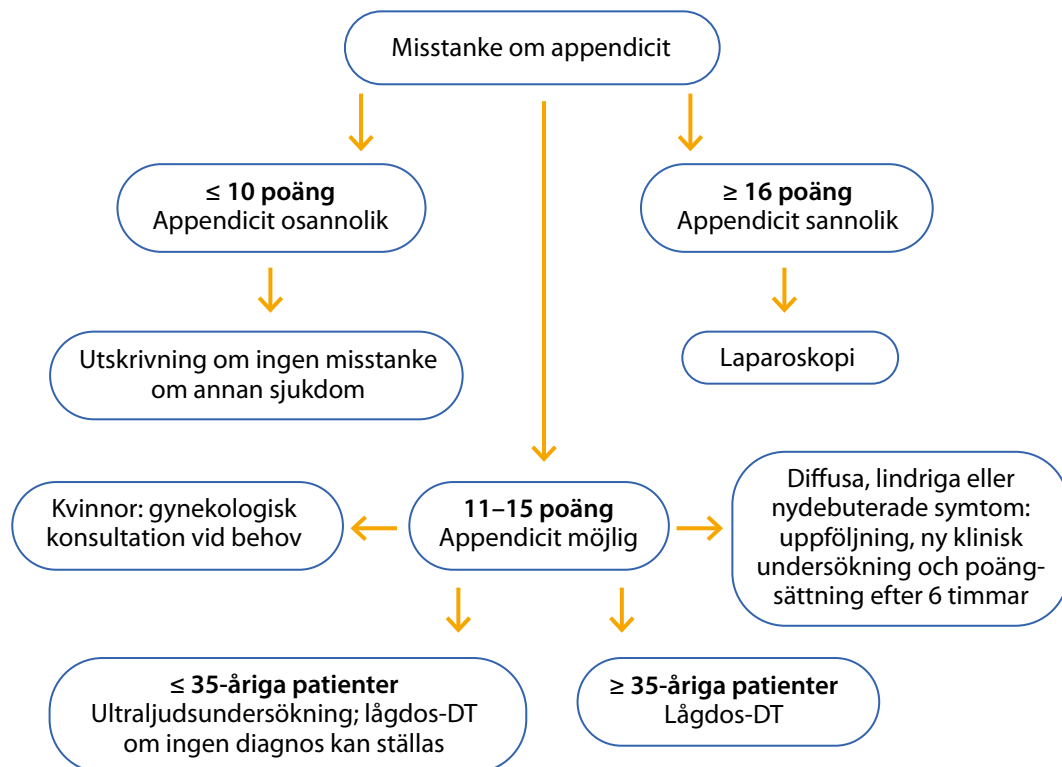
SYMPTOM OCH FYND		Poäng
Smärta nere till höger i buken		2
Smärtvandring		2
Ömhet nere till höger i buken		3/1*
Défense		
	Lätt	2
	Måttlig eller kraftig	4
LABORATORIEPROV		
Leukocyter ( $\times 10^9$ )	$\geq 7,2$ och $< 10,9$	1
	$\geq 10,9$ och $< 14,0$	2
	$\geq 14,0$	3
Andelen neutrofiler (%)	$\geq 62$ och $< 75$	2
	$\geq 75$ och $< 83$	3
	$\geq 83$	4
CRP (mg/l), symtom $< 24$ h	$\geq 4$ och $< 11$	2
	$\geq 11$ och $< 25$	3
	$\geq 25$ och $< 83$	5
	$\geq 83$	1
CRP (mg/l), symtom $> 24$ h	$\geq 12$ och $< 53$	2
	$\geq 53$ och $< 152$	2
	$\geq 152$	1

\*Män och kvinnor  $\geq 50$  år/kvinnor 16–49 år.

sjukdomen har komplicerats. Hos en del patienter med appendicit är symtomen lindriga och de ovannämnda klassiska symtomen kan helt saknas. Då är det ofta omöjligt att komma till diagnos utan bildundersökningar. Största delen av appendicitpatienter söker läkare inom ett dygn efter symtomdebuten. Vid den kliniska undersökningen noteras nästan alltid palpationsömhet i högra nedre buken, och défense (skyddsreflex i muskler) i det området stöder starkt diagnosen appendicit. Om appendix har perforerats kan ömhet och défense förekomma mer utbrett i bukregionen. En periappendikulär abscess kan också palperas som resistens genom bukväggen. När klinisk misstanke uppstår ska blodstatus, neutrofiler och CRP undersökas på alla patienter. Vanligtvis ses leukocytos och förhöjt antal neutrofiler. CRP-koncentrationen stiger långsamt och värdet kan därför vara normalt hos en appendicitpatient om provet tas kort efter symtomdebuten. Det är mycket osannolikt att en patient har appendicit om

alla blodvärden är normala. Differentialdiagnostiskt kan det behövas ett urinprov och för kvinnor i fertil ålder ett graviditetstest. Det bör dock noteras att appendicit kan orsaka avvikelser i urinprovet.

Klinisk poängsättning, där patientens symtom, kliniska fynd och blodprovresultat kombineras, ger mer exakt diagnos än enbart traditionell diagnostik. Adult Appendicitis Score (AAS) (tabell 1) är en skala utvecklad vid Mejlans sjukhus, som använder poäng för att klassificera sannolikheten för appendicit (7). Ju högre poängtal patienten får, desto större är sannolikheten att en appendicit ligger bakom symtomen. Poängskalan har tagits i kliniskt bruk, vilket har lett till att antalet avlägsnanden av oskyldiga blindtarmsbihang har minskat avsevärt (5). Om patienten har låga poäng (0–10) är sannolikheten för appendicit mycket liten och det finns ingen risk för komplicerad appendicit. Om poängen är 11 eller fler bör patienten skickas till en kirurgisk enhet för utvärdering. Med 16 eller fler poäng



**Figur 1.** Klinisk användning av Adult Appendicitis Score. Modifierad efter Sammalkorpi H, Mentula P. Akuutin umpilisäketulehduksen muuttuva diagnostiikka ja hoito. *Finl Läkartidn.* 2016;71:486-91. Publicerad med tillstånd av Finlands Läkartidning.

har patienten mycket sannolikt appendicit, och det är då riskfritt att gå direkt till operation utan ytterligare undersökningar. Med 11–15 poäng är sannolikheten för appendicit måttlig, och alternativen är då att bekräfta diagnosen med bilddiagnostik (8) eller att lägga in patienten för aktiv uppföljning (figur 1). Vid aktiv uppföljning kan AAS-skalan användas. Det kan då visa sig att symtomen lindras och poängen minskar hos en del patienter, vilket gör det möjligt att undvika ytterligare undersökningar och operation (9). AAS kan enkelt beräknas, till exempel genom att använda kalkylatorn på <https://www.appendicitisscore.com>.

Ultraljud, datortomografi (DT) eller magnetkamera kan användas för bilddiagnostik. Fördelen med ultraljudsundersökning är att patienten inte utsätts för strålning, men problemet är att metoden inte på ett tillförlitligt sätt kan utesluta möjligheten av appendicit.

Diagnosen är dock tillförlitlig om appendicit är möjlig till exempel utifrån poängsättningen och ultraljudsundersökningen visar att appendix är tydligt förtjockad (8). Patienter med lindriga symtom eller ett poängtal som gör appendicit osannolik har oproportionerligt många falskt positiva fynd vid ultraljud, varför undersökningen inte kan rekommenderas för sådana patienter. Datortomografi kan ge diagnos med 90–95 procents träffsäkerhet, men också vid denna metod påverkas exaktheten av vilken typ av patientgrupp som undersöks (10). Ju mer osannolik sjukdomen är kliniskt sett, desto mer framträder de falskt positiva fynden. Användningen av DT har ökat i popularitet de senaste åren. Tillgången till DT är idag god, men strålexponeringen kan särskilt hos unga patienter vara skadlig, vilket bör beaktas när undersökningen ordineras. DT kan också ge indikationer på om patienten redan har komplicerad appendicit eller om det finns

---

riskfaktorer för komplikationer. De viktigaste fynden på DT-bilden som predisponerar för komplikationer är fekaliter och vätska kring appendix eller om appendixväggen inte upptar kontrastmedel (11). En eventuell periappendikulär abscess urskiljs bra på DT-bilden. En abscess ska alltid misstänkas om patientens symtom har varat längre än tre dygn. Då rekommenderas att man går direkt till dator-tomografi. Magnetkameraundersökning kan användas i stället för DT om det behövs en snittbild för att ställa diagnos. Särskilt under graviditet eller hos unga under 35 år bör man, om möjligt, undvika strålundersökning.

## Behandling

Den primära behandlingen för en appendicitpatient är operation för att ta bort det inflammerade bihanget. Operationen bör utföras akut eftersom risken att appendiciten kompliceras ökar med tiden. Operationen bör utföras så snabbt som möjligt för de patienter vars sjukdom potentiellt kan kompliceras eller som redan har utvecklat perforation och peritonit. Hos alla patienter med lindriga symtom framskrider sjukdomen dock inte till perforering, så operation är inte nödvändigtvis brådskande i dessa fall. Högre ålder, feber, högt CRP, kraftig leukocytos, långvariga symtom och DT-fynd som predisponerar för komplikationer ökar risken för att appendiciten med tiden perforeras (12). Avsaknad av riskfaktorer minskar å andra sidan risken för komplikationer. Än så länge finns ingen tillräckligt noggrann metod i klinisk användning som på ett tillförlitligt sätt kan identifiera en appendicit som med säkerhet inte kompliceras. Därför bör operationen utföras inom ett dygn efter operationsbeslutet. Alla patienter bör preoperativt ges antibiotikaproylax för att minska risken för infektioner i operationsområdet. Som antibiotikaproylax, och vid behov även för behandling, används en kombination som täcker de vanligaste tarmbakterierna, såsom andra generationens cefalosporiner och metronidazol. Operationen görs nu för tiden oftast laparoskopiskt, vilket gör att återhämtningen går snabbare och återgång i arbete kan ske inom en vecka. Om appendicitkomplikationer såsom perforation eller abscess inte upptäcks under operationen, kan patienten skrivas ut på operationsdagen eller senast följande dag. Antibiotikabehandling krävs inte efter operationen, förutsatt att komplicerad appendicit inte har konstaterats.

Vid komplicerad appendicit ges antibiotikabehandlingen till en början intravenöst. Efter komplicerad appendicit krävs i genomsnitt cirka tre dagars sjukhusvistelse. Enligt nyare forskningsrön kan en kort antibiotikabehandling på ungefär fyra dagar vara tillräcklig om infektionsfokuset har sanerats väl (13). Det bör dock noteras att en betydande andel av patienterna efter komplicerad appendicit får infektionskomplikationer som kan kräva längre antibiotikabehandling. Efter en laparoskopisk operation räcker i regel en veckas sjukskrivning. Därefter kan patienten också motionera och idrotta.

Om läkaren vill överväga konservativ behandling av appendicit, är det viktigt att inte planera en sådan behandling för en patient som riskerar att få komplicerad sjukdom. Ålder över 45 år, feber, svår buksmärta, CRP över 100 mg/l, över 16 AAS-poäng eller tidigare nämnda riskfaktorer på DT-bilden korrelerar med komplicerad appendicit (14). Det har föreslagits att patienten före konservativ behandling bör undersökas med DT för att bättre kunna fastställa sjukdomens natur. Trots god diagnostisk noggrannhet har DT-bilder dålig förmåga att skilja komplicerad sjukdom från och okomplicerad. Hos upp till 14 procent av patienter som inte har någon riskfaktor för komplikationer på DT-bilden hittas en perforerad appendix vid operation (12).

Hos utvalda patienter med lindriga symtom kan konservativ behandling dock övervägas, om både läkare och patient anser det möjligt (6). I de flesta studier om konservativ behandling har patienterna fått antibiotika (15, 16), men det finns evidens för att effekten av framgångsrik konservativ behandling huvudsakligen beror på att sjukdomen läks naturligt. Det har inte visats att antibiotika är bättre än placebo vid appendicit (17, 18). Eftersom ingen diagnostisk metod är helt tillförlitlig för att utesluta att sjukdomen fortskrider till perforation, bör konservativ behandling kombineras med adekvat uppföljning, så att man kan övergå till operativ behandling om sjukdomen progredierar. Efter framgångsrik konservativ behandling recidiverar appendiciten lätt; ungefär en tredjedel får en ny appendicit inom två år (19). Laparoskopisk kirurgi är vanligtvis ett bättre alternativ för patienten eftersom appendiciten nästan aldrig recidiverar efter operation. Delvis motstridiga resultat har publicerats om de sammanlagda kostnaderna för konservativ behandling.

Behandlingen av periappendikulär abscess har sina särdrag. En abscesspatient kan opereras laparoskopiskt, men operationen är tekniskt krävande. Det finns en betydande risk för att den måste konverteras till öppen operation och att tarmresektion kan bli nödvändig. De tekniska utmaningarna vid operation av periappendikulär abscess gör att ingreppen gärna ska koncentreras till ett litet antal kunniga operatörer, eller alternativt bör sjukdomen behandlas konservativt. Operation av periappendikulär abscess behöver så gott som aldrig utföras omedelbart eller nattetid, och det rekommenderas att operationerna schemaläggs till normal arbetstid. Konservativ behandling av periappendikulär abscess består av dels antibiotika, dels dränering av en stor abscess utförd av en radiolog, om det är tekniskt möjligt. Konservativ behandling fungerar inte alltid, och då kan man bli tvungen att ta till operation. Baserat på en randomiserad studie är operation utförd av en erfaren kirurg ett bättre alternativ än konservativ behandling, eftersom en operation innebär färre återbesök och oplanerade nya ingrepp (20). En annan fördel med operativ behandling i primärstadiet är att det avlägsnade appendixen kan undersökas av en patolog med tanke på eventuell neoplasi. Baserat på olika forskningsserier ligger neoplasi i appendix bakom 5–20 procent av periappendikulära abscesser (21). Därför bör appendix senare avlägsnas operativt, om den initiala behandlingen har varit konservativ. Obehandlad mucinös neoplasi vid appendicit kan leda till peritonealt pseudomyxom, som är en svårbehandlad sjukdom och ofta leder till för tidig död.

Operativ behandling innebär alltid risk för komplikationer. De tidigare rätt vanliga sårinfektionerna har blivit sällsynta i och med den laparoskopiska operationstekniken. Dessutom går det vanligen att behandla en infektion i ett litet laparoskopisår med antibiotika, och inga tunga behandlingar av öppna sår behövs. En komplikation som dock förekommer efter laparoskopisk kirurgi är intraabdominala abscesser som kan göra att patienten får feber, men också buksmärter eller diarré kan utvecklas som ett resultat av abscessen. Ileus kan också förekomma. Efter okomplicerad appendicit är komplikationer dock ytterst sällsynta. Eftersom infektionskomplikationer oftare uppstår efter komplicerad appendicit, bör ett bakterieodlingsprov alltid tas från bukhålan när en komplicerad appendicit opereras.

**Panu Mentula**

**panu.mentula@hus.fi**

*Bindningar: Fresenius Kabi AB  
(föreläsningsarvode).*

## Referenser

1. Buckius MT, McGrath B, Monk J, Grim R, Bell T, Ahuja V. Changing Epidemiology of Acute Appendicitis in the United States: Study Period 1993–2008. *J Surg Res.* 2012 Jun;175(2):185–190.
2. Mentula P. Umpilisäketulehduksen diagnostiikka ja hoito. *Duodecim Lääketieteellinen Aikakauskirja.* 2014 Jan 1;130(4):333–338.
3. Andersson RE. The natural history and traditional management of appendicitis revisited: spontaneous resolution and predominance of prehospital perforations imply that a correct diagnosis is more important than an early diagnosis. *World J Surg.* 2007 Jan 1;31(1):86–92.
4. Raja AS, Wright C, Sodickson AD, Zane RD, Schiff GD, Hanson R, et al. Negative appendectomy rate in the era of CT: an 18-year perspective. *Radiology.* 2010 Aug 1;256(2):460–465.
5. Sammalkorpi HE, Mentula P, Savolainen H, Leppaniemi A. The Introduction of Adult Appendicitis Score Reduced Negative Appendectomy Rate. *Scand J Surg SJS Off Organ Finn Surg Soc Scand Surg Soc.* 2017 Sep 1;106(3):196–201.
6. Di Saverio S, Podda M, De Simone B, Ceresoli M, Augustin G, Gori A, et al. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. *World J Emerg Surg WJES.* 2020 Apr 15;15:27.
7. Sammalkorpi HE, Mentula P, Leppaniemi A. A new adult appendicitis score improves diagnostic accuracy of acute appendicitis—a prospective study. *BMC Gastroenterol.* 2014 Jan 1;14:114.
8. Sammalkorpi HE, Leppaniemi A, Lantto E, Mentula P. Performance of imaging studies in patients with suspected appendicitis after stratification with adult appendicitis score. *World J Emerg Surg WJES.* 2017 Jan 31;12(1):2365.
9. Lastunen KS, Leppaniemi AK, Mentula PJ. Diagnostic Imaging or Observation in early equivocal appendicitis (DIAMOND): open-label, randomized clinical trial. *Br J Surg.* 2022 Apr 28;109:588–594.
10. van Randen A, Bipat S, Zwinderman AH, Ubbink DT, Stoker J, Boermeester MA. Acute appendicitis: meta-analysis of diagnostic performance of CT and graded compression US related to prevalence of disease. *Radiology.* 2008 Oct 1;249(1):97–106.
11. Kim HY, Park JH, Lee YJ, Lee SS, Jeon JJ, Lee KH. Systematic Review and Meta-Analysis of CT Features for Differentiating Complicated and Uncomplicated Appendicitis. *Radiology.* 2018 Apr 1;287(1):104–115.
12. Lastunen K, Leppaniemi A, Mentula P. Perforation rate after a diagnosis of uncomplicated appendicitis on CT. *BJS Open.* 2021 Jan 22;5(1):656–657.
13. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, Duane TM, Evans HL, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med.* 2015 May 21;372(21):1996–2005.
14. Atema JJ, van Rossem CC, Leeuwenburgh MM, Stoker J, Boermeester MA. Scoring system to distinguish uncomplicated from complicated acute appendicitis. *Br J Surg.* 2015 Jul 1;102(8):979–990.
15. Salminen P, Paajanen H, Rautio T, Nordström P, Aarnio M, Rantanen T, et al. Antibiotic Therapy vs Appendectomy for Treatment of Uncomplicated Acute Appendicitis: The APPAC Randomized Clinical Trial. *JAMA J Am Med Assoc.* 2015 Jun 16;313(23):2340–48.
16. CODA Collaborative, Flum DR, Davidson GH, Monsell SE, Shapiro NI, Odom SR, et al. A Randomized Trial Comparing Antibiotics with Appendectomy for Appendicitis. *N Engl J Med.* 2020 Oct 5;383(20):1907–19.
17. Park HC, Kim MJ, Lee BH. Randomized clinical trial of antibiotic therapy for uncomplicated appendicitis. *Br J Surg.* 2017 Sep 19;104(15):1785–90.
18. Salminen P, Sippola S, Haijanen J, Nordström P, Rantanen T, Rautio T, et al. Antibiotics versus placebo in adults with CT-confirmed uncomplicated acute appendicitis (APPAC III): randomized double-blind superiority trial. *Br J Surg.* 2022 Apr 6;109(6):503–509.

- 
19. Salminen P, Tuominen R, Paajanen H, Rautio T, Nordström P, Aarnio M, et al. Five-Year Follow-up of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Acute Appendicitis in the APPAC Randomized Clinical Trial. *JAMA J Am Med Assoc.* 2018 Sep 25;320(12):1259–65.
  20. Mentula P, Sammalkorpi H, Leppaniemi A. Laparoscopic Surgery or Conservative Treatment for Appendiceal Abscess in Adults? A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2015 Aug 1;262(2):237–242.
  21. Mällinen J, Rautio T, Grönroos J, Rantanen T, Nordström P, Savolainen H, et al. Risk of Appendiceal Neoplasm in Peri-appendicular Abscess in Patients Treated With Interval Appendectomy vs Follow-up With Magnetic Resonance Imaging: 1-Year Outcomes of the Peri-Appendicitis Acuta Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2019 Mar 1;154(3):200–207.

## Summary

---

### **Diagnosis and treatment of acute appendicitis**

*Acute appendicitis can be a mild and self-resolving disease but may still progress to perforation in many patients. The diagnosis is based on typical symptoms and clinical findings, but laboratory tests and sometimes imaging studies are needed for definitive diagnosis. The use of clinical scoring is recommended in the diagnostic work-up. With the aid of scoring and selective imaging it is possible to reach an accurate diagnosis preoperatively and, thus, avoid unnecessary surgery. Laparoscopic surgery is the first line treatment for appendicitis. Some patients without risk factors for complicated appendicitis may recover without surgery. Therefore, active observation or conservative treatment may be an alternative option.*

# Vanliga proktologiska besvär

SINIKKA SALMENKYLÄ OCH CAMILLA BÖCKELMAN

Proktologiska besvär är mycket vanliga och oberoende av symtom söker patienten ofta för "hemorrojder". Hemorrojder är den vanligast förekommande sjukdomen i ändtarmen, medan analfissur är den näst vanligaste proktologiska åkomman. Det är läkarens uppgift att ta reda på vad patienten avser med "hemorrojdbesvärerna" och beakta differentialdiagnostiska alternativ. Många patienter upplever det pinsamt att prata om sina besvär från ändtarmen, och därför är det särskilt viktigt att ställa direkta och konkreta frågor om symtomen. Blödning från ändtarmen är det vanligast förekommande symtomet som patienter söker hjälp för. Förändring i tarmvanorna eller blödning från ändtarmen som nytt symtom för personer över 50 år är alltid en indikation för koloskopi, om det inte har gjorts de senaste två till tre åren. I status är det viktigt att beakta både yttre inspektion och det som kan ses vid proktoskopi. Det är enkelt och obligatoriskt att rektalpalpera patienter med proktologiska besvär. I den här artikeln diskuterar vi förutom hemorrojder och analfissurer även utredning och behandling av analabscess, anala och rektala fistlar samt analinkontinens.

## Inledning

Proktologiska besvär är mycket vanliga och oberoende av symtom söker patienten ofta för "hemorrojder". Hemorrojder är den vanligaste förekommande sjukdomen i ändtarmen och av personer över 50 år har hälften symtom från hemorrojder i något skede av livet (1). Vår uppgift är att ta i beaktande även differentialdiagnostiska alternativ såsom analfissur, perianal abscess, analfistel, inflammatorisk tarmsjukdom, analinkontinens samt analcancer och kolorektal cancer. Symtomen på sjukdomarna kan vara likartade och patienten kan ha flera sjukdomar samtidigt. Därför är det viktigt att understryka att problem från ändtarmen inte kan tillskrivas hemorrojder utan grundligt status. Diagnosen klarnar ofta utifrån anamnes och grundligt status utan specialundersökningar. Vid förekomst av hematochezi, det vill säga blödning eller koagel

från ändtarmen, vilket måste särskiljas från melena, det vill säga svart avföring, bör koloskopi övervägas för att utesluta tumör eller inflammatorisk tarmsjukdom.

## Anamnes: ställ konkreta och direkta frågor

Anamnesen är, precis som för andra sjukdomar, ett viktigt verktyg vid utredning av proktologiska besvär. Många patienter upplever det pinsamt att prata om sina besvär från ändtarmen, och därför är det särskilt viktigt att ställa direkta och konkreta frågor om symtomen (tabell 1). Blödning från ändtarmen är det vanligast förekommande symtomet som patienter söker hjälp för. Det är inte möjligt att avgöra blödningskällan enbart på grundval av blödningens mängd eller utseende, även om vissa generella slutsatser kan dras (2). Förändring i tarmvanorna eller blödning från ändtarmen som nytt symtom för personer över 50 år är alltid en indikation för koloskopi, om det inte har gjorts de senaste två till tre åren. Ung ålder eller avsaknad av förändring i tarmvanorna utesluter dock inte malignitet och därför bör behovet av koloskopi avgöras individuellt. Inre hemorrojder är sällan smärtsamma. Därför finns det skäl att misstänka analfissur, analabscess eller trombotiserad eller inkarcererad hemorrojd om patienten har akut perianal smärta. I mer sällsynta fall kan också kronisk perianal smärta förekomma utan att någonting avvikande noteras i status.

