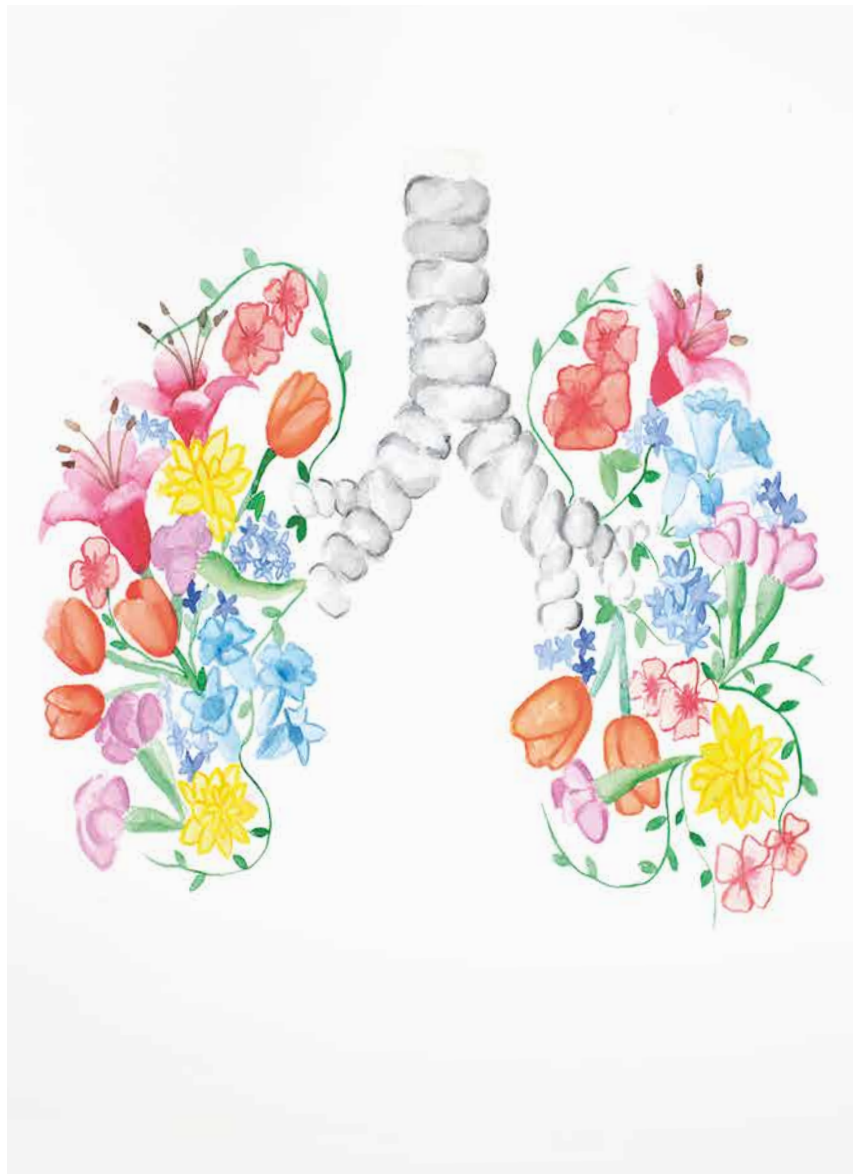


# Finska Läkaresällskapets Handlingar



**1/2024**  
**Årg. 184**

**Lungsjukdomar**



Luftföroreningar  
Rökningsavvänjning  
Astma  
Kroniskt obstruktiv  
lungsjukdom  
Pneumoni  
Tuberkulos  
Interstitiella  
lungförändringar  
Sömnapné  
Andningsinsufficiens

För den konstnärliga utformningen av omslagsbilden står Saara MÖlkänen.

# Finska Läkaresällskapets Handlingar

Årg. 184 Nr 1, 2024

Tema: Lungsjukdomar

Specialredaktör: Heidi Avellan-Hietanen

<b>Tom Pettersson: Ledare</b> .....	2
<b>Heidi Avellan-Hietanen och Tiina Mattila:</b> Introduktion: Lungsjukdomar och allergologi – från tuberkulosvård till folksjukdomar .....	4
<b>Mikaela Grotenfelt-Engren och Kati Mäkelä:</b> Luftföroreningar och lungsjukdomar .....	6
<b>Helene Gräsbeck: Medvetenheten inom primärvården</b> om vikten av rökavvänjning före kirurgi .....	13
<b>Hanna Hisinger-Mölkänen: Prevalens och riskfaktorer för astma</b> och astmasymtom .....	18
<b>Emma Genberg, Tuuli Heinikari och Paula Kauppi:</b> Svår astma hos vuxna – systematisk bedömning och behandling .....	22
<b>Witold Mazur: Kroniskt obstruktiv lungsjukdom utan stigma</b> .....	29
<b>Catarina Bergström: Lunginflammation – en översikt</b> .....	39
<b>Tuula Vasankari: Tuberkulosituationen i Finland</b> .....	43
<b>Ida Pesonen Belo: Interstitiella lungförändringar som</b> incidentella fynd på datortomografi .....	49
<b>Heidi Avellan-Hietanen och Tiina Mattila: Sömnapné</b> .....	53
<b>Petra Kotanen och Heidi Rantala: Kronisk andningssvikt och</b> dess behandling .....	58
<b>Mardy Lindqvist: Kvalster blev inkörsport till högintressant</b> forskning. Intervju med Brita Stenius-Aarniala .....	66
<b>Finska Läkaresällskapets Handlingar 1882:</b> Utdrag ur Protokollet den 2 december. v. Willebrand: Om lungsotens smittosamhet; Diskussion derom .....	70
<b>Tom Pettersson: Bokrecension: Cell Membranes and Cell Adhesion.</b> Selected papers of Carl G. Gahmberg (with commentaries) .....	76
<b>Tom Pettersson: Bokrecension: Frank Wollheim:</b> Jan Gösta Waldenström and His World. The Life and Work of a Giant in Science, Medicine and Humanity .....	78
<b>Finska Läkaresällskapets årsberättelse 2023</b> .....	80
<b>Skattmästarens berättelse 2023</b> .....	82
<b>Bibliotekskommitténs berättelse 2023</b> .....	83
<b>Finska Läkaresällskapets forskningsanslag 2024</b> .....	84
<b>Västnyländska läkarföreningen Venylen in memoriam</b> .....	88
<b>In memoriam: Harald zur Hausen, Carl Blomqvist,</b> Georg H. Borgström, Märten Wikström och Annamari Ranki .....	89



## Redaktion

### Huvudredaktör

Tom Pettersson

Tfn 040 719 5375

E-post tom.pettersson@helsinki.fi

### Redaktörer

Patrick Björkman, Minna Kylmälä,  
Nina Linder, Patrik Schroeder (över-  
sättning), Lena Sjöberg och Victoria  
Webster

### Språkgranskare

Margareta Gustafsson

Tfn 040 584 8634

## 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 2024

### 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.

## Var på din vakt mot rovtidskrifter!

För att en publikation ska betraktas som vetenskaplig måste den ha genomgått referentgranskning, det vill säga bedömning av sakkunniga. Efter denna kvalitetskontroll blir forskningsresultaten tillgängliga för forskarsamhället och byggstenar i den vetenskapliga kunskapsbasen. En del publikationer populariseras för en bredare allmänhet. Forskarsamhället och de seriösa vetenskapliga tidskrifterna bär ett stort gemensamt ansvar för att de resultat som publiceras är tillräckligt väl underbyggda.

På senare år har ett mycket beklagligt fenomen – rovtidskrifter – brett ut sig inom den vetenskapliga publicistiken. Med rovtidskrifter menas tidskrifter som mot betalning publicerar forskningsresultat utan föregående adekvat referentgranskning. En längre definition av verksamheten lyder: den prioriterar egenintresse på bekostnad av vetenskap och karakteriseras av falsk eller missledande information, avvikelser från god redaktörs- och publikationssed, frånvaro av transparens och användning av aggressiv och godtycklig rekryteringspraxis.

Problemet är inte nytt. Det uppmärksammades redan 2010 av den amerikanske bibliotekarien Jeffrey Beall, som myntade begreppet predatory publishing. Han upprättade en förteckning över tusentals predatory journals som han misstänkte ägnade sig åt oseriös utgivning. De kriterier Beall ställde upp för att ett förlag eller en tidskrift

skulle utpekas har sedermera kritiserats, men det råder ingen tvekan om han var ute i ett angeläget ärende.

Hur känner man igen en rovtidskrift? Det är i allmänhet fråga om en open access-tidskrift, som påstår sig använda referentgranskning (det finns förvisso också många seriösa open access-tidskrifter), men granskningen är antingen inadekvat eller obefintlig. En rovtidskrift publicerar gärna alla artiklar som författarna är villiga att betala för, men kan till en början dölja information om de exakta kostnaderna för publicering. Andra kännetecken är att kontaktinformation ofta saknas och att det kan vara svårt att få kännedom om redaktionens sammansättning. Tidskriftens namn kan påminna om ansedda, seriösa tidskrifter. I de artiklar som publiceras tenderar ett stort antal grammatiska och andra språkliga fel att förekomma. En rovtidskrift försöker aktivt värva skribenter med inviter som är avfattade i en överdrivet smickrande ton. Många rovtidskrifter erbjuder forskare att skriva en översikt över ett valfritt ämne eller att väljas in i sin redaktionskommitté.

Hur ska man undvika rovtidskrifter? Eftersom syftet med rovtidskrifterna är att få in pengar, kan man utgå ifrån att en tidskrift som inte tar betalt för att publicera inte är en rovtidskrift. Det gäller ändå att vara på alerten eftersom många rovtidskrifter försöker dölja de avgifter de tar ut av författarna. En del seriösa tidskrifter kan också ta

---

ut en avgift för publicerad sida, men då anges detta tydligt. Forskare i vårt land har god hjälp av webbplatsen Publikationsforum (<https://julkaisuforum.fi/sv>), som upprätthålls av de vetenskapliga samfundet och där sakkunniga har indelat tidskrifterna i fyra kategorier (0, 1, 2 och 3). Om tidskriften hör till åtminstone kategori 1 kan man i allmänhet lita på den. I kategori 0 hittas rovtidskrifter, men där påträffas också alldeles seriösa tidskrifter. När det gäller att finna seriösa open access-tidskrifter ger databasen Directory of Open Access Journals (<https://doaj.org/>) god vägledning. Kriterierna för att upptas i databasen är stränga och det är mycket osannolikt att en tidskrift som är listad där skulle vara en rovtidskrift.

De flesta etablerade forskare känner förmodligen väl till fenomenet rovtidskrifter och vet att skydda sig mot dem. Men en oerfaren forskare som traktar efter en snabb granskningsprocess och snabb publicering kan känna sig frestad att vända sig till dessa tidskrifter, kanske i hopp om ökad meritering. Ändå kommer en sådan publikation snarast att uppfattas som en dismerit, som sänker forskarens anseende. Forskare som har svårt att få sina artiklar publicerade i etablerade vetenskapstidskrifter kan också vara lättfångade byten.

Än värre är att ett bristfälligt granskningsystem leder till att otillräckligt underbyggda forskningsresultat och direkt fusk lättare kan slinka igenom. Rovtidskrifterna bidrar därigenom till att skada

vetenskapens anseende i samhället och skapa misstro mot vetenskap över huvud taget. Det blir helt enkelt svårt att veta vad man kan lita på.

Referentgranskningen uppfattas med rätta som den bästa formen av kvalitetskontroll, men också den har sina brister. Det har med tiden visat sig allt svårare att hitta granskare, vilket kanske inte är förvånande eftersom referentgranskning är ett obetalt och tidskrävande arbete. Det finns dessutom sällan garantier för att granskaren är fullkomligt objektiv och neutral. Inställningen hos granskarna kan variera beroende på deras vetenskapliga hemvist eller eventuella konkurrensförhållande till artikelförfattaren. De flesta författare har upplevt okunniga, oansvariga, orättvisa och partiska referenter. Ändå är referentgranskningen, när den är som bäst, en kollegial handling med hjälp av vilken många publikationer har förbättrats avsevärt till både innehåll och form. Miljoner vetenskapsidkare världen över gör genom insiktsfulla och konstruktiva utlåtanden en ovärderlig insats för det vetenskapliga bygget. För de seriösa tidskrifterna är det av största betydelse att systemet med kompetenta referentgranskare upprätthålls och att den enskilda granskaren upplever uppdraget som inspirerande och meningsfullt. Att uppgiften skulle tas över av artificiell intelligens är åtminstone i det kortare perspektivet knappast tänkbart.

**Tom Pettersson**

# Lungsjukdomar och allergologi – från tuberkulosvård till folksjukdomar

HEIDI AVELLAN-HIETANEN OCH TIINA MATTILA

---

Stora förändringar har skett under de senaste decennierna inom områdena lungsjukdomar och allergologi. Ännu på 1960-talet var tuberkulos en vanlig och dödlig sjukdom och patienter sköttes på de historiska tuberkulossjukhusen. Sedan dess har lungsjukdomar och allergologi utvecklats avsevärt i riktning mot akutmedicin. En stor del av patienterna söker sig till jouten för vård med andnöd som symtom.

Globalt är tuberkulos fortfarande en viktig dödsorsak. Sjukdomen är föränderlig och överraskande, och symptomen känns kanske inte alltid igen. Tuberkulosbakterien utvecklar snabbt resistens och XDR-tuberkulos (*extensively drug-resistant*), resistent mot alla kända tuberkulostatika, förekommer på alla kontinenter. Det nationella tuberkulosprogrammet är ett exempel på hur vi i Finland har tacklat situationen.

Också spektret av andra lungsjukdomar har förändrats. Prevalensen av astma har ökat. Det nationella astmaprogrammet har bidragit till att en stor del av astmapatienterna kan behandlas inom primärvården och att astmaexacerbationer är allt ovanligare på akutmottagningarna. Även allergierna har ökat, åtminstone delvis på grund av att vi lever i ett ”sterilt” samhälle och har tap-

pat kontakten med naturen. Det nationella allergiprogrammet förespråkar bondförnuft beträffande undvikande av allergener och poängterar samtidigt att allvarliga allergier ska identifieras och behandlas i syfte att öka toleransen.

En av de vanligaste folksjukdomarna, nämligen kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL), ökar även om tobaksrökningen minskar. Sjukdomen är troligtvis vanligare än astma men en stor del av fallen diagnostiseras fortfarande inte. Största delen av KOL-patienter behandlas inom primärvården. Dessa patienter syns mer på akutmottagningarna än astmapatienter. Det nationella KOL-programmet har även genomförts för att förbättra diagnostiseringen och behandlingen av KOL. Prevalensen av sömnapné, som huvudsakligen förknippas med övervikt, har ökat oerhört. Också denna folksjukdom ökar arbetsbördan inom primärvården. Både KOL och sömnapné förknippas med ett flertal kardiovaskulära komorbiditeter samt med det metabola syndromet och diabetes. Det i sin tur understryker viken av samarbete mellan den specialiserade sjukvården och primärvården.

Akuta lunginfektioner behandlas ofta inom primärvården och i hemmet, medan komplicerade

---

samt oklara fall kräver besök hos lungläkare och specialundersökningar. Vanliga jourfall är pleuraeffusion, empyemmisstanke och blodhosta.

Interstitiella lungsjukdomar är en sällsynt grupp av lungsjukdomar med sinsemellan väldigt olika sjukdomsbild och varierande prognos. Behandlingen av dem kan sträcka sig från diverse läkemedelskombinationer till lungtransplantation.

Virusinfektioner är oberäkneliga även för specialister, hiv ökar tuberkulosfrekvensen, sars (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) och H1N1 orsakade akut lungskada (*DAD, diffuse alveolar damage*), för att inte tala om vår senaste utmaning i form av covidpandemin.

Icke-invasiv ventilation har utvecklats till en behandlingsform vid akut och kronisk lungsjukdom och används även vid avvänjning från respiratorbehandling på intensivvårdsavdelning. Endoskopiska undersökningar, endoskopiskt ultraljud (ENUS) kryobiopsier och andra endoskopiska åtgärder har utvecklats i snabb takt och utgör en del av lungläkarnas specialkunnande.

På grund av att lungpatienterna är allt sjukare och har ett flertal komorbiditeter kräver diagnostiken och behandlingen multidisciplinärt samarbete.

---

# Luftföroreningar och lungsjukdomar

MIKAELA GROTFELT-ENEGREN\* OCH KATI MÄKELÄ\*

---

Luftföroreningar är ett av de mest förbisedda hoten mot vår hälsa, fastän de globalt sett hör till de viktigaste hälsoriskfaktorerna tillsammans med högt blodtryck, tobak, ohälsosamma matvanor, högt blodsocker och övervikt. Människors hälsa påverkas också indirekt via de omfattande effekterna på miljön och klimatet. De viktigaste källorna till luftföroreningar utgörs av industrin, transportsektorn, energiproduktionen och jordbruket.

Luftföroreningar har kunnat kopplas till en mängd olika sjukdomar. I den här artikeln ligger fokus på konsekvenserna för lunghälsan orsakade av föroreningar i utomhusluften. Exponering för luftföroreningar försämrar hälsan hos såväl friska individer som hos personer med kroniska lungsjukdomar. I Finland beräknas dödligheten på grund av luftföroreningar vara minst 2 000 personer per år. Men ny forskning visar att negativa hälsoeffekter både är kraftigare och ses vid lägre luftföroreningshalter än vad som tidigare beräknats. Än så länge har det inte varit möjligt att ange en säker gräns, under vilken skadliga effekter inte inträffar. Särskilt vid behandling av patienter med lungsjukdomar bör luftföroreningar beaktas som en riskfaktor liknande rökning, som både läkaren och patienten kan påverka. Patienterna kan till viss mån minska sin exponering och läkarna kan öka medvetenheten kring luftföroreningarnas hälsoeffekter. Därtill har vi alla en möjlighet att påverka och kräva beslut som minskar utsläppsmängderna i vårt samhälle.

## Inledning

Luftföroreningar är ett av de största och mest omedelbara hoten mot människors hälsa och mot miljön. Enligt den internationella studien Global Burden of Disease hör luftföroreningar till de viktigaste hälsoriskfaktorerna tillsammans med högt blodtryck, tobak, ohälsosamma matvanor, högt blodsocker och övervikt (1). Luftföroreningar skadar de flesta organ-system och har kunnat kopplas till många sjukdomar, såsom hjärt- och kärlsjukdomar, diabetes och demens samt lungsjukdomar som astma, kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL), lunginflammation och lungcancer. Globalt sett har luftföroreningar beräknats orsaka 20 procent av dödsfallen i ischemisk hjärtsjukdom, 26 procent av dödsfallen i stroke och 19 procent av dödsfallen i lungcancer (1). Totalt sett har luftföroreningar i utomhusluften beräknats stå för cirka 4,5 miljoner och luftföroreningar i inomhusluften för omkring 2,3 miljoner dödsfall (1). Enligt europeiska

## SKRIBENTERNA

**Mikaela Grotenfelt-Enegren**, ML, är specialist i hälsovård och verkar som överläkare på enheten för miljöhälsa inom Institutet för hälsa och välfärd.

**Kati Mäkelä**, MD, läkare under specialistutbildning i lungsjukdomar och allergologi, HUS Hjärt- och lungcentrum.

miljöbyrån (European Environmental Agency, EEA) orsakade luftföroreningar 300 000 förtida dödsfall i EU år 2021 (2). Utöver dödsfall leder luftföroreningar till en förlust av hundratals miljoner friska levnadsår (1).

Värst drabbar luftföroreningar individer med kroniska hjärt- och lungsjukdomar. Vidare hör äldre, barn och gravida till dem som är mest utsatta för de negativa hälsoeffekterna (3). Även personer med övervikt och

---

\* Båda skribenterna har bidragit likvärdigt till artikeln.



---

låginkomsttagare räknas till riskgrupperna (4, 5). Också friska personer kan få lindriga symtom, såsom snuva och hosta, exempelvis när det finns mycket gatudamm i luften.

De mest betydande hälsoeffekterna orsakas av fina partiklar (PM<sub>2,5</sub>, d.v.s. partiklar med en genomskärning på 2,5 mikrometer eller mindre) och grova partiklar (PM<sub>10</sub>, d.v.s. partiklar med en genomskärning på 10 mikrometer eller mindre), kvävedioxid, samt marknära ozon. Dessa uppstår vid mänskliga aktiviteter, såsom vid förbränning av fossila bränslen i trafiken, inom industrin och i kraftverk. Små luftburna partiklar uppstår också vid bergshantering och vid naturfenomen såsom sandstormar och bränder.

Ny forskning visar att de negativa hälsoeffekterna både är allvarligare och ses vid lägre halter än vad som tidigare kunnat påvisas. Detta har bland annat lett till att Världshälsoorganisationen (World Health Organisation, WHO) år 2021 slog fast klart strängare gränsvärden (6). För närvarande diskuterar EU ambitionsnivån för sina riktlinjer. De riktlinjer som kommissionen har föreslagit har varit klart mer tillåtande än WHO:s rekommendationer, vilket har väckt omfattande kritik bland experter och gett upphov till ställningstaganden från bland andra European Respiratory Society (ERS) och European Lung Foundation (ELF) (7).

Förutom de direkta hälsoeffekterna orsakar luftföroreningarna också omfattande följder för människors och miljöns hälsa bland annat genom nedsmutsning, övergödning, försurning och genom att påskynda klimatförändringen. I den här artikeln ligger fokus på luftföroreningarna i utomhusluften och deras direkta konsekvenser för lунghälsan i den vuxna befolkningen.

### **Luftföroreningar är speciellt skadliga för lungorna**

Lungorna är de inre organ som är mest i kontakt med yttervärlden, och de är därför särskilt känsliga för effekterna av luftföroreningar. Luftföroreningar är en betydande riskfaktor för att utveckla akuta och kroniska lungsjukdomar med tillhörande dödlighet (1). Både kortvarig och långvarig exponering för partiklar försämrar också friska människors lungfunktion redan vid relativt låga koncentrationer (4).

Luftföroreningar skadar lungorna både direkt och indirekt, till exempel genom att de

stärker effekten av allergener och mikrober. Dessutom orsakar de låggradig systemisk inflammation (8). De skadliga effekterna varierar också beroende på exempelvis temperatur och partiklarnas storlek, struktur och sammansättning. Barn är mer känsliga än vuxna för de skadliga effekterna av luftföroreningar på lungorna, eftersom barnens organ är under utveckling, deras andningsfrekvens är högre och de ofta tillbringar mer tid utomhus än vuxna (3). Äldre å andra sidan har minskad reserv för att motstå de negativa effekterna av luftföroreningar (9).

I utvecklingen av obstruktiva lungsjukdomar är inflammation en nyckelmekanism. Luftföroreningar utlöser produktion av proinflammatoriska kemokiner i luftvägarnas epitelceller. Detta lockar inflammatoriska celler till luftvägarna (10). Inflammationen orsakar bronkiolit och bronkial hyperreaktivitet, hosta, slemproduktion och emfysem (10). Dessutom orsakar luftföroreningar oxidativ stress: neutrofiler som attraheras till luftvägarna frigör syreradikaler (reactive oxygen species, ROS), som skadar lungepitelet (11). Oxidativ stress kan orsaka störningar i immunförsvaret och därmed predisponera för infektioner (10). Luftföroreningar stör också den mukociliära och makrofagmedierade reningen (10).

Luftföroreningar är en riskfaktor för lungcancer eftersom de innehåller mutagener och karcinogener, såsom benzo(a)pyren som tillhör de polycykliska aromatiska föreningarna (PAH) (8). Det finns tre gånger så många mutationer i lungcancerprover från patienter som exponerats för mycket luftföroreningar som hos kontrollpersoner (12). Dessutom verkar epigenetiska mutationer, såsom DNA-metylering, spela en stor roll (8).

Luftföroreningar utlöser också mekanismer som tros vara centrala i patogenesen för lungfibros. De orsakar kromosomförändringar, såsom telomerförkortning och accelererat åldrande, vilket stör den alveolära re-epitelialiseringen (13). Partiklarna påskyndar också omvandlingen av pneumocyter till mesenky-mala celler (14).

### *Astma*

Sambandet mellan luftföroreningar och utveckling av astma i barndomen är tydligt, medan evidensen för sambandet vid astmadebut i vuxen ålder inte är lika stark (15, 16). Exponering för trafikrelaterade luftföroreningar förefaller öka risken att utveckla astma (17).

---

Omfattande exponering för partiklar ökar risken för att astmapatienter utvecklar KOL (18). Vid både barndoms- och vuxenastma har luftföroreningar visat sig försämra behandlingsbalansen, till exempel så att behovet av luftförsvidgande läkemedel ökar och vårdkontaktarna och exacerbationerna blir fler (11). Skadliga effekter av luftföroreningar hos astmatiker uppträder med olika intensitet under olika årstider: partiklar på våren och svaveldioxid på hösten och vintern försämrar lungfunktionen hos astmapatienter (19). Hög exponering för fina partiklar försämrar behandlingsbalansen i högre grad hos patienter med allergisk än hos patienter med icke-allergisk astma (20). I Kina har man funnit att hög korttidsexponering för luftföroreningar också ökar den astmarelaterade mortaliteten (21).

#### *Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)*

Tidigare trodde man att KOL främst orsakas av tobaksrökning. I Finland är tobaksrökning fortfarande den viktigaste bakomliggande riskfaktorn, men på det globala planet är också luftföroreningar av stor betydelse. En färsk rapport från arbetsgruppen The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) uppskattar att luftföroreningar kan stå för upp till 50 procent av riskfaktorerna för KOL, särskilt i låginkomstländer (10). I ljuset av vår nuvarande kunskap förefaller gasformiga luftföroreningar inverka framför allt på utvecklingen av emfysem, medan fina och ultrafina partiklar är mer benägna att orsaka kronisk bronkit (10). Långtidsexponering för förhöjda koncentrationer av fina partiklar och kvävedioxid har således visat sig öka incidensen (16) och prevalensen (5) av KOL. Förhöjda koncentrationer av luftföroreningar har samband med en ökning av kroniska luftvägssymtom och akuta exacerbationer hos KOL-patienter (22, 23) samt med en snabbare försämring av lungfunktionen (24). Särskilt KOL-patienter som är rökare, kvinnor, över 65 år eller låginkomsttagare är benägna att få andningsproblem när luftföroreningskoncentrationerna är högre (22, 25). Hos KOL-patienter ökar både kortvarig och långvarig exponering för partiklar risken för dödlighet både i själva sjukdomen och i hjärt- och kärlsjukdomar (10).

#### *Lungcancer*

Cancerforskningscentret International Agency for Research on Cancer (IARC) har klassificerat luftföroreningar som ett karcinogen

i grupp 1. Av de modifierbara riskfaktorerna för dödsfall i lungcancer står fina partiklar i utomhusluften för 15 procent, medan rökning står för 62 procent och passiv rökning för 5,8 procent (1). Långvarig exponering för luftföroreningar ökar risken för lungcancer, särskilt hos patienter med hög genetisk risk (26). Luftföroreningar förefaller också öka risken för att utveckla adenokarcinom, särskilt hos kvinnor (27). Speciellt hos män ökar långvarig exponering för höga partikelkoncentrationer risken för lungcancerdöd, oavsett rökning (28). Hos patienter med icke-småcellig lungcancer som diagnostiserats i ett tidigt stadium är medianöverlevnaden klart längre, när exponeringen för fina partiklar har varit lägre än hos patienter med hög exponering (5,7 år respektive 2,4 år) (29).

#### *Interstitiella lungsjukdomar*

Sambandet mellan luftföroreningar och interstitiell lungsjukdom (interstitial lung disease, ILD) har studerats, särskilt sambandet med idiopatisk lungfibros (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) (13). I lungvävnadsprover från det finska IPF-registret har större partikel-mängder påvisats hos patienter från de södra delarna av landet än hos patienter från de norra delarna (30). Enligt nuvarande uppfattning finns en genetisk predisposition för IPF, och utlösande faktorer, såsom luftföroreningar, orsakar alveolära skador. Skadorna läks på ett onormalt sätt genom ärrbildning. Genetiskt predisponerade individer löper ökad risk att utveckla IPF om de utsätts för höga nivåer av luftföroreningar (31). Höga luftföroreningskoncentrationer höjer incidensen (31) och prevalensen (32) av IPF, försämrar lungfunktionen (33), påskyndar minskningen av diffusionskapaciteten (34), ökar antalet perioder på sjukhus och särskilt antalet ödesdigra akuta exacerbationer (35). Luftföroreningar ökar också den IPF-relaterade mortaliteten (35).

Effekten av luftföroreningar på andra ILD har studerats mindre. Det finns evidens för att luftföroreningar är skadliga, åtminstone vid kronisk hypersensitivitetspneumonit och andra fibrotiserande ILD (36, 37).

#### *Lunginfektioner*

Kortvarigt förhöjda koncentrationer av fina partiklar ökar risken för att influensapatienter tas in på sjukhus (38). I en färsk, stor dansk studie ökade långvarig exponering för luft-

Tabell 1. Olika typer av luftföroreningar samt deras effekter och gränsvärden.

Typ av luftförorening	Uppkomst och viktigaste källor	Hälsoeffekter	Miljöeffekter	WHO:s riktvärden ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Gränsvärden i EU:s gällande luftkvalitetsdirektiv ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )
Fina partiklar (PM <sub>2,5</sub> ), dvs. partiklar med en diameter på 2,5 mikrometer eller mindre	Bildas vid förbränning av fossila bränslen och förbränning av biomassa, såsom torv och ved. Uppkommer i trafiken också genom slitage på vägytan, bromsar och bildäck.	Transporteras med inandningsluften långt ner i lungorna och kan därifrån komma ut i blodet via alveolerna. Kan bl.a. innehålla tungmetaller och karcinogena ämnen. Ökar också bl.a. risken för hjärt- och kärlsjukdomar.	Bidrar till nedsmutsning och upplagring av tungmetaller och organiska miljögifter i mark och sediment. Påverkar klimatet genom inverkan på molnbildning och atmosfärens strålningsbalans.	5 (årsriktvärde)	25 (årsgränsvärde)
Grova partiklar (PM <sub>10</sub> ), dvs. partiklar med en diameter på 10 mikrometer eller mindre	Bildas vid förbränning av fossila bränslen och förbränning av biomassa, såsom torv och ved. Uppkommer i trafiken också genom slitage på vägytan, bromsar och bildäck. Till dessa hör också pollen och partiklar från sandstormar.	Transporteras med inandningsluften in i lungorna. Kan innehålla tungmetaller och karcinogena ämnen. Ökar bl.a. risken för hjärt- och kärlsjukdomar.	Detsamma som ovan	15 (årsriktvärde) 45 (dygnsriktvärde)	40 (årsgränsvärde) 50 (dygnsgränsvärde)
Kvävedioxid (NO <sub>2</sub> )	Bildas vid förbränning bl.a. i trafiken och inom energiproduktionen.	Mest betydande påverkan på andningsorganen.	Övergödning och försurning av skog, mark och vatten. Bidrar också till uppkomsten av marknära ozon.	10 (årsriktvärde) 25 (dygnsriktvärde)	40 (årsgränsvärde)
Ozon (O <sub>3</sub> )	Genereras vid fotokemiska reaktioner i atmosfären. Bildas främst från kväveoxider (NO <sub>x</sub> ) och flyktiga organiska föreningar (VOC) under inverkan av solljus. Finns även naturligt i luften som resultat av naturliga processer.	Irritation och effekter på lungfunktionen, särskilt hos astmatiker. Har också inverkan på dödligheten.	Har skadliga effekter på vilda växter, jordbruksgrödor och skog. Ökar också korrosionen av material. Bidrar till växthuseffekten dels indirekt genom att minska skogens upptag av koldioxid (med ca 10 procent), dels direkt då ozon i sig är en växthusgas.	100 (8 timmars medelvärde)	120 (8 timmars medelvärde)
Flyktiga organiska ämnen, exklusive metan (NMVOC) Till gruppen hör bl.a. bensen (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> ).	Bildas vid ofullständig förbränning, speciellt vid småskalig vedeldning, i trafiken och vid industriella förbränningsprocesser, t.ex. från el- och fjärrvärmeproduktion.	Kan vid höga halter orsaka irritation av luftvägarna. Exempelvis bensen kan vara cancerframkallande (leukemi) och även orsaka skador på arvsmassan.	Bidrar till bildningen av marknära ozon.	Gränsvärde för bensen: 5	NA
Svaveldioxid (SO <sub>2</sub> )	Bildas vid förbränning, främst av svavelhaltiga bränslen och i smältverk.	Orsakar irritation i luftvägarna.	Orsakar försurning av skog, mark och vatten samt korrosion av material. Svavelpartiklar ger upphov till dis och dålig sikt.	40 (dygnsriktvärde)	125 (dygnsgränsvärde)
Kolmonoxid (CO)	Bildas vid förbränning inom transportsektorn och vid el- och värmeproduktion.	Absorberas i lungorna och hämmar kroppens syreupptagning.	Påverkar syreupptagningen förutom hos människor också hos andra djur. Förvandlas till koldioxid och är därmed en indirekt växthusgas.	7 000 (dygnsriktvärde)	10 000 (8 timmars gränsvärde)
Ammoniak (NH <sub>3</sub> )	Uppkommer främst inom jordbruket, speciellt vid hantering av gödsel från nötkreatur.	Orsakar kraftig irritation på ögon och slemhinnor. Vid inandning av höga koncentrationer finns risk för andningsbesvär och lungskador.	Orsakar försurning och övergödning av mark och vatten, som i sin tur skadar växt- och djurlivet både på land och i vatten. Hotar på så sätt den biologiska mångfalden.	NA	NA

---

föroreningar risken för sjukhusintagning till följd av luftvägsinfektion (39). Långvarig exponering för luftföroreningar ökar risken för dödlighet på grund av nedre luftvägsinfektion, särskilt hos överviktiga och rökande patienter (40). De patienter med covid-19-infektion som hade högre långtidsexponering för fina partiklar än kontrollpersoner lades oftare in på intensivvårdsavdelning eller dog (41). Stora mängder luftföroreningar förefaller också öka incidensen av tuberkulos (42) och dessutom risken för återfall av tuberkulos (43).

### *Sömnapné*

Långvarig exponering för luftföroreningar förefaller öka risken för obstruktiv sömnapné, och kortare exponering kan förvärra sjukdomen (44).

### **Utsläppsmängderna har minskat, men klimatförändringen förvärrar läget**

Av hela jordens befolkning beräknas för tillfället 99 procent leva i områden, där WHO:s gränsvärden för luftföroreningar överskrids. Motsvarande siffra för Europa är 97 procent (2). Enligt EEA får vi i Finland njuta av den renaste luften i Europa, men också hos oss överskrids WHO:s gränsvärden för kvävedioxid och fina partiklar (2). I Finland beräknas luftföroreningar årligen orsaka minst omkring 2 000 förtida dödsfall (45). De främsta orsakerna är fina partiklar (74 %), grova partiklar (11 %) och kvävedioxid (13 %) (45).

Totalt sett har koncentrationerna av luftföroreningar minskat i höginkomstländer, men utgör fortfarande en viktig riskfaktor, speciellt i tätbefolkade områden. På grund av den åldrande befolkningen och den försämrade allmänhälsan har nedgången i dödlighetstalen för luftföroreningar inte minskat i samma grad som utsläppsmängderna och de uppmätta koncentrationerna. Klimatförändringen väntas ytterligare försämra den globala lunghälsan genom ökade mängder luftföroreningar till följd av extremväder och bränder. Den tilltagande förekomsten av värmeböljor medför i sin tur ökad produktion av marknära ozon, som ytterligare förstärker de negativa effekterna av luftföroreningarna (3). Hälsoproblem orsakade av luftföroreningar väntas vara av tilltagande art, speciellt hos personer med redan försämrad lungfunktion. Också pollensäsongen förväntas bli längre och pollenmängderna större till följd av klimatförändringen, vilket antas ytterligare förvärra och öka förekomsten av symtom (3).

Globalt sett är förbränningen av fossila bränslen en av de viktigaste källorna till luftföroreningar. Samtidigt är den också den främsta orsaken till den skenande klimatförändringen. En snabb nedtrappning av användningen av fossila bränslen skulle därför på många sätt bidra till en förbättring av den globala hälsan.

Även om gränsvärdena för luftkvalitet sällan överskrids i Finland, är det viktigt att notera att redan halter under de nuvarande gränsvärdena har visats ha effekter på människors hälsa. En striktare klimatpolitik kunde bidra till minskade halter av luftföroreningar och direkta positiva effekter för folkhälsan även i Finland.

Fortfarande behövs betydande åtgärder för att minska utsläppen från energi- och värmeproduktion samt för att minska användningen av fossila bränslen inom transportsektorn. Trots de omfattande negativa följderna för vår hälsa och för miljön får fossilindustrin fortfarande miljardbelopp i stöd från offentliga medel (46). Också i Finland är subventionerna till fossila bränslen betydande och ökade rentav mellan 2015 och 2022 (47).

I stället för subventioner som upprätthåller den fossila ekonomin skulle det behövas tillräckliga stöd för en snabb övergång till renare bränslen och till en elektrifiering av vår fordonsflotta. Viktigt att notera är för övrigt det faktum att, trots att en övergång till eldrivna fordon kan minska utsläppen från fossila bränslen, innebär en sådan omställning inte någon minskning av luftföroreningar som härstammar från vägunderlag, bildäck eller bromsar. Det krävs följaktligen också åtgärder för att minska det totala antalet körda kilometer. Åtgärderna kunde inkludera förbättrad kollektivtrafik och andra sätt att främja aktiv transport, som samtidigt medför många andra positiva hälsoeffekter.

Åtgärder för att förbättra luftkvaliteten har bevisligen medfört stora besparingar i relation till de kostnader som de innebär (48), och det är svårt att förstå varför vi inte skulle välja att bättre värna om den luft vi andas och är beroende av.

### **Som läkare har vi många möjligheter att påverka**

Precis som med rökning är det viktigt för oss läkare att föra luftföroreningar på tal och öka allmänhetens medvetenhet om hälsoriskerna. Det är nödvändigt att värden blir bättre på att identifiera de patientgrupper som är särskilt

utsatta för luftföroreningarnas skadliga effekter, bland andra de lungpatienter som står i fokus för denna artikel. Särskilt de som tillhör riskgrupper bör instrueras att hålla ett öga på halterna av luftföroreningar, undvika att röra sig på livligt trafikerade gator under dagar med mycket föroreningar och vid behov använda FFP2-andningsskydd (10). Det finns evidens för att luftkvalitetsvarningar minskar sjukhusbesöken i samband med astma och KOL (49).

Hälso- och sjukvården måste också minska sina egna utsläpp. Den finländska vårdsektorns andel av det nationella koldioxidavtrycket är 4,5 procent, det vill säga 3,2 miljoner ton koldioxidekvivalenter per år (50). Läkemedel står för en stor del av utsläppen, vid sidan av utsläpp från uppvärmning, service och byggande av fastigheter samt från logistik och kosttjänster.

Av läkemedlen har speciellt anestesigaser och astma- och KOL-mediciner med drivgas ett stort klimatavtryck. En konkret åtgärd för läkaren är därför att tänka på klimateffekten vid valet av inhalator. Att byta en sprayinhalator till torrpulverinhalator minskar koldioxidavtrycket för lungmedicinering med mer än 50 procent utan att astmabehandlingen försämras (51). Om ett astmaläkemedel som doseras två gånger om dagen byts ut till en torrpulverinhalator är minskningen av koldioxidavtrycket jämförbar med att övergå från blandad kost till vegetarisk kost (52). Läkarnas behandlingsrutiner kan alltså vara av stor betydelse och därför är det viktigt att vi ser över våra rutiner också ur ett hållbarhetsperspektiv. Den senaste rekommendationen för God medicinsk praxis vid astma rekommenderar pulverinhalatorer framför sprayinhalatorer alltid när de är ett möjligt alternativ för patienten och är därför ett gott exempel på hur vi som läkare i praktiken kan påverka vår omgivning i en mer hållbar riktning.

Som läkare har vi också möjligheten att sporra våra patienter att följa hållbara och klimatsmarta levnadsvanor, såsom aktiv mobilitet och en huvudsakligen växtbaserad kost. Sådana förändringar i våra levnadsvanor gynnar samtidigt vår egen hälsa och minskar utsläppen av växthusgaser och uppkomsten av luftföroreningar.

Det allra viktigaste sättet att påverka det framtida välmåendet på vår planet är ändå att påverka beslutsfattandet och att få till stånd en betydande minskning av luftföroreningarna och en snabb inbromsning av klimatförändringen.

*Vi vill tacka docent Otto Hänninen vid Institutet för hälsa och välfärd för värdefulla kommentarer och hjälp under arbetet med artikeln.*

**Mikaela Grotenfelt-Enegren**  
mikaela.grotenfelt@thl.fi

*Inga bindningar*

**Kati Mäkelä**  
kati.makela@helsinki.fi

*Inga bindningar*

## Referenser

1. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396(10258):1223–49.
2. Harm to human health from air pollution in Europe: burden of disease 2023. EEA Briefing no. 23/2023.
3. Vicedo-Cabrera AM, Melén E, Forastiere F et al. Climate change and respiratory health: a European Respiratory Society position statement. *Eur Respir J* 2023;62(2):2201960.
4. Adam M, Schikowski T, Carsin AE et al. Adult lung function and long-term air pollution exposure. ESCAPE: a multicentre cohort study and meta-analysis. *Eur Respir J* 2015;45(1):38–50.
5. Doiron D, de Hoogh K, Probst-Hensch N et al. Air pollution, lung function and COPD: results from the population-based UK Biobank study. *Eur Respir J* 2019;54(1):1802140.
6. WHO global air quality guidelines. Particulate matter (PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>10</sub>), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. Geneva: World Health Organization; 2021.
7. Boogaard H, Andersen ZJ, Brunekreef B et al. Clean air in Europe for all - A call for more ambitious action. *Environmental Epidemiology* 2023;7:e245
8. Turner MC, Andersen ZJ, Baccarelli A, et al. Outdoor air pollution and cancer: An overview of the current evidence and public health recommendations. *CA Cancer J Clin* 2020;70:460–79.
9. Wang X, Chen L, Cai M et al. Air pollution associated with incidence and progression trajectory of chronic lung diseases: a population-based cohort study. *Thorax* 2023;78:698–705.
10. Sin DD, Doiron D, Agusti A et al; GOLD Scientific Committee. Air pollution and COPD: GOLD 2023 committee report. *Eur Respir J* 2023;61(5):2202469.
11. Tiofiu AI, Novakova P, Nedeva D et al. Impact of Air Pollution on Asthma Outcomes. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020;17(17):6212.
12. Yu XJ, Yang MJ, Zhou B, et al. Characterization of somatic mutations in air pollution-related lung cancer. *EBioMedicine* 2015;2:583–90.
13. Harari S, Raghu G, Caminati A et al. Fibrotic interstitial lung diseases and air pollution: a systematic literature review. *European Respiratory Review* 2020;29:200093.
14. Zhang J, Xu X, Liang Y et al. Particulate matter promotes the epithelial to mesenchymal transition in human lung epithelial cells via the ROS pathway. *Am J Transl Res* 2023;15(8):5159–67.
15. Liu S, Jørgensen JT, Ljungman P et al. Long-term exposure to low-level air pollution and incidence of asthma: the elapse project. *Eur Respir J* 2021;57:2003099.
16. Shin S, Bai L, Burnett RT et al. Air Pollution as a Risk Factor for Incident Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma. A 15-Year Population-based Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203(9):1138–48.
17. Bowatte G, Erbas B, Lodge CJ et al. Traffic-related air pollution exposure over a 5-year period is associated with increased risk of asthma and poor lung function in middle age. *Eur Respir J* 2017;50(4):1602357.
18. To T, Zhu J, Larsen K et al. Progression from Asthma to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Is Air Pollution a Risk Factor? *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:429–38.
19. Yu S, Park S, Park CS och Kim S. Association between the Ratio of FEV<sub>1</sub> to FVC and the Exposure Level to Air Pollution in Never-smoking Adult Refractory Asthmatics Using Data Clustered by Patient in the Soonchunhyang Asthma Cohort Database. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15(11):2349.

20. Rosenquist NA, Metcalf WJ, Ryu SY et al. Acute associations between PM<sub>2.5</sub> and ozone concentrations and asthma exacerbations among patients with and without allergic comorbidities. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2020;30(5):795–804.
21. Liu Y, Pan J, Zhang H et al. Short-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Asthma Mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200(1):24–32.
22. Liang L, Cai Y, Barratt B et al. Associations between daily air quality and hospitalisations for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Beijing, 2013–7: an ecological analysis. *Lancet Planet Health* 2019;3(6):e270–e279.
23. Evangelopoulos D, Chatzidiakou L, Walton H et al. Personal exposure to air pollution and respiratory health of COPD patients in London. *Eur Respir J* 2021;58(1):2003432.
24. Kariisa M, Foraker R, Pennell M et al. Short- and long-term effects of ambient ozone and fine particulate matter on the respiratory health of chronic obstructive pulmonary disease subjects. *Arch Environ Occup Health* 2015;70(1):56–62.
25. Belz DC, Woo H, Putcha N et al; SPIROMICS Investigators. Ambient ozone effects on respiratory outcomes among smokers modified by neighborhood poverty: An analysis of SPIROMICS AIR. *Sci Total Environ* 2022;829:154694.
26. Huang Y, Zhu M, Ji M et al. Air Pollution, Genetic Factors, and the Risk of Lung Cancer: A Prospective Study in the UK Biobank. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204(7):817–25.
27. Liaw Y-P, Ting T-F, Ho K-K and Yang C-F. Cell type specificity of lung cancer associated with air pollution. *Science of The Total Environment* 2008;39:523–7.
28. Berg CD, Schiller JH, Boffetta P et al; International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Early Detection and Screening Committee. Air Pollution and Lung Cancer: A Review by International Association for the Study of Lung Cancer Early Detection and Screening Committee. *J Thorac Oncol* 2023;18(10):1277–89.
29. Eckel SP, Cockburn M, Shu Y et al. Air pollution affects lung cancer survival. *Thorax* 2016;71:891–8.
30. Mäkelä K, Ollila H, Sutinen E et al. Inorganic particulate matter in the lung tissue of idiopathic pulmonary fibrosis patients reflects population density and fine particle levels. *Ann Diagn Pathol* 2019;40:136–42.
31. Cui F, Sun Y, Xie J et al. Air pollutants, genetic susceptibility and risk of incident idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2023;61(2):2200777.
32. Shull JG, Pay MT, Lara Compte C et al. Mapping IPF helps identify geographic regions at higher risk for disease development and potential triggers. *Respirology*. 2021;26(4):352–9.
33. Winterbottom CJ, Shah RJ, Patterson KC et al. Exposure to Ambient Particulate Matter Is Associated With Accelerated Functional Decline in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 2018;153(5):1221–8.
34. Zheng Q, Cox IA, Leigh L et al. Long-term exposure to low concentrations of air pollution and decline in lung function in people with idiopathic pulmonary fibrosis: evidence from Australia. *Respirology* 2023;28(10):917–25.
35. Sesé L, Nunes H, Cottin V et al. Role of atmospheric pollution on the natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2018;73(2):145–50.
36. Singh S, Collins BF, Bairwa M et al. Hypersensitivity pneumonitis and its correlation with ambient air pollution in urban India. *Eur Respir J* 2019;53(2):1801563.
37. Goobie GC, Carlsten C, Johansson KA et al. Association of Particulate Matter Exposure With Lung Function and Mortality Among Patients With Fibrotic Interstitial Lung Disease. *JAMA Intern Med* 2022;182(12):1248–59.
38. Croft D, Zhang W, Lin S et al. Associations between Source-Specific Particulate Matter and Respiratory Infections in New York State Adults. *Environmental Science & Technology* 2020;54(2):975–84.
39. Kaspersen KA, Antonsen S, Horsdal HT et al. Exposure to air pollution and risk of respiratory tract infections in the adult Danish population - a nationwide study. *Clin Microbiol Infect* 2023:S1198-743X(23)00521-9. Epub ahead of print.
40. Liu S, Lim YH, Chen J et al. Long-term Air Pollution Exposure and Pneumonia-related Mortality in a Large Pooled European Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205(12):1429–39.
41. Bozack A, Pierre S, DeFelice N et al. Long-Term Air Pollution Exposure and COVID-19 Mortality: A Patient-Level Analysis from New York City. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(6):651–62.
42. Wang J, Li W, Huang W et al. The associations of ambient fine particles with tuberculosis incidence and the modification effects of ambient temperature: A nationwide time-series study in China. *J Hazard Mater*. 2023;460:132448. Epub ahead of print.
43. Min KD, Kim SY och Cho SI. Ambient PM<sub>2.5</sub> exposures could increase risk of tuberculosis recurrence. *Environ Health Prev Med*. 2023;28:48.
44. Clark DPQ, Son DB, Bowatte G et al. The association between traffic-related air pollution and obstructive sleep apnea: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2020;54:101360.
45. Lehtomäki H, Korhonen A, Asikainen A et al. Health Impacts of Ambient Air Pollution in Finland. *International Journal of Environmental Research and Public Health* (IJERPH) 15:736.
46. Parry IWH, Black S, Vernon N. IMF Working Paper: Still Not Getting Energy Prices Right: A Global and Country Update of Fossil Fuel Subsidies. Working Paper No. 2021/236. September 24, 2021. 9781513595405/1018-5941.
47. Bon-Mardion J, Casteleyn M, Queenan J et al. Final report: Study on energy subsidies and other government interventions in the European Union – 2023 edition
48. European Commission, Directorate-General for Environment, Study to support the impact assessment for a revision of the EU Ambient Air Quality Directives – Final report, Publications Office of the European Union. 2022. <https://data.europa.eu/doi/10.2779/327850>.
49. Chen H, Li Q, Kaufman JS, et al. Effect of air quality alerts on human health: a regression discontinuity analysis in Toronto, Canada. *Lancet Planet Health* 2018; 2(1):e19–e26.
50. Pulkki J, Wulff P, Iivonen S et al. Ekologisesti kestävä sosiaali- ja terveydenhuolto. Selvitys kansallisesta tavoitteesta ja ohjausmekanismeista. Valtioneuvoston selvitys- ja tutkimustoiminnan julkaisusarja 2023:49.
51. Woodcock A, Janson C, Rees J et al. Effects of switching from a metered dose inhaler to a dry powder inhaler on climate emissions and asthma control: post-hoc analysis. *Thorax* 2022;77:1187–92.
52. Janson C, Henderson R, Löfdahl M et al. Carbon footprint impact of the choice of inhalers for asthma and COPD. *Thorax* 2020;75:82–4.

## Summary

### *Air pollution and respiratory diseases*

*Air pollution is the fourth biggest health risk factor. It has both direct and indirect negative health effects. We will review the effects of air pollution in the lungs. Air pollution affects both healthy individuals and patients with chronic respiratory diseases. It seems to be a risk factor for the development of several lung diseases. There is no safe threshold for air pollution concentrations as even low pollution levels can cause negative health effects. Air pollution should be considered as a risk factor comparable to tobacco smoking. The negative impacts should foremost be reduced by rapidly cutting emissions.*

---

# Medvetenheten inom primärvården om vikten av rökavvänjning före kirurgi

HELENE GRÄSBECK

---

Rökande patienter har ökad risk för många olika postoperativa komplikationer i samband med kirurgiska ingrepp. Rökavvänjning behöver påbörjas minst fyra veckor före ingreppet för att minska risken. Kirurgiska patienter har ökade chanser att lyckas sluta röka. Detta innebär att rökning bör uppmärksammas i primärvården när remissen för kirurgisk bedömning skrivs. Även rekommendationen för God medicinsk praxis betonar att patienters rökstatus ska antecknas och att rökare årligen ska erbjudas möjlighet till avvänjningsstöd. Det finns många alternativa stödformer, såsom individuell rådgivning eller grupprådgivning, telefonrådgivning och webbplatser. Dessa kan kombineras med farmakologisk behandling hos nikotinberoende patienter för att öka sannolikheten för framgångsrik avvänjning. Rökavvänjning påbörjas ändå sällan inom primärvården i samband med remiss för kirurgisk bedömning. Här spelar brådska, avsaknad av fungerande vårdkedjor och omedvetenhet in. Rökning i samband med kirurgiska ingrepp är ett betydande hälsoproblem som i framtiden kräver större uppmärksamhet. Primärvårdens läkare spelar en nyckelroll i avvänjningsprocessen.

## Inledning

Till tobaksprodukter räknas cigaretter, cigarettobak, rulltobak, tuggtobak, elektroniska cigaretter, cigarrer, vattenpipor, piptobak och nikotingel (1). Snus är en annan tobaksprodukt med förekomst i Norden. Gemensamt för tobaksprodukterna är att de innehåller nikotin och att de är avsedda att rökas, snusas, sugas på eller tuggas. Begreppet rökare syftar i litteraturen oftast på användare av cigaretter, även om många undantag finns och begreppet också kan inkludera exempelvis användare av pipa eller cigarrer. Tobaksrökning orsakar globalt över åtta miljoner för tidiga dödsfall årligen och är den största förebyggbara dödsorsaken (2).

I den finländska befolkningen uppskattas 12 procent av männen och 11 procent av kvinnorna i åldern 20 till 64 år vara dagliga rökare (3). En amerikansk studie som omfattade delstaten Michigan fann att ungefär en fjärdedel av patienter som genomgick kirurgiska ingrepp var rökare (4), en andel som är klart större än rökprevalensen i den allmänna finländska befolkningen. År 2021 genomfördes 201 684 kirurgiska ingrepp i Finland (5), vilket innebär att även ett stort antal rökare opererades under denna tidsperiod.

## SKRIBENTEN

**Helene Gräsbeck**, ML, specialist i lungsjukdomar och allergologi. Avdelningsöverläkare, enheten för lungsjukdomar, HUS Borgå sjukhus. Doktorand, doktorandprogrammet i klinisk forskning, Helsingfors universitet

## Rökningens risker i samband med kirurgiska ingrepp

I cigarettrök finns över 4 000 olika toxiner, varav en del har konstaterats försämra läkningen av vävnader och sår. De viktigaste molekylerna i detta sammanhang är nikotin och gaserna kolmonoxid och vätecyanid (6), vilka påverkar vävnadernas läkningsprocess genom flera mekanismer. Nikotin försämrar proliferationen av erythrocyter, makrofager och fibroblaster (7) och ökar trombocytaggregationen, vilket kan leda till bildning av blodproppar i mikrocirkulationen (8). Eftersom kolmonoxid binder till hemoglobinmolekylen med en affinitet 200 gånger större än syre, leder

rökning till försämrad syreöverföring till vävnaderna (7). Vätecyanid blockerar funktionen hos enzymer som behövs för syremetabolism och syretransport på cellnivå (8). Kombinationen av syrebrist, försämrad cellproliferation och mikrotromboser ökar risken för att vävnaderna inte ska läka på önskat sätt efter ett kirurgiskt ingrepp.

Den till dags dato största metaanalysen som studerat sambandet mellan rökning och postoperativa komplikationer fann att rökare har förhöjd risk för allmän morbiditet, sårkomplikationer, infektioner, lungkomplikationer och neurologiska komplikationer samt behov av intensivvård under den postoperativa perioden (9).

Vilken tidsram för preoperativ rökavvänjning lönar det sig att sikta på för att undvika dessa risker? Det har i forskningen varit svårt att komma fram till vilken den kortaste möjliga preoperativa rökfria tidsperioden är, då det naturligtvis är mycket svårt att randomisera patienter till olika perioder av rökfrihet. Randomiserade kontrollerade studier har konstaterat att risken för postoperativa komplikationer kan sänkas, när intensiva interventioner för rökavvänjning inleds fyra till åtta veckor innan operationen (10, 11).

### God medicinsk praxis för rökavvänjning

Den nationella rekommendationen för God medicinsk praxis för prevention och behandling av tobaks- och nikotinberoende rekommenderar att alltid registrera patientens rökstatus om informationen inte framgår ur patientjournalen och att minst en gång per år diskutera rökavvänjning med rökare

och utreda deras beredskap att försöka sluta röka (12). Graden av nikotinberoende kan snabbt bedömas med hjälp av Fagerströms två frågors nikotinberoendetest (*Heaviness of Smoking Index*) (13) (tabell 1). Utöver det fysiska nikotinberoendet bör också eventuellt psykiskt och socialt rökberoende beaktas under patientintervjun. Vilka är de situationer och kontexter som enligt patienten utlöser behovet att röka? Det kan vara specifika fysiska eller sociala situationer, såsom att avsluta en måltid, förflytta sig utomhus eller umgås i ett visst sällskap. Genom diskussion med patienten bör man bedöma vad hen mest behöver för att påverka sitt rök beteende: eliminering av vissa situationer och kontexter, kontroll av egna reaktioner eller förändring av belöningsystemet genom farmakologisk behandling (12).

Patientens beredskap att sluta röka kan utredas med en miniintervention där man utnyttjar den så kallade Fem A-modellen. Modellen är ett motiverande samtal med de fem olika elementen (eng.) *Ask, Advise, Assess, Assist och Arrange*. *Ask* innebär att fråga om patientens rökning minst en gång per år. *Advise* innebär att berätta varför det vore viktigt att sluta – här är ofta bäst att utgå från patientens specifika hälsosituation. *Assess* innebär att utreda om patienten är motiverad för ett avvänjningsförsök. *Assist* innebär att erbjuda skraddarsytt stöd för avvänjningsförsöket och säkerställa att patienten är medveten om att stöd finns att få både nu och i framtiden. *Arrange* i sin tur avser att organisera uppföljning och skriva in den nuvarande röksituationen och avvänjningsplanen i patientjournalen (12). Det exakta stödet bör planeras utifrån patientens situation och

Tabell 1. Fagerströms två frågors test för nikotinberoende (HSI) och gradering av beroendet (13).

Fråga	Antal	Poäng
Hur snabbt (minuter) efter att du vaknat röker du den första cigaretten?	Färre än 6	3
	6–30	2
	31–60	1
	Över 60	0
Hur många cigaretter röker du dagligen?	10 eller färre	0
	11–20	1
	21–30	2
	Över 30	3

Tolkning. Sammanlagda poäng 0–1: lågt beroende, 2: måttligt beroende, 3: högt beroende, 4–6: mycket högt beroende.



---

behov och de stödformer som finns att tillgå. Grupphandledning har konstaterats vara lika effektiv som intensiv individuell handledning, och en kombination av avvänjningshandledning och farmakologisk behandling är effektivare än enbart kort handledning eller skriftliga instruktioner. Om handledningen ges per telefon behövs flera sessioner för att uppnå effektiva resultat. Handledning utförd av sjukskötare och av professionella inom mun- och tandhälsovården är effektiv (evidensnivå A respektive evidensnivå B). Även en kort intervention genomförd av en läkare är effektiv, och sannolikheten för framgångsrik rökavvänjning ökar med interventionens intensitet (evidensnivå A) (12).

## Farmakologiska preparat

### *Nikotinersättningspreparat (NEP)*

Receptfria NEP omfattar transdermala plåster, tuggummi, sugtabletter, resoribletter, inhalatorer och munspray. Deras syfte är att lindra de fysiologiska och psykomotoriska avvänjningssymtom som rökstopp orsakar. Alla NEP är effektiva för att uppnå långvarig rökfrihet, men under förutsättning att de används som en del av en avvänjningsintervention med flera element enligt det som sägs i föregående avsnitt samt att patienten röker minst 10 till 15 cigaretter per dag och är motiverad för ett avvänjningsförsök. NEP ökar sannolikheten för långvarig rökfrihet med 50 till 60 procent (14). Preparaten ger inte lika höga serumkoncentrationer av nikotin som tobaksprodukter, och nikotinet når inte heller det centrala nervsystemet lika snabbt. Detta är teorin bakom ökat begär att röka och eventuella relaps under behandling med NEP. Ett potentiellt effektivt sätt att undvika problemet är samtidig administrering av långverkande NEP, såsom transdermala plåster, och snabbverkande NEP såsom munspray, sugtabletter eller tuggummi. Relaps kan undvikas genom att ersätta rökning med snabbverkande NEP vid svåra abstinenssymtom (15). Styrkan och doseringen av NEP kan planeras enligt graden av nikotinberoende, och dosen sedan gradvis trappas ned med rökstopp som mål.

Nikotin binder till nikotinacetylkolinreceptorer och leder till frisättning av neurotransmittorer, vilket främjar vasokonstriktion (16). NEP kan i vissa fall orsaka hjärtklappning och övergående bröstsmärta, men det finns inga belegg för att de skulle öka risken för allvarliga hjärtproblem, såsom akuta kranskärlshändel-

ser, inte ens hos patienter med underliggande hjärtsjukdom (17).

### *Vareniklin*

Det receptbelagda läkemedlet vareniklin är en partiell agonist och antagonist till nikotinacetylkolinreceptorn  $\alpha 4\beta 2$  med hög affinitet för dessa receptorer i hjärnans mesolimbiska dopamintransmittersystem. Läkemedlets farmakodynamiska effekter leder till minskat nikotinbegär och färre abstinenssymtom efter avslutad rökning samt dämpar nikotinetns belönande effekter i det mesolimbiska systemet (18). Vareniklin har i en metaanalys omfattande 267 randomiserade kontrollerade prövningar konstaterats vara effektivare än både enskilda NEP och bupropion för att uppnå långvarig rökfrihet hos nikotinberoende patienter. Preparatet är dock inte effektivare än en kombination av lång- och snabbverkande NEP (19).

Vareniklin ordinerar som en 12 till 24 veckor lång kur med upptrappning av dosen under den första veckan. Patienten instrueras att sluta röka efter en veckas användning när underhållsdosen uppnåtts.

De vanligaste biverkningarna av vareniklin är illamående och färgstarka drömmar. Biverkningarna leder dock sällan till att patienten avbryter behandlingen (18). Användning av vareniklin kan anses vara riskfritt med tanke på riskerna för neuropsykiatriska biverkningar hos rökare med eller utan psykiatriska komorbiditeter (20) och akuta kranskärlshändelser (17).

Olyckligtvis upphörde läkemedelsföretaget Pfizer med sin produktion av vareniklin i juli 2021 på grund av upptäckten av för höga halter av nitrosaminer i läkemedelspreparatet, vilket på populationsnivå kan öka cancerrisken. Inget lika effektivt läkemedelspreparat har sedan dess kommit ut på marknaden.

### *Bupropion*

Bupropion är ett atypiskt antidepressivum som tros fungera som en antagonist till nikotinacetylkolinreceptorn (21). Läkemedlet ökar sannolikheten för framgångsrik långvarig rökfrihet jämfört med placebo och är lika effektivt som NEP, men mindre effektivt än vareniklin för rökavvänjning hos nikotinberoende patienter. Användningen av bupropion leder dock till fler avhopp från kliniska prövningar än placebo på grund av biverkningar (22). Bupropion är lika säkert som placebo

---

med tanke på akuta kranskärleshändelser (17) och risken för neuropsykiatriska biverkningar hos rökare både med och utan underliggande psykiatriska komorbiditeter (20). Preparatet får inte användas hos patienter med ökad risk för epileptiska anfall, bulimi eller anorexia nervosa. Sömlöshet och torr mun är de vanligaste biverkningarna, och medicinen ordineras som en 7 till 9 veckor lång kur, där dosen efter en veckas användning höjs till underhållsdosen. Patienten bör sluta röka efter att läkemedlet använts i en till två veckor.

### *Nortriptylin*

Nortriptylin är ett tricykliskt antidepressivum, vars mekanism vid tobaksavvänjning är okänd. Det är ett alternativt receptbelagt avvänjningsläkemedel om de övriga inte passar patienten eller är kontraindicerade. Antikolinergiska biverkningar såsom torr mun, förstoppning, ackommodationsproblem i ögats lins och ortostatisk hypotension är möjliga. Användning av nortriptylin är kontraindicerat vid hjärtsjukdom och arytmier. Vid tobaksavvänjning ordineras läkemedlet som en 8 till 12 veckor lång dos.

### **Tobaksavvänjning i primärvården i den allmänna befolkningen och före kirurgiska ingrepp**

I de flesta fall remitteras patienter för eventuella kirurgiska ingrepp av läkare som arbetar inom primärvården, antingen allmänläkare eller läkare inom företagshälsovården. Med tanke på att litteraturen påvisar att en preoperativ rökningfri period på minst fyra veckor skulle krävas för att minska risken för postoperativa komplikationer, bör avvänjningsprocessen inledas redan när remissen till den kirurgiska enheten skrivs. Vid det preoperativa bedömningsbesöket på en kirurgisk poliklinik är det ofta mindre än fyra veckor kvar till ingreppet.

En omfattande studie som involverade nordiska allmänläkare fann att 67 till 76 procent av läkarna informerade sina patienter om hälsofördelarna med rökavvänjning, förutsatt att de kände till att patienten röker. Av deltagarna gav 28 till 70 procent sina patienter rådgivning gällande NEP. En kvalitativ delstudie genomförde intervjuer med allmänläkarna gällande vilka centrala hinder de upplevde minska eller försvårade genomförandet av tobaksavvänjning. Viktiga faktorer som lyftes fram i studien var att läkarna upplevde att det var för tidskrävande och ineffektivt och att det

rådde brist på avvänjningsexperter som allmänläkarna kunde ha skickat patienterna till för fortsatt rådgivning (23). I en fransk kvalitativ studie upplevde allmänläkarna att faktorer såsom tidsbrist, andra viktigare teman att behandla på mottagningen och patienternas motvillighet och oro gällande viktuppgång minskade deras motivation och möjligheter att genomföra tobaksavvänjning. Å andra sidan upplevdes tobaksavvänjningsexperter, farmaceuter, sjukskötare, webbplatser och smarttelefonapplikationer som resurser i tobaksavvänjningsprocessen (24).

Kirurgiska ingrepp är en betydande livshändelse för många patienter och man har kunnat konstatera att de ökar sannolikheten att patienten ska lyckas sluta röka. Ingreppet kan fungera som ett lärorikt tillfälle (eng. teachable moment) och hjälpa patienten att förbättra sina levnadsvanor. Stora kirurgiska ingrepp ökar avvänjningssannolikheten mer än mindre dagkirurgiska ingrepp (25). Enbart rådet att sluta röka från antingen en allmänläkare eller en kirurg ökar sannolikheten för rökavvänjning i samband med ett kirurgiskt ingrepp (26).

Det har ändå konstaterats att primärvårdens läkare uppmärksammar rökning dåligt vid remittering av patienter för kirurgisk bedömning och att de sällan inleder rökavvänjning. I en dansk studie utvecklades ett preoperativt avvänjningsprogram för alkohol och tobak, till vilket primärvårdens läkare hade möjlighet att remittera patienter som planerades genomgå kirurgiska ingrepp. Trots att information om programmet upprepade gånger skickades ut till målgruppen via flera kanaler såsom e-post, broschyrer på mottagningen, en webbplats och lokaltidningen, ökade remissfrekvensen bara från 0 till 10 procent under uppföljningstiden (27). Liknande fynd har konstaterats i Finland, där primärvårdens läkare antecknade rökstatusen hos endast 14,2 procent av alla patienter remitterade för kirurgisk bedömning och inledde rökavvänjning hos endast 2,2 procent av de rökande patienterna (28).

Rökavvänjning i samband med kirurgiska ingrepp är en för sällan utnyttjad chans med tanke på de många positiva hälsoeffekter som kunde uppnås. Den bråda kliniska vardagen, avsaknaden av lämpliga vårdkedjor och omedvetenheten om problemet gör att det kan vara utmanande för primärvårdens läkare att uppmärksamma problemen med rökning i samband med kirurgi. Temat är ändå viktigt, och med avseende på de svaga

avvänningsciffrorna är det nödvändigt med framtida forskning om hur rökavvännning kan förbättras i primärvården före kirurgiska ingrepp.