## SKRIBENTERNA

**Sinikka Salmenkylä**, ML, specialistläkare i gastroenterologisk kirurgi, och avdelningsläkare (proktologi) vid Jorvs sjukhus, Gastrocentrum, HUS.

**Camilla Böckelman**, MKD, docent, specialistläkare i gastroenterologisk kirurgi vid Mejlans samt Raseborgs sjukhus, Gastrocentrum, HUS; klinisk lärare och gruppleddare, Clinicum, Helsingfors universitet.



Tabell 1. Proktologisk anamnes.

Smärtanamnes	
När har smärtan börjat?	Plötsligt eller under en längre tidsperiod?
Samband med defekation	
Ihållande smärta efter defekation	Hur länge pågår smärtan efteråt?
Blödning från ändtarmen	
Samband med defekation	
Mängd	Lite på pappret eller rinnande i toalettstolen?
Färg	Klarrött eller mörkt?
Avföringens färg	Normal eller svart (melena)? Blodblandad avföring?
Tarmfunktion och defekation	
Förändring i tarmfunktionen	Defekationsfrekvens, när har förändringen börjat?
Obstipation	Prövat laxativ? Tillräckligt fiber- och vätskeintag? Svårigheter med defekationsprocessen?
Diarré	Konstant eller intermitterande? Förstoppningsdiarré? Blodig diarré? Brådiskande trängningar (urge)?
Analinkontinens	Svårighet att hålla luft, lös avföring eller fast avföring?
Prolaps	Prolaberar hemorrojder, slemhinnan eller hela tarmen? Återgår prolapsen spontant eller behöver den reponeras?
Allmän anamnes	
Feber	
Ofrivillig viktninskning	
Sjukdomshistoria	Övriga sjukdomar, medicinering, tidigare undersökningar och åtgärder/operationer
Graviditeter och förlossningar	Antal och årtal, vaginala förlossningar, ev. komplikationer såsom bristningar
Släktanamnes	Maligniteter, inflammatorisk tarmsjukdom
Urineringsbesvär	Urininkontinens?

I dessa fall är det viktigt att utesluta övriga organiska orsaker.

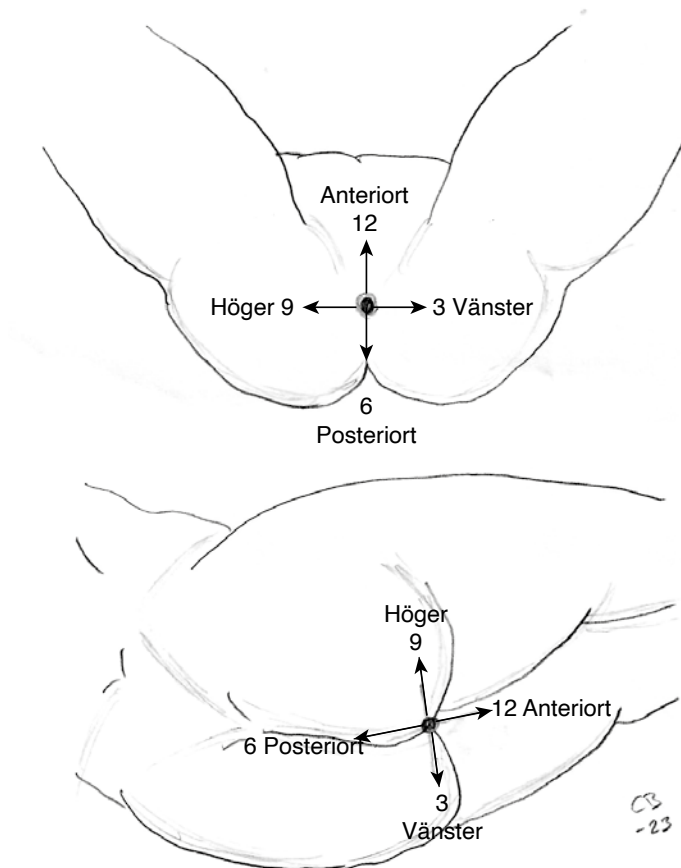
### Status: inspektion, rektalpalpation och proktoskopi

I status är det viktigt att beakta både yttre inspektion och det som kan ses vid proktoskopi. Proktoskopi kan göras på mottagningen utan tarmtömning. Rektalpalpation är lika viktig vid proktologiska besvär som auskultation av hjärta och lungor är för en hjärt- och lungbesvär. Upp till hälften av rektumcancer förekommer inom 7 centimeters avstånd från ändtarmsöppningen och är därmed på palpationsavstånd (3). Det är viktigt att beskriva fynden noggrant: förekommer palpationsömhet, svullnad eller resistens? Då man beskriver

fynden brukar den så kallade proktologiska urtavlan användas för att beskriva var fyndet är beläget (figur 1). Vid misstanke om resistens bör detta beskrivas tydligt i en remiss till den specialiserade sjukvården. Det är värt att notera att inre hemorrojder sällan kan upptäckas vid rektalpalpation och att en felaktig beskrivning av fyndet kan leda till avsevärda fördröjningar av en eventuellt nödvändig koloskopi.

### Hemorrojder

När patienten söker sig till mottagningen på grund av hemorrojder eller blödning från ändtarmen, har hen ofta redan prövat receptfria lokalpreparat. Därför är det sällan effektivt att då längre ordinera behandling med rektalpreparat för hemorrojder, utan de bör be-



**Figur 1.** Den proktologiska urtavlan används för att ange i vilken position olika fynd förekommer. Typiskt för analfissurer är att de förekommer vid klockan 6, det vill säga posteriot vid analvecket, och mer sällan vid klockan 12, det vill säga anteriot mot perineum.

handlas med applicering av Barronligaturer. Eftersom symtom från inre hemorrojder är så vanliga, bör Barronligaturer läggas inom primärvården; se video (4). Ibland behöver behandlingen upprepas ett par gånger med 6–8 veckors mellanrum för att få ett mer bestående resultat. Om hemorrojder vid koloskopi konstateras vara orsaken till blödning från tarmen, är det lätt att lägga Barronligaturer genast för att spara resurser och undvika upprepade besök. Det är värt att notera att lösa hudflikar är synnerligen vanliga kring ändtarmsöppningen och sällan indicerar några ingrepp alls.

Ligering av de tillförande artärerna i operationssal med dopplerstyrd hemorrojdartärligering med mukopexi (HAL + mukopexi) kan vara ett alternativ, om önskad effekt inte nås med upprepad behandling med Barronligaturer eller när prolaberande (tredje gradens hemorrojder) förekommer (5). Fördelen är

att patienten kan återgå till arbetet snabbare än efter traditionell hemorrojdexcision. Efter hemorrojdexcision, där hemorrojder avlägsnas kirurgiskt, kräver sårhälingen längre tid och förorsakar betydligt mera smärta. Däremot recidiverar hemorrojder efter excision mer sällan.

Hemorrojder är oftast fullständigt smärtfria, och därför bör noggrannhet iaktas vid diagnostik och differentialdiagnostik av smärtsamma hemorrojder. Smärtsamma hemorrojder kan bero på att en hemorrojd är trombotiserad eller inkarcererad. Trombotiserade hemorrojder som är smärtsamma bör handläggas med incision på en akutmottagning inom primärvården; se video (6). Lokalbedövning är tillräcklig och smärtan lättar vanligen genast. Inkarcuration innebär att prolaberade hemorrojder är ischemiska. Inkarcererade hemorrojder bör reponeras snarast möjligt. Patienter med inkarcererade hemorrojder bör remitteras akut till kirurg för bedömning.

---

## Analfissur

Analfissur är den näst vanligaste proktologiska åkomman efter hemorrojder. De förekommer för det mesta vid klockan 6, ibland vid klockan 12 och sällan vid övriga (figur 1). En analfissur uppstår ofta efter ett mikrotrauma, till exempel när avföringen varit väldigt hård eller diarré förekommit. Den smärta som uppstår förorsakar förhöjd sfinktertonus och muskelspasmen försämrar sår läkningen. Resultatet är en ond cirkel. Det är också möjligt att en del människor har en tendens till förhöjd sfinktertonus. En analfissur i övriga positioner är ofta sekundär i förhållande till inflammation eller malignitet. Smärta i samband med defekation är vanligt och ibland kan lite blod noteras på toalettpappret. Ihållande smärta en halvtimme till två timmar efter defekation är typiskt för analfissur, och då kan ofta diagnosen slutgiltigt fastställas med inspektion av perianalområdet. I status noteras palpationsömhet vid fissuren och spändhet i den inre slutarmuskeln. Proktoskopi är sällan möjligt på grund av smärtan. Om inga tecken på abscess kan konstateras, kan läkemedelsbehandling påbörjas utifrån dessa fynd.

En akut analfissur, som per definition förekommit från några dagar till några veckor, kan läka spontant. Smärtlindring fås med paracetamol peroralt och lidokainsalva lokalt. Bakomliggande orsaker, såsom obstipation eller diarré, bör behandlas. Fibertillskott och vid behov bulklaxativ gör avföringen mjukare. När patienten kommer till mottagningen har smärtan ofta pågått en tid. Då bör läkemedelsbehandling som minskar sfinktermuskeltonus sättas in, vilket i sin tur förbättrar blodcirkulationen och ger bättre förutsättningar för sår läkning. Effekten av salvor som består av nitroglycerin och kalciumhämmare anses lika stor (7) men nitratsalva förorsakar oftare huvudvärk (8). Nitratsalva finns att få som receptbelagt läkemedel (Rectogesic®), men är över fyra gånger så dyra som salvor med kalciumhämmare. Apoteken framställer extemporesalvor med kalciumhämmarna diltiazem eller nifedipin. Salvan smörjs i analkanalen cirkulärt 2–3 gånger per dag i 6–8 veckors tid, minst en vecka efter att symtomen har läkt.

Om symtomen fortgår i över två månader anses fissuren vara kronisk. Patienten ska remitteras till kirurgklinik om adekvat behandling med nitroglycerinpreparat eller diltiazemsalva inte ger läkning. Det är värt att fortsätta med salvbehandling medan patienten

inväntar kallelse. Injektion lokalt i inre sfinktermuskeln med botulintoxin minskar likaså sfinktermuskeltonus. Botulintoxininjektion anses lika effektivt som behandling med läkemedelssalva men fördelen är att effekten kvarstår i en till två månader (7). Injektionsbehandling är dock dyrare än salvbehandling. Dessutom är injektionsbehandling inte lika tillgänglig. Komplikationer som kan förekomma är tillfällig analinkontinens (cirka 5 procent) och en liten infektionsrisk (9). I vår egen praxis ordinerar man först behandling med salva och botulintoxininjektion reserveras för patienter som inte svarar på salvbehandling under två till tre månaders tid. Efter lateral sfinkterotomi, där en liten del av den inre sfinktermuskeln klyvs, läker över 90 procent av fissurerna. För 4 procent uppstår dock bestående gas- eller avföringsinkontinens (9). Därför väljer man ofta att inleda kirurgisk behandling med revision av fissuren, det vill säga de fibrotiska kanterna, portvaktstaggen och analpapillen avlägsnas i kombination med botulintoxininjektion. Läkningens procenten är inte lika hög som för lateral sfinkterotomi, men inkontinensrisken är mindre (10, 11).

## Analabscess

Över 90 procent av abscesserna får sin början i slemproducerande körtlar i anslutning till analkanalen (12). Resten är förknippad med Crohns sjukdom eller inflammation av hudkörtlar. Största delen av abscesserna påträffas bredvid anus nära huden (perianalt) eller djupare bredvid analkanalen (ischiorektalt) (13). Det är enkelt att konstatera en perianal abscess som en ömmande rodnad eller svullnad under huden. En ischiorektal abscess orsakar smärta i området runt ändtarmsöppningen, men ofta syns inget på huden eftersom abscessen kan vara belägen djupt nere i det ischiorektala fettet. En intersfinkterisk abscess förorsakar svår smärta och känns som en svullnad vid rektalpalpation. Pelvirektala abscesser ovanför bäckenbottenmuskulaturen är sällsynta och lokala symtom saknas. Diagnosen ställs med hjälp av bilddiagnostik. Oftast är diagnosen tydlig utifrån anamnes och klinisk bild, och ingen bilddiagnostik är nödvändig. Då man misstänker en mer utbredd infektion är en datortomografiundersökning snabb och lätt tillgänglig på akutmottagningen. Magnetisk resonanstomografi eller endoanal ultraljudsundersökning är till nytta vid Crohns sjukdom, likaså om patienten

---

tidigare behandlats för abscesser som utgått från perianala fistlar. Vid akutmottagningen är dock tillgängligheten till dessa undersökningar begränsad. Incision av abscessen får inte fördröjas på grund av bildiagnostik.

Med undantag för små och ytliga abscesser görs incision under allmän anestesi eller spinalbedövning för att möjliggöra adekvat dränage. Subkutana abscesser öppnas till huden och intersfinkteriska abscesser i regel till analkanalen. Incisionssnittet bör vara tillräckligt stort så att alla delar av abscesshålan ska kunna palperas och tömmas. Alla abscesser bör öppnas inom ett dygn, men om patienten är septisk, har lokal cellulit, har diabetes eller är immunsupprimerad måste incision göras brådskande. Antibiotikabehandling efter incision rekommenderas vanligen inte eftersom antibiotika inte förebygger uppkomsten av fistlar, med undantag för immunsupprimerade och septiska patienter (14). Enligt en Cochraneöversikt medför dränage av abscesshålan med förband ingen fördel jämfört med enbart incision (15). Om operationssåret inte har läkt inom två månader, finns det skäl att misstänka att en analfistel har bildats. Då måste patienten remitteras till en kirurgklinik för bedömning.

### Anala och rektala fistlar

En analfistel är en kronisk inflammationsgång från analkanalen till huden. Sannolikheten att en analfistel uppstår efter en abscess som utgått från en analkörtel är 15 procent och vid Crohns sjukdom 41 procent (16). Vid Crohns sjukdom kan den kroniska inflammationen ge upphov till fistlar även utan tidigare abscessbildning.

Fistelöppningen i huden syns oftast i mitten av granulationsvävnaden. Vid rektalpalpation kan fistelns inre mynning ofta kännas som en liten grop eller upphöjning i analkanalen. Vid misstanke om fistel ska patienten remitteras till gastrokirurg för elektiv operationsbedömning. En fistel som penetrerar sfinkterns nedre del är enkel att upptäcka med hjälp av proktoskopi och sondering. Vid behov använder den specialiserade sjukvården perianal magnetundersökning eller endoanal ultraljudsundersökning för diagnostik av höga fistlar.

Valet av operationsmetod beror på hur fisteln förhåller sig till sfinktrarna. Ofta bedöms det att fistlar som penetrerar den nedre tredjedelen av sfinktermuskulerna lämpar sig för fistulotomi (klyvning av fisteln), men bedömningen bör ske individuellt. Tidigare

sfinkterskada, diarrétendens eller funktionella bäckenbottenstörningar ökar risken för uppkomsten av inkontinens efter fistulotomi. Ventrala analfistlar hos kvinnor klyvs sällan eftersom den externa sfinktern är anteriort mycket tunn. Sannolikheten för läkning vid fistulotomi är kring 84–90 procent, men nackdelen är att sfinktermuskulerna försvagas (17, 18). För höga fistlar finns flera olika behandlingsalternativ. Gemensamt för dem alla är att sannolikheten för läkning är mindre, totalt kring 50–60 procent. Före definitivt ingrepp på fistelgången inleds ofta behandling med en lös tråd (seton), där avsikten är att minska sekretionen från fistelgången. De vanligaste operationsmetoderna är så kallad advancement flap (excision och slutning av inre mynning) och så kallad LIFT (stängning av fisteln i utrymmet mellan sfinkterna), men också ablation med laser eller elektrokoagulering används. Risk för försämrad kontinens förekommer också vid dessa operationer. En symtomfri fistel eller en fistel med mycket lindriga symtom kan lämnas obehandlad, men det bör vara kirurgen som fattar beslutet.

### Analinkontinens

Läckage av fast eller lös avföring förekommer hos cirka 7 procent av vuxna som lever utanför vårdinstitutioner (19). Enligt en finsk registerstudie förekom läckage minst två gånger per månad hos 5,2 procent av vuxna utanför vårdinstitutioner (20). Av dem upplevde två tredjedelar att de behövde få hjälp med sina besvär, men endast var tionde hade fått behandling för sin analinkontinens. Analinkontinens är vanligare bland äldre och bland kvinnor. Orsaken till analinkontinens kan vara en sfinkterskada (förlossning eller kirurgi) eller en skada på rektum (inflammation, strålningsskada eller kirurgi), lös avföring, en neurologisk sjukdom eller framfall av bäckenbotten. Etiologin är ofta multifaktoriell. Sfincktermuskulaturen och bäckenbotten försvagas med åldern hos båda könen.

Det är viktigt att fråga om analinkontinens hos patienter som undersöks för urininkontinens eller för framfall av bäckenbotten eller som har symtom från anus. Inkontinensen indelas i aktiv (brådskande trängningar, urge) och passiv (läckage sker utan förvarning). Svårighetsgraden av inkontinens varierar från ofrivillig avgång av gas till oförmåga att hålla inne fast avföring. Om tarmvanorna har förändrats i samband med analinkontinensen,

bör tumör, prolaps och inflammation uteslutas. Specialundersökningar inom den specialiserade sjukvården, såsom bilddiagnostik av sfinktermuskeln eller bäckenbotten och tryckmätning av analkanalen, är initialt inte nödvändiga.

De europeiska behandlingsrekommendationerna från 2022 beskriver stegvis hur analinkontinens ska handläggas inom primärvården och den specialiserade sjukvården. För en del av behandlingsformerna är evidensen knapphändig och rekommendationerna baserar sig då på expertkonsensus (21). Det primära målet är fastare avföringskonsistens med hjälp av daglig användning av psylliumfröskal eller loperamid. Patienten kan ha nytta av bäckenbottenfysioterapi.

Om även fast avföring avgår ofrivilligt, kan patienten testa med daglig sköljning av ändtarmen. En specialistsjukskötare visar hur man själv sköljer tarmen och patienten får förbrukningsartiklarna från kommunen. Ett annat hjälpmedel är analtampong, som patienten dagtid lägger in i ändtarmen för att förhindra oavsiktlig analinkontinens. En del upplever att tampongen är obehaglig. Behandling med tampong är olämplig om sfinktertonusen är mycket låg.

Framfall av bäckenbotten är vanligt hos kvinnor med analinkontinens. Bäckenbottenmusklerna tänjs ut och kan skadas vid förlösning. Också övervikt och kronisk obstipation försvagar bäckenbotten. Bäckenbotten kan inte repareras kirurgiskt. Invagination av rektumväggen till analkanalen kan förorsaka svårigheter med tarmtömningen. Om sfinktertonusen är låg eller invaginationen tränger sig förbi sfinktermuskeln uppstår analinkontinens. Bilddiagnostik, såsom dynamisk magnetkameraundersökning, defekografi eller perianal ultraljudsundersökning, används främst då man planerar operation. Rektumprolaps kan behandlas med ventral rektopexi, som innebär att man fäster ett nät från promontoriet anteriort om rektum. En rekonstruktion av sfinkterskada är möjlig dels primärt, dels också i ett senare skede. Resultaten från senare rekonstruktion ser dock ut att avklinga med åren, trots att de initialt varit goda (22).

Sakral nervstimulering har visat sig vara nyttig i behandlingen av analinkontinens (23). En elektrod placeras dagkirurgiskt vid nerver i korsryggen. Via elektroden modifieras reflexbågen mellan centrala nervsystemet och perifera nerver. Om patienten har nytta av be-

handlingen under teststimuleringen, opereras ett batteri in subkutant i glutealregionen.

Permanent stomi kan övervägas för utvalda patienter med analinkontinens, om sjukdomen allvarligt inkräktar på livskvaliteten och om andra behandlingsalternativ inte ger något resultat.

## Avslutning

Läkarna inom primärvården är i nyckelposition vad gäller diagnostik och behandling av de vanliga proktologiska besvären. Man kommer långt med grundlig anamnes som innehåller direkta och konkreta frågor. Varje patient med proktologiska besvär bör undersökas noggrant med inspektion, rektalpalpation och proktoskopi. Patienter med hemorrojder och akuta analfissurer bör handläggas initialt inom primärvården. Symtom från ändtarmen beror sällan på farliga sjukdomar men de kan kraftigt påverka livskvaliteten.

**Sinikka Salmenkylä**

**sinikka.salmenkyla@hus.fi**

*Bindningar: Takeda (arvode för föreläsning och expertutlåtande)*

**Camilla Böckelman**

**camilla.bockelman@hus.fi**

*Inga bindningar*

## Referenser

1. Sneider EB, Maykel JA. Diagnosis and Management of Symptomatic Hemorrhoids. *Surg Clin N Am* 2010;90:17–32.
2. Salmenkylä S. Peräaukon tavalliset vaivat. *Duodecim* 2020;136:1824–9.
3. Lepistö A, Ristamäki R, Malila N. Paksusuolen syöpy. In: Färkkilä M, Isoniemi H, Heikkinen M, Puolakkainen P, editors. *Gastroenterologia ja hepatologia*. 3rd edition. Kustannus Oy Duodecim; 2018.
4. Kunnamo I, Kunnamo A, Pohjonen S. Peräpukaman kumirengashoito. <https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/vid00012>. Kustannus Oy Duodecim 19.9.2014.
5. Tol RR, Kleijnen J, Watson AJM, Jongen J, Altomare DF, Qvist N, et al. European Society of ColoProctology: guideline for haemorrhoidal disease. *Colorectal Dis* 2020;22:650–62.
6. Kunnamo I. Trombosoitunut peräpukama (anaalihematooma). 2014. <https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/vid00067>. Kustannus Oy Duodecim 7.10.2014.
7. Nelson RL, Thomas K, Morgan J, Jones A. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD003431.
8. Sajid MS, Whitehouse PA, Sains P, Baig MK. Systematic review of the use of topical diltiazem compared with glyceryltrinitrate for the nonoperative management of chronic anal fissure: Diltiazem and glyceryltrinitrate in chronic anal fissure. *Colorectal Dis* 2012;15:19–26.
9. Nelson RL, Manuel D, Gumienny C, Spencer B, Patel K, Schmitt K, et al. A systematic review and meta-analysis of the treatment of anal fissure. *Tech Coloproctology* 2017;21:605–25.
10. Lindsey I, Cunningham C, Jones OM, Francis C, Mortensen NJMcC. Fissurectomy-Botulinum Toxin: A Novel Sphincter-Sparing Procedure for Medically Resistant Chronic Anal Fissure. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1947–52.