**Helene Gräsbeck**  
**helene.grasbeck@hus.fi**

*Bindningar:*

*Föreläsningsarvode: Pfizer Ab*

## Referenser

1. National Center for Health Statistics. National Center for Health Statistics, Health, United States, 2020–2021, Tobacco use [Internet]. 2021 [hämtad 14 september 2022]. Tillgänglig på <https://www.cdc.gov/nchs/health/us/sources-definitions/tobacco-use.html>.
2. World Health Organization. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025, fourth edition. Geneva; 2021.
3. Koskinen, H., Virtanen, S. Tupakkatilasto 2022: Työikäisten päivittäinen tupakointi vähentynyt, nuorilla lisääntynyt sähkösavukkeiden käyttö. Tillgänglig på <https://urn.fi/URN:NBN:fi-fe20231024141156>
4. Howard R, Singh K, Englesbe M. Prevalence and Trends in Smoking Among Surgical Patients in Michigan, 2012–2019. JAMA Netw Open. 2021;4(3):e210553–e210553.
5. Sjöholm M. Sairaanhoidopiiriin tammi-joulukuu 2021 [Internet]. 2021 [hämtad 29 september 2023]. Tillgänglig på <https://www.kuntaliitto.fi/sites/default/files/media/file/Sairaanhoidopiiriin%20tammi-joulukuu%202021.pdf>.
6. Silverstein P. Smoking and wound healing. Am J Med 1992;93(1 SUPPL. 1):22–4.
7. Sherwin MA, Gastwirth CM. Detrimental effects of cigarette smoking on lower extremity wound healing. J Foot Surg 1990;29(1):84–7.
8. Mosely LH, Finseth F. Cigarette smoking: impairment of digital blood flow and wound healing in the hand. Hand 1977;9(2):97–101.
9. Grønkjær M, Eliassen M, Skov-Ettrup LS, Tolstrup JS, Christiansen AH, Mikkelsen SS et al. Preoperative smoking status and postoperative complications: A systematic review and meta-analysis. Ann Surg 2014;259(1):52–71.
10. Lindström D, Azodi OS, Wladis A, Tønnesen H, Linder S, Näsell H et al. Effects of a perioperative smoking cessation intervention on postoperative complications: A randomized trial. Ann Surg 2008;248(5):739–45.
11. Møller AM, Villebro N, Pedersen T, Tønnesen H. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. Lancet 2002;359(9301):114–7.
12. Tupakka- ja nikotiiniriippuvuuden ehkäisy ja hoito. Käypä hoito-suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Yleislääketieteen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2024. Tillgänglig på: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)
13. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Rickert W, Robinson J. Measuring the heaviness of smoking: using self-reported time to the first cigarette of the day and number of cigarettes smoked per day. Br J Addict 1989;84(7):791–9.
14. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018;(5); Art. No.: CDO0146.
15. Ebbert JO, Hays JT, Hurt RD. Combination Pharmacotherapy for Stopping Smoking What Advantages Does it Offer? Drugs 2010;70(6):643–50.
16. Maa J. A Second Look at Nicotine Replacement Therapy Before Surgical Procedures. Mayo Clin Proc 2015;90:1462–4.
17. Benowitz N, Pipe A, West R, Hays J, Tonstad S, Mcrae T et al. Cardiovascular Safety of Varenicline, Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2018;178(5):622–31.
18. Fagerström K, Hughes J. Varenicline in the treatment of tobacco dependence. Neuropsychiatr Dis Treat 2008;4(2):353–63.
19. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: An overview and network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2013;(5); Art. No.: CDO09329.
20. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, Aubin LS, Mcrae T, Lawrence D et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. The Lancet 2016;387:2507–20.
21. Fryer JD, Lukas RJ. Noncompetitive Functional Inhibition at Diverse, Human Nicotinic Acetylcholine Receptor Subtypes by Bupropion, Phencyclidine, and Ibogaine. J Pharmacol Exp Ther 1999;288(1):88–92.
22. Howes S, Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Hong B, Lindson N. Antidepressants for smoking cessation (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2020;(4); Art. No.: CDO00031.
23. Helgason AR, Lund KE. General practitioners' perceived barriers to smoking cessation-results from four Nordic countries. Scand J Public Health 2002;30(2):141–7.
24. Coindard G, Acquadro M, Chaumont R, Arnould B, Boisnault P, Collignon-Portes R, m.fl. Attitudes & behaviors toward the management of tobacco smoking patients: qualitative study with French primary care physicians. BMC Primary Care 2022;23(10):1–11.
25. Shi Y, Warner DO. Surgery as a Teachable Moment for Smoking Cessation. Anesthesiology 2010;112:102–9.
26. Webb AR, Robertson N, Sparrow M, Ashley Webb CR, Webb MBBS AR, Robertson N et al. Smokers know little of their increased surgical risks and may quit on surgical advice. ANZ J Surg 2013;(83):753–7.
27. Tønnesen H, Faurischou P, Ralov H, Mølgaard-Nielsen D, Thomas G, Backer V. Risk reduction before surgery. The role of the primary care provider in preoperative smoking and alcohol cessation. BMC Health Serv Re. 2010;10:121.
28. Gräsbeck H, Ekroos H, Halonen K, Vasankari T. Weak smoking cessation awareness in primary health care before surgery: a real-world, retrospective cohort study. Scand J Prim Health Care 2020;38(1):42–6.

## Summary

### **Smoking cessation awareness in primary health care before surgery**

*Smokers have an increased risk of postoperative complications. Surgical patients have increased chances of successful smoking cessation. Smoking cessation initiation at least 4 weeks before surgery reduces the complication risk. Ideally, smoking cessation should start in primary health care at surgical referral. The Finnish Current Care Guidelines also recommend to register patients' smoking status and to offer smokers cessation support annually. However, smoking cessation awareness in primary health care before surgery is poor. Since primary health care doctors could play a key role in preoperative smoking cessation to reduce the surgical risks, this problem requires future addressment.*

---

# Prevalens och riskfaktorer för astma och astmasymtom

HANNA HISINGER-MÖLKÄNEN

---

Trots den senaste tidens framsteg inom behandling av astma är sjukdomen fortfarande ett stort hälsoproblem som orsakar börda, funktionsnedsättning och kostnader för både samhället och patienterna (1). Prevalensen av astma har ökat i utvecklade länder under de senaste åren, vilket också har setts i Finland (2, 3). För att hantera denna börda genomförde Finland Nationella astmaprogrammet 1994–2004 och Allergiprogrammet 2008–2018. Inom ramen för dessa nationella program utbildades läkare, sjukskötare, farmaceuter och patienter i diagnostik och behandling av astma. Korrekt diagnostik med objektiva lungfunktionsmätningar, personliga astmabehandlingsplaner, kontrollbesök och regelbunden underhållsbehandling med inhalerad kortikosteroid hörde till målen. Programmen var framgångsrika, och en minskning av kostnaderna för astma samt antalet sjukhusinläggningar och allergikostbehandlingar hos barn och ungdomar sågs (4, 5). Trots lärdomar och förbättringar under programmen förekommer astma och andra luftvägssymtom fortfarande allmänt i Finland.

Astma är en vanlig luftvägssjukdom i alla åldersgrupper (6). Astmaprevalensen har ökat under de senaste decennierna i utvecklade länder (7). Nyligen har det dock rapporterats att prevalensen har stabiliserats i europeiska länder, inklusive Finland (8, 9). Enligt den epidemiologiska, befolkningsbaserade studien Finess, som genomfördes i Helsingfors 1996–2016, ökade prevalensen av astma fram till 2006 (då den var 10,0 procent) men jämnades ut 2016 (10,9 procent) bland vuxna i åldern 20–69 år (3). Reijula och medarbetare rapporterade en liknande trend hos unga finska män (tvärsnittsdata från finska försvarsmakten): astmaprevalensen ökade fram till 2001, varefter den stabiliserades och var 5,2 procent 2017 (10). En färsk rapport med data från det finska vårdanmälningsregistret omfattande alla astmapatienter över 18 år visar en nationell astmaprevalens på 4,4 procent (11). Därför är det troligt att högre uppskattningar

som enkätbaserade studier per post har visat kan vara i överkant, men trenden är med största sannolikhet korrekt.

Förutom att astmaprevalensen stabiliserats i Finland, rapporterar astmapatienter färre symtom jämfört med tidigare år. Enligt studien Finess sågs en sjunkande trend för alla astmasymtom utom hosta under perioden 1996–2016 (3). Detta är i linje med tidigare rapporter från Finland. Nationella astmaprogrammet förbättrade astmavården, också mätt i kostnader och sjukhusintagningar (5). De totala kostnaderna för astma minskade från 1987 till 2013, trots att antalet astmapatienter tredubblades från 83 000 till 248 000 (5). Naturligtvis har framsteg inom medicinering och nya behandlingsalternativ delvis påverkat förändringen till det bättre med avseende på sjukdomskontrollen, men liknande besparingar har inte rapporterats i andra länder. Trots dessa förbättringar utgör astma fortfarande en börda både för patienterna och för samhället.

Astma kan börja i alla åldrar, från tidig barndom till sen vuxen ålder. I en epidemiologisk studie utförd i västra Finland rapporterade 36,3 procent av dem med läkardiagnostiserad astma som svarade på frågeformulären att sjukdomen debuterat som barn (< 18 år) och 63,7 procent (59,0–68,1 procent) som vuxen (≥18 år). Medianåldern vid diagnos var 21 år hos män och 29 år hos kvinnor. Män fick oftare

## SKRIBENTEN

**Hanna Hisinger-Mölkänen, MD**, är specialistläkare i lungsjukdomar och allergologi. Hon arbetar som lungläkare vid HUS Hud- och allergisjukhuset och har doktorerat på astmans epidemiologi.

**Tabell 1.** Skillnader mellan astma diagnostiserad i barndomen och astma diagnostiserad i vuxen ålder.

	Astma diagnostiserats i barndomen	Astma diagnostiserats i vuxen ålder
Diagnosålder	<18 år	>18 år
Kön	Pojkar dominerar med avseende på astmaincidens	Kvinnor dominerar med avseende på astmaincidens
Allergisk astma	Vanlig	Ju senare i livet astma debuterar, desto sällsyntare blir allergisk astma
Symtomatisk sjukdom	Inte lika ofta	Ofta
Tendens att remittera utan läkemedelsbehandling	Ja, många astmatiker är i remission utan medicinering	Sällan

diagnosen astma i barndomen än kvinnor: 41,6 respektive 32,2 procent ( $p = 0,046$ ) (12). Astma som debuterat i vuxen ålder har rapporterats bli den dominerande fenotypen bland kvinnor fram till 40 års ålder, och fram till 35 bland feta eller icke-atopiska kvinnor (13).

Debutåldern är en differentierande faktor med avseende på astmafenotyper (14). Astma som börjar i barndomen är oftare allergisk och tenderar att gå i remission (15). Ungefär hälften av patienterna med barndomsdebuterad astma rapporteras vara i remission i vuxen ålder, vilket innebär att de är symtomfria utan medicinering (16, 17). Incidensen av allergisk astma var högst hos barn i åldern 0–9 år, medan incidensen av icke-allergisk astma ökade efter medelåldern och var högst i åldern 50–59 år (18). Till skillnad från astma som börjar i barndomen är astma som börjar i vuxen ålder oftare en kronisk sjukdom som kräver kontinuerlig medicinering och som endast sällan remitterar (19, 20). Vidare ger astma med vuxendebut mera symtom och kan till och med leda till nedsatt arbetsförmåga (20–22). I analyser justerade för kön och rökning har astmapatienter diagnostiserade vid över 50 års ålder rapporterats ha över tio gånger högre risk att sluta med heltidsarbete (22).

Allergisk rinit är ett vanligt tillstånd bland astmapatienter, och sambandet med astma och allergisk rinit är komplext. Rinit kan orsaka astmaliknande symtom, men rapporteras också öka prevalensen av astmasymtom (23, 24). Det finns evidens som tyder på att astmadebuten kan föregås av allergisk rinit och att immunterapi kan förhindra att astma bryter ut (23). Enligt en tidigare finsk rapport fördubblade allergisk rinit risken för att astma bryter ut (25). Hos patienter med båda tillstånden förbättras astmakontrollen om också den allergiska riniten behandlas (23).

Det finns en könsskillnad vid astma. Omvägningen av astmaprevalens sker i puberteten, vilket tyder på att könshormoner spelar en roll (26). Orsaken till högre astmaincidens bland pojkar i barndomen är inte känd (27). Förändringar i hormonnivåer förefaller påverka svårighetsgraden och symtomen. Pre- och perimenstruell försämring av astmasymtom har rapporterats hos 30–40 procent av kvinnor med astma. Däremot minskar användning av hormonella preventivmedel astmaincidensen hos kvinnor (27).

Flera faktorer är associerade med sjukdomens natur. Rökning och fetma spelar en roll för sannolikheten för symtomatisk sjukdom (28). Många astmapatienter röker trots att de vet att rökning förvärrar utfallet av astma på många sätt (29). Prevalensen av nuvarande rökning är liknande bland astmatiker som hos befolkningen i allmänhet. Rökning är associerad med både astmadebut och dålig sjukdomskontroll (28, 29). Fetma har samband med ökad risk för astmasymtom och exacerbationer oavsett sjukdomens debutålder. Dessutom är fetma en riskfaktor för astmadebut i vuxen ålder hos båda könen (30, 31). Sambandet har rapporterats vara starkare hos icke-allergiska individer (28). Viktminskning rapporterades förbättra lungfunktionen och astmasymtomkontrollen i en finsk studie av Stenius-Aarniala och medarbetare redan 2000, och liknande fynd har gjorts i nyare studier. Därför bör viktkontroll aktivt diskuteras med feta astmatiker (32, 33).

Förutom rökning ökar också yrkesrelaterad exponering såsom ångor, gaser, damm och rök risken för astma. Om nydebuterad astma har samband med yrkesrelaterad exponering är det fråga om yrkesastma. Yrkesrelaterad exponering kan dock också förvärra redan existerande astma, vilket kallas arbetsbetingad

exacerbation av astma. Det kan vara svårt att skilja mellan yrkesastma, nydebuterad sjukdom och arbetsbetingad exacerbation (34). Den yrkesrelaterade andelen av nydebuterad astma har föreslagits vara upp till 16 procent (35).

Rökande astmatiker med yrkesrelaterad exponering har större sannolikhet både att rapportera symtom och att ha aktuell astma (36). Tidigare har ökad risk för sjukdomsdebut rapporterats vid KOL hos patienter med kombinerad exponering (rökning och yrkesexponering) (37), och en liknande trend rapporterades nyligen också vid astma. Jämfört med icke-exponerade som någon gång fått diagnosen astma, ökade kombinerad rökning och yrkesrelaterad exponering risken för nuvarande astma (77,9 respektive 89,4 procent,  $p = 0,017$ ). Bland dem med nuvarande astma ökade kombinerad exponering också risken att ha symtom, eftersom oddskvoten för att uppge flera astmasymtom var 7,12 ( $p = 0,002$ ) (36). Både tobaksrökning och yrkesrelaterad exponering är riskfaktorer som kan förebyggas och som bör beaktas aktivt inom vården när man möter astmapatienter.

Livsstilsfaktorer spelar också en roll. En passiv livsstil är en riskfaktor för att få symtom och också för sämre prognos mätt i lungfunktion hos vuxna astmapatienter. Lopenen et al. rapporterade att personer med hög fysisk aktivitet ( $> 240$  min på en dag) vid astma med vuxendebut hade långsammare minskning av lungfunktionen under tolv års uppföljning i analyser justerade för störande faktorer. Den dagliga aktiviteten utvärderades med frågan ”Hur många minuter om dagen tillbringar du med att röra dig?” (38). Liknande resultat sågs både för FEV1 och för FVC. Grupperna med hög och låg fysisk aktivitet var likartade med avseende på BMI, rökning, medicinering och frekvens av fysisk träning. Dessutom minskar aerob träning förekomsten av astmasymtom, eftersom den förbättrar astmakontrollen och har gynnsamma effekter på lungfunktionen men påverkar inte inflammationsmarkörerna (39).

Mer kunskap om riskfaktorer som kan förebyggas behövs för att minska astmasymtomen. Rökningen har minskat och målet är ett tobaksfritt Finland, men många astmapatienter röker fortfarande. Både rökning och yrkesrelaterad exponering bör diskuteras aktivt vid kontrollerna för att alltid minska exponeringen när det är möjligt. Eftersom astma är en vanlig sjukdom, kan förståelse för vem som kan ha nytta av kontrollbesök vara till fördel för att uppnå bättre behandlingsresultat

på samhällsnivå. Kunde åldern för astmadebut delvis hjälpa kliniker att identifiera dem som behöver regelbunden uppföljning? Under de kommande åren kan klimatförändringen medföra ytterligare utmaningar eftersom de framtida förändringarna särskilt kan påverka andningshälsan (40).

**Hanna Hisinger-Mölkänen**  
hanna.hisinger-molkanen@hus.fi

*Bindningar:*

*Anställd vid Orion Corporation 10/2021–9/2023. Konsultarvoden: GSK, Orion Corporation. Föredragsarvoden: ALK, GSK*

## Referenser:

1. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *The Lancet*. februari 2018;391(10122):783–800.
2. Boulet LP, Reddel HK, Bateman E, Pedersen S, FitzGerald JM, O’Byrne PM. The Global Initiative for Asthma (GINA): 25 years later. *Eur Respir J* 2019;54(2):1900598.
3. Hisinger-Mölkänen H, Pallasaho P, Haahtela T, Lindqvist A, Sovijärvi A, Piirilä P. The increase of asthma prevalence has levelled off and symptoms decreased in adults during 20 years from 1996 to 2016 in Helsinki, Finland. *Respiratory Medicine* 2019;155:121–6.
4. Haahtela T, Valovirta E, Bousquet J, Mäkelä M, Allergy Programme Steering Group. The Finnish Allergy Programme 2008-2018 works. *Eur Respir J* 2017;49(6):1700470.
5. Haahtela T, Herse F, Karjalainen J, Klaukka T, Linna M, Leskelä RL, et al. The Finnish experience to save asthma costs by improving care in 1987-2013. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(2):408-414.e2.
6. GINA guidelines 2022.
7. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368(9537):733–43.
8. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, ym. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007;62(9):758–66.
9. Browatzki A, Ulrik CS, Lange P. Prevalence and severity of self-reported asthma in young adults, 1976-2004. *European Respiratory Journal* 2009;34(5):1046–51.
10. Reijula J, Latvala J, Mäkelä M, Siitonen S, Saario M, Haahtela T. Long-term trends of asthma, allergic rhinitis and atopic eczema in young Finnish men: a retrospective analysis, 1926-2017. *Eur Respir J* 2020;56(6):1902144.
11. Kankaanranta H, Viinanen A, Ilmarinen P, Hisinger-Mölkänen H, Mehtälä J, Ylisaukko-oja T, et al. Comorbidity Burden in Severe and Nonsevere Asthma: A Nationwide Observational Study (FINASTHMA). *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2023;S2213219823010668.
12. Honkamäki J, Hisinger-Mölkänen H, Ilmarinen P, Piirilä P, Tuomisto LE, Andersén H, et al. Age- and gender-specific incidence of new asthma diagnosis from childhood to late adulthood. *Respiratory Medicine* 2019;154:56–62.
13. Sood A, Qualls C, Schuyler M, Arynchyn A, Alvarado JH, Smith LJ, et al. Adult-onset asthma becomes the dominant phenotype among women by age 40 years. the longitudinal CARDIA study. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10(3):188–97.
14. Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2019;144(1):1–12.
15. Fuchs O, Bahmer T, Rabe KF, von Mutius E. Asthma transition from childhood into adulthood. *The Lancet Respiratory Medicine* 2017;5(3):224–34.
16. Burgess JA, Matheson MC, Gurrin LC, Byrnes GB, Adams KS, Wharton CL, et al. Factors influencing asthma remission: a longitudinal study from childhood to middle age. *Thorax* 2011;66(6):508–13.

- 
17. Bisgaard H, Bønnelykke K. Long-term studies of the natural history of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(2):187–97; quiz 198–9.
  18. Pakkasela J, Ilmarinen P, Honkamäki J, Tuomisto LE, Andersén H, Piirilä P, et al. Age-specific incidence of allergic and non-allergic asthma. *BMC Pulm Med* 2020;20(1):9.
  19. Honkamäki J, Piirilä P, Hisinger-Mölkänen H, Tuomisto LE, Andersén H, Huhtala H, et al. Asthma Remission by Age at Diagnosis and Gender in a Population-Based Study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2021;9(5):1950–1959.e4.
  20. Almqvist L, Rönmark E, Stridsman C, Backman H, Lindberg A, Lundbäck B, et al. Remission of adult-onset asthma is rare: a 15-year follow-up study. *ERJ Open Res.* oktober 2020;6(4):00620–2020.
  21. Hisinger-Mölkänen H, Honkamäki J, Kankaanranta H, Tuomisto L, Backman H, Andersén H, et al. Age at asthma diagnosis is related to prevalence and characteristics of asthma symptoms. *World Allergy Organization Journal* 2022;15(9):100675.
  22. Taponen S, Uitti J, Karvala K, Luukkonen R, Lehtimäki L. Asthma diagnosed in late adulthood is linked to work disability and poor employment status. *Respiratory Medicine* 2019;147:76–8.
  23. Morjaria JB, Caruso M, Emma R, Russo C, Polosa R. Treatment of Allergic Rhinitis as a Strategy for Preventing Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018;18(4):23.
  24. Khan DA. Allergic rhinitis and asthma: epidemiology and common pathophysiology. *Allergy Asthma Proc* 2014;35(5):357–61.
  25. Pallasaho P, Juusela M, Lindqvist A, Sovijärvi A, Lundbäck B, Rönmark E. Allergic rhinoconjunctivitis doubles the risk for incident asthma—results from a population study in Helsinki, Finland. *Respir Med* 2011;105(10):1449–56.
  26. Yung JA, Fuseini H, Newcomb DC. Hormones, sex, and asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2018;120(5):488–94.
  27. Shah R, Newcomb DC. Sex Bias in Asthma Prevalence and Pathogenesis. *Front Immunol* 2018;9:2997.
  28. Ilmarinen P, Tuomisto LE, Kankaanranta H. Phenotypes, Risk Factors, and Mechanisms of Adult-Onset Asthma. *Mediators Inflamm* 2015;2015:514868.
  29. Polosa R, Thomson NC. Smoking and asthma: dangerous liaisons. *Eur Respir J* 2013;41(3):716–26.
  30. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Erzurum SC, et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(6):1486–1493.e2.
  31. Ilmarinen P, Pardo A, Tuomisto LE, Vähätalo I, Niemelä O, Nieminen P, et al. Long-term prognosis of new adult-onset asthma in obese patients. *Eur Respir J* 2021;57(4):2001209.
  32. Stenius-Aarniala B. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000;320(7238):827–32.
  33. Ulrik CS. Asthma and obesity: is weight reduction the key to achieve asthma control? *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2016;22(1):69–73.
  34. Lombardo LJ, Balmes JR. Occupational asthma: a review. *Environmental Health Perspectives* 2000;108(suppl 4):697–704.
  35. Quirce S, Domínguez-Ortega J, Luna JA. Novel approaches in occupational asthma diagnosis and management. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2021;27(1):9–14.
  36. Hisinger-Mölkänen H, Kankaanranta H, Haahtela T, Sovijärvi A, Tuomisto L, Andersén H, et al. The combined effect of exposures to vapours, gases, dusts, fumes and tobacco smoke on current asthma. *Clinical Respiratory J* 2022;16(6):467–74.
  37. Pallasaho P, Kainu A, Sovijärvi A, Lindqvist A, Piirilä PL. Combined Effect of Smoking and Occupational Exposure to Dusts, Gases or Fumes on the Incidence of COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2014;11(1):88–95.
  38. Løponen J, Ilmarinen P, Tuomisto LE, Niemelä O, Tommola M, Nieminen P, et al. Daily physical activity and lung function decline in adult-onset asthma: a 12-year follow-up study. *Eur Clin Respir J* 2018;5(1):1533753.
  39. Hansen ESH, Pitzner-Fabricsius A, Toennesen LL, Rasmussen HK, Hostrup M, Hellsten Y, et al. Effect of aerobic exercise training on asthma in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2020;56(1):2000146.
  40. D'Amato G, Chong-Neto HJ, Monge Ortega OP, Vitale C, Ansotegui I, Rosario N, et al. The effects of climate change on respiratory allergy and asthma induced by pollen and mold allergens. *Allergy* 2020;75(9):2219–28.

## Summary

### *The prevalence and risk factors of asthma and asthma symptoms*

*Despite advances in asthma treatment it is still an issue causing burden and costs. The prevalence of asthma has increased in developed countries, which has also been seen in Finland. To tackle this burden, The Finnish Asthma Programme was conducted in 1994-2004 and the Allergy Programme followed in 2008-2018. During these programs, physicians and patients were trained. Proper diagnostics, treatment plans, control visits and regular maintenance treatment were among the objectives. The programs were successful and a decrease in asthma costs and hospitalizations was seen. However, asthma and other respiratory symptoms are still prevalent in Finland.*

---

# Svår astma hos vuxna – systematisk bedömning och behandling

EMMA GENBERG, TUULI HEINIKARI OCH PAULA KAUPPI

---

Astma karaktäriseras av slemhinneinflammation och sammandragning av den glatta muskulaturen i bronkerna och en påföljande benägenhet till varierande bronkokonstriktion. Fem procent av vuxna astmatiker uppskattas lida av så kallad svår astma. Svår astma definieras som astma, som förblir okontrollerad trots omfattande medicinering samt uteslutning och behandling av komorbiditeter, yttre faktorer eller utmaningar i medicineringen, vilka kan tänkas försämra kontrollen av astma. Okontrollerad astma karaktäriseras av en mångfald av symtom, symtom nattetid och återkommande astmaskov. En systematisk bedömning av patienter med dåligt kontrollerad astma samt en utredning av den inflammatoriska endotypen utgör grunden för valet av eventuella biologiska läkemedel i behandlingen. Biologiska läkemedel vid astma minskar förekomsten av astmaskov och behovet av peroral kortikosteroider. En del av de biologiska läkemedlen har dessutom effekt på komorbiditeter, såsom kronisk polytpotisk rinosinuit och atopiskt eksem.

## Introduktion

Astma karaktäriseras av en benägenhet till sammandragning av bronkernas glatta muskulatur och därmed till varierande bronkokonstriktion (1). Internationellt uppskattas 5 procent av vuxna astmatiker lida av så kallad svår astma (2), och en betydande andel av kostnaderna för behandlingen av astma är förknippad med svår astma. Svår astma karaktäriseras av ofta förekommande symtom och återkommande astmaskov trots omfattande medicinering (1, 3, 4). Global Initiative for Astma (GINA) definierar astma som svår, när den kräver en medicinering som motsvarar GINA steg 4 eller 5 (medelhög eller hög dos inhalerad kortikosteroid och minst ett annat läkemedel, ofta en långverkande beta-2-agonist) för att hållas i balans eller som förblir i obalans trots sådan medicinering (1). Okontrollerad astma karaktäriseras bland annat av omfattande symtom dagtid, symtom nattetid, upprepat behov av kortverkande bronkodilaterande medicinering, begränsad aktivitet i vardagen på grund av astma, återkommande astmaskov och nedsatt lungfunktion (1, 5).

### *Svårbehandlad astma*

Svårbehandlad astma är en entitet som bör

## SKRIBENTERNA

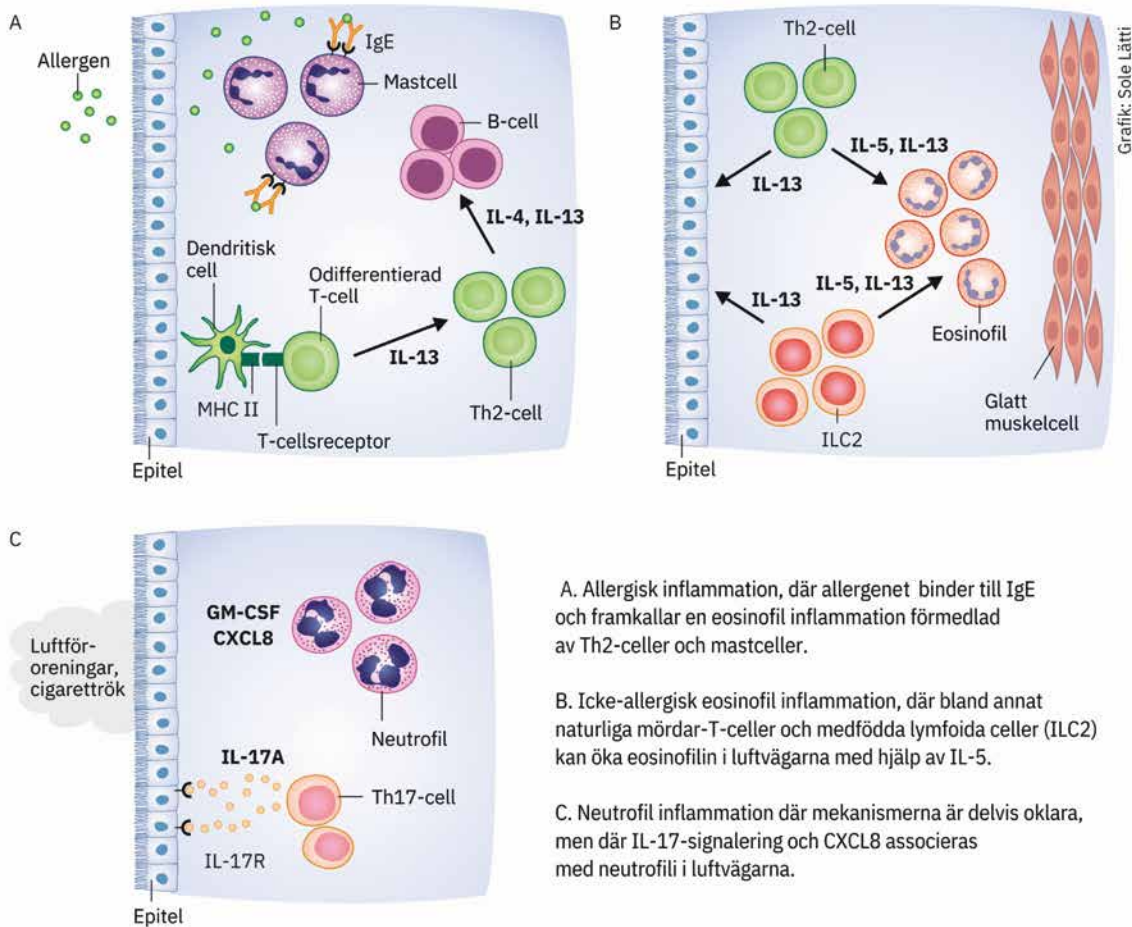
**Emma Genberg**, ML, specialistläkare, lungsjukdomar och allergologi  
Avdelningsläkare, Hjärt- och lungcentrum, HUS, Mejlans sjukhus

**Tuuli Heinikari**, ML, specialistläkare, lungsjukdomar och allergologi  
Avdelningsläkare, Hud- och allergisjukhuset, HUS, Enheten för vuxenallergologi

**Paula Kauppi**, MD, docent, specialistläkare, lungsjukdomar och allergologi  
Överläkare, Hjärt- och lungcentrum, HUS, Mejlans sjukhus

åtskiljas från svår astma. Då patienten lider av svårbehandlad astma ligger utmaningarna i behandling av komorbiditeter, bristfällig adherens och genomförande av medicineringen eller i exponeringar som förvärrar astmakontrollen. Sådana här exponeringar är till exempel allergener och cigarettrök (1). Vid svårbehandlad astma är det centralt att försöka åtgärda faktorer som försämrar sjukdomskontrollen. Detta för att undvika över-





A. Allergisk inflammation, där allergenet binder till IgE och framkallar en eosinofil inflammation förmedlad av Th2-celler och mastceller.

B. Icke-allergisk eosinofil inflammation, där bland annat naturliga mördar-T-celler och medfödda lymfoida celler (ILC2) kan öka eosinofili i luftvägarna med hjälp av IL-5.

C. Neutrofil inflammation där mekanismerna är delvis oklara, men där IL-17-signalering och CXCL8 associeras med neutrofili i luftvägarna.

**Figur 1.** Mekanismer vid luftvägsinflammation i astma. Publiceras med tillstånd av Finlands Läkartidning: Lehtimäki L, Karjalainen J, Genberg E, Kilpeläinen M, Kauppi P, Vaikean astman biologiset läkemedel: milloin käytän, miten valitsen. Finlands Läkartidning, 3–4/2023, årgång 78, s.105–109.

medicinering med inhalerade eller perorala kortikosteroider.

### Endotyper i svår astma

Slemhinneinflammation i bronkerna leder hos astmapatienter till en benägenhet för sammandragning av bronkernas glatta muskulatur. Utifrån typen av inflammatorisk reaktion delar man upp framför allt svår astma i endotyper, som styr valet av behandling och kan vara till hjälp för att förutspå responsten till dem (6) (figur 1). I så kallad typ 2 T-hjälparcellsdriven (Th2-driven) inflammation i astma karaktäriseras den inflammatoriska reaktionen i bronkernas slemhinna av interleukin (IL)-4, IL-5 och IL-13 producerade av Th2-celler. I eosinofil astma spelar också medfödda lymfoida celler (ILC2-celler) en viktig roll. Den påföljande inflammatoriska

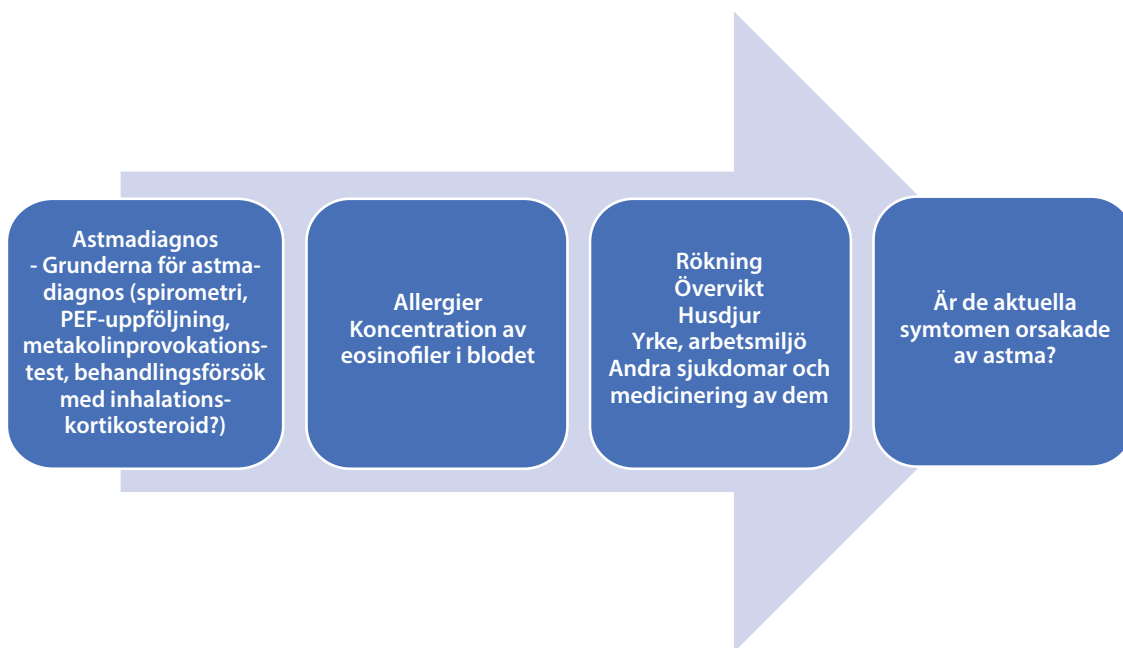
reaktionen upprätthålls av bland annat eosinofila granulocyter. Till Th2-driven astma hör icke-allergisk eosinofil astma och allergisk astma. Icke-Th2-driven astma har förknippats med övervikt, nedsatt respons på kortikosteroidbehandling och neutrofil inflammation (6–8). Senare forskning har visat på en aktiv roll hos bronkernas epitelceller, som i respons på yttre irritament producerar så kallade alarminer (IL-25, IL-33 och thymic stromal lymphopoietin, TSLP). Alarminerna fungerar som en aktiverande kaskad för både Th2- och icke-Th2-inflammationsreaktioner (8). Biologiska läkemedel för behandling av svår astma riktar sig mot specifika molekyler i Th2-driven astma, men under den senaste tiden har alarminerna möjliggjort utveckling av behandlingen vid svår astma också i icke-Th2-driven astma (9, 10).

## Systematisk bedömning av svår astma

När du misstänker att din patient lider av svår astma och överväger att påbörja ett biologiskt läkemedel, är det viktigt att systematiskt bedöma patientens sjukdom, symtom och astmaskov (11, 12). En systematisk bedömning börjar med att försäkra sig om riktigheten i astmadiagnosen: det är viktigt att reda ut när astman diagnostiserades och vad diagnosen grundar sig på. Man ska utreda om det förekommit reversibel bronkial obstruktion som uppfyller de diagnostiska kriterierna för astma i spirometri, PEF-uppföljning (peak expiratory flow) eller metakolinbelastningsprov, även efter bedömningen eller senare, och om patientens symtom passar in på astma. Utöver de diagnostiska fynden för astma ska det utvärderas om astman är relaterad till allergier och om den är eosinofil och Th2-driven (13, 14). Samtidigt är det bra att se över eventuella andra faktorer som förvärrar eller upprätthåller patientens symtom, såsom övervikt och refluxsjukdom, rökning, husdjur, hemmiljö och arbete, arbetsmiljö samt övriga sjukdomar, likaså vilken medicinering som används för dem (15). Den astmamedicin som patienten använder och doserna ska utvärderas, om patienten använder det ordinerade läkemedlet regelbundet och om den dos som patienten använder är densamma som i ordinationen, eller om patienten använder behandlingslä-

kemedlet endast intermittent eller på något annat sätt vid en lägre dos. Vidare bör man utreda förekomsten av astmaskov, kortisonkurer i tablettform och doserna. Dessutom är det viktigt att kontrollera patientens inhalationsteknik vid inhalationsläkemedel.

Vanliga luftvägs- eller lungsjukdomar som måste beaktas vid differentialdiagnostik av hosta, andnöd och slem är astma, kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL), kronisk rinosinuit och näspolypos, bronkiektasi associerad med svår astma och allergisk bronkopulmonell aspergillos, en sällan förekommande sjukdom. Hjärtsjukdomar kan åtföljas av andnöd och kännningar i bröstet, och dessa måste också beaktas i differentialdiagnosen vid utvärdering av symtomen hos en astmapatient. Refluxsjukdom kan upprätthålla hosta och slemsymtom och sömnapné kan åtföljas av sömnlöshet och hosta. Depression eller ångestsyndrom kan åtföljas av ångestkänslor, som måste särskiljas från astmarelaterad andnöd. Paradoxal dysfunktion av stämbandena är en ganska sällsynt funktionsstörning, som kan förekomma hos unga idrottare och som bör beaktas dels som differentialdiagnos av astma, dels ibland i differentialdiagnosen av astma som svarar dåligt på behandling. Det uppskattas att ungefär en tredjedel av personer med en funktionell störning i struphuvudet har både astma och en funktionell störning i stämbandena eller struphuvudet.



Figur 2. Systematisk bedömning av astmadiagnos och befintliga symtom.

---

Vilka astmaläkemedel använder patienten?

Hur genomförs astmamedicineringen (regelbundet eller vid behov, dos, har patienten glömt att ta sin astmamedicin och hur ofta?)?

Vilken annan medicinering har patienten (regelbundet och vid behov)? Hur ofta har kortison-tabletter satts in mot astma och med vilken dos?

Hur ofta har patienten behövt kortison i tablettform i behandlingen av astma och med vilken dos?

Hur inhalerar patienten sin medicin?

Figur 3. Utredning av astmamedicinering i samband med systematisk bedömning av astma.

## Medicinering

Inhalationssteroid är fortfarande hörnstenen i behandlingen av astma, oavsett sjukdomens svårighetsgrad. Astma anses vara svår om den inte kan kontrolleras med en inhalationssteroid i hög dos och ytterligare ett läkemedel och andra faktorer som förvärrar astmakontrollen eller orsakar astmaliknande symtom har uteslutits. En långverkande beta-2-agonist är det läkemedel som i första hand läggs till inhalationssteroiden. Tillsammans med eller i stället för den kan antingen ett långverkande antikolinergiskt medel eller en leukotrienhämmare eller båda prövas. Det är dock att märka att den nuvarande rekommendationen för god medicinsk praxis för astmabehandling ger anvisningen att sätta ut sådana extra läkemedel som inte är till nytta för patienten. Dosen av inhalationssteroider bestäms av subtypen av astma. God medicinsk praxis rekommenderar höga doser av inhalationssteroider endast för patienter där den inflammatoriska mekanismen är Th2-driven. Tecken på det är en eosinofilnivå i blodet över 0,3 E9/l, ett resultat över 25 ppb vid mätning av utandad kväveoxidkoncentration eller en allergisk inflammationsmekanism (1, 5).

Vid behov kan det kortverkande luftrörsvidgande läkemedlet vara en beta-2-agonist, en kombination av en beta-2-agonist och ett antikolinergt läkemedel, enbart ett antikolinergt läkemedel eller en kombination av budesonid och formoterol (1).

Astman är under god kontroll om symtom dagtid inte förekommer fler än två gånger i veckan, symtomlindrande läkemedel inte behövs fler än två gånger i veckan, nattliga symtom inte förekommer och astman inte begränsar arbete eller fritidsintressen. Symtomkontrollen är måttlig om bra balans inte uppnås på en eller två av de föregående punkterna, medan kontrollen är dålig om en bra balans inte uppnås på tre eller fyra av punkterna. Medicineringen utökas om symtomkontrollen är otillräcklig, om det förekommer exacerbationer, om lungfunktionstesterna ger avvikande resultat eller om resultaten av dem försämras (5).

## Biologiska läkemedel

Anti-IgE-antikroppen omalizumab, anti-IL-5-antikropparna mepolizumab och reslizumab, anti-IL-5-receptorantikroppen (IL5R) benralizumab, anti-IL4-receptor-alfaantikroppen dupilumab (1, 5) och anti-TSLP-antikroppen tezepelumab är de i Finland tillgängliga biologiska läkemedlen med indikation för svår astma (16). Biologiska läkemedel används i behandling av svår astma, när astmakontrollen förblir dålig (upprepade astmaskov och upprepade kortisonkurer i tablettform) trots omfattande eller maximal traditionell astmamedicinering. Till indikationerna för biologiska läkemedel hör upprepade astmaskov trots omfattande medicinering, och varje

---

biologiskt läkemedel har dessutom specifika kriterier gällande endotyp och biomarkörer förknippade till den. I klinisk praxis i Finland används Folkpensionsanstaltens kriterier för begränsad grundersättning som kriterier för att påbörja behandling (1, 5).

Biologiska läkemedel har visat sig minska förekomsten av astmaskov och behovet av perorala kortikosteroider i behandlingen av svår astma. Vissa studier har även påvisat förbättrad lungfunktion i form av en förbättring i sekundkapaciteten (FEV1) (17). Det nyaste biologiska läkemedlet, tezepelumab, verkar minska förekomsten av astmaskov (18).

### *Biomarkörer och val av biologiska läkemedel*

Valet av biologiska läkemedel sker enligt astmans endotyp. Påbörjande av behandlingen förutsätter att specifika kriterier är uppfyllda och att en systematisk evaluering av astman har gjorts och andra orsaker till nedsatt astmakontroll trots omfattande medicinering är uteslutna (1, 5). En del av de biologiska läkemedlen har positiva effekter på vissa komorbiditeter vid astma, och förekomsten av komorbiditeter inverkar på valet av läkemedel. Allvarliga biverkningar av biologiska läkemedel för astma är sällsynta och de orsakar heller ingen betydande immunsuppression (1, 17, 19).

Anti-IgE-antikroppen omalizumab var den första på marknaden bland de biologiska astmaläkemedlen och används vid svår allergisk astma, när traditionell astmamedicinering inte är tillräcklig och patienten lider av upprepade astmaskov. Omalizumab har effekt också på kronisk urtikaria (20) och kronisk polypotisk rinosinuit (21). Substansen binder till serumets IgE-molekyler och hindrar att de binder till mastceller, som spelar en roll vid allergiska inflammatoriska reaktioner (22). Före initiering av behandlingen är det viktigt att försäkra sig om att patientens astma är en följd av sensibilisering mot något ständigt förekommande luftburet allergen. I dessa fall uppvisar patienten IgE-antikroppar i serum eller positivt resultat i Pricktest på huden mot något av dessa luftburna allergener och lider samtidigt av astma, där symtomen förknippas med förekomsten av luftburna allergener (1, 23). Omalizumab administreras subkutant och självständigt av patienten.

Anti-IL-5-antikropparna mepolizumab och reslizumab används vid svår eosinofil astma. De binder till IL-5-molekylen och hindrar att

den binder till sin receptor på B-celler och eosinofiler. Anti-IL5R-antikroppen benralizumab används också den vid svår eosinofil astma samt binder till och hindrar funktionen av IL-5-receptorn på eosinofiler (22). Mepolizumab och benralizumab är indicerade när patienten lider av upprepade astmaskov trots omfattande astmamedicinering (1, 24). Mepolizumab, och eventuellt benralizumab, har effekt också vid kronisk polypotisk rinosinuit (24), och mepolizumab har effekt vid eosinofil granulomatotisk polyangit (22, 25) och hypereosinofilt syndrom (26). Mepolizumab och benralizumab administreras subkutant självständigt av patienten. Reslizumab administreras enbart intravenöst och används relativt sällan i Finland. Blodeosinofili och förhöjd kväveoxidnivå i utandningsluften (FeNO,  $\geq 50$  ppb) har förknippats med oftare förekommande astmaskov (27), och parameterna används som biomarkörer för eosinofil inflammation vid svår eosinofil astma (28). Blodeosinofili förutspår respons på behandling med anti-IL-5 eller anti-IL-5R (22) och är också ett av kriterierna för påbörja dessa behandlingar i Finland.

Den monoklonala antikroppen dupilumab används i behandlingen av svår astma, där blodeosinofili eller förhöjt FeNO reflekterar en Th2-driven inflammation (1). Förutom vid svår eosinofil astma har dupilumab en positiv effekt vid kronisk polypotisk rinosinuit (24) och svårt atopiskt eksem (29). Dupilumab binder till IL-4-receptorns alfadel och hindrar både IL-4- och IL-13-signalerings. IL-4 och IL-13 medierar hyperresponsivitet av luftvägarna via ökad produktion av IgE samt stimulerar degranulation av mastceller och en påföljande inflammatorisk reaktion i luftvägarna. Den inflammatoriska reaktionen drivs också av kväveoxid producerad av luftvägsepitelet i respons till IL-13 (8, 17). Precis som behandlingarna med anti-IL-5 och anti-IL-5R administreras dupilumab subkutant.

Det nyaste biologiska läkemedlet tezepelumab är en monoklonal TSLP-antikropp, som hindrar TSLP att binda till sin receptor och minskar den inflammatoriska reaktionen i luftvägsepitelet (30). TSLP är ett cytokin, som utsöndras av luftvägsepitelet i respons till irriterande av flera olika typer och spelar en roll i både Th2-driven astma och icke-Th2-driven astma. Tezepelumab minskar astmaskoven vid både Th2-driven astma och icke-Th2-driven astma, men verkar trots det fungera bäst vid Th2-driven astma (8, 18).

## Azitromycin i behandlingen av svår astma

Lågdosbehandling med azitromycin 500 mg tre dagar i veckan kan övervägas som ett behandlingsalternativ för svår astma (1, 5). Studier har visat att azitromycinbehandling har minskat antalet astmaskov hos symtomatiska patienter som använder inhalerad kortikosteroid och långverkande luftrörsvidgare (31, 32). Subtypen av astma inverkar inte på azitromycinbehandlingens effekt, men om bakterien *Haemophilus influenzae* växer i patienternas upphostningar tycks effekten vara särskilt god (33). Innan medicineringen sätts in bör patientens situation utvärderas i sin helhet, och tecken på kroniska lunginfektioner bör beaktas, särskilt med tanke på atypiska mykobakteriella infektioner (datortomografiundersökning och upphostningsprov). Dessutom bör man ta ställning till hur antimikrobiell resistens som kan utvecklas inverkar på patientens helhetsituation och eventuella övriga behandlingar. Innan azitromycin sätts in ska QTc-tiden kontrolleras på EKG och patienten ska informeras om möjliga hörselbiverkningar. QTc-intervallet ska följas upp i början av azitromycinbehandling. Om behandlingen ger gastrointestinala symtom kan man pröva med att minska azitromycindosen till 250 mg tre gånger i veckan.

## Slutord

Astma är en väldigt vanligt förekommande sjukdom, som oftast kan hållas i balans med traditionell astmamedicinering bestående av en låg- eller medelstor dos inhalerad kortikosteroid. Fem till tio procent av astmatiker uppskattas lida av svår astma, varvid endo- och fenotypering av astma spelar en allt större roll i vården. Forskningen eftersträvar att identifiera allt fler molekyler involverade i patogenesen av svår astma, och speciellt läkemedel för behandling av icke-Th2-driven astma står på önskelistan inför framtiden.

**Emma Genberg**  
emma.genberg@hus.fi

*Bindningar:*  
*Kongressdeltagande: Orion Pharma*

**Tuuli Heinikari**  
tuuli.heinikari@hus.fi

*Bindningar:*  
*Kongressdeltagande: GSK, Orion, AstraZeneca*

*Expertarvode: Boehringer-Ingelheim, Orion, GSK, AstraZeneca, Sanofi och Duodecim*  
*Föreläsningsarvode: GSK, ALK, AstraZeneca, Astma- ja allergiahoitajat ry, Helsingfors universitet och Farmasian oppimiskeskus*

**Paula Kauppi**  
paula.kauppi@hus.fi

*Bindningar:*  
*Kongressutgifter: Nordic Respiratory Academy.*  
*Expertarvode: Swedish Orphan Biovitrum, AstraZeneca och Patientförsäkringscentralen*  
*Forskningsbidrag: Theravance.*  
*Föreläsningsarvode: GSK*

## Referenser

1. GINA. Gina 2023 Full Report. Global Initiative for Asthma. Global strategy for Asthma Management and Prevention. 2023.
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014 Feb 1;43(2):343–73.
3. Chung F, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. Erratum: "International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma." Kian Fan Chung, Sally E. Wenzel, Jan L. Brozek, Andrew Bush, Mario Castro, Peter J. Sterk, Ian M. Adcock, Eric D. Bateman, Elisabeth H. Bel, Eugene R. Bl. *Eur Respir J*. 2018;52(1):13993003.
4. McCracken JL, Veeranki SP, Ameredes BT, Calhoun WJ. Diagnosis and management of asthma in adults: a review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;318(5):279–90.
5. Astma. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim, Suomen Keuhkolääkäriyhdistys ry:n, Suomen Lastenlääkäriyhdistys ry:n ja Suomen Kliinisen Fysiologian Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2022 (hämtad 6.12.2023). Tillgänglig på: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
6. Al Hejal S, Ramakrishnan RK, Hamid Q. Recent advances in the immunopathogenesis of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Feb 1;149(2):455–65.
7. Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. Vol. 184, *Cell*. Elsevier B.V.; 2021. p. 1469–85.
8. Porsbjerg CM, Svrrild A, Lloyd CM, Menzies-Gow AN, Bel EH. Anti-alarmins in asthma: Targeting the airway epithelium with next-generation biologics. Vol. 56, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2020.
9. Chheang C, Guinand S, von Garnier C, Sartori C. New perspectives of biological therapy for severe asthma in adults and adolescents. Vol. 152, *Swiss Medical Weekly*. EMH Schweizerischer Arztverlag AG; 2022.
10. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2021 May 13;384(19):1800–9.
11. Hew M, Menzies-Gow A, Hull JH, Fleming L, Porsbjerg C, Brinke A Ten, et al. Systematic Assessment of Difficult-to-Treat Asthma: Principles and Perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2020;8(7):2222–33. Tillgänglig på: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.02.036>
12. Clark VL, Gibson PG, Genn G, Hiles SA, Pavord ID, McDonald VM. Multidimensional assessment of severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2017;22(7):1262–75.
13. Jones TL, Neville DM, Chauhan AJ. Diagnosis and treatment of severe asthma: *Clin Med (Northfield Il)*. 2018;18(2):Title, L. (n.d.). TCA & Oxidative Phosphorylation.
14. Cosío BG, Shafiek H, Mosteiro M, Iglesias A, Gómez C, Toledo-Pons N, et al. Redefining the Role of Bronchoscopy in the Workup of Severe Uncontrolled Asthma in the Era of Biologics: A Prospective Study. *Chest*. 2023 Mar 13:S0012-3692(23)00354-9. doi: 10.1016/j.chest.2023.03.012. Epub ahead of print. PMID: 36921895.

- 
15. Scott HA, Ng SHM, McLoughlin RF, Valkenborghs SR, Nair P, Brown AC, et al. Effect of obesity on airway and systemic inflammation in adults with asthma: A systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2023;957–65.
  16. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2021;384(19):1800–9.
  17. Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2020;75(5):1023–42.
  18. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2017;377(10):936–46.
  19. Henriksen DP, Bodtger U, Sidenius K, Maltbaek N, Pedersen L, Madsen H, et al. Efficacy, adverse events, and inter-drug comparison of mepolizumab and reslizumab anti-IL-5 treatments of severe asthma – a systematic review and meta-analysis. *Eur Clin Respir J* [Internet]. 2018;5(1):1536097. Tillgänglig på: <https://doi.org/10.1080/20018525.2018.1536097>
  20. Wedi B, Traidl S. Anti-IgE for the treatment of chronic urticaria. *ImmunoTargets Ther*. 2021;10:27–45.
  21. Hellings PW, Verhoeven E, Fokkens WJ. State-of-the-art overview on biological treatment for CRSwNP. *Rhinology*. 2021;59(2):151–63.
  22. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2022;386(2):157–71.
  23. Loureiro CC, Amaral L, Ferreira JA, Lima R, Pardo C, Fernandes I, et al. Omalizumab for severe asthma: Beyond allergic asthma. *Biomed Res Int*. 2018;2018.
  24. Lyly A, Laulajainen-Hongisto A, Gevaert P, Kauppi P, Toppila-Salmi S. Monoclonal antibodies and airway diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):1–21.
  25. Condreay LD, Parham LR, Qu XA, Steinfeld J, Wechsler ME, Raby BA, et al. Pharmacogenetic investigation of efficacy response to mepolizumab in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatol Int* [Internet]. 2020;40(8):1301–7. Tillgänglig på: <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04523-6>
  26. Roufosse F, Kahn JE, Rothenberg ME, Wardlaw AJ, Klion AD, Kirby SY, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Dec 1;146(6):1397–405.
  27. Kraft M, Brusselle G, FitzGerald JM, Pavord ID, Keith M, Fagerås M, et al. Patient characteristics, biomarkers and exacerbation risk in severe, uncontrolled asthma. *Eur Respir J*. 2021 Dec 1;58(6).
  28. Custovic A, Siddiqui S, Saglani S. Considering biomarkers in asthma disease severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Feb 1;149(2):480–7.
  29. Thibodeaux Q, Smith MP, Ly K, Beck K, Liao W, Bhutani T. A review of dupilumab in the treatment of atopic diseases. *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 2019;15(9):2129–39. Tillgänglig på: <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1582403>
  30. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet L-P, Wang Y, Cockcroft D, Bigler J, et al. Effects of an Anti-TSLP Antibody on Allergen-Induced Asthmatic Responses. *N Engl J Med*. 2014 May 29;370(22):2102–10.
  31. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2017;390(10095):659–68. Tillgänglig på: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31281-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31281-3)
  32. Brusselle GG, VanderStichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): A multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax*. 2013;68(4):522–9.
  33. Brown MA, Jabeen M, Bharj G, Hinks TSC. Non-typeable *Haemophilus influenzae* airways infection: the next treatable trait in asthma? *Eur Respir Rev* [Internet]. 2022;51(165). Tillgänglig på: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0008-2022>

---

## Summary

### ***Severe asthma in adults – systematic evaluation and treatment***

*Asthma is characterized by inflammation of the mucosa and constriction of smooth muscle cells in bronchial walls, leading to variable airflow limitation. Five percent of asthmatics suffer from severe asthma. Severe asthma is defined as asthma that remains uncontrolled despite abundant medication and exclusion of other factors that might worsen asthma control. Among these, comorbidities, allergens, cigarette smoke and adherence issues have to be evaluated in a systematic assessment of uncontrolled asthma. Evaluation of the inflammatory endotype of asthma determines whether the patient is expected to benefit from one of the six biological therapies available for treatment of severe asthma in Finland.*

---

# Kroniskt obstruktiv lungsjukdom utan stigma

WITOLD MAZUR

---

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) är en heterogen sjukdom som kan utvecklas hos människan som resultat av ett livslångt samspel mellan miljö och genetik. Rökning är den främsta riskfaktorn för KOL, men också icke-rökare insjuknar. Bakgrunden till KOL kan vara summan och samverkan av exponering för flera riskfaktorer under olika skeden av livet, vid olika tider och på olika platser. KOL kännetecknas av patologiska skador i luftvägarna och lungvävnaden, som i sin tur orsakar en störning i luftflödet som är permanent och ofta progressiv. En förutsättning för diagnos är att en irreversibel förträngning av luftvägarna påvisas vid spirometri. De huvudsakliga symtomen är dyspné, hosta och slembildning. Akuta exacerbationer av sjukdomen är det mest skadliga med avseende på sjukdomsförloppet och prognosen. Målet är en tidig diagnos av sjukdomen och i tid insatt behandling. Även om KOL är en progressiv sjukdom går det att påverka sjukdomsförloppet. Helhetsinriktad behandling svarar på sjukdomens komplexa natur. Behandlingsmetoder med och utan läkemedel kan bromsa framskridandet, minska symtomen, förebygga exacerbationer och förbättra prognosen. Efter att rekommendationen God medicinska praxis för KOL publicerades 2019 har det kommit ny forskningsevidens som har förändrat det nuvarande sättet att tänka kring sjukdomen. I ljuset av den nya informationen verkar KOL vara allt annat än en självförvårdad röksjukdom. Paradigmskiftet erbjuder nya möjligheter för prevention, tidig diagnos och effektiv behandling av KOL. Vi måste äntligen en gång för alla bli av med det verklighetsfrämmande stigmat som är förknippat med sjukdomen. Syftet med denna översikt är att lyfta fram de viktigaste och mest aktuella reformerna, som är till nytta i det praktiska arbetet för läkare som deltar i behandlingen av KOL-patienter.

## Inledning

KOL (kroniskt obstruktiv lungsjukdom) är så utbredd att den har blivit en folksjukdom. I Finland lider uppskattningsvis 200 000 människor av sjukdomen (1), men det antas att den är underdiagnostiserad. År 2020 var KOL den nionde vanligaste dödsorsaken i Finland och fler än 1 100 personer dog i sjukdomen (2).

Stereotypt har man tänkt att KOL är en sjukdom hos vuxna, rentav äldre personer som röker, och i samhället är sjukdomen förknippad med ett stigma och en föreställning om en självförvårdad röksjukdom. I ljuset av den nya forskningsevidensen är bilden av KOL som enbart en tobaksrelaterad sjukdom en myt. Cigarettrökning är otvivelaktigt den största enskilda riskfaktorn, men också livslånga icke-rökare kan drabbas av KOL. Globalt sett orsakas KOL i ungefär hälften av alla fall av exponering för andra riskfaktorer än rökning (3, 4).

## SKRIBENTEN

**Witold Mazur**, MD, docent, specialläkare  
i lungsjukdomar och allergologi  
HUS Hjärt- och lungcenter, Mejlans triangelsjukhus

KOL börjar och fortskrider smygande: hos genetiskt disponerade personer leder långvarig eller upprepade exponering för skadliga miljöfaktorer till uppkomsten av KOL. Det är känt att exponeringar tidigt i livet har betydelse för utvecklingen av sjukdomen (5, 6). Typiskt för sjukdomen är patologiska skador i luftvägarna och lungvävnaden, som i sin tur orsakar en permanent och ofta progressiv störning av luftflödet, alltså obstruktion. Slutresultatet är ett mångfasetterat sjukdoms-panorama som kännetecknas av kroniska luftvägssymtom (andnöd, hosta, slemsekre-

---

tion) och akuta exacerbationer (7, 8). En förutsättning för diagnos är påvisande av permanent luftvägsobstruktion vid spirometri efter bronkdilatering.

Ingen KOL-patient är den andra lik. Var och en har sin egen symtombild och sitt eget sjukdomsförlopp beroende på ålder, exponering och behandlingssvar. I början är andningssymtomen lindriga, men när sjukdomen framskrider tilltar symtomen och permanent andningssvikt och allmänsymtom kan utvecklas. Med åren minskar patientens prestationsförmåga och fysiska kondition. Inflammationen med ursprung i luftvägarna kan generaliseras och leda till följsjukdomar. Patienter med KOL är ofta multisjuka och använder många läkemedel. Den kliniska svårighetsgraden av KOL påverkas av behovet av regelbunden medicinering, symtom och exacerbationer (1, 7). Hos vissa patienter kan sjukdomen hållas under kontroll med behandling, medan andra har kroniska symtom och en tendens till upprepade akuta exacerbationer. Exacerbationer, särskilt upprepade exacerbationer, är det som är mest skadligt med tanke på sjukdomsprogressionen (7, 9). Termen ”*lung attack*” har i litteraturen använts för allvarliga exacerbationer, och till svårighetsgraden har de jämförts med hjärtinfarkt (”*heart attack*”) och stroke (10, 11).

Helhetsinriktad behandling svarar på sjukdomens komplexa natur (1, 7). Färre symtom och bättre prognos är de främsta målen för behandlingen. Läkemedelsbehandlingen skräddarsys för varje patient utifrån den kliniska bedömningen. Förutom läkemedelsbehandling bör också andra metoder användas. Inhalationsbehandling är stötspelaren i läkemedelsbehandlingen av KOL, och grunden för den är luftrörsvidgande läkemedel. Patienter med svår sjukdom kan ha nytta av inhalerat kortison (ICS) i kombination med luftrörsvidgande läkemedel. Trots att de eosinofila leukocyternas exakta roll vid KOL är okänd, representerar blodets eosinofilmivå (B-Eos) den första prediktiva biomarkören som förutsäger den kliniska nyttan av ICS (12). Höjdpunkten för klinisk nytta anses vara att trippelbehandling innehållande kortison kan minska mortaliteten, alltså förbättra patientens prognos (13, 14). Idag kan en KOL-patient i Finland lättare än tidigare få rätt till FPA-ersättning för prognosförbättrande läkemedelsbehandling. KOL berättigar till specialersättning för patienter som behöver regelbunden medicinering och som har ihållande symtom och frekventa (två eller fler) exacerbationer. För rätt till speci-

alersättning ställs inget krav på sex månaders läkemedelsbehandling (15).

Den inhemska rekommendationen God medicinsk praxis för KOL (1), som publicerades 2019 och uppdaterades på tröskeln till coronapandemin, baserades till stor del på den internationella handlingsstrategin *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* från samma år. Den senaste uppdateringen av GOLD (7) har fått viktiga influenser av en visionär rapport från en Lancet-kommitté (3) och av två läkemedelsprövningar som revolutionerade läkemedelsbehandlingen av KOL (16, 17). Enligt dagens uppfattning verkar KOL vara slutresultatet av ett dynamiskt och kumulativt samspel mellan arv och miljö under en persons hela livstid (6, 7, 18). Syftet med denna översikt är att lyfta fram de viktigaste och mest aktuella reformerna som är till nytta i det praktiska arbetet för läkare som behandlar KOL-patienter.

### **KOL: riskfaktorer, utveckling och diagnos**

Traditionellt har KOL betraktats som en sjukdom hos vuxna som röker eller som tidigare har rökt och som vanligen åtföljs av en accelererande nedgång i lungfunktionen i sen vuxen ålder. I västländer är cigarettökning en viktig etiologisk faktor, men endast färre än hälften av storrökare utvecklar KOL. Å andra sidan vet man att sjukdomen kan utvecklas också hos en person som aldrig har rökt (3, 4). Epidemiologisk forskningsevidens och bättre förståelse av uppkomstmekanismerna för KOL har avslöjat nya riskfaktorer för sjukdomen och onormala utvecklingsbanor för lungfunktionen (3, 4, 18).

KOL kan orsakas av genetiska mutationer (exempelvis alfa1-antitrypsinbrist) och passiv exponering för tobaksrök. Nyligen identifierade genloci har flera, men inte helt förstådda, effekter på lungfunktionen och utvecklingen av KOL (19). Tidigare diagnostiserad astma ökar risken att utveckla KOL. En longitudinell studie (20) har visat att vuxna astmatiker har en 12-faldig risk att utveckla KOL jämfört med icke-astmatiker, när rökning beaktas. Passiv rökning är en stark riskfaktor för KOL hos icke-rökare, särskilt då lungorna håller på att utvecklas. En lunga som håller på att utvecklas och växa är extra känslig för skadlig miljöpåverkan (3–6, 21). Fosterstadiet och den tidiga barndomen är kritiska för utvecklingen av lungfunktionen och för senare uppkomst av KOL. För tidig födsel och låg födelsevikt har visats ha samband med KOL (22). Upp-



Tabell 1. Taxonomi och föreslagna nya etiotyper av KOL (6, 7).

Klassificering	Beskrivning
Genetisk bakgrund (KOL-G)	Alfa-1-antitrypsinbrist Andra genetiska varianter med mindre sammanlagd effekt
Orsakad av utvecklingsstörning i lungorna (KOL-D)	Tidiga livshändelser, bl.a. för tidig födsel och låg födelsevikt
Orsakad av miljöfaktorer - Orsakad av rökning (KOL-C)  - Orsakad av exponering för biomassa och föroreningar (COPD-P)	Exponering för tobaksrök inklusive in utero eller passiv rökning E-cigaretter Cannabis  Exponering för hushållsföroreningar, luftföroreningar i miljön och rök från markbränder, yrkesmässig exponering
Orsakad av infektion (KOL-I)	Barndomsinfektioner Tuberkulosrelaterad Hiv-relaterad
KOL och astma (KOL-A)	Särskilt barndomsastma
Orsak okänd (KOL-U)	

repade infektioner i barndomen kan också leda till utveckling av KOL flera decennier senare (5, 6). Aktiv rökning av cannabis eller e-cigaretter (4, 23) kan orsaka för KOL typiska luftflödes hinder, likaså exponering för hushållsföroreningar och luftföroreningar i omgivningen (24, 25). Ute i världen, och i och med invandringen också i Finland, förekommer KOL där en bidragande uppkomstorsak är patientens exponering för förbränning av biomassa sedan barndomen (3, 4, 25). I många utvecklingsländer består den biomassa som används för matlagning över öppen eld eller i ugn av djurdynga, träkol, fuktig ved och annat material som brinner orent och producerar giftiga rökgaser. Fortlöpande exponering för luftföroreningar är en stark riskfaktor för KOL hos icke-rökare, särskilt i utvecklingsländer (3). Det är känt att risken för sjukdomen ökar av långvarig exponering för organiskt och oorganiskt damm, gaser eller ångor i arbetsmiljön. Personer som både röker och utsätts för arbetsrelaterad exponering löper särskilt stor risk. Även om sjukdomarna är sällsynta i Finland, har KOL i samband med hiv och tuberkulos på andra håll ansetts vara en separat sjukdomstyp (3, 4). En gemensam nämnare för flera riskfaktorer för KOL är fattigdom och låg socioekonomisk nivå (3). Hos ett litet antal patienter förblir orsaken till deras sjukdom okänd. Hur heterogen sjukdomen är framgår av en tabell från GOLD, som sammanfattar

den nya sjukdomsklassificeringen och de nya ”etiotyperna” efter bakomliggande riskfaktorer för varje typ (tabell 1) (7, 8).

Även om det kan finnas små skillnader i sjukdomens patofysiologi beroende på exponering, är de för KOL typiska patologiska lesionerna i luftvägarna och lungvävnaden likartade (4, 7). Det dominerande kännetecknet är en bestående, ofta progressiv störning i luftflödet. Dispositionen för sjukdomen är individuell; hos känsliga personer kan sjukdomsutvecklingen ta två till tre decennier eller längre, och sjukdomen bryter vanligtvis ut kliniskt hos personer äldre än 40–50 år. Hos aldrig-rökare, där sjukdomen har andra orsaker, uppfylls de diagnostiska kriterierna ofta vid 30–40 års ålder (3, 4).

I den nya behandlingsrekommendationen GOLD är de diagnostiska kriterierna oförändrade (7). Diagnosen KOL baseras på exponeringsanamnesen, typiska symtom (andnöd, hosta och slemproduktion) och påvisad irreversibel obstruktion vid spirometri efter bronkdilatation. Basala laboratorie- och röntgenundersökningar används för att utesluta andra sjukdomar. Däremot rekommenderas bestämning av eosinofilmivån i blodet (B-Eos) redan i den diagnostiska fasen. B-Eos som biomarkör kan vara till hjälp vid valet av läkemedelsbehandling (7, 12).