- 
11. Barnes TG, Zafrani Z, Abdelrazeq AS. Fissurectomy Combined with High-Dose Botulinum Toxin Is a Safe and Effective Treatment for Chronic Anal Fissure and a Promising Alternative to Surgical Sphincterotomy. *Dis Colon Rectum* 2015;58:967–73.
  12. Adamo K, Sandblom G, Brännström F, Strigård K. Prevalence and recurrence rate of perianal abscess—a population-based study, Sweden 1997–2009. *Int J Color Dis* 2016;31:669–73.
  13. Kairaluoma M. Anaaliabsessi ja -fisteli. *Duodecim* 2019;135:759-65.
  14. Tarasconi A, Perrone G, Davies J, Coimbra R, Moore E, Azzaroli F, et al. Anorectal emergencies: WSES-AAST guidelines. *World J Emerg Surg* 2021;16:48.
  15. Smith SR, Newton K, Smith JA, Dumville JC, Iheozor Ejiofor Z, Pearce LE, et al. Internal dressings for healing perianal abscess cavities. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD011193.
  16. Sahnun K, Askari A, Adegbola SO, Tozer PJ, Phillips RKS, Hart A, et al. Natural history of anorectal sepsis. *Br J Surg* 2017;104:1857–65.
  17. Ratto C, Litta F, Donisi L, Parello A. Fistulotomy or fistulectomy and primary sphincteroplasty for anal fistula (FIPS): a systematic review. *Tech Coloproctology* 2015;19:391–400.
  18. Göttgens KWA, Janssen PTJ, Heemskerk J, Dielen FMH van, Konsten JLM, Lettinga T, et al. Long-term outcome of low perianal fistulas treated by fistulotomy: a multicenter study. *Int J Color Dis* 2015;30:213–9.
  19. Bharucha AE, Knowles CH, Mack I, Malcolm A, Oblizajek N, Rao S, et al. Faecal incontinence in adults. *Nat Rev Dis Prim* 2022;8:53.
  20. Aitola P, Lehto K, Fonsell R, Huhtala H. Prevalence of faecal incontinence in adults aged 30 years or more in general population. *Colorectal Dis* 2010;12:687–91.
  21. Assmann SL, Keszhelyi D, Kleijnen J, Anastasiou F, Bradshaw E, Brannigan AE, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of Faecal Incontinence—A UEG/ESCP/ESNM/ESPCG collaboration. *United Eur Gastroenterol J* 2022;10:251–86.
  22. Malouf AJ, Norton CS, Engel AF, Nicholls RJ, Kamm MA. Long-Term Results of Overlapping Anterior Anal-Sphincter Repair for Obstetric Trauma. *Obstet Gynecol Surv* 2000;55:476–7.
  23. Thaha MA, Abukar AA, Thin NN, Ramsanahie A, Knowles CH. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence and constipation in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD004464.

---

## Summary

### **Common proctological complaints**

*Anal symptoms are very common and despite the symptoms presented, the patient often seeks for "hemorrhoids". Hemorrhoids are the most common anal disease, whereas anal fissures are the second most common complaint. It is the physician's duty to sort out what the patient means by "hemorrhoids" and also consider other differential diagnoses. In this article we discuss besides hemorrhoidal disease and anal fissure, also the workup and treatment of anal abscess, anal fistula and anal incontinence.*

---

# Livskvalitet efter behandling för kolorektal cancer

EVA ANGENETE

---

Kolorektal cancer är en av de vanligaste cancerformerna i världen. Nuförtiden botas de flesta, femårsöverlevnaden är över 60 procent. Grunden i behandlingen är fortsatt kirurgi, även om den onkologiska behandlingen har utvecklats mycket genom åren.

Den kirurgiska behandlingen innebär oftast att en del av tarmen tas bort, ibland inkluderande såväl urinblåsa som prostata, vagina eller uterus. Ibland kan tarmen kopplas ihop och patienten kan gå på toaletten igen, men inte sällan får patienterna en stomi, vilket innebär en ändrad kroppsuppfattning. Strålning och kemoterapi har ensamt och i kombination biverkningar som innebär funktionspåverkan av såväl tarm och urin som sexuell funktion, men till exempel även påverkan av känsel i händer och fötter samt smärta i bäckenskelettet. Sammantaget påverkas livskvaliteten av såväl själva tumörsjukdomen som biverkningar och sidoeffekter av behandlingen.

Långtidsuppföljning talar dock för att en majoritet av patienterna upplever god livskvalitet efter att ha överlevt behandling för kolorektal cancer.

## Bakgrund

Kolorektal cancer är en av de vanligaste cancerformerna i västvärlden och orsakar ungefär 10 procent av alla dödsfall i cancer per år (1). Incidensen i västvärlden sjunker faktiskt något i sin helhet, men samtidigt ökar den generellt i utvecklingsländer och i den yngre populationen i västvärlden (2, 3). De senaste decennierna har överlevnaden förbättrats avsevärt, initialt framför allt för rektalcancer, men även för koloncancer. Detta beror sannolikt på förbättrad kirurgi, onkologisk behandling och uppföljning. Idag är femårsöverlevnaden över 60 procent efter diagnos och behandling för kolorektal cancer. Screening för kolorektal cancer har påverkat incidensen och kommer sannolikt framöver även att påverka mortaliteten, men i många länder har screening inte

pågått så länge så att det har fått en märkbar effekt (4). Samtidigt finns det data som talar för att en hälsosam livsstil kan ha stor effekt på incidensen av kolorektal cancer, varför ett generellt arbete i samhället avseende ökande fysisk aktivitet och minskande av riskfaktorer, såsom lägre konsumtion av rött kött och intag av alkohol, bör fortgå (5).

## Livskvalitet – vad är det och hur mäter vi det?

Livskvalitet är ett vitt begrepp och det finns ingen helt etablerad definition (6). Världshälsoorganisationen WHO definierar lite förenklat livskvalitet som en människas upplevelse av sitt eget liv i förhållande till sin kultur, sina förväntningar och sina mål samt möjligheterna att förverkliga sig själv. Det gör forskning inom livskvalitetsområdet komplext och kräver sannolikt att studier om patienters livskvalitet utförs i alla länder så att det blir anpassat till det sammanhang där patienterna lever.

Livskvaliteten påverkas också sannolikt dels av bemötande, behandling och utfall, dels av behandlingen, såväl avseende kroppsliga funktioner som onkologiskt utfall. Mätningar av livskvalitet och funktionsutfall påverkas av hur och när dessa mäts. Det finns studier som

### SKRIBENTEN

**Eva Angenete** är professor i kirurgi vid Göteborgs universitet och arbetar kliniskt som överläkare vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Hon är kolorektalkirurg och arbetar såväl kliniskt som vetenskapligt framför allt med ändtarmscancer, recidiv av ändtarmscancer samt analcancer.

---

indikerar att mätningarna bör ske av oberoende parter i stället för via behandlingsgivande enhet då patienterna kan ha en önskan att försköna resultatet, kanske för att visa sin tacksamhet gentemot de som erbjudit bot (7). Det finns också en möjlig tolkningsutmaning i så kallad response shift, där patienter genom sin anpassning till tillvaron rapporterar god livskvalitet trots funktionsnedsättningar som de tidigare kanske inte hade accepterat (8). Å andra sidan kan man reflektera över att det väl är just hur någon upplever sin livskvalitet som är viktigt, inte varför de kanske ändrat uppfattning över tid.

Mätning av livskvalitet kan ske med olika sorters frågor och frågeformulär, där samtliga har olika för- och nackdelar. Psykometriskt validerade formulär kan innehålla viktningar som utförts av professionen, men ger ofta ett tydligt kvantitativt svar. Samtidigt kan detta innebära att patientens symtom eller frekvens av symtom tolkas statistiskt snarare än av patienten själv. En klinimetrisk ansats ger en skala av till exempel en frekvens av symtom utan tolkning, men går å andra sidan oftast inte att kvantifiera med en summa (9). Båda har sin plats i forskning kring livskvalitet, men det krävs kännedom kring såväl tidpunkt som det sätt som frågorna ställts på för att på bästa sätt tolka svaren från patienterna.

Vanliga psykometriska formulär som används vid kolorektal cancer är formulär QLQ-C30 och QLQ-CR29 från European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). C30 är ett generiskt cancerformulär med blandade frågor kring livet i stort och dagliga funktioner. CR29 är mer specifikt för kolorektal cancer och inkluderar frågor om kroppsliga funktioner som bedöms sannolikt påverkas av behandlingen. Detta inkluderar frågor om tarm, urin och sexuell funktion men även frågor som kan vara relaterade till biverkningar av kemoterapi. Utöver detta finns mer generiska formulär, såsom EQ-5D som också kan användas för uträknande av så kallade kvalitetsjusterade levnadsår (quality adjusted life-year, QALY). Dessa kan sedan användas vid hälsoekonomiska analyser.

Utöver detta så föreligger det en stor mängd validerade frågeformulär som är mer fokuserade på symtom, exempelvis tarmfunktion (LARS-score), sexuell funktion (Female Sexual Function Index, FSFI) och erektil funktion (International Index of Erectile Function, IIEF).

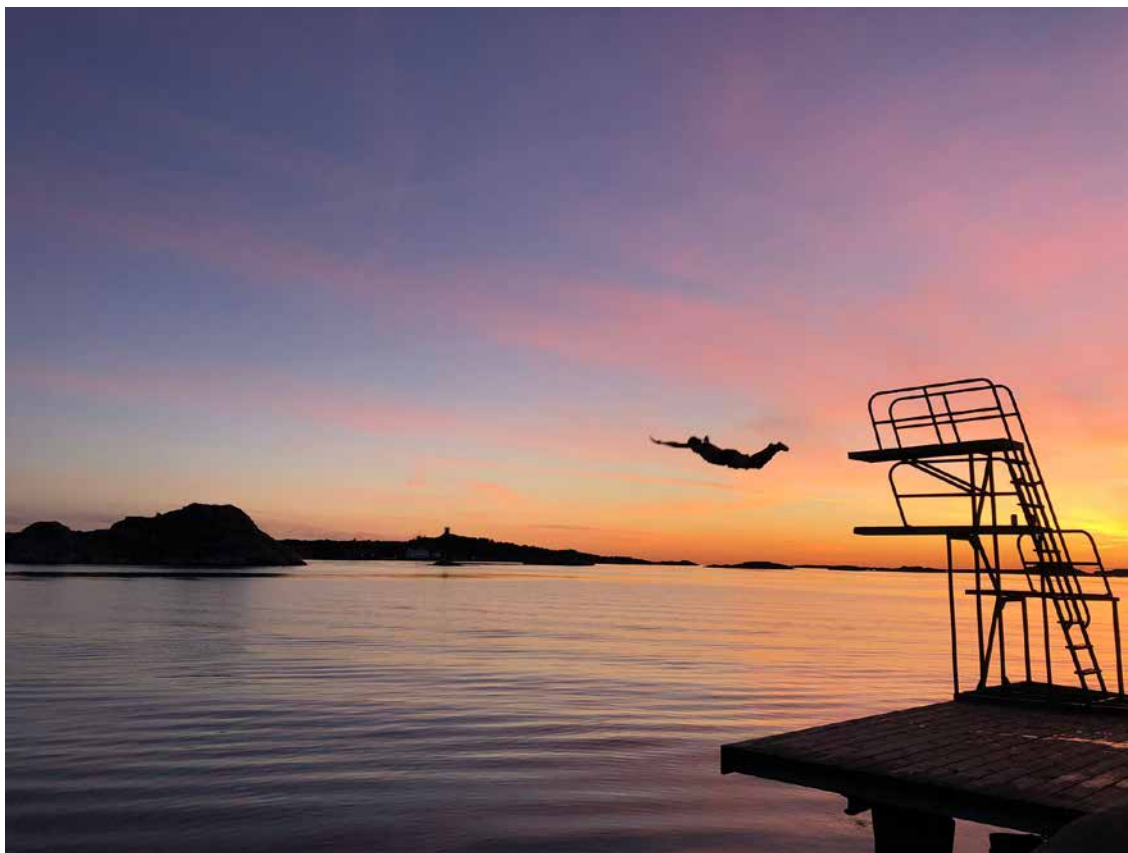
## Livskvalitet efter behandling för kolorektal cancer

Med en ökad överlevnad och kanske också med tanke på en ökad incidens av kolorektal cancer hos unga krävs större fokus på effekterna av behandlingen på livskvalitet över tid. Livskvaliteten kan mätas vid många olika tillfällen före, under och efter behandling. Vid diagnos finns det många andra faktorer än diagnos och prognos som kan påverka livskvalitet, och kunskap kring depression och ökad risk för suicid vid diagnos är viktig för att kunna förbättra patienternas livskvalitet (10). Att förbättra patienternas livskvalitet före och under behandlingen för kolorektal cancer kan synas svårt, men ändå vara angeläget. En upplevelse av god livskvalitet eller kanske framför allt en upplevelse av fungerande social miljö och ostört familjeliv trots cancerdiagnos och behandling har i en studie haft positiv effekt på det onkologiska utfallet (11). Att handlägga diagnosen snabbt och effektivt inom ramen för standardiserat vårdförlopp (Sverige) har varit ett försök att förbättra livskvaliteten hos patienter. Ett standardiserat vårdförlopp, eller pakkeforløb som det heter i Danmark och pakkeforløp i Norge, är en standardiserad process för diagnos och behandling av kolorektal cancer. Det har inte visats i studier ha någon större effekt på livskvalitet om man justerar för andra faktorer såsom depression och ”känsla av sammanhang” (12). Det finns inte heller mycket data som stödjer standardiserat vårdförlopp ur ett onkologiskt perspektiv (13). Samtidigt upplevs strukturen och organisationen som tillkommer vid en standardiserad process generellt mycket positiv av såväl patienterna som vården.

Det finns också ringa vetenskapligt stöd för utökad kontakt med psykolog eller kurator i samband med diagnos, men kanske kan riktad stöd till riskindivider vara en god investering för såväl patienter som sjukvård och samhälle för att förbättra livskvaliteten vid diagnos.

Livskvaliteten efter kirurgisk behandling av kolorektal cancer och framför allt av rektalcancer är relativt väl studerad. Den påverkas direkt efter kirurgin med en tydlig nedgång (14, 15). Tyvärr har det varit ringa förbättring av livskvaliteten vid implementeringen av laparoskopisk kirurgi, trots att den innebär mindre blödning, kortare vårdtid och snabbare återhämtning. Något bättre livskvalitet har dock uppmätts efter laparoskopisk koloncancerkirurgi jämfört med öppen (14).





**Figur 1.** Livskvalitet är individuellt, ibland kanske god livskvalitet är möjligheten att få ta ett gott dopp i kvällssolen? Brännö, Göteborgs skärgård. Foto: Gustav Angenete.

Vid kirurgisk behandling av kolorektal cancer påverkas livskvaliteten i flera olika hänseenden. Utifrån EORTC kan man identifiera så kallade funktionsskalor såsom fysisk funktion, rollfunktion, social funktion, kognitiv funktion och global hälsa och samtliga är påverkade i början efter en operation för kolorektal cancer (14). Utöver detta finns det också kroppsliga symtomskalor. Några av riskfaktorerna för dålig livskvalitet är låg utbildningsnivå, ekonomiska utmaningar och komorbiditet. Samtidigt kan dessa variera mellan könen, och män förefaller vara känsligare för dålig livskvalitet vid låg utbildningsnivå och ekonomiska utmaningar (16). Ett symptom som påverkar livskvaliteten är fatigue, som innebär onormal trötthet. Detta kan oftast bli bättre med fysisk aktivitet, men kan kräva mycket stöd från sjukvården då det kan vara svårt att motivera sig för fysisk aktivitet vid trötthet.

Många patienter med riskfaktorer för systemiskt återfall erhåller adjuvant (förebyggande) kemoterapi efter sin kirurgiska resektion (17). Här ses att patienter som är något äldre har

större risk för att behöva längre tid för att återhämta sig avseende sin hälsorelaterade livskvalitet (18). Biverkningar i form av nervskador i händer och fötter kan också påverka livskvaliteten negativt (19).

### **Funktioner som påverkar livskvalitet**

Ovan nämndes fatigue som ett symptom som påverkar generell livskvalitet. Det finns många kroppsliga funktioner som påverkas efter kirurgisk behandling för kolorektal cancer och som kan påverka patienternas livskvalitet. Dock kan upplevelsen av dessa påverkade funktioner förändras över tid (till exempel genom anpassning, som ovan nämnt så kallad response shift) (8). Detta innebär att patienterna anpassar sin uppfattning om funktionsnedsättningar över tid och accepterar situationer som de initialt kanske inte accepterade. Samtidigt förefaller livskvalitet några år efter rektalcancerbehandling påverkas av huruvida patienten har besvär från sina kroppsliga funktionsnedsättningar eller inte (20).

### *Tarmfunktion*

Studier indikerar att framför allt ändtarmscancerpatienter kan få en påverkan på sin livskvalitet av dålig tarmfunktion (så kallat low anterior resection syndrom), som uppträder hos åtminstone 40 procent av patienterna efter rektalcancerkirurgi med bevarad tarmkontinuitet (21). Samtidigt har många trott att stomi är sämre än bevarad tarmkontinuitet, men det har varit svårt att bekräfta i studier (22). Acceptansen för stomi är generellt god i Skandinavien, men är också avhängig av om funktionen är god (23).

För koloncancerpatienter har tarmfunktionen studerats i mindre utsträckning, men relativt nya data indikerar att tarmfunktionen är påverkad i upp till 20 procent av fallen, vilket dock inte markant skiljer sig från en normalpopulation (24, 25).

### *Urogenital funktion*

Urinfunktion är viktigt för såväl kvinnor som män. Fler kvinnor än män får påverkad urinfunktion av rektalcancerkirurgi, och symtomen är framför allt inkontinens, tömningsbesvär och överaktiv blåsa (26). Studier avseende urinfunktion hos patienter opererade för koloncancer är begränsade, men sannolikt är besvären mindre uttalade då nerverna inte påverkas i samma utsträckning.

Sexuell dysfunktion är också vanlig efter rektalcancerkirurgi men symtomet är dåligt studerat hos patienter behandlade för koloncancer. Hos män uppstår erektil dysfunktion och retrograd ejakulation i upp till 75 procent av fallen (27, 28). Hos kvinnor är det samlagsmäta, torrhet och minskad lust som är de vanligaste symtomen (27, 29). Hos både män och kvinnor finns en tydlig nedgång i såväl lust som sexuell aktivitet efter rektalcancerkirurgi, men de återhämtar sig med tiden. Dock har en studie visat en diskrepans mellan mäns tankar på sex och sexuell aktivitet efter rektalcancerkirurgi, vilket kanske kan ge ökad frustration och sänkt livskvalitet (30). Hos kvinnor har man också funnit att påverkad tarmfunktion eller stomifunktion försämrar den sexuella funktionen (31), vilket visar på att den sammantagna bördan av dysfunktion påverkar patienterna.

### *Smärta*

Efter rektalcancerkirurgi har upp emot 20–30 procent av patienterna smärta i bäckenområdet (32). Frekvensen av smärta efter koloncancerkirurgi är relativt okänd. Det är vanligare

efter rektumresektion med stomi (abdominoperineal resektion) och vanligare hos kvinnor och efter behandling med kemoterapi. Patienter som genomgått strålbehandling kan dessutom få ett urkalkat skelett och patologiska bäckenfrakturer som ger smärta. Sammantaget är bäckensmärta relativt okänt och behöver sannolikt identifieras och behandlas i större utsträckning, mer. Därmed kan livskvaliteten förbättras hos en utvald del av patienterna.

### **Sammanfattningsvis**

De flesta patienter som genomgår behandling för kolorektal cancer återhämtar sig nästan till sin baslinjenivå inom två år efter behandlingen, och många redan inom 6–12 månader. Även äldre patienter som behåller sin självständighet upplever god livskvalitet (33). Trots mer avancerad kirurgi såsom bäckenutrymning (borttagande av flera organ i bäckenet) förefaller livskvaliteten vara god över tid. Det tar längre tid efter en mer avancerad operation att återhämta sig, och den preoperativa livskvaliteten har betydelse för återhämtningen, men de flesta återhämtar sig inom det första året (34).

Således finns det gott hopp om att patienter som överlever sin kolorektala cancer har god livskvalitet, och interventioner för att minska symtom och biverkningar från behandlingarna kan sannolikt snabba på återhämtningen och ibland också förbättra livskvaliteten.

**Eva Angenete**

[eva.angenete@gu.se](mailto:eva.angenete@gu.se)

*Inga bindningar*

### **Referenser**

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2021;71(3):209–49.
2. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. Gut. 2017;66(4):683–91.
3. Petersson J, Bock D, Martling A, Smedby KE, Angenete E, Saraste D. Increasing incidence of colorectal cancer among the younger population in Sweden. BJS Open. 2020;4(4):645–58.
4. Cardoso R, Guo F, Heisser T, Hackl M, Ihle P, De Schutter H, et al. Colorectal cancer incidence, mortality, and stage distribution in European countries in the colorectal cancer screening era: an international population-based study. The Lancet Oncology. 2021;22(7):1002–13.
5. Wang K, Ma W, Wu K, Ogino S, Chan AT, Giovannucci EL, et al. Healthy lifestyle, endoscopic screening, and colorectal cancer incidence and mortality in the United States: A nationwide cohort study. PLoS Med. 2021;18(2):e1003522.
6. Karimi M, Brazier J. Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? PharmacoEconomics. 2016;34(7):645–9.

7. Mansson A, Henningsohn L, Steineck G, Mansson W. Neutral third party versus treating institution for evaluating quality of life after radical cystectomy. *Eur Urol.* 2004;46(2):195–9.
8. Ilie G, Bradfield J, Moodie L, Lawen T, Ilie A, Lawen Z, et al. The Role of Response-Shift in Studies Assessing Quality of Life Outcomes Among Cancer Patients: A Systematic Review. *Frontiers in oncology.* 2019;9:783.
9. Fava GA, Tomba E, Sonino N. Clinimetrics: the science of clinical measurements. *International journal of clinical practice.* 2012;66(1):11–5.
10. Misono S, Weiss NS, Fann JR, Redman M, Yueh B. Incidence of Suicide in Persons With Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2008;26(29):4731–8.
11. Efficace F, Bottomley A, Coens C, Van Steen K, Conroy T, Schoffski P, et al. Does a patient's self-reported health-related quality of life predict survival beyond key biomedical data in advanced colorectal cancer? *Eur J Cancer.* 2006;42(1):42–9.
12. Walming S, Block M, Bock D, Angenete E. Timely access to care in the treatment of rectal cancer and the effect on quality of life. *Colorectal Dis.* 2018;20(2):126–33.
13. Rydbeck D, Bock D, Haglind E, Angenete E, Onerup A. Survival in relation to time to start of curative treatment of colon cancer: A national register-based observational noninferiority study. *Colorectal Dis.* 2023.
14. Janson M, Lindholm E, Anderberg B, Haglind E. Randomized trial of health-related quality of life after open and laparoscopic surgery for colon cancer. *Surg Endosc.* 2007;21(5):747–53.
15. Andersson J, Angenete E, Gellerstedt M, Angeras U, Jess P, Rosenberg J, et al. Health-related quality of life after laparoscopic and open surgery for rectal cancer in a randomized trial. *Br J Surg.* 2013;100(7):941–9.
16. Naik AD, Uy N, Anaya DA, Moye J. The effects of age, education, and treatment on physical, sexual and body concern symptoms among multimorbid, colorectal cancer survivors. *J Geriatr Oncol.* 2015.
17. Salem ME, Yin J, Goldberg RM, Pederson LD, Wolmark N, Alberts SR, et al. Evaluation of the change of outcomes over a 10-year period in patients with stage III colon cancer: pooled analysis of 6501 patients treated with fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in the ACCENT database. *Annals of Oncology.* 2020;31(4):480–6.
18. Scheepers ERM, Vink GR, Schiphorst AHW, Emmelot-Vonk MH, Van Huis-Tanja LH, Hamaker ME. Health-related quality-of-life trajectories during/after surgery and adjuvant chemotherapy in patients with colon cancer. *European Geriatric Medicine.* 2023;14(3):565–72.
19. Teng C, Blinman PL, Vardy JL. Patterns of Patient-Reported Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Colorectal Cancer Survivors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(12):1308–15.
20. Walming S, Asplund D, Bock D, Gonzalez E, Rosenberg J, Smedh K, et al. Quality of life in patients with resectable rectal cancer during the first 24 months following diagnosis. *Colorectal Dis.* 2020;12(22):2028–37.
21. Juul T, Ahlberg M, Biondo S, Espin E, Jimenez LM, Matzel KE, et al. Low anterior resection syndrome and quality of life: an international multicenter study. *Dis Colon Rectum.* 2014;57(5):585–91.
22. Lawday S, Flamey N, Fowler GE, Leaning M, Dyar N, Daniels IR, et al. Quality of life in restorative versus non-restorative resections for rectal cancer: systematic review. *BJS Open.* 2021;5(6).
23. Sandberg S, Asplund D, Bock D, Ehrencrona C, Ohlsson B, Park J, et al. Predicting life with a permanent end colostomy: A prospective study on function, bother and acceptance. *Colorectal Dis.* 2021;23(10):2681–9.
24. Buchli C, Martling A, Sjøvall A. Low anterior resection syndrome after right- and left-sided resections for colonic cancer. *BJS Open.* 2019;3(3):387–94.
25. Juul T, Elfeki H, Christensen P, Laurberg S, Emmertsen KJ, Bager P. Normative Data for the Low Anterior Resection Syndrome Score (LARS Score). *Ann Surg.* 2019;269(6):1124–8.
26. Karlsson L, Bock D, Asplund D, Ohlsson B, Rosenberg J, Angenete E. Urinary dysfunction in patients with rectal cancer: a prospective cohort study. *Colorectal Dis.* 2020;22(1):18–28.
27. Sorensson M, Asplund D, Matthiessen P, Rosenberg J, Hallgren T, Rosander C, et al. Self-reported sexual dysfunction in patients with rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2020;22(5):500–12.
28. Traa MJ, De Vries J, Roukema JA, Den Oudsten BL. Sexual (dys) function and the quality of sexual life in patients with colorectal cancer: a systematic review. *Ann Oncol.* 2012;23(1):19–27.
29. Traa MJ, De Vries J, Roukema JA, Den Oudsten BL. The preoperative sexual functioning and quality of sexual life in colorectal cancer: a study among patients and their partners. *J Sex Med.* 2012;9(12):3247–54.
30. Andersson J, Abis G, Gellerstedt M, Angenete E, Angeras U, Cuesta MA, et al. Patient-reported genitourinary dysfunction after laparoscopic and open rectal cancer surgery in a randomized trial (COLOR II). *Br J Surg.* 2014;101(10):1272–9.
31. Thyø A, Laurberg S, Emmertsen KJ. Impact of bowel and stoma dysfunction on female sexuality after treatment for rectal cancer. *Colorectal Disease.* 2020.
32. Asplund D, Prytz M, Bock D, Haglind E, Angenete E. Persistent perineal morbidity is common following abdominoperineal excision for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30(11):1563–70.
33. Montroni I, Ugolini G, Saur NM, Rostoft S, Spinelli A, Van Leeuwen BL, et al. Predicting Functional Recovery and Quality of Life in Older Patients Undergoing Colorectal Cancer Surgery: Real-World Data From the International GOSAFE Study. *Journal of Clinical Oncology.* 2023.
34. Rausa E, Kelly ME, Bonavina L, O'Connell PR, Winter DC. A systematic review examining quality of life following pelvic exenteration for locally advanced and recurrent rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2017;19(5):430–6.

## Summary

### QoL in colorectal cancer

*Treatment for colorectal cancer offers long-term cure in more than 60% of all cases. The cornerstone for treatment is surgery, but preoperative (chemo)radiotherapy is offered to more patients with more advanced rectal tumours. After treatment many patients have some side-effects from treatment such as bowel, urogenital or stoma dysfunction. Still most colorectal cancer survivors consider themselves to have a good health related quality of life.*

---

# Pankreascancer

ROLAND ANDERSSON OCH DANIEL ANSARI

---

Pankreascancer är en aggressiv tumörsjukdom med en desolat prognos. Fortfarande saknas de stora genombrotten. Pankreascancer ger symtom sent i tumörutvecklingsfasen, vilket gör att en majoritet av patienterna har avancerad sjukdom vid diagnostillfället. Tidig diagnostik är därför ett viktigt forskningsområde där fokus ligger på biomarkörer som kan komplettera CA 19-9, som har sina begränsningar. Exempel på nya typer av blodmarkörer för pankreascancer är cirkulerande tumörceller, cellfritt DNA (cfDNA), exosomer, mikroRNA och proteiner. Trots lovande resultat för de nya metoderna så är sensitiviteten för tidig pankreascancer (stadium I-II) fortsatt låg och det är därför oklart om testerna kan reducera mortaliteten vid pankreascancer om de skulle användas i screeningsyfte bland riskgrupper. Utöver detta behövs ökad kunskap om underliggande tumörbiologi och identifiering av biomarkörer som kan användas för prognostisering, monitorering samt prediktion av behandlingsrespons. Sådan tumörbiologisk information skulle kunna användas för att skraddarsy behandlingen för den enskilde patienten (så kallad precisionsonkologi), något som idag saknas vid pankreascancer. För att uppnå långtidsöverlevnad vid pankreascancer anses det viktigt att kunna aktivera kroppens eget immunförsvar för att bekämpa cancer. Olika former av immunterapi är därför i ropet, från immunkontrollpunktshämmare (checkpointhämmare), till cancervacciner och T-cellsterapi. Forskningshorisonten vid pankreascancer är vidsträckt och ständigt expanderande, men det återstår att se om lovande forskningsrön kan överföras till klinisk nytta för patienterna.

## Introduktion

Duktalt adenokarcinom är den mest frekventa formen av pankreascancer och utgör mer än 90 procent av alla pankreasmaligniteter. Pankreascancer är oftast lokaliserad till caput pancreatis, men kan också uppstå i corpus och cauda pancreatis (figur 1). Överlevanden vid pankreascancer är fortfarande mycket dålig och överstiger sällan 5 procent trots förbättringar avseende kirurgi och inte minst kemoterapi (1). I västvärlden har det för den totala gruppen patienter med pankreascancer inte skett något nämnvärt genombrott. Man bedömer att pankreascancer kommer

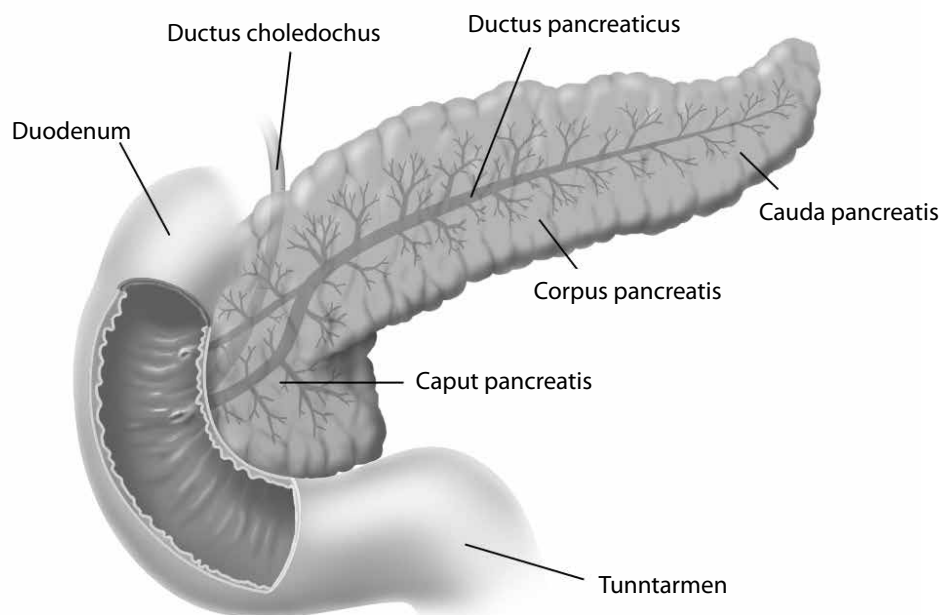
att utgöra andra orsak till död i cancer under perioden 2020–2030 (2). Orsakerna till den dystra trenden är flera. Diagnostiken sker ofta sent på grund av vaga symtom vid den tidpunkt då patienten redan har icke-operabel, ofta metastatisk sjukdom och introduktion av nya behandlingskoncept, framför allt nya kemoterapiregimer, på det hela taget har gett ganska marginella överlevnadsvinster och ingen behandling egentligen kan kallas riktad, det vill säga precisionsonkologi (3, 4).

Incidens och dödlighet i pankreascancer, där snittålder vid diagnos är 69–70 år, förväntas öka framöver och detta till följd av kombinationen en åldrande befolkning och brist på genombrott i såväl tidig diagnostik som riktad och effektiv behandling (5). Svenska hälsoekonomiska data talar för en exponentiell ökning i kostnad för att hantera pankreascancer och detta inbegriper såväl vårdrelaterade utgifter som indirekta kostnader, som är merparten och framför allt beroende av så kallat produktionsbortfall, alltså att patienter dör i förtid. Vid en beräkning 2009 låg de hälsoekonomiska kostnaderna i Sverige (då med en population på 9,1 miljoner) i nivån 86–93

### SKRIBENTERNA

**Roland Andersson**, professor i kirurgi, överläkare  
Kirurgiska kliniken, Skånes universitetssjukhus,  
Lund, Sverige

**Daniel Ansari**, docent, specialistläkare i kirurgi  
Kirurgiska kliniken, Skånes universitetssjukhus,  
Lund, Sverige



National Cancer Institute

Figur 1. Pankreas.

miljoner euro per år (6), medan samma kostnad för 2018 har kalkylerats till 125 miljoner euro (population 10 miljoner) och prognosen för 2030 ligger på 210–225 miljoner euro (7).

### Pankreascancerutveckling

Flertalet patienter med pankreascancer diagnosticeras i sent avancerat stadium med lokalt avancerad eller ofta metastatisk sjukdom med korrelerande desolat prognos. De 10–15 procent av patienter som kan bli föremål för radikalt syftande kirurgisk resektion och cellgiftsbehandling har dock en bättre överlevnad än de som inte genomgår kirurgi (8). Den maligna transformationen till ett invasivt adenokarcinom är en gradvis och oftast långsam process som involverar en del initiala drivande mutationer, där KRAS-mutationer förekommer i upp till 90–95 procent (9) följt av CDKN2A, TP53 och SMAD4. I flertalet fall kan det ta tio år eller mer från den initiala mutationen tills den invasiva canceren är etablerad och ger symptom, och ytterligare några år innan de dödande metastaserna uppkommer (10). Detta skulle teoretiskt kunna ge ett diagnostiskt och tera-

peutiskt ”fönster” om man väl kunde identifiera pankreascancer i detta asymtomatiska stadium, exempelvis med hjälp av olika biomarkörer (11). Avsaknad av möjligheter till tidig diagnostik och vaga symtom gör att pankreascancer tyvärr upptäcks i sent stadium med lokalt avancerad eller metastatisk sjukdom (12). Pankreascancer med enbart lokaliserad sjukdom som tillåter kirurgisk resektion (10–15 procent av alla) uppvisar tillsammans med adjuvant kemoterapi en 5-årsöverlevnad upp till 44 procent (13). Skulle man kunna förskjuta flera till denna grupp genom exempelvis tidig diagnostik, primärt i riskgrupper som hereditär och familjär pankreascancer (5–10 procent av alla, vissa med över hundra gånger ökad risk), nydebuterad diabetes mellitus typ 2 över 50 års ålder (1 procent har en associerad pankreascancer), framför allt 1–3 år efter diabetesdiagnos, och tidiga symtom som skulle tala för pankreascancer (14).

### Vad har då blivit bättre vid behandling av pankreascancer?

#### *Kirurgi*

Pankreaskirurgi har erkänt varit associerad

---

med en betydande såväl morbiditet som mortalitet. Centralisering av pankreaskirurgi och därmed stora volymer såväl för institution som för den individuella kirurgen har medfört en uttalad förbättring av resultaten inkluderande ökad genomförbarhet av planerad kirurgi, ökat antal patologiskt radikala (R0) resektioner och ökad överlevnad. Man har därmed också kunnat utföra mer komplicerad kirurgi, hantera komplikationer och fått förbättrade möjligheter till forskning och utveckling (15–17). Centralisering till högvolymenheter har förkortat operationstid, blödning, transfusionsbehov, reoperationer, sjukhusvårdtid, kostnader och postoperativ mortalitet (18, 19). Introduktionen av *enhanced recovery*-program har ytterligare förbättrat utfallet utan att påverka patienternas livskvalitet (20). Fortfarande är emellertid komplikationer frekventa och inte minst utvecklingen av så kallade pankreasfistlar efter operation. Denna typ av komplikation i sina svårare grader finns fortfarande i runt 10 procent och ökar såväl vårdtid som kostnader cirka 1–5 gånger (21).

Minimalinvasiv pankreaskirurgi används i ökande omfattning och delas in i laparoskopiska och robotassisterade tekniker. Randomiserade studier tyder på att minimalinvasiv pankreaskirurgi är associerad med kortare vårdtid och minskad intraoperativ blodförlust, men med längre operationstid jämfört med öppen kirurgi (22–24). Morbiditet och 90-dagarsmortalitet är jämförbara vid båda teknikerna. Vilken effekt operationstekniken har på långtidsöverlevnad och recidivrisk är fortfarande oklart.

#### *Systemisk kemoterapi*

Adjuvant kemoterapi efter resektion för pankreascancer är etablerad med förbättrade överlevnadsresultat. Gällande regimer använder framför allt FOLFIRINOX (25) eller kombinationen gemcitabine och nab-paclitaxel (26). Båda dessa behandlingskombinationer har också varit de hittills mest använda och med bäst resultat i den palliativa situationen, men nya alternativ rapporteras tämligen frekvent.

#### *Neoadjuvant terapi*

Neoadjuvant kemo(radio)terapi vid tveksamt resekel pankreascancer, liksom vid vissa fall av lokalt avancerad sjukdom, har visat sig ge fördelar i de fall där man kunnat göra

en uppföljande radikal kirurgi ganska frekvent genom att tumören minskat, och dessutom har mikrometastatisk sjukdom behandlats (27).

Utfallet av neoadjuvant behandling vid resekel pankreascancer är föremål för studier och pågående utvärderingar där man i Europa enbart behandlar inom ramen för några studier, medan man exempelvis i USA är betydligt mera generös med neoadjuvant behandling även vid direkt kirurgisk resekel sjukdom. I denna grupp finns det såväl för som nackdelar med neoadjuvant behandling. Bland fördelarna är att alla patienter erhåller kemoterapi. Andra fördelar är att incidensen för radikala resektioner ökar i de fall man går vidare med resektion och att det är mindre antal lymfkörtelmetastaser. Hos patienter med progress under kemoterapi kan man dessutom undvika stor kirurgi som inte gagnar patienten. Som nackdelar kan ses att en del patienter faktiskt progredierar under pågående cellgiftsbehandling, att det finns biverkningar såväl till diagnostik som till behandlingen i sig och att det exempelvis inte finns någon tumörbiologisk kunskap eller rational för stratifiering av patienterna. Det återstår alltså att se om neoadjuvant behandling kommer att ha sin plats i patienter med direkt resekel sjukdom.

#### **Framtiden**

Någon stratifiering (precisionsonkologi) av behandlingsval vid pankreascancer finns i princip inte. Det förefaller klart att ökad kunskap om underliggande tumörbiologi och tillgängliga blod- och vävnadsbiomarkörer skulle vara behjälpliga. Biomarkörer skulle kunna bidra till tidigare detektion, differentialdiagnostiskt beslutsstöd, prognostisk information, riskstratifiering och prediktion av svar på behandling samt möjlighet att följa patienter under och efter behandling. Systemiska nivåer av tumörmarkören CA 19–9 har i över fyrtio år varit gyllene standard, men denna markör har sina begränsningar och kommer rimligen att ersättas av nya markörpaneler. En rad alternativa blodtester har beforskats, exempelvis cirkulerande tumörceller, cellfritt DNA (cfDNA), exosomer, mikroRNA och proteiner. Nytt är också så kallade multi-cancer early detection (MCED) -tester som kan detektera många olika tumörtillstånd med ett enda blodprov. Mest välstuderat är ”Galleri”-testet som analyserar metyleringsmönster på cfDNA (28, 29) samt ”CancerSEEK” som kombinerar mutationsanalys av cfDNA med mätning av

cirkulerande proteinmarkörer (30). Även om lovande resultat har setts, är sensitiviteten för tidig pankreascancer (stadium I-II) fortsatt låg och ytterligare utvecklings- och valideringsarbeten krävs.

Det finns en begynnande kunskap om det genomiska landskapet i vävnad och undergrupper av pankreascancer som kanske kan leda till en mera skraddarsydd behandling (31, 32). Nyligen har olaparib, en PARP-hämmare, godkänts för behandling av metastaserad pankreascancer med underliggande BRCA mutation, vilket förekommer hos mellan 4 och 7 procent av alla patienter (33). Pembrolizumab, en PD-1 hämmare, kan användas för avancerande solida tumörer som uppvisar hög mikrosatellitinstabilitet (MSI-H) eller defekt mismatch repair (dMMR) (1 till 2 % av alla pankreascancer) (34). Larotrectinib och entrectinib är avsedda för solida tumörer som uttrycker NTRK-genfusion (ca 1 % av alla pankreascancer) (35, 36).

En möjlig väg framåt är att hämma onkogent KRAS vid pankreascancer eftersom KRAS är den vanligaste drivande mutationen vid pankreascancer. KRAS har länge klassats som "undruggable" på grund av slät ytstruktur med avsaknad av klassiska bindningsställen och exceptionellt hög affinitet för GTP/GDP. På senare år har man dock kunnat utveckla KRAS G12C-hämmare, såsom sotorasib och adagrasib, som gett lovande resultat i kliniska prövningar vid pankreascancer med god anticanceraktivitet och acceptabel säkerhetsprofil (37, 38). Vid pankreascancer är emellertid KRAS G12C-mutationen sällsynt (< 5 %), medan mutationerna G12D (41 %), G12V (34 %) och G12R (16 %) är mer frekventa (39). Det återstår således att se om det går att utveckla hämmare mot just dessa KRAS-subtyper för att kunna erbjuda riktad behandling.

Andra potentiella lösningar skulle kunna inkludera immunterapi med cancertvacciner (ex. personliga mRNA-vacciner) (40) och T-cellsterapi (ex. CAR-T-behandling) (41), men där är forskningen fortfarande i sin linda.

**Roland Andersson**

**roland.andersson@med.lu.se**

*Inga bindningar*

**Daniel Ansari**

**daniel.ansari@med.lu.se**

*Inga bindningar*

## Referenser

1. Bengtsson A, Andersson R, Ansari D. The actual 5-year survivors of pancreatic ductal adenocarcinoma based on real-world data. *Sci Rep* 2020;10:16425.
2. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014;74:2913–21.
3. Ansari D, Gustafsson A, Andersson R. Update on the management of pancreatic cancer: surgery is not enough. *World J Gastroenterol* 2015;21:3157–65.
4. Kommalapati A, Tella SH, Goyal G, et al. Contemporary Management of Localized Resectable Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)* 2018 ;10:24.
5. GLOBOCAN 2020; <https://gco.iarc.fr>.
6. Tingstedt B, Andersson E, Flink A, et al. Pancreatic cancer, healthcare cost, and loss of productivity: a register-based approach. *World J Surg* 2011;35:2298–305.
7. Draus T, Ansari D, Wikstrom F, et al. Projected economic burden of pancreatic cancer in Sweden in 2030. *Acta Oncol* 2021;60:866–71.
8. Pappalardo A, Giunta EF, Tirino G, et al. Adjuvant Treatment in Pancreatic Cancer: Shaping the Future of the Curative Setting. *Front Oncol* 2021;11:695627.
9. Waters AM, Der CJ. *Cold Springs Harb Perspect Med* 2018; 8:a031435.
10. Yachida S, Jones S, Bozic I, et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature* 2010;467:1114–7.
11. Herreros-Villanueva M, Gironella M, Castells A, et al. Molecular markers in pancreatic cancer diagnosis. *Clin Chim Acta* 2013;418:22–9.
12. MB Amin, SB Edge, FL Greene, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017.
13. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. *Cancer statistics, 2023*. *CA Cancer J Clin* 2023;73:17–48 .
14. Andersson R, Haglund C, Seppänen H, Ansari D. Pancreatic cancer – the past, the present and the future. *Scand J Gastroenterol* 2022;57:1169–77.
15. Ahola R, Siiki A, Vasama K, et al. Effect of centralization on long-term survival after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Br J Surg* 2017;104:1532–8.
16. Delitto D, Black BS, Cunningham HB, et al. Standardization of surgical care in a high-volume center improves survival in resected pancreatic head cancer. *Am J Surg* 2016;212:195–201.
17. Seppänen H, Juuti A, Mustonen H, et al. The Results of Pancreatic Resections and Long-Term Survival for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Single-Institution Experience. *Scand J Surg* 2017;106:54–61.
18. Ansari D, Williamsson C, Tingstedt B, et al. Pancreaticoduodenectomy—the transition from a low- to a high-volume center. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:481–4.
19. Yoshioka R, Yasunaga H, Hasegawa K, et al. Impact of hospital volume on hospital mortality, length of stay and total costs after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2014;101:523–9.
20. Williamsson C, Karlsson N, Stureson C, et al. Impact of a fast-track surgery programme for pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2015;102:1133–41.
21. Williamsson C, Ansari D, Andersson R, et al. Postoperative pancreatic fistula-impact on outcome, hospital cost and effects of centralization. *HPB (Oxford)* 2017;19:436–42.
22. Pfister M, Probst P, Müller PC, et al. Minimally invasive versus open pancreatic surgery: meta-analysis of randomized clinical trials. *BJS Open* 2023;7:zrad007.
23. Uijterwijk BA, Wei K, Kasai M, et al. Minimally invasive versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: Individual patient data meta-analysis of randomized trials. *Eur J Surg Oncol* 2023;49:1351–61.
24. Kamarajah SK, Gujjuri R, Bundred JR, et al. Long-term survival after minimally invasive resection versus open pancreaticoduodenectomy for periampullary cancers: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *HPB (Oxford)* 2021;23:197–205.
25. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2018 ;379:2395–406.
26. Tempero MA, Pelzer U, O'Reilly EM, et al. Adjuvant nab-Paclitaxel + Gemcitabine in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Results From a Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2023;41:2007–19.

- 
27. Gemenetzis G, Groot VP, Blair AB, et al. Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer After Neoadjuvant Therapy and Surgical Resection. *Ann Surg* 2019;270:340–7.
  28. Klein EA, Richards D, Cohn A, et al. Clinical validation of a targeted methylation-based multi-cancer early detection test using an independent validation set. *Ann Oncol* 2021;32:1167–77.
  29. Nicholson BD, Oke J, Virdee PS, et al. Multi-cancer early detection test in symptomatic patients referred for cancer investigation in England and Wales (SYMPPLIFY): a large-scale, observational cohort study. *Lancet Oncol* 2023;24:733–43.
  30. Cohen JD, Li L, Wang Y, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science* 2018;359:926–30.
  31. Dreyer SB, Chang DK, Bailey P, et al. Pancreatic Cancer Genomes: Implications for Clinical Management and Therapeutic Development. *Clin Cancer Res* 2017;23:1638–46.
  32. Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature* 2016;531:47–52.
  33. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2019;381:317–27.
  34. Marcus L, Fashoyin-Aje LA, Donoghue M, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Tumor Mutational Burden-High Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 2021;27:4685–9.
  35. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018;378:731–9.
  36. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271–82.
  37. Strickler JH, Satake H, George TJ, et al. Sotorasib in KRAS p.G12C-Mutated Advanced Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2023;388:33–43.
  38. Bekaii-Saab TS, Yaeger R, Spira AI, et al. Adagrasib in Advanced Solid Tumors Harboring a KRASG12C Mutation. *J Clin Oncol* 2023;41:4097–106.
  39. Waters AM, Der CJ. KRAS: The Critical Driver and Therapeutic Target for Pancreatic Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018;8:a031435.
  40. Rojas LA, Sethna Z, Soares KC, et al. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer. *Nature*. 2023;618:144–50.
  41. Allen GM, Frankel NW, Reddy NR, et al. Synthetic cytokine circuits that drive T cells into immune-excluded tumors. *Science* 2022;378:eaba1624.