KOL är underdiagnostiserad, det vill säga många har symtom och lider till och med

---

av akuta exacerbationer, men förblir utan korrekt diagnos (1, 7). Spirometrins roll som screeningtest på befolkningsnivå är kontroversiell. Hälsonyttan är nämligen liten så spirometriscreening rekommenderas inte. I stället uppmuntras till aktiv identifiering av fall med spirometri bland storrökare (> 20 paketår), personer i riskzonen (flera riskfaktorer) eller personer med symtom. Alternativ till screening med spirometri är mikrospirometri och symtomenkät, men de har använts i rätt begränsad omfattning (7).

### Prevention och behandling av KOL

KOL är en sjukdom som kan förebyggas (1, 3, 4, 7). Viktigast för att förebygga KOL är att förebygga användning av tobaksvaror, att utreda rökning och nikotinberoende och att sluta röka helt och hållet. Att vejpa e-cigarett är en riskfaktor för KOL och dessa produkter bör därför undvikas. Vid alla kontakter bör patienter få upplysning om hur skadliga samtliga inhalerbara njutningsmedel är, och stöd bör ges för att sluta använda dem. Eftersom vi i dag bättre kan identifiera riskfaktorerna för KOL och förstår hur sjukdomen utvecklas, bör de förebyggande insatserna starta redan innan ett barn är fött. Alla ansträngningar bör göras för att förhindra att mammor röker.

Behandlingen av KOL är helhetsbetonad och individuell (1, 7). Innan behandlingen påbörjas, och senare när behandlingssvaret utvärderas, är det viktigt att kliniskt fastlägga hur allvarlig sjukdom patienten lider av. Bedömningen av den kliniska svårighetsgraden av KOL ska ta individuell hänsyn till risken för exacerbationer, antalet symtom och behovet av regelbunden läkemedelsbehandling. Obstruktionens svårighetsgrad vid spirometri anses vara en bidragande faktor (tabell 2) (1). För att kartlägga symtomen används enkäten CAT (COPD Assessment Test).

Helhetsbetonad behandling av KOL syftar till bättre prognos och livskvalitet för patienten (1, 7). De viktigaste målen är att förebygga exacerbationer och att minska dödligheten. Dessutom är syftet att minska symtomen, förbättra hälsan, öka ansträngningstoleransen, förebygga utvecklingen av associerade sjukdomar och vid behov behandla dem samt minska vårdperioderna på sjukhus. Till den läkemedelsfria behandlingen hör rökavvänjning, allmän livsstilsvägledning, uppmuntran till motion och fysisk rehabilitering, rådgivning i egenvård, vaccinationer, viktkontroll

och rätt kost. Bedömning av behovet av syrgasbehandling, ventilationsstöd vid andningssvikt och lämplighet för kirurgisk behandling görs av specialistvården för en liten del av patienterna (1).

Att sluta röka är den mest väsentliga åtgärden för sjukdomens förlopp och prognos. Därför måste rökstopp och behandling av nikotinberoende beaktas särskilt (26, 27).

För alla med KOL rekommenderas pneumokockvaccin (pneumokockkonjugatvaccin, PCV, det vill säga Prevenar 13), coronavaccin enligt THL:s riktlinjer och årlig influensavaccination (1,7). I det nationella vaccinationsprogrammet är pneumokockvaccinationer kostnadsfria för personer i åldern 65–84 år. RS-viruset (RSV, *respiratory syncytial virus*) är en vanlig orsak till luftvägsinfektioner. Personer över 65 år och vuxna med KOL löper särskild risk för allvarlig RSV-infektion. Eftersom den vanligaste orsaken till exacerbation av KOL är en virusinfektion, bör också RS-virusvaccin rekommenderas till KOL-patienter.

Sloganen ”Motion är medicin” stämmer in på många sjukdomar och på ansträngningar för att hålla sjukdomen stängd. Också vid KOL är motion en central del av behandlingen (1, 7). Motion är riskfritt och nyttigt för personer med KOL i alla stadier och vid alla former av sjukdomen. Personer med KOL bör motionera dagligen och se till att ha god allmänkondition. Regelbunden motion har visat sig minska antalet exacerbationer, bromsa försämringen av lungfunktionerna och även förhindra dödlighet i KOL (28). Också efter en genomgången exacerbation bör motion inledas så snart som möjligt.

KOL anses vara en systemsjukdom och är förknippad med ökad risk att utveckla associerade sjukdomar (7). De vanligaste associerade sjukdomarna är kardiovaskulära sjukdomar, metabola syndromet, diabetes, osteoporos, depression, sömnapné, refluxsjukdom och hyperlipidemi. KOL predisponerar för fetma (29), eftersom sjukdomen gör det svårt att röra sig. Fetma, som har en prevalens på 17–35 procent bland KOL-patienter, ökar luftvägsymtomen och risken för exacerbationer. En fjärdedel av personer med svår KOL som lagts in på sjukhus eller rehabiliteringscenter lider av undernäring och katabolism. Eftersom associerade sjukdomar försämrar prognosen, är det viktigt att kunna misstänka en annan sjukdom bakom nya symtom eller fynd och att genom undersökningar komma fram till diagnos och inleda behandlingen i tid. Van-

**Tabell 2.** KOL:s kliniska svårighetsgrader (1).

	<b>KOL:s KLINISKA SVÅRIGHETSGRAD</b>
Lindrig	<b>Inga återkommande exacerbationer</b> Milda symtom, (CAT-test vanligtvis < 10 poäng) Z-värdet för FEV <sub>1</sub> -mätning vanligtvis ≥ -2,5 Inget behov av regelbunden medicinering
Svår	<b>Återkommande exacerbationer</b> Fortlöpande symtom, (CAT-test vanligtvis < 10 poäng) Regelbunden medicinering behövs
Mycket svår	<b>Återkommande svåra exacerbationer</b> Mycket besvärliga dagliga symtom (CAT-test vanligtvis ≥ 20 poäng) Z-värdet för FEV <sub>1</sub> -mätning vanligtvis ≥ -4,0 Regelbunden medicinering behövs
CAT-test = COPD Assessment Test, bedömningstest för KOL FEV <sub>1</sub> = Forced Expiratory Volume in 1 second, sekundkapacitet Z-värde = Resultatets avvikelse som multipel av standardavvikelsen (SD) för referensdata	

**Tabell 3.** Långverkande inhalationsläkemedel som används vid behandling av KOL och kombinationer av dem (6).

	Grupp	
I	Luftrörsvidgare som monoterapi	Långverkande β <sub>2</sub> -agonist (LABA)
		Långverkande antikolinergika (LAMA)
II	Långverkande β <sub>2</sub> -agonist (LABA) + långverkande antikolinergika (LAMA) Kombination av två luftrörsvidgande läkemedel = fast dubbelbehandling LABA + LAMA	
III	Långverkande β <sub>2</sub> -agonist (LABA) + långverkande antikolinergika (LAMA) + inhalerad glukokortikoid (ICS) Kombination av två luftrörsvidgande läkemedel + glukokortikoid ("kortison") = fast trippelbehandling LABA + LAMA + ICS	

liga kroniska sjukdomar behandlas också hos KOL-patienter enligt bästa forskningsvidens, alltså med samma läkemedel och metoder som för patienter utan KOL (7). Överviktiga KOL-patienter bör gå ner i vikt, och de som går ner i vikt oavsiktligt bör öka sin konsumtion av energirik mat.

Egenvård innebär att KOL-patienten deltar i att planera och genomföra behandlingen i samarbete med sjuksköterskan och läkaren (1, 7). Praktiska verktyg för egenvård är bland annat att följa upp sin hälsa och identifiera symtom, ta mediciner regelbundet och anpassa medicineringen enligt läkarens anvisningar. I rådgivningen om egenvård ingår en individuell handlingsplan för exacerbationer, vilket innebär färdigt skrivna recept på glukokortikoid (prednisolon) och antibiotika samt tydliga skriftliga förhållningsregler. För

en del patienter lämpar sig egenvården bra. Man måste dock komma ihåg att det också kan finnas andra orsaker till att tillståndet försämras hos en KOL-patient och att de kan bli oupptäckta.

Rekommendationer om regelbunden läkemedelsbehandling vid KOL grundar sig på resultat från stora randomiserade kliniska läkemedelsprövningar (RCT) och metaanalyser (7). Läkemedelsprövningarna har omfattat tusentals patienter med allvarlig sjukdom som alltid har haft en avsevärd rökningsanamnes. Aktuella behandlingsrekommendationer bör följas också vid behandling av andra KOL-etiotyper, med beaktande av att kliniska läkemedelsprövningar aldrig har utförts med aldrig-rökare.

Läkemedelsbehandlingen skraddarsys för varje patient utifrån den kliniska svårighets-

---

graden (1, 7). Luftrörsvidgande inhalationsläkemedel är grunden för läkemedelsbehandlingen för KOL-patienter. Beroende på symtom och risk för exacerbation används en långverkande luftrörsvidgare eller en kombination av två långverkande luftrörsvidgare (dubbelverkande) som underhållsbehandling. Ett kortverkande luftrörsvidgande läkemedel, det vill säga en  $\beta_2$ -agonist eller ett antikolinergiskt läkemedel separat eller som kombination, rekommenderas för alla patienter att användas vid behov, vid symtom och vid exacerbation. Vissa patienter med svår sjukdom drar nytta av att vid sidan av luftrörsvidgare också använda ICS, och B-Eos har ansetts vara en biomarkör för klinisk nytta av ICS. I lungorna är eosinofiler involverade i inflammation och immunreaktioner medierade av T-hjälparceller av typ Th2, men deras exakta roll i KOL är inte helt klarlagd. Det har beskrivits att B-Eos återspeglar nivån av eosinofiler i luftvägarna och lungvävnaden och därför kan förutsäga ett bra behandlings svar på ICS-kombinationspreparat (1, 7, 12). För den enskilda patienten innebär ett bra behandlingssvar färre exacerbationer och bättre prognos.

IMPACT (16) och ETHOS (17) är två nya stora läkemedelsprövningar som jämför effekten av kombinationer av dubbelverkande luftrörsvidgare (LABA, långverkande betaagonist, + LAMA, långverkande muskarinantagonist) och kombinationer med ICS (ICS + LABA och ICS + LABA + LAMA) hos patienter med svår KOL. Astma är ett uteslutningskriterium. Resultaten från båda studierna ligger i linje med och visar att trippelbehandling, det vill säga fasta kombinationer av ICS och två luftrörsvidgare, signifikant minskar exacerbationer, inklusive sjukhusinläggningar, jämfört med kombinationer av LABA + LAMA och ICS + LAMA. Även om mortaliteten är en sekundär variabel, är trippelbehandling den mest effektiva av alla kombinationer för att minska mortaliteten (13, 14). Behandlings svaret är desto bättre ju högre B-Eos är; en signifikant skillnad ses redan när B-Eos är > 0,2 E9/l. Den mortalitetsreducerande effekten kan anses revolutionerande för läkemedelsbehandlingen av KOL, eftersom ingen RCT historiskt sett någonsin har kunnat påvisa en sådan effekt tidigare. Den nya behandlingsrekommendationen GOLD baserar sig implicit på resultaten från IMPACT och ETHOS (7).

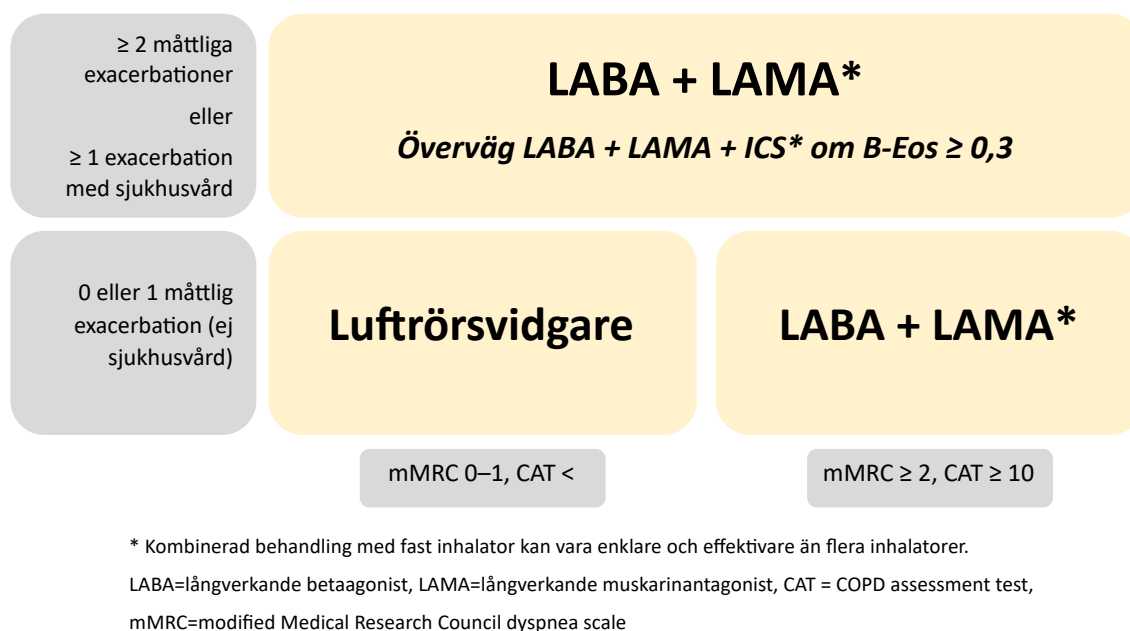
Både när läkemedelsbehandling inleds och när den senare intensifieras bestäms valet av

läkemedel av exacerbationsrisken (7). Beträffande patienter med låg risk för exacerbation, det vill säga högst en måttlig exacerbation det senaste året och inga sjukhusinläggningar, påverkar antalet symtom valet av läkemedelsbehandling. Om symtomen är få, det vill säga CAT < 10 poäng (sjukdomen begränsar alltså inte patientens dagliga liv), väljs en kortverkande luftrörsvidgare vid behov eller långverkande regelbundet (LABA eller LAMA) som inhalationsläkemedel. Om det däremot förekommer många symtom, CAT  $\geq$  10, blir den regelbundna medicineringen två långtidsverkande luftrörsvidgare, det vill säga LABA + LABA, gärna i fast kombination.

Om patienten anamnestiskt har hög exacerbationsrisk och samtidigt dålig prognos, vilket innebär att patienten en gång i sitt liv har behövt läggas in på sjukhus (utan tidsram) eller under det senaste året har drabbats av minst två måttliga exacerbationer, förtjänar patienten maximal inhalationsmedicinering, alltså två luftrörsvidgare och helst som fast kombination. Om en patient i samma kategori samtidigt har B-Eos  $\geq$  0,3 E9/l, består inhalationsbehandlingen av trippelbehandling, det vill säga LABA + LAMA + ICS, gärna som ett fast kombinationspreparat (figur 1) (7). Det nya är att kombinationsbehandling med ICS-LABA inte längre rekommenderas som initial- eller underhållsbehandling, baserat på mortalitetsdata från IMPACT och ETHOS (7).

Cirka tre månader efter insatt inhalationsbehandling bör behandlingssvaret bedömas genom att patientens symtom och risken för exacerbation kartläggs (7). Samtidigt ska också följsamheten till läkemedelsbehandlingen och inhalationstekniken kontrolleras. När behandlingssvaret utvärderas bör inhalationsmedicineringen bedömas och modifieras individuellt utgående från patientens främsta kliniska problem, nämligen tilltagande symtom, återkommande exacerbationer eller upprepade luftvägsinfektioner. Om patienten har symtom trots regelbunden inhalationsmedicinering bör medicineringen intensifieras. När den ena av luftrörsvidgarna har använts, väljs en kombination med två luftrörsvidgare som fortsatt behandling. Om patienten fortfarande har symtom efter behandling med två luftrörsvidgare, bör man överväga att byta inhalator, intensifiera den läkemedelsfria behandlingen eller hitta en associerad sjukdom som kan förklara symtomen. Har problemet däremot varit

## INSÄTTNING AV INHALATIONSBEHANDLING



Figur 1. Insättning av inhalationsbehandling för KOL-patienter beroende på sjukdomens kliniska svårighetsgrad (7).

upprepade exacerbationer (oavsett symtom) bör inhalationsbehandlingen intensifieras. Om den ena typen av luftrörsvidgare har använts, väljs en kombination av två som fortsatt behandling om B-Eos < 0,3 E9/l. När B-Eos i samma situation är > 0,3 E9/l, väljs i fortsättningen trippelbehandling, alltså ICS utöver två luftrörsvidgare. Om ett kombinationspreparat med ICS och en långverkande luftrörsvidgare (oftast  $\beta_2$ -agonist) redan är i användning, är trippelbehandling nästa behandlingssteg. Har patienten fortfarande exacerbationer trots trippelbehandlingen kan den orala fosfodiesteras 4-hämmaren roflumilast läggas till behandlingen. Den bästa nyttan med roflumilast har visats vid behandling av patienter med svår sjukdom, som också har symtom på kronisk bronkit och FEV1 < 50 procent (30). Minskad inhalationsbehandling bör övervägas om en patient som använder ICS-kombinationspreparat har upprepade luftvägsinfektioner (pneumonier) eller om B-Eos < 0,1 E9/l. I praktiken bör ICS i detta fall sättas ut och behandlingen fortsätta med en kombination av två luftrörsvidgare (7). En mykobakteriell infektion i anamnesen talar emot användning av kombinationer med ICS.

### Akut exacerbation av KOL och dess behandling

Precis som andra kroniska sjukdomar kan även KOL då och då gå in i ett akut stadium och då är det fråga om en akut exacerbation. Tendensen till exacerbationer är individuell, men enligt studier utvecklar största delen av KOL-patienterna en måttlig eller svår exacerbation under en treårsuppföljning (31). En genomgången exacerbation är den största riskfaktorn för nästa exacerbation. I synnerhet upprepade exacerbationer som leder till sjukhusvistelse försämrar avsevärt patientens livskvalitet och prognos. En tidigare exacerbation som lett till sjukhusvistelse och svåra associerade sjukdomar, såsom hjärt-kärlsjukdomar, ökar signifikant risken för att dö under exacerbationen (32).

Oftast utlöses exacerbationen av en skada i luftvägarna, såsom en virus- eller bakterieinfektion, eller av exponering för luftföroreningar och åtföljs av ökad lokal och generaliserad inflammation, vilket resulterar i förvärrade symtom (7, 33). Diagnosen akut exacerbation av KOL är klinisk och återspeglar en situation där andningssymtomen, såsom

dyspné, hosta och slembildning, förvärras under loppet av två veckor med ökad andningsfrekvens (takypné) eller takykardi eller båda. Vid en lindrig exacerbation höjs dosen av snabb- och kortverkande lufrörsvidgande inhalationsläkemedel. Om behandlingen med lufrörsvidgare inte hjälper och symtomen fortsätter, måste patienten kontakta läkare och uppsöka mottagningen. När situationen kräver en kur av peroralt kortison eller antibiotika, eller båda, är det fråga om en måttlig exacerbation. Den nuvarande rekommendationen är att ordinera en fem till sju dagars prednisolonkur med dosen 30–40 mg om dagen. Patienten har nytta av antibiotikabehandling (amoxicillin eller doxycyklin enbart eller tillsammans med prednisolon) om det misstänks infektion, CRP är över 10 eller sputum är varigt eller klart har ökat i mängd. Det handlar om en svår exacerbation, om patienten på grund av besvärliga symptom måste söka sig till en jourpoliklinik för behandlingsbedömning eller tas in på sjukhus. Eftersom symtomen och fynden vid en försämringsperiod inte är specifika för en exacerbation av KOL, måste läkaren i sin utvärdering utesluta andra akuta situationer som lunginflammation, förvärrad hjärtsjukdom eller lungemboli (7, 34). Tyvärr förekommer också motsatsen, nämligen att exacerbationer inte upptäcks på jourpolikliniken och situationen tolkas som en luftvägsinfektion eller ett hjärtproblem. Detta gäller särskilt för en äldre multisjuk patient utan KOL-diagnos.

Efter en akut exacerbation som behandlats på jourpoliklinik och vårdavdelning är det viktigt att komma ihåg att hänvisa patienten till kontroll hos husläkaren 12–16 veckor efter utskrivningen (1, 7). Vid kontrollen bedöms bland annat patientens tillstånd och behovet av att intensifiera (eller minska) inhalationsmedicineringen. Dessutom kontrolleras vaccinationsstatus, inhalationsteknik och näringsstatus. Risken att utveckla associerade sjukdomar är förhöjd hos KOL-patienter, så det är viktigt att kunna misstänka, upptäcka och behandla dem.

## Avslutning

Uppfattningen att KOL är en sjukdom som enbart drabbar rökare är föråldrad. En imponerande mängd data visar att andra exponeringar och riskfaktorer än rökning bidrar till utvecklingen av KOL. Det gäller också insikten att sjukdomen kan börja tidigt i livet, beror på störd utveckling av lungorna och drabba

yngre och icke-rökare. I ljuset av den nya informationen verkar KOL vara mer heterogen och allt annat än en självförvårdad sjukdom. Vi måste äntligen och en gång för alla bli av med det verklighetsfrämmande stigma som är förknippat med sjukdomen (35).

Paradigmskiftet erbjuder nya möjligheter för prevention, tidig diagnos och effektiv behandling av KOL. Särskilt i livets tidiga skeden är det viktigt att fokusera på att minska riskerna och behandla hiv och tuberkulos. Nyckelåtgärder är då rökfrihet under graviditet, prevention och behandling av luftvägsinfektioner hos nyfödda samt vacciner. Läkarkåren måste vara på alerten och misstänka KOL. En yngre, aldrig-rökande kvinna som kommit till Finland som invandrare och har långvarig hosta kan mycket väl ha KOL. Sådant som tidigare inte gick att förstå beträffande KOL har nu klarnat.

Kunskapen om den prognosförbättrande effekten av motion och rökfrihet (26, 28) är solid och väletablerad, men den dödlighetsreducerande effekten av trippelverkande inhalationsbehandling vid svår sjukdom är en nyhet. En finländsk KOL-patient förtjänar effektiv och verksam medicinering vid rätt tidpunkt, också i ett tidigare stadium av sjukdomen, vilket stöds av FPA:s förnyade ersättningskriterier. När det gäller att förbättra prognosen för KOL spelar primärvårdsläkare en viktig roll i att upptäcka och diagnostisera sjukdomen, påbörja behandlingen, utvärdera behandlingssvaret och vid behov intensifiera läkemedelsbehandlingen.

KOL kommer inte att försvinna från våra mottagningar, trots att nätverket Ett rökfritt Finland 2030 (<https://savutonsuomi.fi/sv/>) har ett rökfritt och nikotinfritt Finland som mål fram till 2030. I framtiden kommer våra KOL-patienter att ha en lungsjukdom bland andra, men förhoppningsvis mer sällsynt än nu. Låt det vara vårt gemensamma mål.

**Witold Mazur**  
[witold.mazur@hus.fi](mailto:witold.mazur@hus.fi)

### Bindningar:

*Arvoden för planering av kurser: Chiesi, GlaxoSmithKline, Orion, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Sanofi*

## Referenser

1. Kroniskt obstruktiv lungsjukdom. Rekommendation för God medicinsk praxis Arbetsgrupp tillsatt av Finska Läkarförbundet Duodecim och Finlands Lungläkarförning r.f. Helsingfors: Suomalainen Lääkärisseura Duodecim, 2020. Tillgänglig på internet: <https://www.kaypahoito.fi/sv/gvr00038>

2. Finlands officiella statistik (FOS): Dödsorsaker (webbpublikation) ISSN = 1799-5051. 2020, 1. Dödsorsaker 2020 Helsingfors: Statistikcentralen (hämtad: 2.12.2023). Tillgänglig på internet: <https://stat.fi/sv/statistik/ksyyt>
3. Stolz D, Mkorombindo T, Schumann DM, Agusti A, Ash SY, Bafadhel M, Bai C, Chalmers JD, Criner GJ, Dharmage SC, Franssen FME, Frey U, Han M, Hansel NN, Hawkins NM, Kalhan R, Konigshoff M, Ko FW, Parekh TM, Powell P, Rutten-van Mölken M, Simpson J, Sin DD, Song Y, Suki B, Troosters T, Washko GR, Welte T, Dransfield MT. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet* 2022 Sep 17;400(10356):921-972. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01273-9. Epub 2022 Sep 5. PMID: 36075255.
4. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *Lancet Respir Med* 2022 May;10(5):497-511. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00506-3. Epub 2022 Apr 12. PMID: 35427550.
5. Bui DS, Lodge CJ, Burgess JA, Lowe AJ, Perret J, Bui MQ, Bowatte G, Gurrin L, Johns DP, Thompson BR, Hamilton GS, Frith PA, James AL, Thomas PS, Jarvis D, Svanes C, Russell M, Morrison SC, Feather I, Allen KJ, Wood-Baker R, Hopper J, Giles GG, Abramson MJ, Walters EH, Matheson MC, Dharmage SC. Childhood predictors of lung function trajectories and future COPD risk: a prospective cohort study from the first to the sixth decade of life. *Lancet Respir Med* 2018 Jul;6(7):535-544. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30100-0. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29628376.
6. Agustí A, Melén E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med* 2022 May;10(5):512-524. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00555-5. Epub 2022 Apr 12. PMID: 35427553.
7. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, Bourbeau J, Han MK, Martínez FJ, Montes de Oca M, Mortimer K, Papi A, Pavord I, Roche N, Salvi S, Sin DD, Singh D, Stockley R, López Varela MV, Wedzicha JA, Vogelmeier CF. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J* 2023 Apr 1;61(4):2300239. doi: 10.1183/13993003.00239-2023. PMID: 36858443; PMCID: PMC10066569.
8. Celli B, Fabbri L, Criner G, Martínez FJ, Mannino D, Vogelmeier C, Montes de Oca M, Papi A, Sin DD, Han MK, Agustí A. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. *Am J Respir Crit Care Med* 2022 Dec 1;206(11):1517-1525. doi: 10.1164/rccm.202204-0671PP. PMID: 35914087; PMCID: PMC9746870.
9. Hurst JR, Skolnik N, Hansen GJ, Anzueto A, Donaldson GC, Dransfield MT, Varghese P. Understanding the impact of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations on patient health and quality of life. *Eur J Intern Med* 2020 Mar;73:1-6. doi: 10.1016/j.ejim.2019.12.014. Epub 2020 Jan 16. PMID: 31954592.
10. Bafadhel M, Criner G, Dransfield MT, Janssens W, McDonald VM, Vogelmeier CF, Russell RE, Collis P. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: time to rename. *Lancet Respir Med* 2020 Feb;8(2):133-135. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30414-X. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31786125.
11. Hillas G, Perlikos F, Tzanakis N. Acute exacerbation of COPD: is it the "stroke of the lungs"? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016 Jul 13;11:1579-86. doi: 10.2147/COPD.S106160. PMID: 27471380; PMCID: PMC4948693.
12. Singh D, Agustí A, Martínez FJ, Papi A, Pavord ID, Wedzicha JA, Vogelmeier CF, Halpin DMG. Blood Eosinophils and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Science Committee 2022 Review. *Am J Respir Crit Care Med* 2022 Jul 1;206(1):17-24. doi: 10.1164/rccm.202201-0209PP. PMID: 35737975.
13. Lipson DA, Crim C, Criner GJ, Day NC, Dransfield MT, Halpin DMG, Han MK, Jones CE, Kilbride S, Lange P, Lomas DA, Lettis S, Manchester P, Martin N, Midwinter D, Morris A, Pascoe SJ, Singh D, Wise RA, Martínez FJ. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2020 Jun 15;201(12):1508-1516. doi: 10.1164/rccm.201911-2207OC. PMID: 32162970; PMCID: PMC7301738.
14. Martínez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Wedzicha JA, Singh D, Wang C, Rossman K, St Rose E, Trivedi R, Ballal S, Darken P, Aurivillius M, Reisner C, Dorinsky P. Reduced All-Cause Mortality in the ETHOS Trial of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Parallel-Group Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021 Mar 1;203(5):553-564. doi: 10.1164/rccm.202006-2618OC. PMID: 33252985; PMCID: PMC7924571.
15. Folkpensionsanstalten, Läkemedel och läkemedelsåtgärningar: <https://www.kela.fi/lakemedel203>
16. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, Dransfield MT, Halpin DMG, Han MK, Jones CE, Kilbride S, Lange P, Lomas DA, Martínez FJ, Singh D, Tabberer M, Wise RA, Pascoe SJ; IMPACT Investigators. Once-Daily Single-Inhale Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018 May 3;378(18):1671-1680. doi: 10.1056/NEJMoa1713901. Epub 2018 Apr 18. PMID: 29668352.
17. Rabe KF, Martínez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, Trivedi R, St Rose E, Ballal S, McLaren J, Darken P, Aurivillius M, Reisner C, Dorinsky P; ETHOS Investigators. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med* 2020 Jul 2;383(1):35-48. doi: 10.1056/NEJMoa1916046. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32579807.
18. Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, Guerra S, Marott JL, Martínez FD, Martínez-Cambor P, Meek P, Owen CA, Petersen H, Pinto-Plata V, Schnohr P, Sood A, Soriano JB, Tesfaigzi Y, Vestbo J. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2015 Jul 9;373(2):111-22. doi: 10.1056/NEJMoa1411532. PMID: 26154786.
19. Cho MH, Hobbs BD, Silverman EK. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the pathobiology and heterogeneity of a complex disorder. *Lancet Respir Med* 2022 May;10(5):485-496. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00510-5. Epub 2022 Apr 12. PMID: 35427554.
20. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004 Jul;126(1):59-65. doi: 10.1378/chest.126.1.59. PMID: 15249443.
21. Bui DS, Perret JL, Walters EH, Lodge CJ, Bowatte G, Hamilton GS, Thompson BR, Frith P, Erbas B, Thomas PS, Johns DP, Wood-Baker R, Hopper JL, Davis PG, Abramson MJ, Lowe AJ, Dharmage SC. Association between very to moderate preterm births, lung function deficits, and COPD at age 53 years: analysis of a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2022 May;10(5):478-484. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00508-7. Epub 2022 Feb 18. PMID: 35189074.
22. Pulakka A, Risnes K, Metsälä J, Alenius S, Heikkilä K, Nilsen SM, Näsänen-Gilmore P, Haaramo P, Gissler M, Opdahl S, Kajantie E. Preterm birth and asthma and COPD in adulthood: a nationwide register study from two Nordic countries. *Eur Respir J* 2023 Jun 22;61(6):2201763. doi: 10.1183/13993003.01763-2022. PMID: 36990472; PMCID: PMC10285109.
23. Osei AD, Mirbolouk M, Orimoloye OA, Dzaye O, Uddin SMI, Benjamin EJ, Hall ME, DeFilippis AP, Bhatnagar A, Biswal SS, Blaha MJ. Association Between E-Cigarette Use and Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Smoking Status: Behavioral Risk Factor Surveillance System 2016 and 2017. *Am J Prev Med* 2020 Mar;58(3):336-342. doi: 10.1016/j.amepre.2019.10.014. Epub 2020 Jan 2. PMID: 31902685; PMCID: PMC9843649.
24. Doiron D, de Hoogh K, Probst-Hensch N, Fortier I, Cai Y, De Matteis S, Hansell AL. Air pollution, lung function and COPD: results from the population-based UK Biobank study. *Eur Respir J* 2019 Jul 25;54(1):1802140. doi: 10.1183/13993003.02140-2018. PMID: 31285306.
25. Sin DD, Doiron D, Agustí A, Anzueto A, Barnes PJ, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Han MK, Martínez FJ, Montes de Oca M, Papi A, Pavord I, Roche N, Singh D, Stockley R, Lopez Varlera MV, Wedzicha J, Vogelmeier C, Bourbeau J; GOLD Scientific Committee. Air pollution and COPD: GOLD 2023 committee report. *Eur Respir J* 2023 May 11;61(5):2202469. doi: 10.1183/13993003.02469-2022. PMID: 36958741.
26. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE; Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005 Feb 15;142(4):233-9. doi: 10.7326/0003-4819-142-4-200502150-00005. PMID: 15710956.

- 
27. Tupakka- ja nikotiiniriippuvuuden ehkäisy ja hoito. Rekommendation för God medicinsk praxis Arbetsgrupp tillsatt av Finska Läkarförningen Duodecim och Allmänmedicinska föreningen i Finland Helsingfors: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2018. Tillgänglig på internet: <https://www.kaypahoito.fi/sv/gr00038>
28. Ryrso CK, Godtfredsen NS, Kofod LM, Lavesen M, Mogensen L, Tobberup R, Farver-Vestergaard I, Callesen HE, Tendal B, Lange P, Iepson UW. Lower mortality after early supervised pulmonary rehabilitation following COPD-exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2018 Sep 15;18(1):154. doi: 10.1186/s12890-018-0718-1. PMID: 30219047; PMCID: PMC6139159.
29. Kauppi P, Kreivi H-R, Mazur W, Piirilä P. Lihavuus vaikeuttaa keuhkosairauksia. *Finlands Läkartidning* 2022, årgång 77, nr 21-22, sid 996-999. <<https://www.laakarilehti.fi/pdf/2022/SL21-22-2022-996.pdf>>
30. Martinez FJ, Rabe KF, Calverley PMA, Fabbri LM, Sethi S, Pizzichini E, McIvor A, Anzueto A, Alagappan VKT, Siddiqui S, Reisner C, Zetterstrand S, Román J, Purkayastha D, Bagul N, Rennard SI. Determinants of Response to Roflumilast in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Pooled Analysis of Two Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2018 Nov 15;198(10):1268-1278. doi: 10.1164/rccm.201712-2493OC. PMID: 29763572.
31. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, Miller B, Lomas DA, Agusti A, Macnee W, Calverley P, Rennard S, Wouters EF, Wedzicha JA. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010 Sep 16;363(12):1128-38. doi: 10.1056/NEJMoa0909885. PMID: 20843247.
32. Spece LJ, Epler EM, Donovan LM, Griffith MF, Collins MP, Feemster LC, Au DH. Role of Comorbidities in Treatment and Outcomes after Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Ann Am Thorac Soc* 2018 Sep;15(9):1033-1038. doi: 10.1513/AnnalsATS.201804-255OC. PMID: 30079748; PMCID: PMC6522042.
33. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, Agusti A, Brook R, Criner GJ, Franssen FME, Humbert M, Hurst JR, O'Donnell D, Pantoni L, Papi A, Rodriguez-Roisin R, Sethi S, Torres A, Vogelmeier CF, Wedzicha JA. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med* 2021 Dec 1;204(11):1251-1258. doi: 10.1164/rccm.202108-1819PP. PMID: 34570991.
34. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, Agusti A, Brook RD, Criner GJ, Franssen FME, Humbert M, Hurst JR, Montes de Oca M, Pantoni L, Papi A, Rodriguez-Roisin R, Sethi S, Stolz D, Torres A, Vogelmeier CF, Wedzicha JA. Differential Diagnosis of Suspected Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in the Acute Care Setting: Best Practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2023 May 1;207(9):1134-1144. doi: 10.1164/rccm.202209-1795CI. PMID: 36701677; PMCID: PMC10161746.
35. Mathioudakis AG, Ananth S, Vestbo J. Stigma: an unmet public health priority in COPD. *Lancet Respir Med* 2021 Sep;9(9):955-956. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00316-7. Epub 2021 Jun 28. PMID: 34197813.

## Summary

### ***Chronic obstructive pulmonary disease without stigma***

*Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a heterogeneous chronic disease. Traditionally thought to be caused by tobacco smoking COPD is often seen as a self-inflicted condition and the patients are stigmatized. The latest Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) report puts forth the guidelines for diagnosis and management of COPD. The disease is now considered as the end-result of a series of gene-environment interactions over the lifetime that damage the lungs and alter their normal development. It is recognized that about half of all COPD cases worldwide are due to non-tobacco-related risk factors. The paradigm change offers us many ways to eliminate stigma in COPD.*



---

# Lunginflammation – en översikt

CATARINA BERGSTRÖM

---

Lunginflammation är den vanligaste infektionen som behandlas på sjukhus i västvärlden. Pneumokock är den vanligaste bakterien som orsakar lunginflammation, vilket bör tas i beaktande vid valet av antibiotika. Förstahandsvalet är i de flesta fall amoxicillin. Den nyligen (1/2024) publicerade rekommendationen för God medicinsk praxis rekommenderar antibiotikabehandling i fem dagar, av vilka två måste vara feberfria. Svårare infektioner samt vissa specialgrupper kräver dock längre behandling än så. Hos patienter som inte reagerar på antibiotikabehandling bör man beakta vissa differentialdiagnoser. Till dessa hör bland annat atypisk pneumoni, tuberkulos, interstitiella lungsjukdomar och komplikationer som till exempel empyem. Diagnostik och behandling av dessa sker för det mesta inom den specialiserade sjukvården. Vid behandling av lunginflammation rekommenderas inte användning av cefalexin. Det finns inga bevis för att personer som inte har en obstruktiv lungsjukdom skulle ha nytta av beta-2-agonister eller inhalerbart kortison mot hosta. Kontrollröntgen ungefär 6–12 veckor efter diagnostiserad lunginflammation rekommenderas för alla över 50 år och för rökare i alla åldrar. Pneumokockvaccin har tagits med för vissa individer i det nationella vaccinationsprogrammet.

Lunginflammation är en av de vanligaste infektionerna som behandlas på sjukhus i västvärlden. Incidensen av lunginflammation i Finland är ungefär 700–2 000/100 000/år (1). Dödligheten stiger med åldern och ligger på upp till 17 procent hos personer över 75 år (2). Den är större hos personer med bakomliggande sjukdomar som cancer, hjärtsvikt, hjärnfarkt, njursjukdomar, diabetes och psykiska sjukdomar (2). Risken att insjukna i lunginflammation ökar rentav fyrfaldigt hos rökare, och kroniska lungsjukdomar, immunsuppressiv mediciner, dålig munhygien och ålder över 65 år är också tydliga riskfaktorer.

Det är viktigt att känna igen och kunna behandla en lunginflammation. Till de vanligaste symtomen hör hosta, feber och andnöd, men i vissa fall kan personen vara rätt symptomfri. Därför skall man alltid komma ihåg att misstänka lunginflammation hos en person med oklar försämring av allmäntillståndet. Lungröntgen är hörnstenen i diagnostiken av lunginflammation (figur 1–3), men ofta kan en klinisk misstanke redan väckas om patienten uppvisar typiska symptom. Oftast ser man leukocytos och förhöjt C-reaktivt protein (CRP) i blodproven, och vid lungauskultation kan man höra nytillkomna rassel. De allra flesta patienter kan behandlas hemma med antibiotika i tablettform, men det är viktigt att uppmana dem att uppsöka vård på nytt om tillståndet inte blir bättre eller försämras. En bra grundregel är att personen ska börja

## SKRIBENTEN

**Catarina Bergström**, ML, specialist i lungsjukdomar och allergologi, avdelningsläkare, HUS

må bättre 3–4 dagar efter att antibiotikakuren har påbörjats. Då eftersträvas en klinisk förbättring, men blodproven, speciellt CRP, kan fortfarande stiga några dagar efter att behandlingen påbörjats.

Rekommendationen för God medicinsk praxis vid lunginflammation rekommenderar användning av verktyget DS-CRB-65 för att avgöra svårighetsgraden av infektionen (tabell 1).

Om patienten får 0 poäng, rekommenderas vård i hemmet. Vid 1 poäng bör man utvärdera patienten noga och fundera på sjukhusvård (ålder > 65 år är inte ensamt signifikant). Ju högre poäng patienten får desto svårare är infektionen, och både dödligheten och behovet av intensivvård ökar. Hos personer under 50 år är en andningsfrekvens på 25 per minut och högre samt en syresaturation på 93 procent och under tecken på en svårare sjukdomsbild.

Den vanligaste bakterien som orsakar samhällsförvärd lunginflammation är pneumokocken (*Streptococcus pneumoniae*). Övriga vanliga bakterier är *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* och *Chlamydia pneumoniae*. När det gäller viruspneumoniter

**Tabell 1.** Varje avvikande fynd betyder 1 poäng, maxpoäng är 6.

D	Disease	Samsjuklighet (hjärtfel, kronisk njursvikt, kronisk leversjukdom, kronisk neurologisk sjukdom eller cancer)
S	Saturation	SpO <sub>2</sub> < 90 %
C	Confusion	Förvirring, påverkad medvetandegrad
R	Respiratory rate	Andningsfrekvens > 30/min
B	Blood pressure	Blodtryck < 90/60 mmHg
65		ålder > 65 år

**Tabell 2.** Behandling av lunginflammation med antibiotika i tablettform. Tabellen baserar sig på rekommendationen för God medicinsk praxis (1). \* Förstahandsval.

Läkemedel	Dos	Ta i beaktande
Amoxicillin*	750 mg – 1 g x 3	Täcker ej mykoplasma och lungklamydia, kombineras vid behov med makrolid eller doxycyklin
Doxycyklin	100 mg x 2	Penicillinallergiker, och vid atypisk pneumoni; ökad resistens hos pneumokocker
Moxifloxacin	400 mg x 1	Endast i specialfall i öppenvården
Levofloxacin	500–750 mg x 1	Endast i specialfall i öppenvården

**Tabell 3.** Behandling av samhällsförvärd lunginflammation på sjukhus. Baserar sig på rekommendationen för God medicinsk praxis (1). \* Förstahandsval.

Läkemedel	Dos	Ta i beaktande
Cefuroxim*	1,5 g x 3 (– 4) iv	
G-penicillin	2–5 MU x 6 iv	Verksam mot pneumokock
Moxifloxacin	400 mg x 1 iv/po	Lika effektiv i tablettform som intravenöst
Levofloxacin	500 mg x 2 eller 750 mg x 1 iv/po	Lika effektiv i tablettform som intravenöst

är influensa A, rino- och RS-virus samt coronaviruset sars-cov-2 de vanligaste patogenerna. De allra flesta lunginflammationer är blandinfektioner där man kan ha ett flertal olika mikrober som orsakar infektionen, både bakterier och virus (2). Legionella är en bakterie, som trivs i stillastående ljummet vatten och som sprids via vattenaerosoler. Legionella skall tas i beaktande hos personer som vistats utomlands eller besökt till exempel simhall eller spa, eller öppnat sommarstugan efter vinterpausen.

I de allra flesta fall lyckas man inte få fram den mikroben som orsakar en lunginflammation. Valet av antibiotika är alltså empiriskt och grundar sig på att antibiotikan måste ha effekt mot pneumokocken. Antibiotikakuren skall räcka minst 5 dagar, och patienten måste vara feberfri i 2–3 dagar innan man kan avsluta medicineringsen. Ett undantag till detta är patienter med bronkiektasier, där man fortfarande rekommenderar längre antibiotikakurer,

upp till 10–14 dygn (3). Cefalexin ska inte användas vid akuta lunginfektioner på grund av att läkemedlet har dålig penetrans i lungvävnaden. Dessutom har det sämre effekt mot de bakterier som i regel orsakar lunginflammation än till exempel amoxicillin (4) (tabell 2). Makrolider (azitromycin, roxitromycin, klaritromycin) ska inte användas ensamma som förstahandsval, eftersom pneumokocken i regel är resistent. Fluorokinoloner skall användas med eftertanke i och med att ökad användning leder till ökad resistensbildning bland bakterier.

Behöver patienten sjukhusvård, eller i vissa fall hemsjukhus, påbörjas i regel intravenös antibiotikabehandling. Då rekommenderas i första hand cefuroxim, men särskilt om pneumokockinfektion misstänks eller påvisas med antigen-test rekommenderas infusion med G-penicillin. Vid svår pneumoni kombineras G-penicillin ofta med en fluorokinolon

(moxifloxacin eller levofloxacin) eller med en makrolid/doxycyklin (1) (Tabell 3).

Det är också viktigt att komma ihåg symptomatisk behandling. Honung, eukalyptusolja eller annan vätska som fuktar luftvägarna kan minska hosta vid luftvägsinfektioner. Däremot finns det ingen grund för att använda astma-medicinering, som till exempel inhalerbart kortison och beta-2-agonister, eller en kombination av dessa, för att behandla hosta hos personer som inte har astma eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom (5, 6).

Personer med nedsatt immunförsvar (t.ex. cancer, HIV, transplantationspatienter, och personer med immunsuppressiv medicinering) är mer benägna att få opportunistiska infektioner (t.ex. aspergillus, pneumocystis jirovecii), som inte kan skötas med standard-behandling. Hos dessa personer kan det enda symtomet vara andnöd, ibland hosta. Medicineringen eller sjukdomen i sig kan hindra febern och infektionsparametrarna från att stiga, och lunginflammationen syns inte alltid på lungbilden. Dessa patienter kan med fördel remitteras till den specialiserade sjukvården för noggrannare undersökning.

Om en person inte reagerar på den valda antibiotikan inom 3–4 dagar, bör man utvärdera om diagnosen och behandlingen är rätt. Det är bra att komma ihåg att det finns en rad andra sjukdomar med liknande symtom som vanlig lunginflammation (tabell 4). De kan vara omöjliga att skilja från varandra i det akuta skedet, utan möjlighet till kompletterande undersökningar som datortomografi, bronkoskopi och grundliga laboratorieprov.

**Tabell 4.** Differentialdiagnostik vid radiologiska fynd och om patienten inte blir bättre. (Fritt översatt från verket Keuhkosairaudet, Duodecim) (2).

Atypisk pneumoni
Empyem
Allergisk alveolit
Eosinofil pneumoni
Organiserande pneumoni
Interstitiella lungsjukdomar och exacerbationer av dessa
Tuberkulos
Tumör
Hjärtsvikt
Lunginfarkt
Gamla förändringar/ärrbildning



**Figur 1.** Bakteriell pneumoni hos sjukhuspatient.



**Figur 2.** Lungröntgenfynd hos tuberkulospatient. Infiltraten befinner sig i regel apikalt i övre loben.



**Figur 3.** Mykoplasmapneumoni. Diffusa infiltrat bilateralt är typiska fynd vid en atypisk pneumoni, även om de inte är diagnostiska för en atypisk infektion.

Blodhosta är ett symptom som kan förekomma i samband med en luftvägsinfektion. I de allra flesta fall är det frågan om ett sår på den inflammerade slemhinnan i luftvägarna, men hos alla med blodhosta bör man ta en lungröntgen. Faktorer som kan öka risken att få blodhosta är till exempel obstruktiva lungsjukdomar, rökning och bronkiektasier. Hos personer med riskfaktorer för tuberkulos (tabell 5) kan man med låg tröskel samla upphostningsprover, men att ta proven leder inte nödvändigtvis till några andra åtgärder. Det är frågan om upphostningsprov som tas för direktmikroskopi ("färgning"), PCR och odling. Proven kan tas morgon-kväll-morgon. Incidensen av tuberkulos i Finland var 2022 enligt Institutet för hälsa och välfärd 3,4/100 000, och i snitt de senaste tio åren 200 fall per år.

Tabell 5. Riskgrupper för insjuknande i tuberkulos.

Personer med ursprung i eller långvarig vistelse i ett högendemiskt land eller en högendemisk miljö
Hemlösa, missbrukare
Äldre
Personer med nedsatt immunförsvar på grund av sjukdom eller medicinering
Tidigare otillräckligt behandlad tuberkulos

Kontrollröntgen ungefär 6–12 veckor efter diagnostiserad lunginflammation rekommenderas för alla över 50 år och rökare i alla åldrar (1).

Pneumokockkonjugatvaccin (Prevenar 13 eller Apexxnar) erbjuds följande grupper avgiftsfritt i det nationella vaccinationsprogrammet:

- patienter som genomgått stamcellstransplantation
- personer under 75 år som lider av svår njursjukdom (GFR  $\leq$  30, nefrotiskt syndrom)
- personer under 75 år med kraftig immunbrist
- personer i åldern 65–84 år som lider av astma eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom.

Dessutom rekommenderar Institutet för hälsa och välfärd (THL) pneumokockvaccination för personer från fem år och uppåt som på grund av sjukdom eller medicinering löper stor risk att insjukna i allvarlig pneumokockinfektion eller att få komplikationer försäskade av sjukdomen.

Catarina Bergström  
 catarina.bergstrom@hus.fi

Inga bindningar

## Referenser

1. Aikuisten kotisyntyinen bakteerikeuhkokuume. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Keuhkolääkäriyhdistyksen, Suomen Infektiolääkärit ry:n, Kliniset Mikrobiologit ry:n ja Suomen yleislääketieteen yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2024 (Tillgänglig på [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).)
2. Halme M., Koskela H. Alahengitystieinfektio, i verket Keuhkosairaudet – Diagnostiikka ja hoito, Riitta Kaartenaho, Maija Halme, Heikki Koskela, Tarja Saaresranta (red.), 2:a förnyade upplagan 2021.
3. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD et al. Thorax 2019;74 (Suppl 1):1–69; BTS guidelines for Bronchiectasis in adults.
4. Sader HS, et al. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2007;57:5S–12S.
5. Becker LA, Hom J, Villasis-Keever M et al. Beta2-agonists for acute cough or a clinical diagnosis of acute bronchitis. Cochrane Database Syst Rev 2015;2015(9):CD001726.
6. Johnstone KJ, Chang AB, Fong KM et al. Inhaled corticosteroids for subacute and chronic cough in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013;2013(3):CD009305.

## Summary

### Community acquired pneumonia – an overview

*Pneumonia is the most common infection leading to hospitalization in western countries. The most predominant pathogen is the pneumococcus, against which first line antibiotic therapy should always be targeted. Amoxicillin is used for first line treatment in most cases. The newly published Current Care Guidelines recommend antibiotic therapy for five days, and at least two fever-free days. In patients not responding to treatment, differential diagnoses to consider are, for example, atypical pneumonia, tuberculosis, interstitial lung diseases, and complications such as empyema. Pneumococcal vaccinations have been included in the national vaccination program for selected individuals.*

---

# Tuberkulossituationen i Finland

TUULA VASANKARI

---

Tuberkulos är en av de vanligaste infektionssjukdomarna i världen med cirka 10,5 miljoner insjuknade och cirka 1,5 miljoner döda årligen. I Finland insjuknade 189 personer i tuberkulos 2022. I vårt land är fallen koncentrerade till riskgrupper.

Tuberkulos sprids luftburet från person till person. Huvudsymtomet vid lungtuberkulos, som är den vanligaste formen av sjukdomen, är hosta och slembildning som varar i mer än tre veckor. Misstanke om tuberkulos är alltid en indikation för lungröntgen.

Att utan dröjsmål upptäcka insjuknade i ett så tidigt sjukdomsstadium som möjligt samt att sätta in smittskyddsåtgärder och effektiv läkemedelsbehandling är av största betydelse för att förhindra att sjukdomen sprids. Laboratoriediagnostiken grundar sig på färgning, odling och genamplifiering. När *M. tuberculosis* växer i ett patientprov är diagnosen obestridlig.

Insättning, uppföljning och avslutning av läkemedelsbehandling sker alltid inom specialistvården. Övervakad läkemedelsbehandling (DOT, directly observed therapy eller VOT, video-observed therapy) ges under den slutna vårdperioden och fortsätter under hemförhållanden minst fem dagar i veckan.

Filha ry driver webbplatsen TB-läaheapuri ([www.tb-laakeapuri.fi/#/](http://www.tb-laakeapuri.fi/#/)). Det är ett verktyg avsett för kliniker som behandlar tuberkulos och innehåller anvisningar för läkemedelskombinationer samt information om biverkningar och nödvändig laboratorieuppföljning för varje läkemedelskombination.

Det nationella tuberkulosprogrammet styr prevention, behandling och uppföljning av tuberkulos i Finland.

## Tuberkulosens epidemiologi

Tuberkulos är en av de vanligaste infektionssjukdomarna i världen. Cirka 10,5 miljoner människor drabbas årligen och cirka 1,5 miljoner dör av sjukdomen. Av de insjuknade är cirka 1,2 miljoner barn, och cirka 0,7 miljoner har saminfektion med tuberkulos och HIV (1). I Finlands närområden är den läkemedelsresistenta formen av sjukdomen fortfarande ett allvarligt problem. Till exempel i de baltiska länderna, Ryssland, Ukraina och Rumänien orsakas en betydande andel av nya fall av

### SKRIBENTEN

**Tuula Vasankari**, professor, MD, specialistläkare i lungsjukdomar, generalsekreterare Filha ry och Åbo universitet

lungtuberkulos av stammar som är resistent mot de viktigaste läkemedlen rifampicin och isoniazid. Stammarna är alltså multiresistenta (MDR). Dessa länder hör till de som med avseende på tuberkulos listas som ”high priority country” av WHO Euro.

I Finland påverkas den epidemiologiska situationen också av internationella migrationsströmmar. År 2021 insjuknade 167 personer i tuberkulos i vårt land (2). Antalet fall 2022 och 2021 var något lägre än tidigare, vilket antas bero på coronasituationen. Under pandemin var det lätt att tro att andningssymtom berodde på corona. Också antalet asylsökande påverkades av pandemin. År 2022 var antalet tuberkulosfall enligt preliminära uppgifter 189 (tabell 1). I vårt land är fallen koncentrerade till riskgrupper. Ungefär hälften av fallen återfinns hos invandrare. År 2021 var medelåldern för de insjuknade 55 år. För finskfödda insjuknade var medelåldern 69 år och för personer med invandrarbakgrund 36 år (2).

Tuberkulos lokaliseras vanligtvis till lungorna, och cirka 60 procent av patienterna hos oss har lungtuberkulos. Tuberkulos klassificeras i två huvudgrupper: lungtuberkulos och annan tuberkulos. Sjukdomen kan också bli en allmäninfektion, och då används termen miliär tuberkulos.

Prevalensen av extrapulmonell tuberkulos är högre hos invandrare än hos den infödda befolkningen. Sjukdomen kan förekomma i olika delar av kroppen, till exempel i lymfkörtlarna, skelettet, lederna, urinvägarna, könsorganen, de inre organen, hjärtsäcken, lungsäcken, huden och det centrala nervsystemet. Den vanligaste av dessa sjukdomsformer är lymf-

Tabell 1. Tuberkulosfall i Finland 2011–2022. Källa: THL, Registret över smittsamma sjukdomar. MDR=multidrug resistant, XDR=extensively drug-resistant.

År	Nya TB-fall	Lung-TB	färgning +	Utlänningar	MDR-TB (av vilka XDR)
2011	329	239	36 %	25 %	5
2012	275	196	42 %	28 %	3 (1 XDR)
2013	269	213	43 %	32 %	2
2014	260	196	41 %	33 %	9 (1 XDR)
2015	271	195	32 %	39 %	8 (1 XDR)
2016	231	170	32 %	46 %	6 (1 XDR)
2017	232	165	35 %	40 %	5 (1 XDR)
2018	226	151	33 %	42 %	5 (1 XDR)
2019	226	158	28 %	43 %	4 (0 XDR)
2020	174	114	28 %	37 %	1 (0 XDR)
2021	167	113	35 %	42 %	3 (1 XDR)
2022	189	127	28 %	45 %	9(0 XDR)

Tabell 2. Faktorer som ökar risken för sjukdom hos smittade.

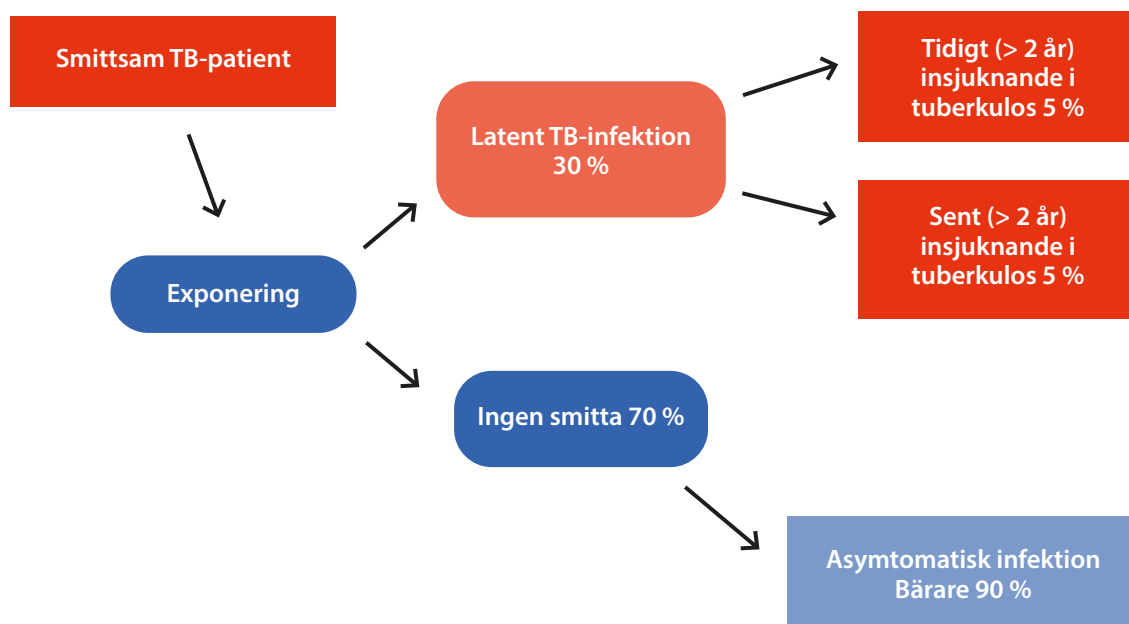
Hiv-infektion (den största riskökningen)
Organtransplantation och immunsuppressiv läkemedelsbehandling
Biologisk läkemedelsbehandling som blockerar tumörnekrosfaktorn (TNF)-alfa
Kortikosteroidbehandling (prednisolon) > 15 mg/dag i mer än 2 veckor
Silikos (stendammlunga)
Kronisk njursvikt som kräver dialys
Annan sjukdom eller medicinering som leder till cellmedierad immunbrist
Graviditet
Tuberkulosärr på lungröntgen
Ålder under 5 år

körteltuberkulos, där största delen av förändringarna finns på halsen och i bröstkorgen.

### Smitta och insjuknande

Tuberkulos sprids luftburet från person till person. I praktiken är lungtuberkulosen den smittsamma formen, men det är också möjligt att andra former av sjukdomen kan vara smittsamma i exceptionella situationer. Ju mer tuberkulosbakterier som utsöndras i sputum hos en person med lungtuberkulos, desto smittsammare är personen. Smittsamheten

påverkas också av den exponerade personens egenskaper och exponeringens omständigheter och längd. Personer som lever i samma familjekrets och som i övrigt har daglig kontakt löper störst risk att bli smittade (3). Ungefär 30 procent av de exponerade blir infekterade, och också av dem utvecklar endast cirka 10 procent aktiv tuberkulos (figur 1). Av infekterade vuxna med normalt immunsvår förblir cirka 90 procent friska bärare av infektionen. De viktigaste faktorerna som ökar risken att insjukna beskrivs i figur 1. Ovaccinerade småbarn som smittas har större risk att insjukna



Figur 1. Tuberkulos hos vuxna med normal immunitet för tuberkulossmitta: exponering, infektion och sjukdom.

än vuxna och riskerar i synnerhet att utveckla allvarliga sjukdomsformer som miliär tuberkulos och tuberkulös meningit.

Immunsuppressiva sjukdomar och behandlingar, graviditet och åldrande ökar risken (tabell 2) (4). Rekommendationen om anordnande av tuberkulosinfektionsspårning (3) anger hur exponerade personer ska följas upp och vem som ska screenas för tuberkulosinfektion med IGRA-test. I rekommendationen anges också vilka exponerade som bör få behandling för latent tuberkulos.

Latent tuberkulosinfektion (LTBI) innebär att en person har exponerats för tuberkulosebakterien och blivit smittad. Som ett resultat av smittan har personen livskraftiga *M. tuberculosis*-bakterier i kroppen, men är än så länge asymtomatisk och har inga kliniska, radiologiska eller mikrobiologiska fynd som tyder på aktiv tuberkulossjukdom. Det rekommenderas att behovet av behandling för LTBI bedöms inte bara för nyligen exponerade personer, utan också exempelvis när läkemedelsbehandling av hiv-positiva inleds, när TNF-alfablockerare sätts in, när organtransplantation planeras och när dialysbehandling inleds för patienter med kronisk njursvikt. Ungefär en fjärdedel av världens befolkning har LTBI och riskerar att utveckla aktiv tuberkulos senare i livet. WHO:s mål att utrota tuberkulosen fram till 2035 verkar

därför inte vara realistiskt. Däremot är situationen i lågincidensländer som Finland för den infödda befolkningens del sådan att det är möjligt att nå en nivå som nästan motsvarar eradikering.

### Symtom och diagnostik

Det viktigaste symtomet vid lungtuberkulos är hosta och slembildning som pågått i mer än tre veckor. Andra möjliga symtom är hemoptys, bröstsmärta, andnöd och allmänna symtom såsom feber, trötthet, aptitlöshet, vikt-nedgång, nattliga svettningar och försämrat allmäntillstånd. Vid tuberkulos i andra organ kan de allmänna symtomen vara desamma, och symtom relaterade till målorganet och dess funktion kan dessutom förekomma. Symtomen på tuberkulos är ospecifika och förekommer också vid många andra sjukdomar. Differentialdiagnosen av sjukdomen är därför mycket omfattande. Symtomen utvecklas ofta långsamt, och i de tidiga stadierna av sjukdomen kan patienten vara symtomfri. De vaga symtomen kan fördröja diagnosen, och det är viktigt att komma ihåg möjligheten av tuberkulos, särskilt om patienten tillhör någon riskgrupp. Med tanke på smittspridning är det beaktansvärt och väsentligt att en person med smittfarlig tuberkulos med positiv färgning nästan alltid har hosta som symtom.

---

Misstanke om tuberkulos är alltid en indikation för lungröntgen. Stråldosen av en enstaka lungbild är liten jämfört med fördelarna. Röntgenundersökning av lungorna ger information om förekomsten och omfattningen av lungförändringar och samtidigt också en preliminär uppfattning av smittrisken. Det är alltid befogat att ta en lungröntgenbild också när tuberkulos i ett annat organ misstänks. Möjligheten för tuberkulos bör alltid hållas i åtanke om en lunginfektion läker dåligt eller återkommer, särskilt hos personer med invandrarbakgrund, personer som vistats utomlands länge och äldre.

Grunden för laboratoriediagnostik av mykobakteriella infektioner är färgning, odling och genamplifiering. *Mycobacterium tuberculosis* växer långsamt och upptäcks därför vid odling först efter några veckor. Färgningsresultatet är klart inom ett dygn. De nya genteknikerna har gett ökade möjligheter till snabbdiagnostik. Ett PCR-prov på sputum rekommenderas alltid vid misstanke om lungtuberkulos eller vid provtagning från andra organ för en sjukdom som tyder på tuberkulos.

Provtagningsstället för mykobakterieprov beror på sjukdomsbilden. Den vanligaste formen av sjukdomen är lungtuberkulos, och vid misstanke om sjukdomen är prov på sputum eller ett bronkoskopiskt sug- eller lungsköljprov de undersökningar som kommer i fråga. Eftersom mykobakterier förekommer oregelbundet i sekret är det nödvändigt att ta minst tre sputumprover under två på varandra följande dagar. Om behandlingen av lungtuberkulos inleds utifrån den kliniska bilden utan bakteriologisk bekräftelse, är det lämpligt att ta nya sputumprover efter att behandlingen har påbörjats.

När ett odlingsprov från en patient visar tillväxt av *Mycobacterium tuberculosis* är diagnosen obestridlig, förutsatt att det inte föreligger ett laboratoriefel. Ett positivt *M. tuberculosis*-svar bland laboratorieresultaten kräver alltid åtgärder. Patienten ska kallas in för att inleda läkemedelsbehandling. Det faktum att sjukdomen klassificeras som allmänfarlig förpliktar både den behandlande läkaren och patienten; behandlingen måste alltså alltid genomföras.

Nästan lika säker som ett odlingsfynd är en typisk histopatologisk bild i en biopsi, om patientens sjukdomsbild dessutom överensstämmer med tuberkulos. Till fyndet hör kaseinisering och jätteceller. DNA från tuberkulosbakterien i ett prov med ett nukleinsyradetekteringsprov är också ett diagnostiskt krite-

rium och ett säkert fynd. PCR kan dock länge vara positivt även efter en korrekt behandlad sjukdom. Ett färgningsfynd är ospecifikt och kan vara positivt också för miljömykobakterier (exempelvis *M. avium* och *M. malmoense*). Först efter att odlingen har visat tillväxt vet man om det är fråga om tuberkulos, om diagnosen inte säkerställs med PCR.

Radiologiska fynd som är typiska för tuberkulos samt resultaten av tuberkulintest och IGR-tester är till hjälp vid det kliniska övervägandet, men säkerställer inte diagnosen. Tuberkulosdiagnosen och behandlingsbeslutet måste ibland fattas enbart på grundval av den kliniska bilden och vägledande fynd. På lungbilden är de vanligaste fynden apexförändringar och kaverner i övre och nedre loberna, men de radiologiska fynden kan vara mycket varierande.

## Läkemedelsbehandling

Insättning, uppföljning och avslutning av läkemedelsbehandling mot tuberkulos sker alltid inom specialistvården och under dess överinseende. Den behandlande enheten är antingen en lungsjukdoms- eller infektionsenhet. Läkemedlen vid behandling, sjukhusvistelse och uppföljningsbesök är avgiftsfria för patienten. Färgningspositiva lungtuberkulospatienter behandlas på en lung- eller infektionsavdelning i rum med undertryck med säkerhetsåtgärder mot luftburen smitta tills patienten inte längre är smittsam. Det rekommenderas att läkemedelsbehandlingen för patienter med negativ färgning inleds under uppföljning på avdelning, så att patienten kan engageras i behandlingen och ges vägledning samt läkemedlens biverkningar utvärderas bättre. Senare handläggs problem med läkemedelsbiverkningar och ändringar i läkemedelsbehandlingen vid behov på vårdavdelning, beroende på patientens allmänna situation och hälsa. Om sputumproverna har tagits i god tid före avdelningsperioden vid en sjukdom med negativ färgning, är det befogat att ta nya prover när patienten kommer till avdelningen.

Under den slutna behandlingen tar patienten läkemedlen under överinseende varje dag, vilket innebär att en sjukskötare övervakar att patienten sväljer varje läkemedelsdos (DOT, directly observed therapy). Övervakad läkemedelsbehandling (DOT eller VOT, video-observed therapy) fortsätter under hemförhållanden minst fem dagar i veckan. Målet är att



---

genomföra detta för alla tuberkulospatienter. DOT sker på vårdcentral eller inom hemsjukvården i samarbete med specialistvården, eller ibland av en person som är specialutbildad för uppgiften. Det är bäst att utföra VOT under överinseende av den behandlande enheten inom specialistvården.

Läkemedelsbehandlingen inleds med fyra basläkemedel: isoniazid (INH), rifampicin (RIF), pyrazinamid (PZA) och etambutol (EMB). Efter två månader fortsätter behandlingen med en kombination av INH och RIF, vanligtvis i fyra månader. Innan medicineringen trappas ner måste resultaten av testerna för läkemedelskänslighet kontrolleras. Om läkemedelsresistens misstänks, styrs valet av behandlingskombination av de initiala nukleinsyratestet och de traditionella läkemedelskänslighetstesterna. Då pågår läkemedelsbehandlingen ofta längre, som längst upp till två år.

Resistens mot ett av basläkemedlen mot tuberkulos förekommer i cirka tio procent av de isolerade stammarna i Finland. Multipel läkemedelsresistens (MDR, multidrug resistant) innebär resistens hos tuberkulosbakterier mot minst två av de viktigaste läkemedlen, nämligen rifampicin och isoniazid. Vid den mer sällsynta extremt läkemedelsresistenta tuberkulosen (XDR, extensively drug-resistant) täcker bakteriernas resistens dessutom minst ett av andrahandsläkemedlen fluorokinolon och antingen bedakilin eller linezolid. De senaste åren har det förekommit färre än tio fall av MDR-tuberkulos i Finland årligen, och endast enstaka fall av XDR-tuberkulos har påträffats. Vid fall av polyresistent tuberkulos samt MDR- och XDR-tuberkulos är det nödvändigt att kontakta den nationella expertgruppen för tuberkulosbehandling, vars verksamhet samordnas av Filha ry. Gruppens kontaktuppgifter finns här: [www.filha.fi/tuberkuloosi/tuberkuloos-hoidon-asiatuntijaryhma/](http://www.filha.fi/tuberkuloosi/tuberkuloos-hoidon-asiatuntijaryhma/). Gruppen har bildats för att säkerställa expertis vid fall av resistent och svårbehandlad tuberkulos.

Filha ry driver webbplatsen TB-läkeapuri, (<https://www.tb-laakeapuri.fi/#/>). Det är ett verktyg avsett för kliniker som behandlar tuberkulos och innehåller anvisningar för läkemedelskombinationer samt information om biverkningar för varje läkemedel och nödvändig laboratorieuppföljning för varje läkemedelskombination. Verktøget kan med fördel användas för att planera behandlingen av tuberkulospatienter.