---

## Summary

### ***Pancreatic cancer – how can outcome be improved?***

*Pancreatic cancer is a disease with a dismal prognosis and lack of major breakthroughs. There is a need for improved and earlier diagnosis in risk groups, tools for surveillance and early rescue therapy in case of recurrences, as well as development of targeted therapy. More knowledge concerning underlying tumour biology and identification of reliable biomarkers in blood and cancer tissue may render novel tools for diagnosis, prognosis, prediction, and intervention, hopefully heralding a brighter future for this diagnosis.*



---

# Gastroenterologi i ett fyrtioårigt perspektiv: samtal med specialredaktörerna

LENA SJÖBERG

---

Med studier på 1980-talet i bagaget ville jag samtala med specialredaktörerna Clas-Göran af Björkesten och Camilla Böckelman för att få veta om allt har förändrats: är gastroenterologi 2023 både konservativt och operativt sett något helt annat än tidigare? Jag blev utexaminerad 1990 från svenska studielinjen och har efter det mest jobbat inom primärvården, den senaste tiden enbart på rådgivning, samt vid fakulteten som klinisk lärare i allmänmedicin.

Före samtalet försökte jag minnas hur det var att studera vid IV medicinska kliniken på Unionsgatan och vid Kirurgiska sjukhuset på 1980-talet. Det var lättare att minnas annat än gastroenterologi – kanske kursen var rätt kort. Jag har kvar mina gamla anteckningar och kompendier från studietiden och använde dem som stöd under samtalet. Specialredaktörerna har studerat senare än jag och den yngsta av dem var till och med min elev under sin tid vid fakulteten. Valet av specialiseringsområde var inte en självklarhet för Clas. För Camilla blev det mycket tidigt klart att hon skulle välja något kirurgiskt område och valet föll på gastrokirurgi efter att hon fått pröva på det under ett par somrar.

Apropå skillnaden mellan 1980-talet och 2020-talet inleder kollegerna med att konstatera att allt definitivt inte var bättre förr. Förutom att vetenskapen har gått framåt har vi nuförtiden också ett bättre samarbete mellan dem som undervisar på området. I vår diskussion gick vi därefter in på olika detaljer inom området.

## Magsäcken

Under 1980-talet upptäcktes *Helicobacter pylori* och man insåg dess betydelse för uppkomsten av magsår. I och med att man började utrota *H.pylori* minskade både prevalensen av magsår och förekomsten av komplikationer. Sjukhusvistelse till följd av blödningar i den övre mag-tarmkanalen har också klart minskat. Samtidigt sjönk incidensen för magsäckscancer.

Beträffande fundoplikation som åtgärd mot refluxsymtom har praxis gått i vågor: konser-

vativ behandling och kirurgisk behandling har turvis dominerat som primär åtgärd. Fortfarande diskuteras vilka patienter som har nytta av en operation.

## Tarmsjukdomar

En av de saker jag minns bäst från undervisningen i gastroenterologi på 1980-talet är att det var viktigt att känna till skillnaderna mellan ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Enligt nutida uppfattning omfattar Crohns sjukdom hela mag-tarmkanalen i två olika bemärkelser: från munhålan till anus samt genom hela tarmväggen, det vill säga transmuralt. Behandlingsmöjligheterna innefattar i dag biologiska mediciner, andra immunsuppressiva läkemedel och operation. De kirurgiska metoderna inbegriper numera endoskopisk dilatation av tarmen eller ännu hellre strikturplastik, där man utvidgar tarmsegmentet efter att ha öppnat strukturerna kirurgiskt. Den typ av tarmresektioner som gjordes tidigare vill man undvika i så hög grad som möjligt – och är man tvungen att utföra sådana, gör man dem så sparsamt som möjligt för att inte behöva förkorta tarmen.

Biologiska mediciner fanns inte på 1980-talet och därmed innefattade immunsuppression färre alternativ än i dag. Dessutom har immunsuppressiv behandling intensifierats och man medicinerar nu cirka 20-faldigt mer mot inflammatorisk tarmsjukdom än på 1990-talet. Fortfarande noteras en ökad cancerrisk vid ulcerös kolit och Crohns sjukdom, men risken hos majoriteten av patienterna är inte tillnärmelsevis så hög som man trodde förr.

---

Prevalensen av celiaki har ökat mycket under åren. Tidigare var det nödvändigt att ta en tunntarmsbiopsi för att kunna ställa diagnos, medan man numera ofta kan diagnostisera med hjälp av antikroppsbestämning. Dessutom finns det ett mångfalt större utbud av glutenfria produkter att ta till och gemene mans medvetenhet om celiakins betydelse har ökat.

### **Cancer i mag–tarmkanalen**

I cancertopidemiologin har det skett förändringar under de senaste decennierna: antalet nya fall av kolorektal cancer har ökat, medan magsäckscancerincidensen har minskat. Endoskopiska undersökningar utförs i högre grad än förr, både gastroskopi och koloskopi. Trenden går mot ett ökat antal koloskopier och ett minskat antal gastroskopier. Nationell screening av tjocktarmscancer har inletts och utvidgas för att omfatta alla 56–74-åringar från och med 2031.

Överlevnadssiffrorna för cancerpatienter är lyckligtvis mycket bättre nu än på 1980-talet, mycket tack vare tidigare och bättre diagnostik samt bättre behandling. Alla patienter diskuteras numera på multidisciplinära möten, och radiologernas och patologernas utlåtanden är strukturerade. Tack vare de strukturerade utlåtandena har man bättre kunnat klassificera patienterna, och därmed har prognosen i alla grupper blivit bättre. Man har flera linjer av cytostatikabehandling. Dessutom utförs metastaskirurgi aktivt, något som man, vad jag minns, talade om på 1980-talet enbart i samband med njurcancer. Det finns numera också något som kallas HIPEC, hypertermisk intraperitoneal kemo-terapi, för vissa cancerformer som spritts i bukhålan. Vid HIPEC-behandling avlägsnas synliga tumörer ur buken och efter det sköljs bukhålan med en varm lösning som innehåller cytostatika. Denna behandling kan innebära en klart bättre prognos för vissa patienter med tarmcancer.

### **Behandlingsrekommendationer och prioriteringar**

Prioriteringar har självklart att göra med pengar, ett samtalsämne som knappt existerade på 1980-talet inom medicinen. Hur ska vi använda de pengar som finns? Vi är dessutom bundna till de europeiska behandlingsrekommendationerna för många sjukdomar, då vi

inte kan utföra all slags forskning i Finland och vi behöver kunna erbjuda det som rekommenderas internationellt. Många av de europeiska behandlingsrekommendationerna är utformade för att ge bästa möjliga vård utan att beakta att de offentliga medlen är begränsade. Behandlingsrekommendationer i ordets nuvarande bemärkelse fanns inte tidigare utan kom till först i slutet av 1990-talet. Före det gällde det att ha böcker och anteckningar tillhanda då man jobbade – och naturligtvis att komma ihåg mycket utantill.

### **Levern och dess sjukdomar**

Levernsjukdomsspektret har kanske förändrats mest under de senaste decennierna. Andelen alkoholbetingade sjukdomar har sjunkit och de fetmabetingade har ökat. Dessutom kan man numera bota hepatit C, som på 1980-talet kallades ”non-A, non-B-hepatit”. Namn och termer har betydelse, och i samband med levern kan vi också nämna förkortningen PBC som förr betydde primär biliär cirros och numera avser primär biliär kolangit. Ordet cirros får lekmän att associera till storkonsumtion av alkohol och den nuvarande definitionen är mycket mindre stigmatiserande och därmed motiverad, trots tautologin med biliär och kolangit i samma namn för att kunna behålla den vedertagna engelskspråkiga förkortningen.

### **Funktionella besvär och levnadsvanor**

Ur allmänläkarens synvinkel är funktionella magbesvär väldigt viktiga. Var tionde finländare beräknas lida av dem och behandlingen har kontinuerligt förbättrats. En aspekt som har lett till att mångas symtom har lindrats är att vi numera inser betydelsen av så kallade FODMAP-kolhydrater. Förkortningen kommer från ”fermenterbara oligo-, di- och monosackarider och polyoler”. Genom att undvika födoämnen med FODMAP-kolhydrater lindras magbesvären hos en stor del av dem som inte har någon organisk orsak bakom symtomen. Här kommer vi åter in på betydelsen av ord och termer: i andra länder talar man om non-FODMAP- eller low-FODMAP-diet, medan det i Finland av någon anledning allmänt talas om FODMAP-diet. Ändå avses samma sak.

Den ökade prevalensen av fetma syns naturligtvis inom gastroenterologin. Fettlever nämndes redan tidigare och för att få ner förekomsten av fettlever behövs insatser på sam-

---

hällsnivå. Obesitaskirurgin ökar också hela tiden, vilket man kanske inte hade kunnat föreställa sig på 1990-talet. Vi ligger mycket efter andra länder (till exempel i Sverige utförs fem gånger fler obesitasoperationer) och behovet skulle sannolikt vara betydligt större än våra resurser medger.

### Kirurgi i dag

Specifikt kirurgiska nyheter inom gastroenterologin är till exempel robotkirurgin, som har förbättrat möjligheterna att åtgärda problem på trånga ställen (exempelvis bäckenet) samt att behandla stora bråck. Rektumkirurgin har utvecklats och man kan nuförtiden utföra selektiv ligatur av artärer. Laser används bland annat för behandling av fistlar. Förkortningen ERAS står för ”enhanced recovery after surgery” och innebär i praktiken att man strävar efter att aktivera patienterna så fort som möjligt, bland annat genom att minska användningen av opiater, tidigt avlägsna olika slag av slangar och stödja patienterna i att klara av att röra sig utan assistans. Om detta lyckas, kan patienterna ofta skrivas ut den andra eller senast den tredje postoperativa dagen efter en tjocktarmsoperation.

### Den medicinska undervisningen

Kandidatundervisningen inbegriper fortfarande ronder på sjukhusavdelning, men i dag är en del av undervisningen utlokaliserad till mindre sjukhus runtom i landet. Eftersom allt fler patienter på våra universitetssjukhus numera har sällsynta sjukdomar, är undervisning på mindre sjukhus ändamålsenlig med tanke på att de nytexaminerade läkarna ska kunna jobba inom primärvården. De patienter som är intagna på sjukhus representerar en allt mindre del av det konservativt behandlade sjukdomsspektret, speciellt ur allmänläkarsynvinkel. Detta sätter press på att omorganisera undervisningen till poliklinisk undervisning, vilket är svårt att genomföra på grund av gruppstorlekarna och utrymmesbrist.

Undervisningen i gastroenterologi vid Helsingfors universitet är inte längre uppdelad i kirurgi och inre medicin, utan integrerad, men integrerad undervisning sker egentligen enbart i form av ett leverseminarium, där också patologer medverkar. Specialredaktörerna har båda fått positiv respons av de studerande. Byråkratin inom undervisningen är dock tidvis tung, tycker de, när man knappt

hunnit anpassa sig till en reform innan nästa reform kommer.

Mag-tarmkanalens betydelse är central för oss och avspeglas också i en del stående uttryck: man *har mage* att göra något, man *har is i magen*, en armé marscherar *på sin mage* (ett uttryck som tillskrivs Napoleon) et cetera. Även om statistiken säger att mag- och tarmbesvär som besöksorsak i primärvården har minskat i frekvens från 1960-talet till vår tid (1), hör de fortfarande till de vanliga orsakerna.

### Lena Sjöberg

MD, AFAMEE

Klinisk lärare i allmänmedicin och primärvård  
Avdelningen för allmänmedicin och primärvård, Clinicum, Helsingfors universitet

### Referenser

1. Mäntyselkä P, Ryyänen O-P: Väestölähtöisyys, yleiset ja harvinaiset taudit. I boken Yleislääketieteen perusteet (huvudredaktör Marjukka Mäkelä), Kustannus Oy Duodecim 2020.

## Emeritusprofessor Caj Haglund Stark teknisk utveckling har revolutionerat kirurgin



Caj Haglund

Öppenhet för utmaningar har alltid kännetecknat Caj Haglund. Som endokrinkirurg var han först i världen med en vetenskaplig artikel om operationsteknik utan knutar och tråd och som administratör hade han som mest ansvar för mjukdelskirurgin på fem Hucs-sjukhus med över 150 läkare och mer än 600 sjukskötare. Lägg till ett stort intresse för forskning, främst kring nya cancermarkörer för att bättre förstå olika sjukdomsprognoser och behandlingsbehov.

– Ödet har gett mig olika roller.

Roller där det ibland har blåst rätt hårt, men så har han också suttit på tunga poster.

– Men aldrig hade jag tänkt bli heltidsbyråkrat och inte var det utan sorgearbete jag avstod från den dagliga kirurgin.

Caj Haglund är utbildad i traditionell gastrokirurgi med tekniker, som just inte hade förändrats på flera årtionden. På 1990-talet kom laparoskopin på allvar, konstaterar han.

– Robottekniken, som jag kom i kontakt med kring 2010 innebar en ny revolution. Vi som blev gastrospecialister i slutet av 1980-talet och tog till oss nya tekniker kom att bli ett slags föregångare.

Avstamp gjorde han på Kirurgiska sjukhuset i Helsingfors, där han disputerade med en avhandling om tumörmarkörer för cancer i bukspottskörteln år 1987. Där verkade han också som lärare och slutligen som biträdande överläkare med avdelningsansvar. Men

när det småningom blev uppenbart att vanlig mag- och tarmkirurgi skulle upphöra på det då länge nedläggningshotade sjukhuset, och han år 1995 överraskande erbjöds en specialistläkartjänst på Mejlans sjukhus, var det omöjligt att inte tacka ja, trots att en del kolleger tyckte det var osolidariskt.

Inte för att han verkar ha varit särskilt karriärsugen.

– Jag fick välja mellan en specialistläkartjänst som var ”pensionstjänst” och

---

en femårig biträdande överläkartjänst som var ett pinnhål högre. Jag valde den ordinarie tjänsten för att säkert ha jobb i framtiden.

På Mejlans fick han ansvar för sjukhusets endokrina kirurgi, alltså för sjukdomar i sköldkörtel, bisköldkörtel, binjurar och för vissa endokrina tumörer. Överläkare för Hucs klinik för gastroenterologisk kirurgi blev han i samband med en organisationsreform år 2000. Från specialistläkare i ledet blev han då klinikchef. Under de följande åren skedde sedan stora administrativa förändringar och sjukhussammanslagningar. Helsingfors stads sjukhus blev en del av Hucs, liksom senare också Jorvs och Pejas sjukhus. Haglunds administrativa ansvar växte och till slut var han ansvarig överläkare för Hucs hela mjukdelskirurgi, alltså för mag-, tarm-, hjärt- och kärlkirurgi och för urologi och transplantationskirurgi med verksamhet på fem sjukhus. Den positionen kvarstod han på till sin övergång från Hucs till universitetet.

Men även när det administrativa ansvaret växte höll han kvar kontakten till den kliniska vardagen och skötte bland annat vissa sarkom och endokrina tumörer i buken. Under jurer en gång i månaden opererade han gastroenterologiska patienter och en gång i veckan hade han dessutom privat mottagning.

Att han i tiden hade valt gastroenterologi, Kirurgiska sjukhusets svenskspråkiga specialiseringslinje, som på professor Teddy Scheinins tid var mycket mångsidig, visade sig lyckat.

– Som elev där fick man bland annat också pröva på kärlkirurgi, urologi och ortopedi. Det gjorde Kirran till en bra språngbräda. Olika specialiteter och tekniker går in i varandra. Det har man nytta av när man opererar, och som administratör var det sedan kanske lite lättare att försöka vara objektiv. Under specialiseringen opererade jag allt inom bukhålan, från mellangärde till ändtarm.

## Stark utveckling

Caj Haglund har upplevt en revolutionerande teknisk utveckling. När sutureningsapparaterna kom var han med om

att ordna de första kurserna för användare mot slutet av 1980-talet.

– De var inte särskilt tekniskt avancerade, men blev snabbt bättre och gjordes först i kirurgiskt stål och med utbytbara patroner. Småningom blev de engångsartiklar i plast. För titthålskirurgin blev de avgörande.

Sutureringsapparat började användas i öppen kirurgi. Det sparade tid när man till exempel sydde ihop tarmar. Men när titthålskirurgin slog igenom var det svårt att sy inne i buken. Nästa steg var då apparatur som kunde stickas in genom en 10 mms port, så att sömmarna kunde göras där innanför.

Senare kom bland annat apparatur med ultraljudsteknik som både kan klippa och svetsa.

– Saxens ena skänkel vibrerar med ultraljudets hastighet, snabbare än ögat uppfattar. Det får äggviteämnen att koagulera. Då tillsluts blodkärl så att man kan fortsätta klippa, utan att behöva göra stygn med knutar, och ju mer apparaterna utvecklades, desto större blodkärl kunde man dela. Det innebar färre blödningar, snabbare operationer och mindre komplikationer.

Ultraljudssaxarna var en nyhet vid den tidpunkt då Caj Haglund övergick till endokrin kirurgi och han var bland de första som deltog i kurser, där de testades på djurvävnad.

– Lite trist var det att inte själv få användning för tekniken, tyckte jag, för vid den tiden arbetade jag inte längre med mag- och tarmkirurgi på dagtid. Då kom jag på att saxarna kanske kunde användas i sköldkörtelkirurgi. Där är man tvungen att lägga otroligt många knutar och otaliga små blodkärl kan börja blöda. Efterblödningar var en vanlig komplikation.

Det var så det kom sig att Caj Haglund år 1998 blev först i världen att publicera en artikel om sköldkörtelkirurgi utan knutar och tråd. Ultraljudssaxarna som användes var klumpiga och otympliga på den tiden.

I dag är saxarna små och tekniken rutin i sköldkörtelkirurgi.

När man sedan år 1995 på Mejlans började ta bort binjurar laparoskopiskt var ultraljudssaxarna essentiella. Tumörer på binjurar är en orsak till blodtrycks-

sjukdom, som i så fall botas genom att avlägsna den hormonproducerande tumören. I praktiken är det komplicerat att enbart operera bort tumören. Därför avlägsnas hela binjuren, för patienten klarar sig med en.

Också det blev snabbt rutin. En kollega på Mejlans sjukhus gjorde de första laparoskopiska binjuroperationerna för sin avhandling, varefter Haglund fortsatte.

– Vi hade antagligen Nordens största erfarenhet av att operera bort binjurar laparoskopiskt när jag lämnade kirurgin för andra uppgifter.

## Allt större bredd

De första laparoskopien var enkla, optiska instrument. Dagens kamerateknik öppnar helt nya möjligheter.

– En ny era inleddes när man kunde börja överföra bilder till en monitor, så att en assistent kunde manövrera kameran medan operatören fick koncentrera sig på operationsinstrumenten.

Bland de otaliga tekniska innovationer som gjort det möjligt att göra allt kinkigare ingrepp via allt mindre hål pekar Caj Haglund på laparoskopiportarnas betydelse.

– Vid bukingrepp krävs ett visst tryck i bukhålan, så att tarmarna trycks ner och bukhinnorna höjs tillräckligt för att ge utrymme att operera utan att något skadas. Gasen som används släpps in genom laparoskopiportar, som sluter tätt kring instrumenten, så att luft inte läcker ut under arbetet och när ett instrument avlägsnas stängs ventilen.

De första trevande stegen mot titthåls-teknik togs under sent 1980-tal, men den genomgripande förändringen skedde på 1990-talet. I Helsingfors avlägsnades de första gallorna laparoskopiskt i offentlig vård i början av år 1991. På den privata sidan hade den första operationen utförts några månader tidigare.

– Vi åkte runt och lärde ut tekniken på olika håll i landet, själv gjorde jag de första laparoskopiska galloperationerna på fem olika sjukhus.

Steg för steg togs nya tekniker och apparater i bruk på bred front. Olika bräck, ljumskbräck och senare också operationsbräck, började också opereras

så här. Refluxkirurgin upplevde en renässans innan nyare mediciner fanns att tillgå. Laparoskopisk tarmkirurgi kom småningom med i bilden, med början på Maria sjukhus. I tjocktarmskirurgi är den sedan länge rutin.

Vid tarmoperationer görs ett litet blindtarmsliknande snitt, där man i stället för att öppna buken tar ut den del av tarmen som ska avlägsnas. Det försnabbar återhämtningen och minskar komplikationerna.

– Och vid ändtarmskirurgi där det är svårt att med händerna gå in via magen har man stor nytta av att delvis jobba laparoskopiskt. Det är trångt i bäckenet och sikten är skymd. Blindtarmsoperationer är för övrigt bland de vanligaste för unga kirurger att öva titthålsteknik på.

## Tekniska framsteg

Tekniska innovationer har alltså bidragit till att förändra kirurgin i grunden. Till exempel för gallor är öppna operationer ovanliga i dag, säger Haglund.

– Och medan man i början betraktade en akut gallblåseinflammation som kontraindikation för laparoskopi – det ansågs då för farligt – så är det nu rutin att också operera sådana fall laparoskopiskt. Senare har man märkt, att om man opererar vid rätt tidpunkt är det nästan enklare att ta bort en lite inflammerad galla, för den lossnar lättare.



Caj Haglund

Så medan man tidigare försökte lugna ner inflammationer med antibiotika och tog bort gallblåsor några månader senare, opererar man nu helst inom några dagar, under det tidsfönster som visat sig gynnsamt för operation. Det minskar komplikationsrisken.

## Utmaningar och fördelar

Att övergå till nya tekniker har inneburit utmaningar, men gett enorma fördelar. Laparoskopiska ingrepp kräver till exempel förmåga att arbeta tvådimensionellt, konstaterar Haglund. Men kameror och tekniker som visar operationsområdet i monitor har utvecklats snabbt. Du får en skarp, förstörd bild, också av ställen dit blicken normalt inte når, men du måste föreställa dig hur du för instrumenten i djupled, så att inget skadas när du klipper och syr.

Tredimensionella bilder blev möjliga i och med operationsrobotarna. När Hucs skulle skaffa den första kring år 2010 var Haglund i chefsposition och prislappen ca 1,5 miljoner euro.

Första gången han såg en robot i användning var på en urologkongress i Bryssel, dit en tremannadelegation från Hucs hade åkt på studiebesök.

– Med en robot får kirurgen en tredimensionell bild av operationsområdet och sitter vid en konsol vid patienten. Titthål och instrument förs in ungefär

som vanligt, men kirurgen styr roboten med speciella handtag och pedaler, som omvandlar stora rörelser till pyttesmå, så att det går att suturera minimala kärl, men också att vrida instrument mer än en människohand förmår och komma åt ställen som inte nås med vanlig titthålsteknik. Vid hjärtkirurgi är en av fördelarna att datorn kan kompensera för hjärtats rörelser, så att det ser ut som om operationsområdet var stilla trots att kirurgen syr i ett pulserande hjärta.

Ändå frågade sig många länge om det var värt att lära sig nya tekniker och satsa på dyr, avancerad utrustning. I början blev operationstiderna längre också. Nu har de jämnat ut sig och ny teknik ger odiskutabla fördelar: mindre smärta, kortare sjukskrivningar, färre komplikationer. Med dagens dyra operationssalstimmar och växande personalbrist ställs dessutom många tidigare kalkyler på huvudet.

Vid ett antal allvarliga, akuta tillstånd måste man visserligen fortfarande operera traditionellt.

Men landvinningarna är många. Också endoskopiska ingrepp via naturliga kroppsöppningar och endovaskulära ingrepp via blodkärl har utvecklats otroligt mycket.

– Vid en begynnande cancer kommer man till exempel in i magsäcken den naturliga vägen och kan skära bort en tumör med omgivande slemhinna. Man kan via magsäck och tarm gå in i gallgångar och i bukspottskörteln, får tydligare bilder och kan ta prover. Och till exempel i kardiologin kan man bättre sköta rytmstörningar, sätta in hjärtklaffar via katetrar i lumsken och ge patienter som tidigare var inoperabla ny livskvalitet och förlängt liv.

Haglund pekar också på den stora förändring som skett i synen på akuta operationer.

– Längre betraktades de som ett nödvändigt ont. När jag kom till Mejls sjukhus år 1995 fanns det fortfarande ingen operationssal för akutfall. Man fick vänta på nästa lediga bord om det inte rörde sig om något riktigt livshotande.

Nu är akut kirurgi mer accepterad. Sjukhuset har flera operationssalar reserverade bara för den dygnet runt, och medan äldre läkare tidigare betraktade jourkirurgin som rena saltgruvekommanderingar, så arbetar flera senior-kirurger idag enbart inom akut kirurgi.

– Det beror på ett förändrat synsätt. Man har märkt att utgången är mycket bättre om man genast tar sig an brådskande fall.

Allt fler personer får alltså allt effektivare vård. De stora vinnarna syns ändå sällan i samhällsdebatten.

– Därför är läkare ganska försvarslösa mot politiker som rasar över stigande sjukvårdskostnader.

Men hur sätter man prislappar på återställd funktionsförmåga och konsekvenser till exempel i åldringsvården? På minskat lidande och längre överlevnad, frågar han.

– Inte slösas det med pengar i den specialiserade vården. Alla våra patienter behöver vård. Samhället inser inte hur mycket vården har utvecklats.

Allt detta möjliggjort stora inbesparingar glöms bort. Antalet bäddplatser i specialistvården har minskat kraftigt och vårdtiderna förkortats dramatiskt.

## Svenskan viktig

Caj Haglund har också en lång, förtjänstfull akademisk karriär.

I mars 2012 blev han svenskspråkig professor i kirurgi vid Helsingfors universitet efter Krister Höckerstedt och innehade professuren i åtta år. Efter bara knappt ett och ett halvt år kallades han till prodekanus vid fakulteten.

– Så jag fick uppleva universitetsbyråkratin inifrån också, säger han lite roat. Det var nog berikande att lära känna kolleger från helt andra områden, men ganska traumatiska tider med stora nedskärningar och uppsägningar. Hur universitetet skulle klara ekonomin var ett centralt problem.

Själv hade han främst ansvar för samhällsrelationer, fundraising och alumnverksamhet och kände framför allt stort ansvar för den svenska läkarutbildningen.

En hjärtefråga har alltid varit svenskan i undervisning och vård. Nyligen har två stiftelser, Minervastiftelsen, som han är ordförande för, och Liv och Hälsa under Tom Böhlings ordförandeskap donerat pengar för en ny lärartjänst med uppgift att intressera svenska läkarstudenter för forskning.

– Målet är att värva studerande till forskningsgrupper med svenska handledare. Det är inte lätt, för de är så få. Därför gäller det att bygga upp verk-

samheten från grunden. I dag har vi tio svenska professorer på den svenska studielinjen, men bara tre har svenska som modersmål.

## Bättre prognoser

I sin forskning har Caj Haglund koncentrerat sig på cancermarkörer. Han har hållit fast vid gastroenterologin, som han började med och hans grupp har fortfarande ett laboratorium på patologen.

– Men när de endokrina tumörerna kom med i bilden startade vi forskningsprojekt även kring dem och också de fortsätter.

Han förklarar att hans inriktning blev ett slags tvåhövdad örn, både forskningsmässigt och kliniskt, med målet att hitta nya cancermarkörer både i blodomlopp och vävnader, framför allt för att kunna påverka diagnostiken.

– Det vi främst arbetar med är att försöka hitta nya prognostiska markörer för att bättre förutse hur det går för olika patienter och vilken behandling som är optimal för var och en.

Man börjar förstå att det finns stora individuella skillnader mellan olika tumörer inom samma organ. Också när de verkar likartade kan de skilja sig i fråga om tillkomstsätt. Förståelse för hur de uppstått kan påverka behandlingsmöjligheterna.

I forskningslaboratoriet arbetar nu över tjugo forskare och trots att Haglund börjat varva ner och inte längre bär huvudansvaret, så handleder han några doktorander. Det nyaste inom prognostik, konstaterar han, är testning av olika läkemedel på små, så kallade organoider, som odlas från provbitar av tumörer. Sådant gör hans grupp inte själv. Däremot testar man med olika markörer för olika uttryck med färgning och kan den vägen definiera vad tumören antagligen reagerar på. Vid bröstcancer är detta praxis, vid de flesta andra tumörer har man ännu inte kommit lika långt, men dit är man på väg och vi försöker dra vårt strå till stacken, säger Haglund.

Gruppen forskar i markörer för pankreas-cancer, magcancer och tjocktarmscancer, som man nu har de största materialen på. Men man har också patientserier för sköldkörtelcancer och binjuretumörer, mun- och svalg-cancer och några mindre vanliga tumörer i bukhålan. Vissa

markörer är ganska likartade vid olika cancerformer.

– Ett hett område är inflammation vid cancer. Hur mycket och vilken typ av inflammationsceller tumören innehåller ger viktig information. En del inflammationsceller försvarar kroppen mot tumören, men en tumör kan också värva inflammationsceller för att skydda och sprida sig, så balansen är delikat och intressant.

Caj Haglunds passion för forskning tar sig även många andra uttryck. I 22 år har han varit medicinsk sekreterare i Sigrid Jusélius stiftelse, där han organiserar utvärderingsarbetet och håller kontakt med forskare. Sedan 2016 är han ordförande för Minervastiftelsen, som har ett forskningsinstitut på Biomedicum. I föreningen Liv och Hälsa, en förening som understöder medicinsk forskning, sitter han i styrelse och forskningsutskott.

– Brist på forskningsresurser är ett enormt problem. Stiftelsernas andel av forskningsfinansieringen ökar hela tiden medan samhällets satsning minskar. Flera partier verkar ha svårt att förstå att forskning är viktigt – att det är samhällets motsvarighet till företagets produktutveckling och kvalitetskontroll. Vi blir ett u-land jämfört med andra länder om det fortsätter så här. Det är beklämmande.

**Text Mardy Lindqvist**

**Foto Cata Portin**

### Vem och vad?

Caj Haglund, född 1.10.1952 i Snappertuna, doktorerade med en avhandling om tumörmarkörer vid cancer i bukspottskörteln år 1987.

Bosatt i Helsingfors, men har ett andra hem i Ingå och sommarstuga i skärgården.

Kopplar gärna av med att planera fritidshus och bygga – i ungdomen drömde han om att bli arkitekt innan han insåg att det var läkare han ville bli.

Intresserad av skärgård och båtliv.

Familj: hustrun Gerd, tre söner och fem barnbarn.

**FINSKA**  
**LÄKARESÄLLSKAPETS**  
**HANDLINGAR.**

**1882.**

---

**TJUGUNDEFJERDE BANDET.**

---

**Helsingfors,**  
J. C. Frenckell & Son, 1883.



## Om behandlingen af inflammationer i och invid blindtarmen och dess anhang.

Af J. W. RONEBERG.

Vid behandlingen af de under namnen typhlitis, paratyphlitis, perityphlitis och peritonitis appendicularis kända inflammatoriska affektionerna i högra fossa iliaca, har man hufvudsakligen uppställt tvenne, delvis mot hvarandra stridande, indikationer.

Å ena sidan har man utgått från den förutsättningen, att fekalstas i blindtarmen i de flesta fall skulle utgöra sjukdomens förnämsta orsak, eller åtminstone vid utvecklingen af densamma spela en högst väsentlig rol. Behandlingens främsta och förnämsta syfte borde därför vara, att aflägsna de anhopade exkrementerna från tarmkanalen, samt att fortfarande underhålla en fri tarmcirkulation.

Å andra sidan åter har man ansett, att sjukdomen i de flesta fall skulle bero uppå ulcerationer i tarmen, särskildt uti processus vermiformis, och att fekalstasen dervid är af alldeles underordnad, sekundär betydelse. Behandlingen borde därför gå ut på, att med konsekvens och energi genom opiater, stillhet och sträng diet försätta tarmen i fullständig hvila, derigenom så vidt möjligt afhålla hvarje retning af de inflammerade partierna, samt förminska den alltid hotande möjligheten af en tarmperforation, eller den lokala peritonitens utbredning till andra delar af peritonealhålan.

---

Johan Wilhelm Runeberg (1843–1918) var professor i medicinsk klinik vid Helsingfors universitet 1877–1907. Han verkade som ordförande för Finska Läkaresällskapet 1878 och 1885, och kallades till Sällskapet hedersledamot 1902. Han deltog som universitetets representant i ett flertal av Finlands lantdagrar och erhöLL statsråds titel 1907. År 1927 beslöt Sällskapet att låta prägla en minnesmedalj över honom. Det prestigefyllda J. W. Runebergs pris, som utdelas av Finska Läkaresällskapet fick sitt namn av honom.

---

De, hvilka anslutit sig till den först antydda uppfattningen, använda visserligen äfven opiater, men endast såsom bimedel jemte clysmata och laxantia. De, hvilka anslutit sig till den sednare uppfattningen, använda visserligen äfven afförande medel, men endast sedan den inflammatoriska retningen fullständigt gått tillbaka. Hvardera begagna dessutom lokala antiflogistiska medel, i mån af inflammationsprocessens häftighet.

Dessa båda olika åskådningssätt återfinnas, mer eller mindre ensidigt uttalade, äfven hos förff. från de sednaste åren. Exempelvis må här anföras, å ena sidan BAUERS<sup>1)</sup> yttrande i denna fråga uti ZIEMSENS stora samlverk, å andra sidan de slutsatser hvartill WITH<sup>2)</sup> i detta afseende kommit uti ett specialarbete öfver dessa affektioner.

BAUER säger:” Die Therapie, welche gerade bei diesen Krankheitsformen nicht selten sehr einflussreich sein kann, hat in erster Linie die Kothstauungen ins Auge zu fassen, sei es dass diese die alleinige Grundursache der ganzen Krankheit darstellen, oder sei es, dass sie symptomatisch auftreten. Dieselbe ist durch consequent fortgesetzte Clysmata und nicht durch Abführmittel zu beseitigen — — — Während man auf diese Weise die Anschoppung aus dem Coecum zu entfernen strebt, ist die gleichzeitige Darreichung von Opium indicirt”.

WITHS hithörande slutsatser åter äro af följande lydelse: „Ulceration og Perforation af Appendix ileo-coecalis ligge som oftest til Grund for de i højre Fossa iliaca under Navn af Perityphitis forekommende Betaendelser. Faren ved sygdommen forøges ofte i høj Grad ved Behandlingen. Denne bør gaae ud paa den størst mulige Ro af Tarmkanalen og bestaae i Anvendelse af Opium i tilstraek-

<sup>1)</sup> ZIEMSENS Handbuch d. spec. Pathol. u. Therap. Bd. VIII. 2 sid. 414.

<sup>2)</sup> Peritonitis Appendicularis eller den ved ulceration og perforation af appendix ileo-coecalis fremkaldte peritonitis. sid. 84.

kelig Maengde og en fuldstaendig Afholdelse fra Afføringsmidler og Clysmata i et tidsrum af intil, om fornødent, 24 Dage”.

I allmänhet torde väl opiibehandlingen vid dessa sjukdomar under sednare tider vunnit ett allt större insteg, och läkarens uppmärksamhet allt mera blifvit fästad uppå faran af clysmata och laxermedel, der någon peritonitisk retning förefinnes. Men föreställningen om den stora betydelse som fekalstasen skulle hafva för uppkomsten och utvecklingen af ifrågavarande affektioner vållar dock, att allt fortfarande vid behandlingen af desamma clysmata och laxermedel ofta komma till användning i en utsträckning, som i väsendtlig grad förökar faran af sjukdomen, eller fördröjer tillfrisknandet. Likaledes torde denna föreställning fortfarande vålla, att opiibehandlingen endast sällan genomföres med den konsekvens och energi, som den kan och bör hafva, isynnerhet i svårare fall.

Frågan om behandlingen är vid nu i fråga varande affektioner af synnerlig vikt. Det torde i sjelfva verket icke gifvas många inre sjukdomar, der denna skulle utöfva ett så stort inflytande på sjukdomens förlopp, som här är fallet. Under en ändamålsenlig behandling förlöpa dessa inflammationer i de flesta fall lungt och jemnt till helsa. Ett i otid användt clyσμα eller laxermedel kan deremot ofta i väsendtlig mån försämra pat:s tillstånd, förlänga läkningsprocessen, ja stundom medföra de största faror för hans lif. Jag har derföre trott, att en framställning i finska Läkaresällskapets handlingar af de synpunkter, som under de sednare åren gjort sig gällande vid behandlingen af tyfliter och perityfliter vid medicinska kliniken i Helsingfors, och derstädes visat sig lemna mycket goda behandlingsresultat, icke skulle vara utan praktisk betydelse. Det är äfven från rent praktiskt synpunkt som jag stundom i det följande, vid framställning af behandlingssättet, ingått i måhända någon gång alltför minutiösa

detaljer. En framgångsrik behandling beror nemligen icke allenast uppå, att den ledes enligt rigtiga synpunkter, utan äfven, kanske i lika hög grad, uppå huru åtgärderna verkställas.

FINSKA LÄKARESÄLLSKAPETS  
HANDLINGAR.

REDIGERADE AF

Dr L. W. FAGERLUND.

---

BAND XXXIX.

---

**1897.**

FÖRRA HALFÅRET.

AVEC RÉSUMÉS FRANÇAIS.

HELSINGFORS 1897,  
HELSINGFORS CENTRAL-TRYCKERI.

# FINSKA LÄKARESÄLLSKAPETS HANDLINGAR.

Band. XXXIX.

1897.

N:o 1.

## Bidrag till frågan om operativ behandling vid recidiverande appendicit.

Af

**Hj. von Bonsdorff.**

Det är väl knappt mera än ett decennium, som inflammatoriska affektioner i processus vermiformis allmännare varit föremål för kirurgisk behandling. Och dock har på detta område vunnits framgångar, hvilka mana till oafbrutet fortsatt arbete på den väg, som redan inslagits. Det var till en början i hufvudsak vid det akuta anfallet, som ingreppen gjordes. Medvetna om den fara, som den akuta, speciellt den perforativa och gangränösa appendiciten innebar för sin innehafvare, begynte kirurgerna med all ifver försöka råda bot för detta onda, som ständigt kräver en mängd offer, oftast hufvudsakligast bland unga personer. Om källan till det onda — appendix — aflägsnades, exsudatanhopningar i dess omgifning eller annorstädes i bukhålan uttömdes och kanaliserades kunde äfven svåra fall bringas till helse. Dessutom medförde det operativa ingreppet den vinst, att en radikal läkning ernåddes, då hvarje möjlighet af vidare recidiv var utesluten. Dock hände ej sällan att under

---

Hjalmar Gabriel von Bonsdorff (1858--1932) var extraordinarie professor i kirurgi vid Helsingfors universitet 1902--1918. Han arbetade som överläkare vid Diakonissanstaltens kirurgiska avdelning 1897--1918 och pediatrika avdelning 1906--1914. Åren 1919--1926 var han överläkare för Finlands armé och 1928--1932 överläkare för skyddskåreerna. År 1919 erhöll han sanitetsgeneralmajors rang. Hj. von Bonsdorff verkade som ordförande för Finska Läkaresällskapet 1900 och kallades 1928 till Sällskapets hedersledamot.

dessa operationer appendix ej kunde anträffas eller rättare sagdt, att sökandet efter densamma utsatte den sjuke för en för stor fara. I slika fall nöjde man sig blott med att evakuera varsamlingar. Icke så sällan inträffade emellertid efter en dylik operation att fullständig helsa ernåddes; men ej så få fall äro kända där en enkel incision vid abscess efter längre eller kortare tid följdes af återfall. Den entusiasmen hvarmed det operativa tillvägagångendet vid det akuta anfallet af appendicit emottogs af kirurgerna tycktes tyvärr om en tid efterföljas af en viss reaktion. Om ock flere och framstående kirurger speciellt i Amerika men äfven i Europa med oförminskad ifver och ofta lysande resultat fortgå på den en gång inslagna „blodiga“ vägen, lät mången af ett eller flere fall med letal utgång afhålla sig från vidare försök. Och dock kunde det olyckliga resultatet ofta vara beroende mindre af det operativa ingreppet än fallets försvifade beskaffenhet. Då det dessutom är väl känt, att äfven ytterst svåra fall med hotande symptom kunna med vanlig intern behandling gå till helsa, var tidpunkten för det operativa ingreppet svår att bestämma, i synnerhet som de kirurger, hvilka på det operativa området hade stor erfarenhet, icke i detta afseende kunde uttala några bestämda indikationer. Orsaken till det dåliga renommé den operativa behandlingen vid akut appendicit på en del håll erhållit torde äfven till stor del vara beroende af de dåliga resultat, som erhållits vid för sent utförda operationer.

Ett annat behandlingssätt däremot, som hade större utsikt att vinna allmännare burskap, var exstirpation af den kroniskt förändrade appendix under fri mellantid d. v. s. en längre tid efter det den akuta inflammationsprocessen var aflupen. Företogs exstirpationen af appendix under en tid, då någon peritonit ej mera fanns, då den periappendikulära härden och

abscesser i bukhålan resorberats, borde den fara, som ett dylikt ingrepp kunde medföra, ej skattas mycket högt, hvar emot de fördelar detsamma erbjöde ligga för öppen dag. Ty för det första blir den opererade för all framtid säkerställd för uppkomsten af vidare återfall af sitt lidande. Har blott ett anfall föregått, kan man väl vara tveksam huruvida man bör tillråda operation, då ju möjligheten af att det afslupna anfallet blir det sista ej kan uteslutas. I dylika fall har väl den sjuka äfven svårt att besluta sig för densamma. Upprepas anfällen, äfven om de till en början ej äro af allvarsam karakter, kan slutligen ett anfall blifva ödesdigert utom det att den angripna genom dylika återfall för månader, ja år blir satt utom all regelbunden verksamhet. Å andra sidan inträffar stundom, att den sjuke efter ett första lätt anfall ej får något återfall. Däremot försattes han genom detta i ett tillstånd af invaliditet, som blir för honom ytterst plågsamt. Hvarje ansträngning, ja ofta hvarje häftigare rörelse är åtföljd af smärtor i buken. Han känner en ständig ömhet i ileo-cækalregionen, hans mag- och tarmverksamhet störes, med ett ord han befinner sig i ett tillstånd som karakteriserar den kroniska katarrala appendiciten. I hvardera dessa fall blir en befrielse från källan till det onda ett livsvillkor för patienten, i synnerhet om han hör till det samhällslager, som för sitt uppehälle är hänvisadt till något tyngre arbete. För dessa personer är en exstirpation af den sjukligt förändrade appendix en välsignelsebringande operation.

Om en exstirpation af appendix skall utföras under fri mellantid, är det af stort intresse och vikt att kunna bilda sig en föreställning om appendix' läge och de patologiska förändringar, som finnas dels i densamma, dels i omgifvande organ, förekomsten af nätadherenser, sammanväxningar af tunntarmslingor o. dyl. Af största vikt är det emellertid att



huruvida ej pat., om hon haft tålmod att vänta, kunnat utan operation blifva fri sina obehag. Då den centrala delen emellertid var höggradigt förändrad med svart exkrementliknande innehåll, hade sannolikt för en dylik naturläkning behöfts en rätt lång tid.

*Fall, där appendix visar katurrala förändringar, är fri, öppen i hela sin längd, innehåller slem, var, blod eller fäkalklumpar.*

Fall III. Fröken, 22 år.

Anamnes: Förut fullkomligt frisk skall pat. för 3 år sedan insjuknat med kräkningar, förstoppning och värk i högra sidan af buken. Hon låg då blott en vecka till sängs. Sedan dess har hon varit skoftals bättre, skoftals åter sämre, aldrig dock känt sig fullkomligt frisk. I synnerhet har hon varit tvungen att undvika hvarje ansträngning som lyftning o. s. v. emedan hvarje häftigare rörelse åtföljts af smärtor och illamående. Dessutom har hon haft en stor benägenhet för kräkningar jämte det tarmverksamheten ständigt varit mycket trög. Nu senast har hon för smärtor ånyo legat några veckor till sängs. Hon har under de tider, då hon legat till sängs, behandlats med vattenomslag på buken, då och då opium invärtes; den senaste tiden äfven med grötbaddningar.

Då hon haft sysselsättning på apotek, där hon varit tvungen att lyfta och därvid alltid känt smärtor, samt dessutom ofta måst afbryta sitt arbete för att ligga till sängs någon tid, önskar hon operation.

Status praesens: Pat. är klen byggd, ej synnerligt afmagrad. Puls och temperatur normala.

Vid undersökning af buken, där intet abnormt kan ses, angifver pat. ömhet vid djup palpation i fossa iliaca dextra.

En af gynaekolog verkställd undersökning af genitalia uppvisade inga förändringar.

Behandling och förlopp:

18<sup>23</sup>/V96. Exstirpatio appendicis per laparotomiam. (Kloroformnarkos.) Snitt vid yttre randen af musculus rectus abdominis. Appendix låg fri och exstirperas sedan dess ej synnerligen förtjockade mesenteriolum afbundits med silke. Buksutur i tre etager.

<sup>30</sup>/V. Suturena uttagas, buksåret läkt per primam, fullkomligt reaktionslöst förlopp. Afföring.

<sup>7</sup>/VI. Får gå upp.

Appendix' beskaffenhet: Den exstirperade delen af appendix var 8 cm lång, pekfingerstjock, starkt injicerad, alla lager i dess vägg förtjockade, slemhinnan starkt svullen, ruggig, injicerad.

Enligt meddelande af pat. själf ungefär ett halft år efter operationen var hon fullkomligt återställd. Tarmverksamheten, som till en början efter operationen var trög, hade småningom förbättrats; hon hade kunnat återtaga sitt arbete på apotek.

# Från tidig barndom i 1930-talets Berlin till professor i Lund – Intervju med Frank Wollheim, nestor inom svensk reumatologi

I samband med ett vetenskapligt möte i Lund i mars 2023 besökte skribenten Frank och Magnhild Wollheim i deras vackra och trivsamma hem på Nordmannagatan i Malmö för att höra Frank berätta om sin över 90-åriga levnadsbana. Hemmet med sin konstsamling har stått öppet för ett stort antal kolleger och andra från när och fjärran och blivit en förenande länk för många av dem.



Frank Wollheim (tidigare publicerad i Sydsvenska Medicinhistoriska Sällskapets tidskrift)

## Tidig barndom

– Jag kom till världen i Berlin den 9 mars 1932. Det var under Weimarrepublikens sista år och ingen visste vad som skulle komma. Min pappa var kardiolog på Charité och i full gång med forskning i högt blodtryck. Mamma, som var barnläkare, arbetade på en barnvårdscentral i arbetarkvarteren i östra Berlin. Båda mina föräldrar var etniska judar, som hade konverterat till katolicismen.

– Så kom katastrofen den 30 januari 1933, när presidenten i Weimarrepubliken utnämnde Hitler till rikskansler och min familjs liv förändrades i grunden. Hitler gjorde mycket snabbt Tyskland till en stat där banditer hade makten. Båda mina föräldrar blev av med sina arbeten

i mars–april 1933. Att livet inte kan ha varit lätt för dem fick jag reda på först mycket senare.