## Bekämpning av tuberkulosinfektion inom hälso- och sjukvården

Syftet med bekämpningsåtgärderna är att förhindra uppkomst och spridning av partiklar som sprider tuberkulosmitta, att begränsa antalet personer som utsätts för smitta, att skydda dem som utsätts och att förbättra säkerheten i arbetsmiljön för vårdpersonalen. Det viktigaste här är att misstänka tuberkulos och inleda behandlingen så tidigt som möjligt. Tuberkulospatienten placeras i ett isoleringsrum med undertryck och säkerhetsåtgärder mot luftburen smitta inleds så snart sjukdomen misstänks. Det innebär att det i rummen tidvis finns patienter med misstänkt men ännu obekräftad tuberkulos eller som senare kan konstateras ha någon annan sjukdom. Om det är svårt att få isoleringsrummen att räcka till, bedömer läkaren vilka patienter som är mest smittsamma. Vid behov kan isolering genomföras också i andra rum än isoleringsrum med undertryck. Isoleringssjukvårdspatienter får alltid lära sig korrekt hosthygien (hosta i en näsduk), och personalen använder FFP2/3-andningsskydd när de går in i patientrummet. Läkemedelsbehandlingen inleds så snart sjukdomen är bekräftad. Man försöker undvika att aerosoler bildas vid behandlingsingrepp och skyddar sig mot aerosoler på lämpligt sätt.

För att förhindra att sjukdomen sprids och epidemier uppkommer är det av stor betydelse att utan dröjsmål hitta insjuknade personer i ett så tidigt stadium av sjukdomen som möjligt, att vidta åtgärder för smittkontroll och att sätta in effektiv läkemedelsbehandling. Eftersom tuberkulos är en rätt sällsynt sjukdom i Finland är det lätt hänt att diagnosen fördröjs. Följaktligen kan antalet exponerade personer bli stort. Miniepidemier är möjliga.

## Avslutning

Enligt lagen om smittsamma sjukdomar är tuberkulos en allmänfarlig smittsam sjukdom, och preventionen bygger på en lagstadgad ansvarsfördelning mellan aktörerna. Det nationella tuberkulosprogrammet styr prevention, behandling och uppföljning av tuberkulos i Finland. De huvudsakliga målen med programmet (5) är att tidigt identifiera de som insjuknat i tuberkulos, att behandla de drabbade jämnt och enhetligt och att förhindra spridning av sjukdomen. Medel för att nå målen är att utbilda sjukvårdspersonal och förbättra diagnostiken samt att ge riktlinjer

---

om föränderlig behandling, infektionsspårning och åtgärder som riktas till riskgrupper. Hanteringen av vår tuberkulossituation och utvecklingen av förebyggande åtgärder kräver kontinuerlig analys av registeruppgifter och ökad forskningsverksamhet om tuberkulos.

**Tuula Vasankari**  
**tuula.vasankari@filha.fi**

*Inga bindningar*

## **Summary**

### ***Tuberculosis in Finland***

*Tuberculosis (TB) is one of the most common communicable diseases globally with 10,5 million cases and 1.5 million deaths yearly. In Finland 189 people contracted tuberculosis in 2022.*

*Pulmonary tuberculosis is the most common form of the disease. Chest x-ray should always be taken when there is a suspicion of TB. Identifying the infected persons without delay, taking preventive measures and applying effective pharmacotherapy are key measures in preventing the spread of the disease. Laboratory diagnosis of TB is based on smear, culture and PCR test. Treatment of TB is always started, followed and ended in specialized health care.*

## **Referenser**

1. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization 2022. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
2. THL:n Tartuntataudit Suomessa -vuosiraportti 2021. <https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/145966/Tartuntataudit%20Suomessa%202021%20%282%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
3. THL 2017. Suositus tuberkuloosin tartunnanjäljityksestä. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-302-997-2>
4. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection, WHO, 2020.
5. Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2020. Tuberkuloosin ehkäisy, hoidon ja seurannan suositukset. <https://www.julkari.fi/handle/10024/139887>

---

# Interstitiella lungförändringar som incidentella fynd på datortomografi

IDA PESONEN BELO

---

Incidentella interstitiella lungförändringar (interstitial lung abnormalities, ILA), är förändringar på en datortomografi hos en individ utan symtom eller påverkad lungfunktion. Dessa förändringar inkluderar icke-emfysematiska cystor, besljöning av lungvävnad (s.k. ground glass), retikulärt mönster, traktionsbronkiektasier och bikakemönster. En så kallad fibrotisk typ av ILA har störst risk att progrediera till en interstitiell lungsjukdom (ILD) inom några år. Idiopatisk lungfibros är den vanligaste formen av idiopatisk ILD och den diagnostiseras ofta i ett sent och symtomatiskt stadium med en väntad överlevnad som är sämre än många cancerformer.

Enligt uppskattningar är prevalensen av ILA upp emot tio procent i den äldre befolkningen och är vanligare hos män och dem som exponerats för rökning. Ökad användning av datortomografi, exempelvis inom lungcancerscreening, kommer att öka incidensen av ILA och väcker frågan om hur dessa förändringar ska följas upp. En annan viktig fråga är om screening, som ett verktyg att hitta ILD tidigare, skulle vara möjlig.

I denna artikel presenteras ILA och vad som är känt inom litteraturen just nu. Den ökande incidensen och hur kännedom om ILA kan öka våra möjligheter att diagnostisera ILD tidigare kommer även att diskuteras.

## Inledning

Interstitiella lungförändringar (*interstitial lung abnormalities, ILA*) är incidentella förändringar som omfattar mer än 5 procent av en lungas yta (övre, mellersta och nedre) på en datortomografi (DT). Förändringarna inkluderar icke-emfysematiska cystor, besljöning av lungvävnad (s.k. *ground glass*), retikulärt mönster, traktionsbronkiektasier och bikakemönster. Enligt definitionen är individer med ILA asymtomatiska och har varken etablerad interstitiell lungsjukdom (ILD) eller bakomliggande riskfaktor för ILD som till exempel inflammatorisk systemsjukdom. (1, 2) Forskning har visat att ILA, speciellt en fibrotisk undertyp, har risk att etableras till en symtomatisk och progressiv ILD, som till exempel idiopatisk lungfibros (IPF) (1). Interstitiella lungförändringar är associerade med ökad mortalitet (3). Det är viktigt att känna till ILA på grund av det ökade behovet av att diagnostisera patienter med lungfibros i ett tidigare skede och för att lungläkare i framtiden ska veta hur incidentella fynd, som ökar i takt med screening för till exempel lungcancer, ska

## SKRIBENTEN

**Ida Pesonen Belo**, specialläkare, Karolinska Universitetssjukhuset, doktorand vid Karolinska Institutet, Stockholm.

hanteras. I artikeln står den engelska förkortningen ILA för interstitiella lungförändringar.

## Interstitiell lungsjukdom och idiopatisk lungfibros

Interstitiella lungsjukdomar (ILD) karaktäriseras av en inflammation eller fibrosbildning i interstitiet kring lungans alveoler. Inflammationen och fibrosbildningen påverkar lungans elasticitet och gasutbytesförmåga, vilket slutligen leder till respiratorisk insufficiens och död, om sjukdomen fortskrider. Den vanligaste formen av idiopatiska ILD är idiopatisk lungfibros (IPF). Sedan tidigt 2000-tal, när IPF identifierades som en egen sjukdom (4), har IPF blivit väl karakteriserad både radiologiskt, histologiskt och prognostiskt. Riskfaktorer för IPF är hög

ålder, rökning och manligt kön. Exponering för damm och asbest via yrke, gastroesofageal reflux, virusinfektioner och förekomst av ILD i släkten betraktas även som riskfaktorer för IPF (5, 6). Trots ökad kännedom om bakomliggande patofysiologi är grundorsaken till IPF okänd än idag (7).

Det finns en känd fördröjning mellan symptom och klinisk diagnos, enligt en dansk studie upp emot en median på två år (8). Många patienter får initialt andra vanligare diagnoser via primärvården, såsom astma, kroniskt obstruktiv lungsjukdom och pneumoni innan remiss till specialistvård skickas och diagnosen IPF ställs (8, 9). Typiska statusfynd, vilka även bör väcka misstanke om lungfibros och resultera i vidareutredning, är fina inspiratoriska rassel, så kallade krepitationer, vid lungauskultation, trumpinnefingerar och urglasnaglar. Till skillnad från Finland är det i Sverige vanligt att man redan i primärvården beställer en DT-undersökning av lungorna. Om det finns en signifikant skillnad mellan länderna vad gäller diagnostisk träffsäkerhet är inte studerat.

Radiologiskt och histologiskt ses ett mönster som kallas *usual interstitial pneumonia* (UIP) (10). Vid närvaro av ett typiskt radiologiskt mönster och frånvaro av en känd orsak som exempelvis reumatologisk sjukdom kan diagnosen IPF ställas. I oklara fall kan bronkoskopi (med så kallat bronkoalevolärt lavage) eller lungbiopsi bli aktuell (10).

Patienterna med IPF förlorar årligen i snitt cirka 200 milliliter av sin forcerade vitalkapacitet (FVC) (11), och den uppskattade överlevnaden utan behandling är 3–5 år (5). Sjukdomsförloppet är svårförutsebart vid diagnos (11): vissa patienter försämras långsamt medan andra har ett snabbare förlopp. En del av patienterna drabbas av försämringsepisoder, så kallade exacerbationer, när de plötsligt förlorar en större del av sin lungkapacitet och förhoppningsvis stabiliseras igen efter behandling.

Behandlingsalternativen vid IPF är flera: lungtransplantation, rehabilitering, behandling av gastroesofageal reflux, syrgas och symptomlindrande läkemedel mot hosta och dyspné, behandling av exacerbationer och antifibrotisk läkemedelsbehandling. Eftersom diagnosprocessen är fördröjd (8) och diagnosen i snitt ställs vid 60–70 års ålder, är patienterna på grund av hög ålder och multisjuklighet sällan kandidater för botande lungtransplantation (5). Två antifibrotiska läkemedel, nämligen pirfenidon och nintedanib, har i randomiserade kontrollerade studier (RCT) visats ha en bromsande effekt

på sjukdomsprogressionen med en halvering av den förlorade forcerade vitalkapaciteten (FVC) på gruppnivå (12, 13). Pirfenidon blev tillgängligt i EU 2011 och nintedanib 2015.

## ILA, tidig ILD och interstitiell lungsjukdom

Med hänsyn till att IPF, men även andra typer av ILD med så kallad progressiv pulmonell fibrosfenotyp, är potentiellt aggressiva sjukdomar med irreversibel fibrosbildning och förloppet från symptom till diagnos ofta blir förlängd, har forskare världen runt lagt fokus på tidig ILD, och därmed på ILA. De läkemedel som vi har idag har i poolade analyser från randomiserade kontrollerade studier och en nyligen publicerad kohortstudie från USA visat öka överlevnaden hos patienter med IPF (14, 15, 16). De har dessutom visats ha effekt även vid tidigare sjukdomsstadium (17, 18), vilket sätter ytterligare press på att upptäcka patienterna tidigt.

Interstitiella lungförändringar är en radiologisk definition och innebär att patienten har incidentella fynd utan några andra tecken på ILD, såsom symptom eller nedsatt lungfunktion. Individer med radiologiska fynd och en känd riskfaktor för ILD, antingen en reumatologisk sjukdom eller familjär ILD, anses inte ha ILA eftersom fyndet då inte definieras som incidentellt (1, 2). Riskfaktorerna för förekomst av ILA är till viss del desamma som för exempelvis IPF, nämligen hög ålder, manligt kön och rökning. Enligt riktlinjerna (1) delas ILA in i tre kategorier med olika risk för progression och mortalitet: icke-subpleural, subpleural icke-fibrotisk och subpleural fibrotisk ILA. Den sistnämnda kategorin är associerad med högst risk för progression och mortalitet (1). Interstitiella lungförändringar kan med tiden progrediera radiologiskt till tidig och preklinisk ILD. Vid en preklinisk ILD är lungfunktionen fortfarande bevarad och patienten är symptomfri. Vidare kan en preklinisk ILD utvecklas till en lindrig ILD när patienten har symptom eller nedsatt lungfunktion (2). Uppskattningsvis är prevalensen av ILA hos äldre (> 60 år) 4–9 procent hos rökare och exrökare samt 2–7 procent hos aldrig-rökare (1, 19, 20). Tjugo procent av ILA progredierar inom två år och 40 procent inom fem år (1). En aktuell fråga är vilka ILA och vilka individer som löper störst risk och behöver uppföljning (21).

## ILA i Sverige

Vi gjorde den största populationsbaserade

---

studien hittills inom projektet *Swedish CardioPulmonary bioImage Study* (SCAPIS) för att kartlägga prevalensen av ILA i den svenska medelålders populationen (22). Över 30 000 godtyckligt kontaktade 50–64-åriga personer rekryterades av sex universitetssjukhus runt om i landet mellan november 2013 och november 2018 (23). Individerna undersöktes med bland annat DT av lungor, dynamisk spirometri och diffusionskapacitetsmätning. Dessutom fyllde de i frågeformulär. Totalt 29 521 individer inkluderades, av vilka 48,7 procent var män och hälften (50,8 %) aldrig hade rökt. Studien visade att ILA är vanliga i en medelålders population (9,7 %), men även hos en population som aldrig rökt (7,9 %). Prevalensen hos rökare var 13,2 procent, och den så kallade fibrotiska formen hade en förekomst på 0,8 procent. Individer med ILA hade signifikant lägre lungvolym och diffusionskapacitet än individer utan ILA. Emellertid var lungfunktionen inom normalintervallet i bägge grupperna, vilket också ingår i definitionen av ILA. Individerna i ILA-gruppen var äldre och hade rökt mer än individerna utan ILA. Däremot såg vi ingen skillnad i yrkesexponering mellan grupperna. Studien bekräftade att ILA är vanligt förekommande även i den svenska medelålders befolkningen och hos aldrig-rökare. Den icke-rökande populationen är inte föremål för exempelvis lungcancerscreening och löper således större risk att bli diagnostiserad med en ILD i ett senare stadium av sjukdomen.

### Bedömning och uppföljning av ILA

Vägledande, evidensbaserade riktlinjer gällande bedömning och uppföljning av ILA har publicerats (1, 19). Vid incidentellt fynd av ILA tar man ställning till om en högupplösande DT (HRDT) behöver göras för en detaljerad bedömning av mönstret. Förekomst av icke-fibrotisk ILD med basal, subpleural utbredning samt fibrotiska ILA med basal, subpleural utbredning med eller utan bikakemönster (kan även kallas möjlig UIP och UIP) betraktas som riskfaktorer för progression. Utöver detta görs en klinisk riskbedömning: förekomst av rökning, andra luftvägsexponeringar, vissa farmakoterapier, radioterapi, toraxkirurgi, fysiologiska mätningar eller gasutbyte i nedre normalintervallet har visats vara korrelerade med progression.

Följande steg i bedömningen är att evaluera om det föreligger en potentiellt kliniskt signifikant ILD: ILA inom tre eller fler lungtytor,

symtom eller kliniska fynd talande för ILD eller lungfysiologiska fynd som kan tillskrivas en ILD. Vid misstanke om kliniskt signifikant ILD ska adekvat utredning initieras. Om fyndet däremot karakteriseras som ILA rekommenderas riskbedömning enligt den radiologiska lokaliseringen och karaktäriseringen tillsammans med övriga riskfaktorer för progression. Individer utan riskfaktorer för progression ska informeras om olika metoder för riskreduktion (rökstopp, undvikande av luftburna exponeringar, riskbedömning inför kirurgi och undvikande av läkemedel som kan orsaka ILD). En ny bedömning görs om individen utvecklar symtom eller om andra tecken på progression förekommer. Individer med en eller fler riskfaktorer följs upp, förslagsvis med symtom- och lungfysiologisk kontroll inom 3–12 månader. Expertgruppen föreslår uppföljande DT inom 12–24 månader utifrån individuell bedömning. Även riskindivider ska erbjudas information om riskreduktion.

### ILA och screeningprogram

I takt med ökande användning av DT (till exempel lungcancerscreening, diagnostisk DT av kranskärl och hjärta) kommer lungläkare och radiologer allt oftare att tampas med frågan, vilka personer med ILA som har risk för att utveckla ILD och kräver fortsatt uppföljning (21, 24). Lungcancerscreening finns inte i Sverige idag men rekommenderas starkt i de svenska riktlinjerna (25). I september 2022 startades ett pilotprojekt inom lungcancerscreening på Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm (26). Målet är att inkludera 1000 kvinnor som rökt i minst 30 paketår. Kvinnor inom ett specifikt upptagningsområde kontaktas via brev och de som uppfyller kriterierna erbjuds screening inom projektet. Forskarna är övertygade om att lungcancerscreening kommer att införas och syftet med pilotstudien är att bevisa att lungcancerscreening fungerar också i Sverige. Dock medger forskarna att många bifynd, som till exempel ILA, kan förekomma och kräver lungmedicinsk bedömning. Med en prevalens på 13,2 procent kommer var åttonde screenad individ att behöva en bedömning gällande ILA (22).

När screeningprogram införs kommer många storrökare att screenas och förhoppningsvis diagnostiseras med ILD i ett tidigare skede. Däremot är den icke-rökande populationen inte föremål för screening inom lungcancerprogrammet och kommer därför att även i fortsättningen behöva kunniga primärvårdsläkare som kan misstänka ILD och remittera patienter till

en specialist i ett tidigt skede. En diskussion kring screening av ILD har varit aktuell och många lungläkare anser att vissa riskgrupper (till exempel patienter med systemisk skleros) ska screenas för ILD (27, 28).

### Slutsats

Interstitiella lungförändringar är incidentella fynd på DT och kan vara ett förstadium till ILD. Individer med så kallade fibrotiska ILA och riskfaktorer har störst risk att senare diagnostiseras med ILD och ska enligt nuvarande rekommendationer erbjudas uppföljning. På grund av ökad användning av DT kommer incidensen av ILA öka, vilket kräver ökade resurser inom lungläkarkåren. Därutöver finns det ett stort intresse för tidig diagnos av ILD, där primärvårdsläkaren spelar en viktig roll och kan, oftast genom en enkel statusundersökning, misstänka ILD hos en andfådd patient och remittera patienten vidare.

Ida Pesonen Belo

ida.pesonen@ki.se

Inga bindningar

### Referenser

1. Hatabu H, Hunninghake GM, Richeldi L, Brown KK, Wells AU, Remy-Jardin M, et al. Interstitial lung abnormalities detected incidentally on CT: a Position Paper from the Fleischner Society. *Lancet Respir Med* 2020;8(7):726-37.
2. Tomassetti S, Poletti V, Ravaglia C, Sverzellati N, Piciucchi S, Cozzi D, et al. Incidental discovery of interstitial lung disease: diagnostic approach, surveillance and perspectives. *Eur Respir Rev* 2022;31(164).
3. Putman RK, Hatabu H, Araki T, Gudmundsson G, Gao W, Nishino M, et al. Association Between Interstitial Lung Abnormalities and All-Cause Mortality. *JAMA* 2016;315(7):672-81.
4. American Thoracic Society Committee on BALiILD. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646-64.
5. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198(5):e44-e68.
6. Abramson MJ, Murbadoro T, Alif SM, Benke GP, Dharmage SC, Glaspole I, et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in Australia: case-control study. *Thorax* 2020;75(10):864-9.
7. Wells AU, Brown KK, Flaherty KR, Kolb M, Thannickal VJ, Group IPFCW. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur Respir J* 2018;51(5).
8. Hoyer N, Prior TS, Bendstrup E, Wilcke T, Shaker SB. Risk factors for diagnostic delay in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2019;20(1):103.

9. Cosgrove GP, Bianchi P, Danese S, Lederer DJ. Barriers to timely diagnosis of interstitial lung disease in the real world: the INTENSITY survey. *BMC Pulm Med* 2018;18(1):9.
10. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205(9):e18-e47.
11. Ley B, Collard HR, King TE, Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(4):431-40.
12. King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glasspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370(22):2083-92.
13. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370(22):2071-82.
14. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS(R) trials. *Respir Med* 2016;113:74-9.
15. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glaspole I, Glassberg MK, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med* 2017;5(1):33-41.
16. Dempsey TM, Thao V, Helfinstine DA, Jr., Chang YH, Sangaralingham L, Limper AH. Real-world cohort evaluation of the impact of the antifibrotics in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2023;62(4).
17. Albera C, Costabel U, Fagan EA, Glassberg MK, Gorina E, Lancaster L, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J* 2016;48(5):843-51.
18. Kolb M, Richeldi L, Behr J, Maher TM, Tang W, Stowasser S, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax* 2017;72(4):340-6.
19. Hata A, Schiebler ML, Lynch DA, Hatabu H. Interstitial Lung Abnormalities: State of the Art. *Radiology* 2021;301(1):19-34.
20. Grant-Orser A, Min B, Elmrayed S, Podolanczuk AJ, Johannson KA. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Adult Interstitial Lung Abnormalities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;208(6):695-708.
21. Wijsenbeek MS, Brusselle GG. Risk Stratifying Interstitial Lung Abnormalities to Guide Early Diagnosis Interstitial Lung Diseases. *Am J Respir Crit Care Me* 2022.
22. Pesonen I, Johansson F, Johnsson A, Blomberg A, Boijens M, Brandberg J, et al. High prevalence of interstitial lung abnormalities in middle-aged never-smokers. *ERJ Open Res.* 2023;9(5).
23. Bergstrom G, Berglund G, Blomberg A, Brandberg J, Engstrom G, Engvall J, et al. The Swedish CArdioPulmonary BioImage Study: objectives and design. *J Intern Med* 2015;278(6):645-59.
24. O'Dowd EL, Tietzova I, Bartlett E, Devaraj A, Biederer J, Brambilla M, et al. ERS/ESTS/ESTRO/ESR/ESTI/EFOMP statement on management of incidental findings from low dose CT screening for lung cancer. *Eur Respir J* 2023;62(4).
25. Cancercentrum R. Nationellt vårdprogram lungcancer 2023 [Nationellt vårdprogram lungcancer - RCC Kunskapsbanken (cancercentrum.se)]
26. Trysell K. Lungcancerscreening: Snart går startskottet i Stockholm. *Läkartidningen* 2022;19-20.
27. Hunninghake GM, Goldin JG, Kadoch MA, Kropski JA, Rosas IO, Wells AU, et al. Detection and Early Referral of Patients With Interstitial Lung Abnormalities: An Expert Survey Initiative. *Chest* 2022; 161(2):470-82.
28. Spagnolo P, Ryerson CJ, Putman R, Oldham J, Salisbury M, Sverzellati N, et al. Early diagnosis of fibrotic interstitial lung disease: challenges and opportunities. *Lancet Respir Med* 2021;9(9):1065-76.

### Summary

#### **Interstitial lung abnormalities – incidental findings on computed tomography**

*Interstitial lung abnormalities (ILA) are incidental findings on computed tomography of the lung in individuals without symptoms or impaired lung function. By definition, ILA affects more than five per cent of any lung zone (upper, middle, lower) and consists of ground glass abnormalities, non-emphysematous cysts, reticular pattern, traction bronchiectasis and honeycombing. Especially a fibrotic type of ILA, can progress to an interstitial lung disease (ILD) within couple of years. The increasing introduction of lung cancer screening will increase the incidence of ILA and raises questions on how ILA should be followed up.*

---

# Sömnapné

HEIDI AVELLAN-HIETANEN OCH TIINA MATTILA

---

Obstruktiv sömnapné är allt vanligare internationellt och nationellt sett. I Finland uppskattas 1,46 miljoner personer lida av minst lindrig sömnapné. Över hälften av alla remisser till mottagning för lungsjukdomar innefattar sömnapnéremisser. Konservativ behandling och behandling med övertryck (continuous positive airway pressure, CPAP) är fortfarande de viktigaste behandlingsformerna. Primärvården har en allt centralare roll i diagnostiken, behandlingen och uppföljningen av sömnapné på många orter.

## Epidemiologi

Obstruktiv sömnapné (*obstructive sleep apnea*, OSA) förknippas med obesitas samt ett stort antal komorbiditeter. Sjukdomen är ett ökande folkhälsoproblem som orsakas av upprepade kollapsar av de övre luftvägarna. Dessa i sin tur leder till saturationssänkningar och fragmenterad sömn (1). Riskfaktorerna för sömnapné är förutom obesitas manligt kön, menopaus, vätskeretention, små övre luftvägar och rökning (1). Man tänker sig att obesitasepidemin har följts av en ökad sömnapnéprevalens och en klar ökning i belastningen på hälso- och sjukvården. Prevalensen av sömnapné eller belastningen på hälso- och sjukvården har inte utforskats i någon större omfattning. För att bidra till medvetandet om samt diagnostiken och behandlingen av sömnapné genomfördes ett nationellt sömnapnéprogram i Finland åren 2002–2010 (2).

I USA rapporterades en 15-faldig ökning i antalet sömnapnédiagnoser 1993–2010 (3). Incidensen är beroende av prevalensen av obesitas samt sjukförsäkringsstatus (4). Samma data, *National Ambulatory Medical Care Survey and National Hospital Ambulatory Medical Care Survey*, påvisar att läkare rapporterar sömnapné hos patienter i åldern 65 eller äldre på endast 0,3 procent av öppenvårdsmottagningarna (4). Trots det ökade diagnostiseringen av sömnapné hos äldre 16-faldigt 1993–2011 (4).

Antalet sömnapnépatienter ökade i den specialiserade sjukvården i Finland från 9 500 år 1996 till 61 000 år 2018. Det var en kontinuerlig ökning i patientbesöken inom primärvården (390 %) och den specialiserade sjukvården (1 670 %) (3). Det årliga antalet arbetsdagar ökade från 1 100 till 46 000. Med åren sjönk antalet sjukpensioneringar med 34

## SKRIBENTERNA

**Heidi Avellan-Hietanen**, MD, specialistläkare i lungsjukdomar och allergologi, HUS Hjärt- och lungcentrum

**Tiina Mattila**, MD, specialistläkare i lungsjukdomar och allergologi, HUS Hjärt- och lungcentrum

procent, vilket indikerade bättre vård och behandling samt tidigare diagnos. De indirekta kostnaderna per patient för samhället minskade med mer än hälften under observationsperioden, från 2 800 till 1 200 euro (3).

På 22 år ökade antalet sömnapnépatienter inom vården avsevärt. Nuförtiden står sömnapnéremisserna för cirka hälften av alla remisser till lungklinikerna. Resurserna inom hälso- och sjukvården ökar inte i samma takt och det är alltså krävande att hitta lösningar för att möta det ökande behovet. Diagnos- och behandlingsmetoderna har setts över och det har resulterat i en omorganisering av uppföljningen. Därmed har kontrollen över sjukdomen blivit bättre och kostnaderna per patient sjunkit. Det nationella sömnapnéprogrammet var ett startskott för detta framgångsrika utvecklingsarbete. I praktiken krävs det kontinuerlig evaluering av processerna och uppdatering av tankesätten inom sömnapnévården (3).

Prevalensen varierar beroende på hur man definierar sömnapné. De vanligaste kriterierna är ett apné-hypopné-index (AHI) över 5 och sömnhet dagtid enligt Young (5), som uppger att 4 procent av män och 2 procent av kvinnor lider av sömnapné, medan det enligt

**AASM:s diagnostiska kriterier för obstruktiv sömnapné är uppfyllda när A och B eller enbart C stämmer in.**

**A. En eller flera av följande kriterier stämmer in:**

- Trötthet, sömn som inte uppfriskar, sömnlöshet, utmattning
- Patienten vaknar till av andningsuppehåll, en känsla av att kvävas eller för att kippa efter andan
- Rapporterade snarkningar eller andningsuppehåll eller båda vid sömn
- Förhöjt blodtryck, problem med sinnesstämning, nedsatt kognition, koronarkärlssjukdom, hjärninfarkt, hjärtsvikt, förmaksflimmer eller typ 2-diabetes.

**B. Sömnpolygrafi (PSG) eller nattpolygrafi påvisar:**

- Fem eller fler obstruktiva andningshändelser per timme sömn (obstruktiva eller blandade apnéer, hypopnéer eller RERA (*respiratory effort related arousal*, uppvaknande relaterat till andningsstörningar).

**C.  $\geq 15$  obstruktiva andningshändelser i timmen påvisade med sömnpolygrafi eller nattpolygrafi.**

Figur 1. Diagnostiska kriterier för obstruktiv sömnapné enligt American Association of Sleep Medicine (AASM).

AASM-kriterierna (American Association of Sleep Medicine) (figur 1) uppskattas att 936 miljoner människor i åldern 30–69 år lider av obstruktiv sömnapné. I Finland uppskattas 1,46 miljoner människor lida av minst lindrig sömnapné och 853 928 människor av medelsvår eller svår sömnapné (6).

### Definition av sömnapné

Definitionen av sömnapné grundar sig på vissa parametrar i nattlig andningsregistrering (nattlig polygrafi) eller sömnpolygrafi (polysomnografi, PSG) kombinerade med vissa symtom (7). I Finland använder man definitionen i God medicinsk praxis vid sömnapné (8), som innefattar att patienterna ska ha upprepade, minst 10 sekunder långa andningsuppehåll (apnéer) eller försvagad andning (hypopnéer) under sömnen, som beror på förträngning av övre luftvägarna. Förekomsten av apnéer och hypopnéer anges som AHI eller som antalet andningshändelser (*REI, respiratory event index*) Definitionen för hypopné hos en vuxen är en försvagad andning på minst 30 procent under minst 10 sekunder samt en saturationssänkning på minst 10 procent eller uppvaknande.

Den internationella definitionen enligt AASM (7) förutsätter över 15 apnéer eller hypopnéer alternativt AHI över 5 samt vissa symtom (figur 1).

### Symtom på och riskfaktorer för sömnapné

Det vanligaste och mest kända symtomet på sömnapné är snarkning som orsakas av obstruktion i övre luftvägarna och upphör när patienter vaknar. Ett annat vanligt symtom är andningsuppehåll. Sömnen fragmenteras av uppvakningar och medför sömnighet dagtid som i sin tur bidrar till nedsatta kognitiva funktioner, minnesstörningar och koncentrationssvårigheter. Naturliga svettningar, rastlös sömn, vaknande till kvävningsskänsla. Obstruktiv sömnapné leder till rikligare urinmängder på grund av tryckförändringar intratorakalt samt till vasokonstriktion på grund av hypoxemi, vilket höjer förmakspeptiden ANP som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet (9). Impotens associeras med sömnapné.

Minst två tredjedelar av sömnapnépatienter är överviktiga, och övervikt är den största riskfaktorn för sömnapné i och med att fettvävnad ansamlas kring de övre luftvägarna och minskar deras lumen och ökar därmed kollapstendensen. Fettvävnad kring bröstkorven påverkar rörligheten i bröstkorven och minskar den funktionella residualkapaciteten och därmed också syrebehovet. Visceral fetma är vanlig hos sömnapnépatienter (10). En tredjedel av patienterna är inte överviktiga och för dem är täppt näsa och strukturella problem i



Tabell 1. Sömnundersökningar och använda parametrar.

	Sömnpolygrafi	Nattlig andningsregistrering
Synonymer	Polysomnografi (PSG)	Nattlig polygrafi
EEG (elektroencefalografi)	x	
Snarkningsmikrofon	x	x
Lufflöde	x	x
Andningsrörelser	x	x
Oximetri	x	x
CO <sub>2</sub> -mätning	Ibland	Sällan
EKG	x	x
Position	x	x
Rörelser i nedre extremiteter	x	x
Video	I sömnlaboratorium/ på vårdavdelning (inte vid ambulatorisk undersökning)	

käken, tungan, tonsillerna och gommen etiologiska faktorer för sömnapné. Läkemedel som påverkar centrala nervsystemet ökar risken för snarkning och sömnapné.

Astma eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom har inte påvisats ha något direkt samband med sömnapné, men däremot kan astmakontrollen förbättras med behandling för sömnapné (11)

Det finns väldigt få rapporter om könskillnader i typiska drag hos sömnapnépatienter. En japansk rapport innefattande 1 809 patienter påvisade att kvinnorna var äldre, mindre trötta och hade lindrigare sömnapné än männen (12). Ett högre AHI påvisades vara en signifikant riskfaktor för det metabola syndromet hos båda könen, även om kvinnligt kön tycktes skydda mot det metabola syndromet vid sömnapné (12). Det har också framförts att obstruktiv sömnapné hos kvinnor skulle vara svårare och mer symptomatisk än AHI antyder, vilket kunde bero på att kvinnor oftare har partiell obstruktion av övre luftvägarna än män (12).

## Diagnostik

Vid misstanke om sömnapné är anamnes och status av största vikt. Vilket är det primära symtomet och hur påverkar det patientens livskvalitet, vardag och arbetsförmåga? Yrke, körkortsklass, eventuell yrkesförarstatus, skiftarbete och komorbiditeter är viktiga att

notera. Vid klinisk undersökning av patienten bör man koncentrera sig på inspektion av svalget, tonsillernas storlek, uvula, käken, tändernas status med tanke på eventuell sömnapnébehandling med skena, näsandning, längd, vikt, syresaturation samt evaluering av sömnhetsgrad med hjälp av *epworth sleepiness scale* (ESS).

All trötthet är inte sömnapné. Andra orsaker till trötthet bör uteslutas med anamnes (t.ex. sömnbrist av olika orsaker, depression) och med laboratorieprov; hemoglobin, metabola parametrar som blodsocker och kolesterolnivå, EKG samt sköldkörtelfunktion. Den viktigaste diagnostiska undersökningen är en sömnundersökning, som vanligtvis görs hemma som en ambulatorisk nattlig polygrafi. Parametrar som analyseras är andningsrörelser, syresaturation, puls, position och snarkning (tabell 1). I denna undersökning används REI i stället för AHI. Sömnpolygrafi används för patienter som misstänks ha sömnapné, medan nattlig polygrafi inte har resulterat i diagnos, till exempel hos unga, kvinnliga patienter med normalt BMI eller när det är diskrepans mellan patientens symtom och resultatet från nattlig polygrafi. Sömnundersökningen mäter apnéer (andningsuppehåll på över 10 sekunder) och hypopnéer på över 30 procent som räcker mer än 10 sekunder samt dessutom en sänkning i syresaturationen på över 3 procent eller uppvaknande).