– Mitt äldsta minne från Berlin är från 1935. Jag var på en kaspersteater och blev smittad med mässling, som satte ned immunförsvaret. Som följsjukdom fick jag scharlakansfeber, som komplicerades av en mediaotit. Det fanns risk för meningit och det blev nödvändigt att göra en mastoidektomi. I övrigt har jag inga traumatiska eller dåliga minnen från min tidiga barndom i Berlin, i en tid som ju var full av illdåd och elände.

– Jag var helt omedveten om allting som hade med judendom att göra. Men i efterhand kom jag fram till att jag aldrig fick gå ut ensam. Det roligaste var att promenera med min snälla farmor i Tiergarten. Men Zoologischer Garten har jag inget minne av att någonsin ha besökt. Chefen Lutz Heck var blint övertygad nazist och en av de första med att utlysa ”Juden nicht erwünscht”.

– Från 1934 började min pappa pendla från Berlin till Lund i Sverige. Han hade en god vän i professorn i invärtes medicin Sven Ingvar. Sven var en aktad och karismatisk läkare och vetenskapsman. Han var ursprungligen neurolog, men man ville ha honom till professor i medicin och därför hade man 1929 skickat honom till Charité, det bästa sjukhuset i närheten. Där fick min pappa ta hand om honom och de blev goda vänner.

– Min pappas blodtrycksforskning hade resulterat i ett patent som han i maj

1937 kunde sälja till CIBA, ett schweiziskt läkemedelsföretag. Tack vare detta kontrakt, som garanterade en månatlig utbetalning under två års tid, och Sven Ingvars rekommendationsbrev kunde vår familj få uppehållstillstånd i Sverige.

## Flytt till Sverige

– En vacker solig höstdag 1937 körde vi med vår nya bil, en Fiat 1500 Cabriolet, från Berlin till Sassnitz. Jag kommer ihåg de röda flaggorna i hamnen. De var hakorsflaggor, men jag förstod inte vad de betydde. Efter en blåsig överfart kom vi till Trelleborg. Jag var från första stund väl till mods med att komma till Sverige, ett land som inte gungade.

– I Lund hyrde vi en villa på Tornavägen 40 från 1937 till 1947. I vår stora trädgård fick man gå ut ensam. Jag kommer ihåg detta som en ny upplevelse och en känsla av frihet. Att ensam få lämna hemmet förekom inte i Berlin.

– Jag kunde ingen svenska när jag som femåring kom till Lund, men fick snabbt en lekkamrat som jag träffade varje dag på lekplatsen. Efter en kort tid talade jag en hyfsad skånska.

## Skolgång i Lund

– I Lund började jag som sexåring i Allhelgonaskolan, en pojkskola där de flesta elever var aggressiva busar. Följande år fick jag flytta till seminariets övningsskola där jag trivdes mycket

bättre. Det var både pojkar och flickor i klassen och många av dem hade akademiska föräldrar. Sedan blev det fyra år realskola och fyra år gymnasium.

– I skolan var jag övertygad om att jag inte ville bli läkare. Men jag påverkades av min bästa vän och klasskamrat, som med bestämdhet visste att han ville läsa medicin. Så när jag hade tagit studenten den 3 maj 1950 bestämde jag mig för att söka in till medicinska fakulteten.

## Studier i Lund

– Hösten 1950 inledde jag studier i medicin vid Lunds universitet. Det första studieåret var hemskt. Det gällde att dissekera likdelar och vi skulle hitta alla meningslösa hudnerv. Tre saker fick mig att ändå fortsätta: Det var spännande att vara student, jag lärde mig dansa hambo och jag hade möjlighet att höra professorn i konsthistoria Ragnar Josephson föreläsa. Det var han som grundade det fina Skisernas museum i Lund.

– Andra året var himmelriket. Då läste vi klinisk kemi och fysiologi. Man skulle skriva en uppsats i medicinsk kemi och jag valde, intressant nog, en ny analysmetod som hette papperselektrofores. Metoden hade 1951 beskrivits av Arne Tiselius vid Uppsala universitet och Henry G. Kunkel, som vid den tiden var gästforskare på Tiselius laboratorium. Tiselius hade tilldelats Nobelpriset i kemi 1948 och Kunkel, som 1952 blev professor i immunologi vid Rockefellerinstitutet i New York, fick sedermera epitetet ”immunpatologins fader”.

– Sedan blev medicinen rolig. Vi kom till kursen i invärtesmedicin, där vi hade en präktig men lite torr professor som hette Haqvin Malmros. En annan lärare som jag uppskattade mycket var Stig Radner. Han började som röntgenolog och randutbildade sig i invärtesmedicin.

– På den tiden fick man gå två månader på samma avdelning, vilket var en stor fördel. Man fick intervjua patienter, ta status, göra ett utkast till journal och följa patienterna.

Lika länge gick man på mottagning. Där blev jag omsorgsfullt handledd av blodforskaren Åke Nordén.

– Samtidigt som Malmros kom till Lund hade Jan Waldenström utnämnts till professor i invärtesmedicin i Malmö. I Uppsala hade Erik Ask-Upmark placerats före Waldenström när man tillsatte profes-

suren i praktisk medicin. Waldenström hade fått en professur i teoretisk medicin, men trivdes inte med atmosfären i Uppsala efter Ask-Upmarks utnämning och bestämde sig med viss sorg för att lämna Uppsala och söka den nya professuren i Malmö.

– Jag tenderade invärtesmedicin för Waldenström. Tentamen gick till så att man hade två patienter att undersöka på dagtid på kliniken. Om man klarade diagnoserna fick man på kvällen gå till muntlig tentamen hemma hos Waldenström. Jag har enbart positiva minnen från den tentamen.

## Utexaminerad läkare

– När jag 1958 hade blivit färdig läkare fick jag ett vikariat på S:t Görans sjukhus i Stockholm, där jag arbetade en sommar på en avdelning med specialinriktning på medicinsk allergologi. På hösten gick jag en frivillig röntgenassistentkurs i Lund och trivdes så bra att jag nästan var beredd på att fortsätta på röntgen.

– Då ringde Sven-Erik Björkman, som var biträdande överläkare hos Waldenström, och frågade om jag ville ha ett vikariat på två månader. Jag tackade naturligtvis ja, för man tackar inte nej till ett erbjudande om att arbeta hos Waldenström.

– Tack vare Waldenström kom jag in på invärtesmedicin och det var han som gav mig mitt första vetenskapliga ämne. Waldenström hade beskrivit den första svenska familjen med Brutons agammaglobulinemi, en ärftlig sjukdom. Man hade senare beskrivit en sällsynt form av hypogammaglobulinemi, som ansågs vara förvärvad, men Waldenström funderade mycket på om tillståndet också kunde vara genetiskt betingat. Han hade skött två patienter, som visade sig ha förfäder i Visseltofta, en liten by i norra Skåne. Waldenström ville att jag skulle ta reda på om de var släkt. Mitt första vetenskapliga arbete inledde jag sålunda med att studera kyrkböckerna i de församlingar där patienternas föräldrar var födda. Att de två patienternas förfäder sammanstrålade kunde jag bevisa på landsarkivet i Vadstena. Jag kommer fortfarande ihåg vilken glädje det var att öppna husförhörslängden från sekelskiftet 1600–1700 och upptäcka att patienterna hade gemensamma anfäder. Jag ritade en släkttavla och visade den

för Waldenström, som bad mig skriva en artikel om detta. I litteraturen fanns bara ungefär 20 tidigare publikationer om hypogammaglobulinemi. Så skrev jag en liten kria och gick med den till Waldenström. Jag hade naturligtvis antecknat oss båda som författare, mitt namn först och hans sist. Waldenström tittade på manuskriptet, gjorde några mindre ändringar och sade: ”Det är bra, skicka det till Lancet.” Så strök han sitt eget namn. Jag blev paff och egentligen lite besviken, men jag förstår i efterhand att det var av generositet. Han ville att det skulle framgå att det var mitt arbete och inte hans, för han var ju berömd och jag var okänd. Hur som helst skickade jag manuskriptet till Lancet och det blev accepterat utan ändringar.

– Småningom fick jag ihop ytterligare sju patienter av vilka två hade gemensamt ursprung. Sedan åkte jag land och rike runt för att undersöka patienterna och deras släktingar. Analyserna av blodproven gjordes hos en annan av mina viktiga lärare, Carl-Bertil Laurell, som hade ett klinisk-kemiskt laboratorium av ytterst hög klass vid Malmö allmänna sjukhus. En längre artikel om mina studier av släkter med hypogammaglobulinemi publicerade jag 1964.

## Till Amerika

– På Carl-Bertil Laurells laboratorium arbetade Ulf Nilsson, som intresserade sig för komplement. Från Malmö åkte Ulf till Henry Kunkels laboratorium, där Hans Müller-Eberhard, en av de klassiska komplementforskarna, verkade. Min hustru Magnhild, som jag hade träffat 1960 när hon läste medicin, hade meddelat Ulf att vi var intresserade av att komma till Amerika ”om du hittar ett lämpligt jobb åt Frank”.

– Snart fick jag ett samtal från Ulf som visste berätta att han har ett jobb åt mig. En av Henry Kunkels lärjungar på labbet, Ralph C. Williams Jr, hade blivit utnämnd till den första tjänsten som akademisk reumatolog i Minneapolis. Jag fick ett brev från Ralph som undrade om jag skulle vilja komma dit som *instructor*, vilket ju var alldeles för fint för mig.

– Den 26 augusti 1963 tog jag flyget till New York, där jag fick vänta ett par veckor på min Volvo Amazon, som kom sjövägen från Sverige. Med den körde jag till Minneapolis, dit Magnhild kom

några månader senare. I motsats till vad Magnhild hade befarat var Minneapolis en kulturellt högtstående stad.

– Till Amerika hade jag tagit med mig blodprov från de hundra anhöriga till patienter med hypogammaglobulinemi som jag hade undersökt i Sverige. Min första uppgift blev att bestämma deras IgG-, IgA- och IgM-koncentrationer för att ta reda på om det fanns dolda brister som inte syntes i pappersselektrofores. För bestämning av IgG, IgA och IgM fick man göra antisera själv genom att immunisera kaniner. Jag började intressera mig för sjukdomar som kännetecknades av högt IgM, vilket blev mitt avhandlingsämne. Ett av mina intressen var reumatoid faktor, som ju Henry Kunkel hade visat är av IgM-typ och riktar sig mot ett annat immunglobulin, IgG.

– När jag hade skrivit en artikel, som handlade om mononukleos, lämnade jag in manuskriptet till Ralph Williams en fredag eftermiddag innan han gick hem.

När jag lördag morgon kom till labbet låg mitt manuskript på skrivbordet i laboratoriet och det var alldeles fullt av kommentarer med rödpenna. Så svettades jag ett antal veckor till och en fredag eftermiddag fick Ralph en ny version av manuskriptet. Följande dag kom det tillbaka och var nästan lika rött som första gången. När det hela hade upprepats ytterligare några gånger sade Ralph: "Ja, nu kan du skicka in det." Så skickade jag manuskriptet till New England Journal of Medicine, som accepterade artikeln utan rättelser.

– I Malmö hade vi med glädje tagit väl hand om amerikaner som var på besök hos Waldenström. I Minneapolis hade vi stort utbyte av vår gästvänlighet och fick vänner för livet. En av dem var Chester Alper, som hade arbetat hos Carl-Bertil Laurell. Chester lärde mig immunoelektrofores.

## Tillbaka till Sverige

– Vi kom hem till Sverige julen 1965. Följande år började jag som amanuens hos Carl-Bertil Laurell, där jag arbetade två år och slutförde min doktorsavhandling *Polyclonal and Monoclonal Hypergammaglobulinemia with Special Reference to IgM*.

– När jag 1968 hade doktorerat kom jag tillbaka till kliniken och fick som underläkare ta hand om allt som hade

med reumatologi att göra. I den tidens Sverige blev man som underläkare inte meriterad för högre tjänst om det inte på samma klinik fanns en överläkare som var specialist i ens ämne. Jag kände oro för min fortsatta yrkesbana så jag sökte och fick en lärartjänst i invärtesmedicin i Linköping, där det fanns en överläkare i reumatologi. Waldenström var inte alls nöjd över att jag flyttade till Linköping, men jag hade familj och karriär att tänka på.

– Efter två år i Linköping sökte jag och fick tjänst i Malmö som biträdande överläkare i reumatologi. Jag varmade för reumatologi som en del av invärtesmedicinen och hade i Amerika sett att reumatologi som akademisk disciplin gick väl ihop med verksamheten på kliniken för invärtesmedicin. Den förste som gratulerade mig till tjänsten var Jan Waldenström, vilket värmdde mig mycket.

– I Malmö arbetade jag som chef för sektionen för reumatologi 1972–1982. Jag ansvarade för både slutet och öppen vård, hade jour på medicinkliniken, undervisning och konsultuppdrag på andra kliniker. Jag hade fullt upp, men det var lärorika och inspirerande år.

– Vid behandling av reumatoid artrit använde vi mycket penicillamin, som kunde ha god effekt men ofta måste avlutas på grund av biverkningar. Klorokin använde vi också och det tålde patienterna bättre. Guld använde vi däremot inte alls. Waldenström hade varit opponent för en avhandling från Nynäs sjukhus om biverkningar av guld. Det framgick att en indikation för behandlingen hade varit systemisk lupus erythematosus (SLE), vilket naturligtvis ledde till en riklig flora av biverkningar. Därför rådde det totalförbud mot att använda guld i Malmö. Jag vågade aldrig ge guld till någon enda av våra patienter. Sulfasalazin var mycket populärt i Stockholm men det användes väldigt sällan i Malmö eftersom Waldenström förhöll sig skeptisk till Nanna Svartz teorier.

## Professor i Lund

– År 1982 sökte jag och fick professuren i reumatologi i Lund, där jag efterträdde Kåre Berglund. Det var något av en kulturchock att komma till Lund från Malmö. I Malmö hade jag anställt alla mina medarbetare personligen. I Lund fanns det en stor klinik med 150 an-

ställda, av vilka jag inte hade anställt en enda. Det fanns ingen docent eller annan handledare på kliniken, så jag var den enda handledaren. En avdelning var ägnad barnreumatologi. Den förestods av Helena Svantesson som hade kommit som flykting från Polen till Uppsala och därifrån blivit utmotad av Ask-Upmark, som hade en antisemitisk inställning.

– Så småningom fick jag från Malmö med mig Tore Saxne. Jag sammanförde Tore med biokemisten Dick Heinegård, som hade utvecklat en metod att bestämma proteoglykaner i ledvätska. Dick och Tore gjorde många värdefulla vetenskapliga arbeten om bindvävens biologi och patologi.

– Den vetenskapliga aktiviteten vid kliniken i Lund tog småningom fart också på andra områden inom reumatologin. En styrka var de stora patientkohorter som man etablerade i Skåne på 1980-talet. Anita Åkesson var den som startade sklerodermiprogrammet, som nu omfattar 800 patienter. Roger Hesselstrand var lärjunge till Anita och fortsatte uppföljningen av patienterna. En annan medarbetare är Agneta Scheja, som har engagerat sig i kapillär-mikroskopi. En yngre forskare, Kristofer Andréasson, är särskilt intresserad av relationen mellan tarm, mikrobiom och systemisk skleros.

– Den doktorand i Malmö som först sysslade med SLE hette Tore Leonard. Han var inspirerad av Waldenströms intresse för hypergammaglobulinemi och beskrev många släkter med en anhopning av SLE och IgG-avvikelser. Senare gjorde Gunnar Sturfelt och Ola Nived en lång räkka av värdefulla arbeten om SLE. Forskningen om SLE har ytterligare intensifierats under den nuvarande professorn i reumatologi, Anders Bengtsson, som utnämndes 2015.

– Min efterträdare på överläkartjänsten i Malmö hette Rolf Manthorpe. Han startade ett arbete för systematisk uppföljning av patienter med Sjögrens syndrom. Carl Turesson i Malmö har intresserat sig för extraartikulära manifestationer av reumatoid artrit och för jättecellsartrit och polymyalgia rheumatica.

## Vänner ute i världen

– Jag skulle vilja nämna ett par av mina utländska vänner. Den första är Eric Bywaters, som verkade vid Hammersmith

Hospital i London och var den som beskrev Stills sjukdom hos vuxna. Många år åkte jag varje sommar till London, där Bywaters ordnade en veckolång kurs i *Advanced Rheumatology* med utmärkta föreläsare och internationell publik.

– Den andra är Morris Ziff i Dallas, Texas. Hans lärare i kemi vid Columbia University var den framstående österrikiske emigranten Erwin Chargaff, som upptäckte att nukleotiderna alltid finns parvis och att deras koncentrationer alltid följer varandra, vilket var viktigt baskunskap för upptäckten av *the double helix*. Chargaff hälsade på hos Watson och Crick i Cambridge och delgav dem sina upptäckter och sitt kunnande. Watson och Crick citerade dock aldrig Chargaff, som blev ganska bitter på det. Men han stimulerade Morris Ziff att

söka sig till medicinstudier och Morris blev sedermera den första akademiska reumatologen i Dallas.

### Medicin och humaniora

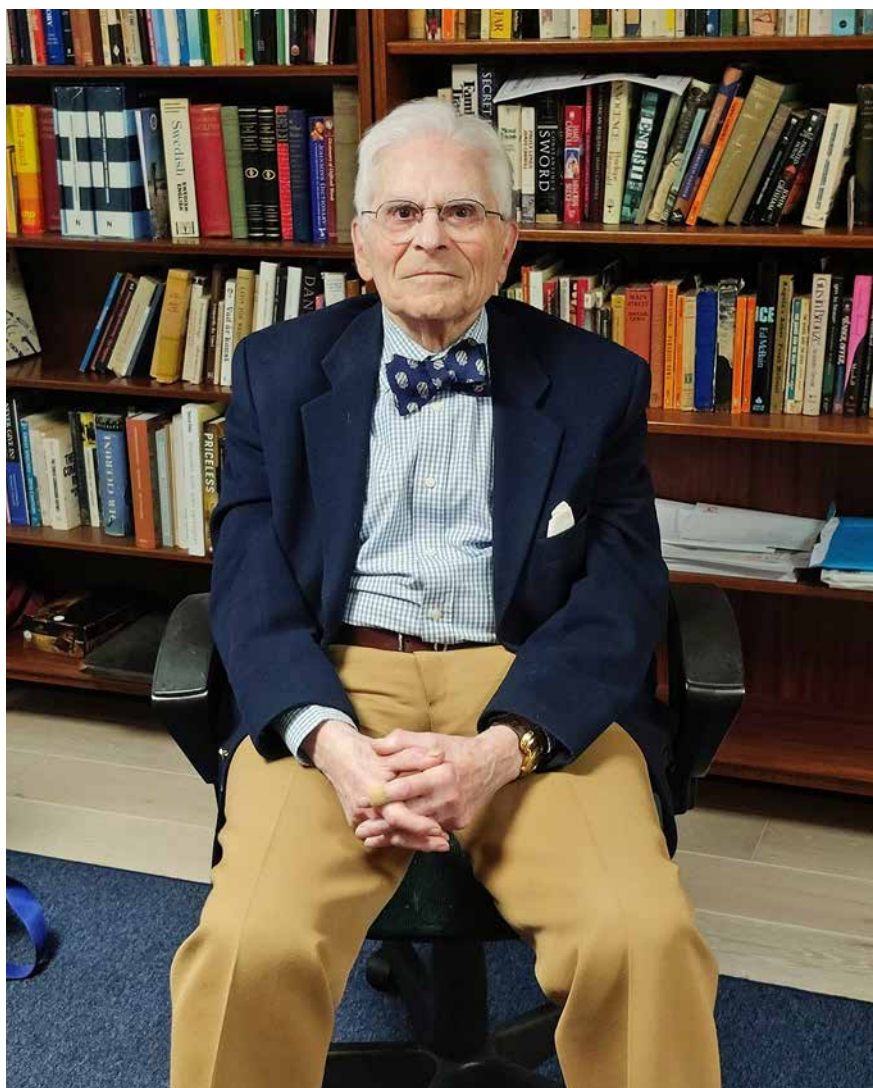
– En kollega och vän till mig har en amerikansk kontakt, George Dunea, som har startat *Hektoen International Journal*, en tidskrift som publicerar artiklar om relationen mellan medicin och humaniora. När jag funderade på vad jag skulle kunna bidra med till tidskriften kom jag att tänka på vänskapsbanden mellan Jan Waldenström och Dag Hammarskjöld. De var kamrater i Uppsala och förenades bland annat genom sitt gemensamma intresse för botaniken och konsten. Den artikel om vänskapen mellan Waldenström och Hammarskjöld

som jag skrev till tidskriften finns fritt tillgänglig på nätet (<https://hekint.org/2017/01/29/jan-waldenstrom-and-dag-hammarskjold-a-friendship-between-two-swedish-humanists/>).

– Vid *The 10th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia* 2018 i New York fick jag den stora äran att på avslutningssessionen i FN-huset dela med mig av mina minnen av Waldenström och tala om vänskapen mellan honom och Hammarskjöld. Två andra av Waldenströms bekanta, Giampaolo Merlini från Pavia och den legendariske Robert "Bob" Kyle från Mayokliniken i Rochester, deltog i mötet i New York. Magnhild, som hade träffat Dag Hammarskjöld när hon 16 år gammal var utbyteselev i USA, var också med om sessionen i FN-huset.

– Jag har under de senaste åren varit sysselsatt med ett stort bokprojekt, en biografi över Jan Waldenström. Bob Kyle har varit vänlig nog att skriva ett av de två förorden till boken.

Till slut frågar jag Frank vad man gör för att hålla sig så vital när man ändå är över 90?



Frank Wollheim

### Frank Wollheim – kort curriculum vitae

- Född i Berlin 1932
- Student i Lund 1950
- Medicine licentiat, Lunds universitet 1958
- Gästforskare vid Department of Medicine, University of Minnesota, USA 1963–1965
- Medicine doktor, Lunds universitet 1968
- Klinisk lärare vid Linköpings universitet 1970–1972
- Chef för sektionen för reumatologi Malmö 1972–1982
- Professor i reumatologi vid Lunds universitet 1982–1998
- Kallad till hedersledamot i Svensk Reumatologisk Förening 1997
- Kallad till hedersledamot i Reumatologisk Förening i Finland 2000
- Författare till en biografi över Jan Gösta Waldenström (1906–1996) (utkommit på Springer Nature hösten 2023)

---

– Det ska jag tala om, det är mycket lätt: 1) *Eat one thing every day that's been on the floor*. Man ska inte vara för rädd om sitt immunsystem, man ska stimulera det. 2) *Do one thing every day that scares you*. Man ska inte vara för rädd för utmaningar utan man måste övervinna sin rädsla. Sedan är det fysisk aktivitet, morgonpromenad och det sista, det bästa, det som kommer efter morgonpromenaden är den kalla duschen. Det är min absoluta övertygelse att exponering för kyla är nyttigt för hälsan, kanske genom att bildning av mer gult fett stimuleras. Naturligtvis hjälper också kulturella intressen och ett långt och lyckligt äktenskap. Men viktigast av allt – man måste ha tur! Om jag skulle välja titel för en självbiografi fick det bli *En turgubbes bekännelser*.

#### **Tom Pettersson**

*Skribenten hade förmånen att redan under sin specialisering träffa Frank Wollheim när han på inbjudan av professor Otto Wegelius gästade IV medicinska kliniken vid Hucs. Under decennierna som följt har Frank vinnlagt sig om att hålla sig ajour med utvecklingen inom reumatologin i Finland och aktivt odlat kontakterna med finländska vänner och kolleger.*



### Fanny Jansson Sigfrids

Folkhälsans genetiska institut,  
Folkhälsans forskningscentrum  
Avdelningen för nefrologi, HUS och  
Helsingfors universitet

Disputation: 16.6.2022  
Helsingfors universitet

Opponent: Professor Stefano  
Del Prato, Università di Pisa  
(universitetet i Pisa), Italien

Handledare: Per-Henrik Groop och  
Valma Harjutsalo

### Incidens, progression och regression av diabetisk njursjukdom vid typ 1-diabetes

Typ 1-diabetes medför en avsevärd risk för kardiovaskulär sjukdom och förtidig död, i synnerhet bland de individer som även har diabetisk njursjukdom (diabetesnefropati). Diabetisk njursjukdom, som karakteriseras av albuminuri, hypertension och nedsatt njurfunktion uppskattas drabba var tredje person med diabetes. Innan RAAS-blockerande läkemedel och effektiv hyperglykemibehandling fanns framskred sjukdomen så gott som oundvikligen från de tidiga albuminuristadierna till terminal njursvikt. Prognosen är i dagsläget markant bättre, men det är oklart till vilken grad sjukdomsincidensen har påverkats av de avancerade behandlingsmöjligheterna. Utöver detta har den nuvarande graden av progression och regression av albuminuri främst kartlagts i småskaliga singelcenterstudier med korta uppföljningstider. Syftet med denna doktorsavhandling var därmed att erhålla en uppdaterad helhetsbild av det naturliga förloppet av diabetisk njursjukdom vid typ 1-diabetes.

Vi analyserade incidensen av ökad och tydligt ökad albuminuri (f.d. mikro- och makroalbuminuri) utifrån ett populationsbaserat studieupplägg. Kohorten omfattade ett slumpmässigt urval ( $n = 1\,500$ ) av alla individer som diagnostiserats med typ 1-diabetes i Finland 1970–1999. Vi fann att det diabetesdurationsspecifika incidensmönstret för tydligt ökad albuminuri hade förändrats med tiden; den incidenstopp vid 15–19 år som framkom i diagnoskohorten 1970–1979 kunde inte längre observeras hos dem som diagnostiserats senare. Mellan 1970–1979 och 1980–1989 hade den kumulativa incidensen av tydligt ökad albuminuri ungefär halverats (kumulativ incidens efter 25 år 26,8 % respektive 12,0 %). Däremot kunde ingen ytterligare förminskning noteras mellan 1980–1989 och 1990–1999

(kumulativ incidens efter 25 år 10,8 % i diagnoskohorten 1990–1999). Likväl påvisade den kumulativa incidensen av ökad albuminuri inga tecken på en kalendereffekt mellan 1980–1989 och 1990–1999 (kumulativ incidens efter 25 år 29,8 % respektive 30,7 %).

De tre övriga delarbetena ingår i den nationella multicenterstudien Finnish Diabetic Nephropathy Study (FinnDiane). Progression av albuminuri bedömdes utifrån restkolesterol (total kolesterol minus HDL-kolesterol minus LDL-kolesterol) och apolipoprotein C-III (apoC-III), som är nyckelkomponenter i de triglyceridrika lipoproteinerernas metabolism. Restkolesterolkoncentrationen visade sig vara starkt associerad med progression av diabetisk njursjukdom och, förutom hos studiedeltagare med terminal njursvikt, även med kardiovaskulär sjukdomsrisk. Angående diabetisk njursjukdom var apoC-III främst associerad med progressionen från ökad till tydligt ökad albuminuri.

I FinnDiane-kohorten var graden av albuminuri regression (förändring till ett mindre framskridet stadium av albuminuri) 23,3 % för ökad albuminuri och 23,4 % för tydligt ökad albuminuri. Regressionen var associerad med en riskminskning av kardiovaskulära händelser och mortalitet till samma risknivå som hos personer, vars njursjukdomsstadium ursprungligen inte hade framskridit.

Sammanfattningsvis visar detta avhandlingsarbete att incidensen av albuminuri har minskat med tiden, men efter 1980-talet har minskningen uppnått en plattåfas. Diabetisk njursjukdom kvarstår därmed som en betydande börda förknippad med typ 1-diabetes. Däremot är regression av albuminuri ett frekvent fenomen och associeras med förbättrad prognos. Slutligen verkar de triglyceridrika lipoproteinerernas metabolism vara delaktig i utvecklingen av olika vaskulära sjukdomar vid typ 1-diabetes – en hypotes som bör undersökas vidare i framtida studier.



**Rasmus Olander**

Helsingfors universitet, Helsingfors universitetssjukhus och Forskningscentret för barnsjukdomar samt Medicinska forskningsinstitutet Minerva

Disputation 3.6.2022, Helsingfors universitet

Opponent: Professor Peter Nilsson, Lunds universitet, Sverige

Handledare: Taisto Sarkola

### Tidig kardiovaskulär morfologi, funktion och hälsa vid avvikande fostertillväxt

Fostrets miljö under graviditeten påverkar risken för hjärt- och kärlsjukdomar i vuxen ålder. Risken tycks epidemiologiskt framför allt vara förknippad med avvikande tillväxt under graviditeten, och med för liten och för stor födelsevikt med hänsyn till graviditetsveckorna (SGA respektive LGA, eng. small for gestational age respektive large for gestational age). Hos dessa barn har hjärta och blodkärl tidigare undersökts med konventionella ultraljudsfrekvenser (< 15 MHz), och tjockare artärväggar i carotis har observerats hos barn med avvikande fostertillväxt. På samma sätt har avvikande fostertillväxt visats vara förknippad med förändringar i hjärtats morfologi och funktion. Konventionellt ultraljud har dock visats ha en för låg resolution för att tydligt kunna avbilda tjockleken på de olika lagren i blodkärlsväggarna i tidig barndom. Nyligen har högresolutionsultraljud (VHRU, eng. very-high resolution ultrasound; 22–71 MHz) visats vara en exaktare avbildningsmodalitet för att undersöka de små strukturerna i artärväggarna hos nyfödda och småbarn. På liknande sätt har den fettfria kroppsmassan föreslagits vara en exaktare metod för att justera kardiovaskulära dimensioner för kroppsstorlek hos barn jämfört med att justera för kroppsytan.

Målen för doktorsavhandlingen var att bedöma effekten av restriktiv och överdriven fostertillväxt på artärernas och hjärtats morfologi och funktion och deras samband med kroppsstorlek som nyfödda och som 5-åriga barn. Barnen undersöktes först som nyfödda och följ-

des upp till 5-årsåldern. De två första delarbetena berörde artärer och hjärta hos nyfödda och de två andra artärer och hjärta hos samma barn som 5-åringar.

Avhandlingens huvudfynd var att kardiovaskulära dimensioner hos både SGA- och LGA-barn är lämpliga för kroppsstorleken, både som nyfödda och under den tidiga barndomen. Samtidigt hittades inga tecken på sämre kardiovaskulär hälsa eller några tecken på tidig hjärt- och kärlsjukdom hos dessa barn. Mindre skillnader i vissa hjärtfunktionsparametrar observerades hos grupperna, men hjärtfunktionen som helhet påverkades inte av fostertillväxten. Både artär- och hjärtdimensionerna var huvudsakligen beroende av kroppsstorleken vid bedömningstillfället och framför allt av den fettfria kroppsmassan. Inget samband sågs mellan avvikande tillväxt och kardiovaskulära dimensioner då de justerats för kroppsstorleken efter födseln.

Ingen har tidigare använt VHRU för att undersöka artärväggen hos barn och nyfödda som fötts SGA och LGA. Resultaten tyder på att de förändringar i kardiovaskulär hälsa som epidemiologiskt är förknippade med fostertillväxten ännu inte syns i barndomen, utan att de uppkommer först senare i livet. Ytterligare forskning bör fokusera på att undersöka sambandet mellan fosterprogrammering och kardiovaskulär sjukdom samt undersöka de grundläggande orsakerna till onormal fostertillväxt och deras samband med kardiovaskulär sjukdom i vuxen ålder. Vidare verkar kardiovaskulära dimensioner hos barn till stor del vara beroende av den fettfria kroppsmassan, vilket väcker frågor rörande dess roll vid justering av mått inom den pediatrik kardiologin.



### Johannes Björkman

Helsingfors universitet  
Medicinska fakulteten, Diagnostisk-  
terapeutiska avdelningen  
Helsingfors universitetssjukhus  
HUS Akuten, Läkarehelikoptern

Disputation:  
19.8.2022

Faltinsalen, Kirurgiska sjukhuset

Opponent:  
avdelningen för akutmedicin  
och prehospitala tjänster,  
St. Olavs Hospital, Trondheim, Norge,  
och avdelningen för forskning  
och utveckling, Stiftelsen Norsk  
Luftambulans, Oslo, Norge.

Handledare:  
Jouni Nurmi, HUS  
Lasse Raatiniemi, OYS

### Särdrag och överlevnad bland patienter omhändertagna av läkarhelikopter

Prehospitala intensivvårdsteam deltar i omhändertagandet av de svårast sjuka och svårast skadade patienterna. Mortaliteten bland dessa patienter är anmärkningsvärt hög. Trots det har man inte tidigare haft någon information om överlevnaden bland dessa patienter på lång sikt. Patienter ger information om sig själva på ett flertal olika sätt, vilket gör att prospektiva randomiserade studier är olämpliga för ändamålet. För att beskriva dessa patienter kan databaser med standardiserade registrerade uppgifter användas. Internationella konsensusriktlinjer för databaser ger också en stark grund för lokal implementering samt samarbete och forskning på internationell nivå.

Syftet med denna avhandling är att behandla särdrag bland patienter samt kort- och långtidsmortalitet med betoning på trauma efter prehospital intensivvård i Finland. I Finland drivs prehospital helikopter verksamhet av det statsägda företaget Finnhems i samarbete med universitetssjukhusen. Finnhems har sex baser och alla är utrustade med helikopter och utryckningsfordon. Fem av baserna är bemannade med en läkare och en med akutvårdare, medan basen i Rovaniemi bemannas av två akutvårdare.

Enheterna larmas primärt av nödcentralerna utifrån i förväg definierade kriterier, men också sekundärt av ambulanser på utryckning. Alla utryckningar lagras i Finnhems databas, som inrättades i samband med att Finnhems grundades. Databasen följer – och till och med överskrider – internationella riktlinjer för prehospital intensivvård. Patientdata och uppgifter om lämnad vård behandlas av Myndigheten för digitalisering och befolkningsdata och i vårdanmälnings-

systemet Hilmo vid Institutet för hälsa och välfärd.

Denna avhandling inkluderar alla uttryckningar som har registrerats i databasen på Finnhems ända sedan den inrättades och fram till 2019, medan mortalitetssiffror och hemförlovningsdiagnoser kommer från Myndigheten för digitalisering och befolkningsdata och Hilmo. Den standardiserade mortalitetskvoten beräknades genom jämförelse mellan den exponerade åldersgruppen och respektive medeltal i befolkningen.

I delstudierna ingick 4 803–34 370 patienter och 67 procent av helikopteruppdragen återtogs. 30-dagarsmortaliteten varierade 12–28 procent beroende på den underliggande orsaken. Den kumulativa mortaliteten för det första året var 32 procent medan 3-årsmortaliteten var 37 procent. Den standardiserade mortalitetskvoten var förhöjd i alla patientgrupper fortfarande 1–3 år efter det ursprungliga uppdraget. Vad gäller chockindexet observerades en u-formad mortalitetskurva efter trauma och hjärtstopp, men inte vid andra dödsorsaker.

Responstiden var i median 19 minuter (kvartilavstånd 14/30 minuter), medan vårdtiden på plats i median var 23 minuter (kvartilavstånd 12/36 minuter). En trend med lägre mortalitet med kortare responstider kunde avläsas, dock utan statistisk signifikans.

Sammanfattningsvis fann vi att mortaliteten bland patienter behandlade av prehospitala intensivvårdsteam är hög även flera år efter det ursprungliga uppdraget. Utryckningstiderna verkar inte vara någon stor faktor av relevans i den nuvarande kontexten. Fortsatt och ytterligare förbättrad benchmarking är grunden för kontinuerlig kvalitetsförbättring. Med fortsatta pragmatiska studier kunde livskvaliteten på lång sikt efter prehospital intensivvård undersökas.

**Oskar Lindholm**

Helsingfors universitet  
Handledare: Pekka Louhiala

Styrelsens pris för  
bästa examensarbete

### Om begreppet evidens i evidensbaserad medicin

Begreppet evidensbaserad medicin (EBM) har ibland kritiserats för att vara en floskel. Vilken läkare strävar inte efter ”omdömesgill användning av den nuvarande bästa evidensen i behandlingen av enskilda patienter”? Och vem skulle inte skriva under det förnuftiga i att ”integrera klinisk erfarenhet med den bästa tillgängliga evidensen baserad på systematisk forskning”?

Kruxet ligger naturligtvis i detaljerna. När medicinsk forskning i samband med coronaviruspandemin hamnade i blickfånget för offentliga diskussioner världen runt, handlade dispyterna inte så mycket om huruvida våra beslut bör stödjas av god evidens eller inte, utan snarare om vad som faktiskt utgör god evidens och i vilket sammanhang. Dessutom återstår frågan om hur medicin eller policybeslut exakt ska ”basera” sig på denna evidens. Volymen vetenskaplig evidens är idag större än någonsin förut, och resultaten från snarlika studier motsäger ofta varandra. Att påstå att ens egen vård eller en eget behandlingsprogram baserar sig på evidens kan mer grunda sig på väl genomförd selektivitet än på den underliggande evidensens kvalitet, speciellt i de fall där ordet används vagt och ospecificerat. Även om EBM med tiden omfamnat av en rad olika intressenter – från läkarföreningar och försäkringsbolag till farmaceutiska företag och patientorganisationer – är det tveksamt om dessa intressenter har haft samma underliggande motiv. Idag används orden ”evidens” och ”evidensbaserad” ställvis som rena marknadsföringsknep.

I detta arbete granskade vi EBM:s syn på evidens ur ett vetenskapsfilosofiskt perspektiv. Med avstamp i vetenskapsfilosofen John Worralls tes om att EBM hamnat i en sorts epistemologisk ”oreda”, markerade vi särskilt punkter, där EBM:s syn på evidens verkar skapa spänning mellan EBM och medicinsk praktik. Av särskilt intresse var de så kallade evidenshierarkierna, i vilka evidensen rangordnas utgående från den metod som producerat evidensen i fråga. EBM har sina rötter i klinisk epidemiologi, där evidens utvinns genom stora populationsundersökningar och statistiska medelvärden. För att göra hoppet mellan medicinsk forskning och praktisk medicin så litet som möjligt utgår EBM från homogenitet, det vill säga att samma intervention har liknande effekt på olika människor. Det är dock inte klart att detta antagande på bästa möjliga sätt återspeglar den kausala verkligheten i praktisk medicin. Den medicinska kunskapen är mångfacetterad och olika metoder ger i grunden olika kausala kunskaper. Utan en teori om hur och varför kausala påståenden bekräftas eller förnekas i medicinen riskerar grova verktyg som evidenshierarkier orsaka mer skada än nytta.



**Peter Wahlberg**  
4.4.1929–9.7.2023

Hedersledamoten i Finska Läkaresällskapet professor Peter Wahlberg avled i Mariehamn den 9 juli 2023 i en ålder av 94 år. Med honom har en av Sällskapet trognaste medlemmar gått ur tiden.

Peter Erik Axel Wahlberg föddes i Helsingfors den 4 april 1929. Hans föräldrar var Johannes Wahlberg, personlig extraordinarie professor i inre medicin, och Alice, född Björkenheim. Peter tog studenten vid Nya Svenska Läroverket 1947 och inledde samma år sina studier i medicin vid Helsingfors universitet. Medicine licentiatexamen avlade han 1953 och två år senare disputerade han för doktorsgraden med en avhandling om effekten av tyreotropin på sköldkörtelns funktion. Han specialiserade sig i inre medicin vid IV medicinska kliniken, som då verkade på Maria sjukhus under professor Bertel von Bonsdorffs ledning. På Maria sjukhus träffade Peter sin blivande hustru Solveig Johansson från Åland, som då var sjuksköterskelev. På 1960-talet var han tre år biträdande lärare vid IV medicinska kliniken. Docent i inre medicin blev han 1971. År 1982 tilldelade republikens president honom professors namn och värdighet.

Sitt livsverk utförde Peter Wahlberg som överläkare på medicinska avdelningen vid Ålands centralsjukhus, där han arbetade 1959–1965 och från 1968 till sin pensionering 1992. Åren 1971–1984 var han chefsläkare för centralsjukhuset. Peter spelade en ledande roll när sjukvården på Åland genomgick en omfattande modernisering. Det var en omvälvande tid med stora kunskapsmässiga, tekniska och organisatoriska förändringar. Peter insåg snabbt att möjligheterna att utveckla botande och förebyggande sjukvård gynnades av kollegialt samarbete över administrativa gränser. Han betonade vikten av teamarbete och framhöll primärvårdens, akutvårdens och vårdvetenskapens betydelse. Peter baserade sitt arbete för patienternas bästa på kunskap, förnuft och rationalitet, och i alla aspekter av sin verksamhet förmedlade han en känsla av excellens. Samtliga medarbetare fick vägledning och stöd för att kunna göra sitt allra bästa. Undervisning hörde till det dagliga arbetet på sjukhuset och medicine kandidater togs väl emot.

Inom tyreoidologin gjorde Peter Wahlberg en betydande forskarinsats. Peters far Johannes Wahlberg hade redan i början av 1920-talet gjort banbrytande tyreoidologisk forskning och senare tagit initiativ till införande av jodprofylax i Finland för att förebygga den endemiska struman. När det i slutet av 1940-talet blev möjligt att importera radioaktivt material för medicinskt bruk till Finland inrättades ett radioisotoplaboratorium på Maria sjukhus. Där tillkom de första medicinska avhandlingarna i vilka radioaktiva indikatorer användes – Bror-Axel Lambers 1953 och Peter Wahlbergs 1955. Postdoktoralt publicerade Peter Wahlberg i samarbete med Bror-Axel Lamberg många vetenskapliga arbeten, där radioaktiv jod ( $^{131}\text{I}$ ) användes för att kartlägga upptaget av jod i sköldkörteln och utsöndringen av sköldkörtelhormo-

ner. Under sin tid som överläkare vid Ålands centralsjukhus fortsatte Peter sin forskning i sköldkörtelsjukdomar och skrev ett stort antal originalartiklar och översikter med tyngdpunkt på diagnosering och behandling av olika former av hypertyreos. För sina vetenskapliga insatser inom tyreoidologin belönades Peter Wahlberg 1956 av Finska Läkaresällskapet med J.W. Runebergs pris.

Redan tidigt under sina kontakter med Åland uppmärksammade Peter Wahlberg förekomsten av den fästingburna virusinfektionen TBE (*tick-borne encephalitis*), även kallad kumlingsjukan. I början av 1960-talet samarbetade han med virologerna Nils Oker-Blom och Markus Brummer-Korvenkontio i studier om klinisk bild och laboratoriediagnostik av TBE. Vikten av att vara observant på fästingburna sjukdomar inpräntades i klinikens alla läkare, vilket även ökade uppmärksamheten på den 1984 definierade fästingburna infektionen borrelios. Den kliniska bilden, diagnostiken och behandlingen av borrelios genererade en aktiv forskningsverksamhet, som ytterligare accentuerades vid 1990-talets början i och med att ett europeiskt samarbete för utveckling av ett vaccin mot borrelios startades.

För att hålla samman verksamheten kring fästingburna sjukdomar tog Peter Wahlberg initiativ till en grupp för borreliaforskning på Åland. Han ledde dess verksamhet fram till sin pensionering och var aktiv inom gruppen ända till sina sista år. Klinik och forskning kombinerade han med framtagning av anvisningar för god medicinsk praxis för hantering av borrelios. Genom sin forskning om fästingburna sjukdomar gällde Peter Wahlberg som en av vårt lands främsta experter inom området.

Peter var en eminent akademisk lärare. Generationer av medicinare minns hans briljanta föreläsningar om sköldkörtelsjukdomar, inte enbart för hans

---

gedigna kunskande och djupa insikter i ämnet utan också för hans förnämliga språkbehandling. Det var tydligt att han trivdes i sin roll som lärare.

Finska Läkaresällskapet och bland dess strävanden enkannerligen den medicinska publicistiken på svenska låg Peter Wahlberg nära om hjärtat. Han var en flitig medarbetare i Finska Läkaresällskapets Handlingar och var tidskriftens redaktionssekreterare 1956–1959 och 1966–1967 samt huvudredaktör 1967–1973. År 2000 publicerade han i Handlingarna en historik över den 1995 nedlagda IV medicinska kliniken, som han beskrev som sitt medicinska hem. Hans vemodsfyllda slutmening förtjänar att bli citerad: ”Den [kliniken] var kanske för bra för att få bli bestående”. I tidskriften Nordisk Medicin var han en lång följd av år medlem av redaktionskommittén och medicinsk redaktör för Finland. Vidare var han 1985–1994 medlem av redaktionsrådet för Finlands Läkartidning och 1990–1994 medlem av redaktionsrådet för Journal of Internal Medicine. För sina insatser inom medicinsk publicistik mottog han 2005 Svante Stenmans pris av Finska Läkaresällskapet.

På nordisk nivå var Peter Wahlberg känd som en förkämpe för vården av det svenska språket i medicinen. Han betecknade språket som läkarens viktigaste instrument. Peter ivrade starkt för begriplighet i det medicinska allmänspråket och enhetlighet och exakt-  
het i det medicinska fackspråket. Med sitt motstånd mot onödiga lånord och försvenskade engelska termer medverkade han till att utveckla och berika det svenska medicinska fackspråket och öka medvetenheten om språkets betydelse och vikten av god språkbehandling. Han var medlem av Svenska Läkaresällskapets kommitté för medicinsk språkvård 1988–2000, varefter han fortsatte att aktivt ta del i e-postdiskussionerna inom kommittén. Med sin humor bidrog han

mången gång med en lättsam ton i de ofta rätt komplicerade språkliga debatterna. Tack vare sin expertis inom språkvården anlätades han av flera bokprojekt, bland dem *Medicinens språk* (Liber) och *Medicinsk terminologi* (Studentlitteratur), och han ansvarade för utformningen av de svenska termerna i två upplagor av *Läketieteen termit* (Duodecim). För sitt arbete för vården av det svenska språket i medicinen belönades han 2003 av Svenska Läkaresällskapet med Bengt I Lindskogs språkpris.

Peter Wahlberg var många år aktiv inom Samfundet Folkhälsan, Landskapsföreningen Folkhälsan på Åland, Finlands Röda Kors, Ålands Kulturstiftelse, Föreningen Norden på Åland och Lions Club, Mariehamn. Under studietiden verkade han som ordförande för Medicinarklubben Thorax 1952 och hade funktionärsuppdrag vid Nylands Nation.

För sina helgjutna insatser på ovanligt många av de fält som ligger Finska Läkaresällskapet nära kallades Peter Wahlberg 2000 till hedersledamot av Sällskapet.

Sitt välförtjänta otium njöt Peter med sin hustru Solveig, döttrarna Eva och Johanna, barnbarn samt släkt och vänner. Skärgårdsliv, intresset för litteratur och historia, och resor som han sett fram emot fick nu en allt större andel i hans liv.

Peter Wahlberg förunnades ett långt och innehållsrikt liv, där kliniskt arbete, vetenskap, undervisning, publicistik och administration ingick en fruktbar förening med bildning och kultur. Det var ett privilegium att få samarbeta med honom och ta del av hans tankar. Hans minne lever starkt hos hans medarbetare på Åland, hos hans forna elever och hos var och en av oss som eftersträvar tydlighet och klarhet i medicinens språk.

**Tom Pettersson**

**Dag Nyman**