## Behandling

Prevention är den viktigaste behandlingsformen, det vill säga prevention av fetma redan från unga år och tandvård hos unga för att förhindra problem med bettet, eftersom de bidrar till ökad risk för sömnapné. Barnrådgivningen spelar en central roll i detta avseende.

När problem redan uppstått är det klart besvärligare att åtgärda dem, eftersom både behandling av övervikt och tandreglering är tidskrävande och resultaten ofta inte är särskilt långvariga.

Livsstilsförändring eller livsstilsintervention, viktreducerande mediciner och obesitaskirurgi minskar vikten och sänker AHI (-2,5 % AHI per -1 % vikt). Det finns data som visar att nätbaserade viktminskningsprogram av typen HUS Hälsoviktshuset i det virtuella sjukhuset Hälsobyn fungerar (13).

Mer motion sänker AHI även om vikten inte skulle minska. Ju mer man rör på sig desto mindre risk för sömnapné tack vare att vätskeansamlingen minskar, musklerna i svalget blir starkare och sömnkvaliteten förbättras (14).

## CPAP

Övertrycksbehandling (*continuous positive airway pressure, CPAP*) är en långvarig behandlingsform vid sömnapné som anses vara säker och effektiv. CPAP hindrar kollaps av de övre luftvägarna, snarkning och andningsuppehåll. Det finns väldigt få kontraindikationer för CPAP-behandling; pneumotorax och likvorläckage är de enda kontraindikationerna som nämns i litteraturen (figur 2).

I Finland står välfärdsområdena eller sjukvårdsdistrikten för kostnaderna för CPAP-maskiner och masker, vilket är exceptionellt sett ur internationell synvinkel.

Med lyckad behandling avses användning i över fyra timmar per natt under minst 70 procent av nätterna. Praxis varierar mellan välfärdsområdena och sjukhusen. Inom HUS kommer endast specialgrupper på mottagningsbesök hos specialistsjukskötare för att påbörja CPAP-behandling, eftersom de allra flesta patientgrupper får digital introduktion med material på nätet och grupphandledning antingen på distans eller fysiskt på plats på sjukhuset.

I Finland har CPAP-följsamheten uppskattats ligga på 57–67 procent (15, 16) och följsamheten bland kvinnor ligger på 60,5 procent och bland män på 56,9 procent (17). Alder eller kön påverkar inte behandlingsresultatet (18).



Figur 2. CPAP-apparat med mask på fantom.

## Uppföljning

Det råder ingen internationell konsensus om hur uppföljningen av CPAP-behandling eller sömnapnépatienter ska ske. Belägg finns för att en tätare uppföljning under de tre första månaderna skulle vara avgörande och att en årlig uppföljning kunde vara till nytta i vissa specialfall, men detta har oftast ersatts med en sorts symptomatisk uppföljning där patienten kontaktar vården vid behov om symptom eller problem uppstår (19).

Resultaten av CPAP-behandling kan följas via en molntjänst. Parametrar som följs upp är de behandlingsresultat som maskinen anger: AHI med CPAP-behandling, läckage från masken, användningstiden per natt och antalet nätter som maskinen använts samt den trycknivå som CPAP-maskinen använder. Att finna en lämplig mask redan från början är avgörande för hur behandlingen ska lyckas. Ifall masken behöver bytas eller justeras, ökar risken för att behandlingen misslyckas sjufaldigt (20).

Funktion och upprätthållande av näsandning är ytterst viktiga med tanke på CPAP-följsamheten. Nässteroidernas roll i detta sammanhang är inte helt klarlagd, åtminstone inte deras roll i profylaktiskt syfte.

## Digitalisering och andra åtgärder för att tackla den ökande patienttillströmningen

De diagnostiska registreringarna görs ambulatoriskt, i hemmet, och de flesta enheter sköter detta inom primärvården. Endast patienter med färdig diagnos skickas till den specialiserade sjukvården.

CPAP sätts in med hjälp av digitala informationspaket, i grupp på distans och endast i särskilda fall som individuella mottagningsbesök hos sjukskötare.

CPAP-maskinerna har molntjänster, där behandlingsresponsen kan utvärderas på distans, och då behandlingen anses fortlöpa problemfritt har uppföljningen på många orter flyttats till primärvården. Överlag har antalet kontroller minskat, eftersom det är oklart om man uppnår någon hälso nytta med uppföljning efter 6–12 månader (19).

## Arbetsfördelning mellan specialistvården och primärvården

Primärvårdens roll i behandlingen av sömnapné har utkristalliserats i Finland: screening, sömnregistreringar och vidareremittering till den specialiserade sjukvården. I flera välfärdsområden sker uppföljningen av CPAP-behandling också inom primärvården, vilket är en naturlig del av behandlingen av diverse komorbiditeter, såsom hypertension, övervikt, diabetes samt hjärt- och kärlsjukdomar. Någon rutinmässig uppföljning är det inte frågan om, utan patienterna ombeds ta kontakt om symtom uppkommer trots behandlingen eller vid problem med själva CPAP-maskinen. Även om rutinmässig uppföljning ordnas, kontaktar en tredjedel av patienterna vården (19).

Patienterna är fler än väntat och antalet ökar hela tiden. Kontinuerlig evaluering av vårdprocesserna är nödvändig då resurserna inte ökar i takt med efterfrågan. Digitalisering har varit till stor hjälp också vid denna sjukdom.

**Heidi Avellan-Hietanen**

heidi.avellan-hietanen@hus.fi

*Bindningar:*

*Föreläsningarsvoden: Boehringer Ingelheim, GSK*

**Tiina Mattila**

tiina.m.mattila@hus.fi

*Bindningar:*

*Expertarbete och föreläsningar: Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, GSK, Chiesi, Orion*

## Referenser

- Jordan AS, McSharry DG and Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2014;383(9918):736–47.
- Ministry of Social Affairs and Health. Vol. 4. Publications of Ministry of Social Affairs and Health; 2002. <https://www.fiha.fi/wp-content/uploads/2019/05/Valtakunnallinen-uniapneaohjelman-2002-2012.pdf> (National programme for Sleep Apnoea 2002-2012). Date last accessed September 28.11., 2021.
- Mattila T, Hasala H, Kreivi HR, Avellan-Hietanen H, Bachour A, Herse F, Leskelä RL, Toppila-Salmi S, Erhola M, Haahtela T, Vasankari T. Changes in the societal burden caused by sleep apnoea in Finland from 1996 to 2018: A national registry study. *Lancet Reg Health Eur.* 2022 Feb 28;16:100338. doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100338. PMID: 35252943; PMCID: PMC8889373
- Namen AM, Chatterjee A et al. Recognition of sleep apnea in increasing. Analysis of trends in two large, representative databases of outpatient practice. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13(11):2027–34.
- Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230–5.
- Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med* 2019;7:687–98.
- American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL : American Academy of Sleep Medicine 2014.
- Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim, Suomen Keuhkollääkäriyhdistyksen ja Suomen Unitutkimusseura ry:n asettama työryhmä. Uniapnea (obstruktiivinen uniapnea aikuisilla). Käypä hoito -suositus 15.6.2017. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)
- Kirkland JL, Lye M, Levy DW, Banerjee AK. Patterns of urine flow and electrolyte excretion in healthy elderly people. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287:1665–7.
- Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea. *Chest* 2010;137:711–9.
- Bachour P, Bachour A, Kauppi P, Maasilta P, Mäkitie A, Palotie T. Oral appliance in sleep apnea treatment: respiratory and clinical effects and long-term adherence. *Sleep Breath* 2016;20:805–12.
- Mieno Y, Hayashi M et al. Gender differences in the clinical features of sleep apnea syndrome. *Intern Med* 2018;1(57):2157–63.
- Kupila SKE, Venäläinen MS, Suojanen LU, Rosengård-Bärlund M, Ahola AJ, Elo LL, Pietiläinen KH. Weight Loss Trajectories in Healthy Weight Coaching: Cohort Study. *JMIR Form Res.* 2022 Mar 9;6(3):e26374. doi: 10.2196/26374. PMID: 35262494; PMCID: PMC8943569.
- Randerath W, Verbraecken J, de Raaff CAL, Hedner J, Herkenrath S, Hohenhorst W, Jakob T, Marrone O, Marklund M, McNicholas WT, Morgan RL, Pepin JL, Schiza S, Skoetz N, Smyth D, Steier J, Tonia T, Trzepizur W, van Mechelen PH, Wijkstra P. European Respiratory Society guideline on non-CPAP therapies for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Rev.* 2021 Nov 30;30(162):210200. doi: 10.1183/16000617.0200-2021. PMID: 34853097; PMCID: PMC9489103.
- Bachour A. Uniapnea aikuisilla. Lääkärin käsikirja 2017. [www.terveysportti.fi](http://www.terveysportti.fi)
- Kreivi HR, Maasilta P, Bachour A. Persistence of upper-airway symptoms during CPAP compromises adherence at 1 year. *Respir Care* 2016;61:652–7.
- Anttalainen U, Saaresranta T, Kalleinen N et al. CPAP adherence and partial upper airway obstruction during sleep. *Sleep Breath* 2007;11:171–6.
- Avellan-Hietanen H, Maasilta P, Bachour A. Restarting CPAP therapy for sleep apnea after a previous failure. *Respir Care* 2020;65:1541–6.
- Avellan-Hietanen H, Brander P, Bachour A. Symptoms During CPAP Therapy Are the Major Reason for Contacting the Sleep Unit Between Two Routine Contacts. *J Clin Sleep Med.* 2019 Jan 15;15(1):47–53. doi: 10.5664/jcsm.7568. PMID: 30621836; PMCID: PMC6329558.
- Bachour A, Vitikainen P, Maasilta P. Rates of initial acceptance of PAP masks and outcomes of mask switching. *Sleep Breath* 2016;20:733–8.

## Summary

### Obstructive sleep apnoea

Obstructive sleep apnoea is a common disease with a prevalence increasing worldwide and nationally. In Finland 1.46 million adults are estimated to suffer from at least mild sleep apnoea. In addition to conservative therapy CPAP is still the main, safe and efficient therapy mode. The involvement of primary health care in sleep apnoea management is increasing and should be encouraged to reduce the additional burden on specialized health care.

---

# Kronisk andningssvikt och dess behandling

PETRA KOTANEN OCH HEIDI RANTALA

---

Kronisk andningssvikt är en organstörning som kan utvecklas till följd av många olika sjukdomar. Andningssvikt delas vanligen in i hyperkapnisk och hypoxemisk andningssvikt. De vanligaste sjukdomarna som leder till andningssvikt är kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL), obesitas-hypoventilationssyndrom (OHS) och sjukdomar i lungparenkymet. Patienter som lider av kronisk andningssvikt är ofta obotligt sjuka, deras livskvalitet är klart nedsatt och mortaliteten är hög. Vid hyperkapnisk andningssvikt används allmänt ventilatorbehandling med bifasiskt kontinuerligt luftvägstryck. NIV-behandling (non-invasiv ventilation) har visat sig förbättra patienternas symtom och livskvalitet, och ofta också prognosen. Vid vissa sjukdomar minskar behandlingen dessutom behovet av sjukhusvård. Hos KOL-patienter med svår kronisk hypoxemi har syrgasbehandling i hemmet visat sig förlänga livet när den används i mer än 15 timmar om dygnet. Vid måttlig hypoxemi har nytta av syrgasbehandling inte påvisats. Syrgasbehandling i hemmet används också vid andra sjukdomar som leder till svår hypoxemi, såsom lungparenkymsjukdomar och pulmonell hypertension. Behandlingen sätts in med samma kriterier som vid KOL. Det finns dock ingen tydlig evidens för nyttan av behandlingsmetoden vid andra sjukdomar än KOL. Syrgasbehandling kan även användas inom palliativ vård för hypoxemiska patienter som upplever nytta av behandlingen. Invasiv respiratorbehandling är å andra sidan livsuppehållande behandling. Det är en mycket sällsynt, tekniskt utmanande, dyr och för patienten betungande behandlingsform. Den verkar ha blivit mindre vanlig i och med att NIV-behandlingen har vunnit terräng.

Kronisk andningssvikt är inte en självständig sjukdom, utan en lunginsufficiens som kan utvecklas till följd av många olika sjukdomar. Andningssvikt kan delas in i två huvudtyper, hyperkapnisk och hypoxemisk andningssvikt. Non-invasiv ventilation med bifasiskt kontinuerligt luftvägstryck (NIV) är en vanlig och effektiv behandlingsform för långvarig hyperkapnisk andningssvikt (1). Behandlingen genomförs med en mask eller ett munstycke och patienten kan vanligtvis sköta behandlingen självständigt i hemmet. Invasiv långtidsbehandling med respirator är däremot livsuppehållande behandling som genomförs med hemrespirator via en konstgjord luftväg. Det är en sällsynt och dyr behandlingsform som kräver mycket tekniskt kunnande. Största delen av patienterna är helt beroende av sina respiratorer, så det behövs en vårdgrupp dygnet runt för att säkerställa behandlingen. Vid hypoxemisk andningssvikt används syrgasbehandling i hemmet vid svår hypoxemi. Om patienten har både hyperkapni och hypoxemi

## SKRIBENTERNA

**Petra Kotanen**, MD, biträdande överläkare, specialistläkare i lungsjukdomar och allergologi  
HUS, Hjärt- och lungcentrum, lungsjukdomar

**Heidi Rantala**, MD, klinisk lärare, specialistläkare i lungsjukdomar och allergologi  
Tays lungklinik och Tammerfors universitet

kan syrgasbehandling kombineras med NIV-behandling.

Många sjukdomar kan leda till andningssvikt. De vanligaste av dessa underliggande sjukdomar är kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL), obesitas-hypoventilationssyndrom (OHS), neuromuskulära sjukdomar, sjukdomar i lungparenkymet och restriktiva bröstorgssjukdomar (tabell 1) (1).

Tabell 1. De vanligaste sjukdomarna som leder till kronisk andningssvikt.

Hyperkapnisk andningssvikt (störning i ventilationen)	Hypoxemisk andningssvikt (störningar i gasutbytet)
Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)	Emfysem
Obesitas-hypoventilationssyndrom	Lungparenkymssjukdomar
Neuromuskulära sjukdomar	Pulmonär hypertension
Restriktiva bröstorgssjukdomar	
Hög ryggmärgsskada	

## Symtom och fynd

Långvarig andningssvikt utvecklas när gasutbytet i lungorna försvagas så mycket att kroppen inte längre kan upprätthålla en normal nivå av koldioxid eller syre i artärblodet. Detta kan ge ett flertal symtom, såsom andnöd, orolig avbruten nattsömn och nattliga svettningar. Om morgnarna kan patienten ha huvudvärk eller vara omtöcknad. Hos många patienter minskar ansträngningstoleransen, och infektionskänsligheten kan öka. Minnet och koncentrationsförmågan kan också försämrats. Vanliga fynd vid hypoxemisk andningssvikt är blåa läppar (cyanos) och urglasnaglar. Många patienter har också snabbare puls, ökat lungartärtryck och förstörd höger hjärtkammare. Vid ventilationsinsufficiens kan paradoxal andning i liggande ställning förekomma och patienten kan ha svårt att ligga ner (2).

Särskilt vid hyperkapnisk kronisk andningssvikt vänjer sig patienten ofta vid den förhöjda koldioxidnivån och märker kanske av inte sina symtom. Därför måste symtomen aktivt efterfrågas. Snabbt utvecklade hyperkapni, till exempel vid en exacerbation, ger vanligtvis tydliga symtom och leder ofta till sjukhusvård.

Förhöjd nivå av koldioxid i ett kapillär- eller artärblodprov ( $> 6,0$  kPa) tyder på nedsatt ventilation, vilket leder till koldioxidansamling. Det arteriella blodprovets pH-värde är normalt i en kronisk situation och sjunker vid ett akut tillstånd (respiratorisk acidosis). Det tar två till tre dagar för njurarna att kompensera tillståndet, så när andningssvikten drar ut på tiden stiger också bikarbonatkoncentrationen. Vid hypoxisk andningssvikt minskar det arteriella blodets syrenivå och syremättnad.

## Diagnostik

Långvarig andningssvikt är inte en självständig sjukdom utan en organstörning i slutstadiet av vissa sjukdomar. Det är därför viktigt

att utreda den underliggande sjukdomen så att patienten kan behandlas och följas upp korrekt. De diagnostiska undersökningarna inriktas individuellt. Standardundersökningar inom primärvården är mätning av syremättnaden, lungröntgenbild, blodstatus och EKG. Inom specialistvården tas ett arteriellt blodprov eller görs en transkutan mätning av syremättnaden och koldioxidnivån. Mätningar av andningsmuskelstyrkan utförs också ofta av en fysioterapeut, och spirometri används för att mäta lungornas ventilationskapacitet och lungvolymerna sittande och liggande. Dessutom kan vid behov en begränsad polygrafi i hemmet göras för att undersöka sömnapné och nattlig ventilation samt diffusionskapacitetsundersökning och datortomografi av lungorna.

## Ventilatorbehandling med bifasiskt kontinuerligt luftvägstryck (NIV)

Andningsapparater som producerar undertryck har använts sedan 1800-talet. Med polioepidemin på 1950-talet utvecklades gradvis behandlingar som stöder andningen till dagens moderna hemapparater (figur 1).

En lungventilationsstörning kan behandlas med en ventilator med bifasiskt tryck. Ett högre inandningstryck (IPAP) och ett lägre utandningstryck (EPAP) ställs in separat i apparaten. Som ett resultat av denna tryckskillnad (= tryckstöd) ökar volymen av ett andetag, vilket leder till att minutventilationen ökar. Därmed sänks koldioxidnivån i blodet och de hyperkapnirelaterade symtomen lättar (3). Positivt inandningstryck minskar andningsarbetet och syreförbrukningen. Utandningstrycket ökar å andra sidan den funktionella restvolymen och förhindrar alveolerna från att kollapsa, vilket förbättrar syresättningen.

Apparatinställningarna justeras individuellt enligt den underliggande sjukdomen och



Figur 1. Exempel på NIV-apparater, Philips Dreamstation® till vänster och Resmed Lumis 100® till höger. Helansiktsmask i mitten. Foto: Heidi Rantala

patientens egenskaper. Ju högre tryckstöd, desto bättre lungventilation. Det kan dock vara svårare att anpassa sig till höga tryck och maskläckaget kan öka, vilket kan göra det svårt att uppnå ett optimalt behandlingsresultat. Maskerna anpassas individuellt enligt patientens ansiktsform. De vanligaste maskerna är näsmask och mun-näsmask, det vill säga helmask.

NIV-behandling inleds om kriterierna uppfylls i enlighet med den underliggande sjukdomen trots att den behandlas optimalt och patienten är motiverad för permanent apparatbehandling varje natt (tabell 2). För patientens egen säkerhet krävs det att patienten antingen själv kan ta av sig masken eller kan tillkalla hjälp. Detta är nödvändigt med tanke på eventuell tilltäppning av lufthålen i masken, exempelvis som följd av kräkningar. Om det är omöjligt, går det inte att tryggt inleda behandlingen. För att behandlingen ska lyckas krävs det god samarbetsförmåga från patientens sida. En tättslutande mask och ett stort luftflöde kan kännas besvärande och hos en del kan de ge panik. Till exempel för äldre och dementa personer går det därför mer sällan att genomföra ventilatorbehandling. Dessutom blir det ofta problem med både masken och apparaten. De vanligaste problemen i samband med behandlingen är hudproblem, och sår på grund av masken och luftansamling i magen.

Ventilationsbehandlingen bör avbrytas, om patienten inte är motiverad för behandlingen, om de önskade fördelarna inte uppnås eller om det uppkommer betydande biverkningar.

Forskningsevidensen för NIV vid akut hyperkapnisk andningssvikt hos KOL-patienter är solid. Vid kronisk andningssvikt har forskningsresultaten länge varit motstridiga, men på senare år har det börjat komma mer evidens för nyttan. NIV-behandling verkar förbättra gasutbytet och minska dödligheten. Behandlingen kan också minska perioderna av sjukhusvård och förbättra livskvaliteten (4, 5).

Obesitas-hypoventilationssyndrom (OHS) diagnostiseras om BMI är  $> 30 \text{ kg/m}^2$  och patienten har hyperkapni under dagtid och sömnstörning utan andra orsaker (6). Cirka 70 procent av OHS-patienterna har också svår sömnapné (apné-hypopnéindex  $\geq 30$ /timme) (7). Om patienten har stabil OHS och svår sömnapné räcker det ofta med CPAP-behandling (kontinuerligt positivt luftvägstryck). NIV sätts däremot in för patienter med exacerbationer som kräver sjukhusvård, eller om svår sömnapné inte upptäcks. Båda behandlingarna har visats förbättra gasutbytet lika bra och dessutom korrigera hyperkapnin. Mortaliteten och behovet av sjukhusvård verkar också minska (8, 9).

Neuromuskulära sjukdomar är en mycket heterogen grupp sjukdomar som kan orsaka

Tabell 2. Kriterier för att sätta in apparatbehandling vid olika sjukdomar.

Sjukdom	Insättning av syrgasbehandling	Insättning av NIV	Referenser
KOL	PaO <sub>2</sub> < 7,3 kPa	PCO <sub>2</sub> > 6,0 kPa	• Stabilt läge (4)(5) (17)(18)
	ELLER		
	PaO <sub>2</sub> 7,3–8,0 kPa OCH	• tecken på ökat pulmonellt tryck • polycytemi (hkr ≥ 55 %) • nattlig betydande hypoxemi som förbättras med syrgasbehandling utan andra orsaker • signifikanta neuropsykologiska symtom som förbättras med syrgasbehandling	lthållande hyperkapni 2–4 veckor efter exacerbation • Återkommande hyperkapniska exacerbationer • Symtomatisk hyperkapni med syrgasbehandling
Obesitas-hypoventilationssyndrom		• Om nödvändigt tillsats av syrgasbehandling till NIV, när nattlig hypoxemi inte korrigeras med NIV	CPAP NIV • AHI > 30/h och stabilt läge • AHI < 30/h eller hyperkapniska exacerbationer • Suboptimalt behandlings-svar med CPAP
Lungparenkym-sjukdomar	Se KOL		(17)
Restriktiva sjukdomar		När hyperkapni utvecklas (PCO <sub>2</sub> > 6,0 kPa)	(26)
Neurologiska sjukdomar		När hyperkapni utvecklas (PCO <sub>2</sub> > 6,0 kPa)	(27)
• ALS		ELLER	• BE ≥ 4,0 • VC > 20 % sämre i liggande ställning • FVC < 80 % • Redan före hyperkapni, om symtomatisk och motiverad
• Duchennes muskeldystrofi		ELLER	• FVC < 50 % • AHI > 10/h (28)

KOL = kroniskt obstruktiv lungsjukdom, ALS = amyotrofisk lateralskleros, PaO<sub>2</sub> = deltryck av syre i artärblod, PCO<sub>2</sub> = deltryck av koldioxid i artärblod, hkr = hematokrit, AHI = apné-hypopnéindex, CPAP = andningsapparat med kontinuerligt positivt tryck, BE = base excess, basöverskott, VC = vitalkapacitet, FVC = forcerad (snabb) vitalkapacitet

svaghet i andningsmusklerna och sömnstörningar. Typiska exempel är Duchennes muskeldystrofi och amyotrofisk lateralskleros (ALS). Vid ALS är andningssvikt den vanligaste dödsorsaken, och lungfunktionen förutsäger både förväntad livslängd och livskvalitet. Med NIV-behandling förbättras patienternas livskvalitet och de lever längre, upp till 7–15,5 månader längre (10, 11). Det viktigaste målet är dock att förbättra livskvaliteten. Om patienten inte anpassar sig till behandlingen eller den ger betydande biverkningar är det rimligt att avbryta behandlingen.

Duchennes muskeldystrofi är en progressiv, obotlig muskelsjukdom som förekommer hos pojkar. Den börjar vanligtvis när patienten är 2–3 år och leder till andningssvikt vid cirka 20 års ålder. Den förväntade livslängden har ökat från cirka 25 år upp till 30–40 år i och med att behandling med andningsstöd, behandling med glukokortikoid och behandling av kardiomyopati har utvecklats (12, 13).

Restriktiva bröstorgssjukdomar är en grupp sjukdomar och missbildningar som påverkar bröstorgens och andningsmusklernas funktion och som kan leda till andningssvikt. Till dessa hör bland andra kyfoskolios och postpoliosyndrom. Med NIV-behandling går det också att förbättra dessa patienters livskvalitet och livslängd (14).

### Långvarig syrgasbehandling

Långvarig syrgasbehandling definieras som syrgasbehandling som används i minst 15 timmar om dygnet av patienter med kronisk hypoxemi. KOL-patienter är den vanligaste patientgruppen som får syrgasbehandling. En annan rätt stor grupp är patienter med interstitiell lungsjukdom.

Evidensen för syrgasbehandling är emellertid förvånansvärt blygsam. Enligt två små, cirka 40 år gamla studier förlänger syrgasbehandling livet för svårt hypoxemiska KOL-patienter när den används i mer än 15 timmar om dygnet (15, 16). Vid lindrig eller måttlig hypoxemi verkar syrgasbehandling inte ha någon effekt på mortaliteten (17). Kortvarigt syrgastillskott eller syrgas vid ansträngning förefaller inte lindra patienternas andnöd, om kriterierna för långvarig syrgasbehandling inte är uppfyllda (18). Det finns ingen övertygande evidens för nyttan av långvarig syrgasbehandling vid andra sjukdomsgrupper än KOL. Behandlingen används trots det också vid andra sjukdomar med samma kriterier som vid KOL, och

internationella riktlinjer rekommenderar syrgasbehandling vid exempelvis lungparenkymsjukdomar och pulmonell hypertension om kriterierna är uppfyllda (18).

Långtidsbehandling med syrgas rekommenderas för samarbetsvilliga patienter som trots optimal behandling av den underliggande sjukdomen har ihållande, svår hypoxemi i vila. Rökning är en absolut kontraindikation för behandlingen. Patienterna måste vara helt rökfria i minst sex månader innan behandlingen påbörjas. Det arteriella syretrycket måste vara under 7,3 kPa i rumsluft i två separata prover som tas med minst tre veckors mellanrum. Provet ska tas i en stabil fas i vila. Dessutom kan syrgasbehandling påbörjas vid något lindrigare hypoxemi om ytterligare kriterier är uppfyllda (tabell 2) (19).

Målet med syrgasbehandling är att öka det arteriella syretrycket till över 8,0 kPa eller SpO<sub>2</sub> till över 90 procent. Om patienten dessutom har tydlig hyperkapni måste man överväga att utöka behandlingen med NIV eller noggrant överväga om det är tryggt att sätta in enbart långvarig syrgasbehandling (18).



Figur 2. Syrekoncentrator, som exempel Philips Everflo®. Foto: Heidi Rantala



Inom palliativ vård används syrgastillskott för icke-rökare som har hypoxemi (mättnad < 90 procent eller SpO<sub>2</sub> < 8,0 kPa) och som anser sig få hjälp av extrasyre (20). Syretillskott har inte visats minska andnöden eller förbättra livskvaliteten hos icke-hypoxemiska patienter (19).

Syrgasbehandling i hemmet ges vanligen med en syrgaskoncentrator (figur 2). Vid behov kan patienten också ordinerars ambulanssyrgas, det vill säga en bärbar tank eller flaskor med syrgas, om patienten är motiverad och aktivt rör sig utanför hemmet och kriterierna för långvarig syrgasbehandling är uppfyllda (figur 3).

### Invasiv respiratorbehandling

Invasiv respiratorbehandling är en livsuppehållande behandling. Det är en tung, mycket dyr och tekniskt betydligt mer invecklad behandlingsform än NIV. Patienter är i praktiken alltid helt beroende av sin respirator och kräver kontinuerlig vård dygnet runt. Behandlingen kan i många fall genomföras i hemmet eller på en sjukhusenhet. De vanligaste sjukdomarna som leder till invasiv respiratorbehandling är höga ryggmärgsskador och neuromuskulära sjukdomar. Dessa är vanligen obotliga sjukdomar som leder till permanent, allvarlig andningssvikt (exempelvis ALS) eller akuta sjukdomar där avvänjning från en respirator inte lyckas (såsom hög ryggmärgsskada).

Med invasiv respiratorbehandling kan patienternas livstid förlängas, men livskvaliteten är oftast nedsatt vid denna tunga behandling. Vid progressiva sjukdomar finns det också risk att patienten helt förlorar sin kommunikationsförmåga och det inte längre över huvud taget går att få kontakt med patienten. Därför är den etiska sidan av behandlingen, till exempel när det gäller ALS-patienter, ett viktigt ämne för diskussion och reflektion. Man vet också att behandlingen är betungande för patienternas anhöriga (21).

### Hur vanliga är NIV-behandling, långvarig syrgasbehandling och invasiv respiratorbehandling?

NIV-behandling har mycket snabbt blivit vanligare under de senaste decennierna. I Sverige har användningen femdubblats de senaste tjugo åren. Utvecklingen i Finland är antagligen likartad. Användningen varierar dock mycket från land till land och också inom länderna.



**Figur 3.** Exempel på apparater. Till höger Linde Therox® Lux bärbar tank för flytande syre, till vänster Lumis 100 NIV med luftfuktare och framför den en näsmask. Foto: Heidi Rantala

Användningen av NIV-behandling i Finland granskades senast inom Helsingfors och Nylands sjukvårdsdistrikt (HUS). Den första januari 2018 behandlades 480 vuxna patienter (över 16 år) på HUS och prevalensen var 35,3 personer per 100 000. Av dessa patienter fick 188 syrgasbehandling i kombination med NIV-behandlingen. Inom HUS var de största patientgrupperna OHS (44,6 procent), KOL (21,3 procent) och neuromuskulära sjukdomar (21,0 procent) (22).

Tillämpningen av syrgasbehandling har varit ganska stabil i västländer. Inom HUS fick 24,6 patienter per 100 000 personer syrgasbehandling den 1 januari 2018. Patienter med enbart syrgasbehandling var 335 till antalet. De största patientgrupperna var KOL (50,4 procent) och interstitiell lungsjukdom (20,6 procent). Inom HUS används NIV och syrgasbehandling i ungefär samma omfattning som i andra utvecklade västländer (22).

Invasiv respiratorbehandling är en mycket sällsynt behandlingsform. Den 1 januari 2019 fanns det totalt 95 sådana patienter i hela Finland och förekomsten var 2,0 per 100 000 personer. De vanligaste sjukdomsgrupperna var höga ryggmärgsskador och ALS. I och

med utvecklingen av NIV-behandling verkar invasiv behandling minska (23).

### Mortalitet och behandlingstider

Eftersom kronisk andningssvikt utvecklas i slutskedet av en avancerad sjukdom är dödligheten hög, och det är inte lätt att påverka detta. Dödligheten är starkt beroende av den underliggande sjukdomen. I en nyligen genomförd europeisk studie var behandlingstiden med NIV i genomsnitt 6,6 år och treårsdödligheten 31,3 procent. I studien var den förväntade livslängden för ALS-patienter cirka 1,1 år och för KOL-patienter 2,7 år. KOL-patienter som dessutom hade sömnapné utgjorde en egen grupp och deras förväntade livslängd var 6,6 år (24).

Inom HUS var dödligheten för alla NIV-patienter under treårsperioden 2018–2020 28,3 procent. Behandlingstiderna för patienter med OHS och KOL var i genomsnitt 6,5 respektive 5,3 år och treårsdödligheten 21,0 respektive 47,5 procent. Man såg också att överviktiga (BMI > 30) KOL-patienter klarade sig bättre, men skillnaden var inte statistiskt signifikant (22).

Bland de NIV-behandlingar som inleddes vid Tammerfors universitetssjukhus (TAYS) under perioden 2012–2015 var de största patientgrupperna OHS (47,3 procent) och KOL (25,9 procent). Medianöverlevnaden för KOL-patienter var 4,4 år från början av ventilatorbehandlingen fram till döden. Under uppföljningstiden dog 58,5 procent av KOL-patienterna och 24,7 procent av OHS-patienterna (25).

Dödligheten hos patienter som får syrgasbehandling är vanligen högre än hos NIV-patienter. Inom TAYS-regionen var medianprognosen för syrgaspatienter 1,8 år räknat från början av apparatbehandlingen. Hos patienter med KOL var prognosen något bättre med 2,4 år, medan den hos patienter med lungfibros var endast 0,9 år (26). Inom HUS-regionen var dödligheten 69,3 procent för alla patienter som fick syrgasbehandling under treårsuppföljningen 2018–2020. Om patienter med hjärtsvikt och cancer i palliativ vård inte räknas med, sjönk dödligheten hos syrgaspatienter till 53,3 procent (22).

Dödligheten för finländska patienter som fick invasiv respiratorbehandling under en fyraårsuppföljning (2015–2018) var 32,6 procent. Dödligheten bland finländska patienter var på internationell nivå eller till och med något lägre (23).

### Avslutning

Patienter med kronisk andningssvikt har en långvarig, vanligtvis obotlig sjukdom som i hög grad påverkar deras livskvalitet. Prognosen har förbättrats i och med utvecklingen av andningsstödjande behandlingar, men mortaliteten är fortfarande hög.

Patienterna har ofta associerade sjukdomar och många slags symtom på grund av de underliggande sjukdomarna. Själva apparatbehandlingen kan också orsaka symtom. Patienterna lider ofta av andnöd också efter påbörjad apparatbehandling (27). Detta kan dock också påverkas av andra faktorer, såsom depression och ångest orsakad av en obotlig sjukdom, dåligt kontrollerad hjärtsjukdom, övervikt och svag muskelkondition. Därför är det viktigt att aktivt kartlägga och behandla patienternas hela symtombörda. Alla symtom kan inte behandlas med apparater, och ett bra samarbete mellan primärvård och specialistvård ger en multisyjuk patient bättre livskvalitet de sista åren. I många fall är sjukdomen långt framskriden när apparatbehandlingen inleds och i så fall vore det bra att ta upp frågan om behandling i livets slutskede.

#### Petra Kotanen

petra.kotanen@hus.fi

*Bindningar: Föreläsnings- och expertarvoden: GSK, Boehringer Ingelheim*

#### Heidi Rantala

heidi.rantala@tuni.fi

*Bindningar: Föreläsnings- och expertarvoden: GSK, Chiesi, Orion, Boehringer Ingelheim, ResMed, Andningsförbundet*

### Referenser

1. Hannan LM, Dominelli GS, Chen YW, Darlene Reid W, Road J. Systematic review of non-invasive positive pressure ventilation for chronic respiratory failure. *Respir Med* [Internet]. 2014;108(2):229–43. Tillgänglig på: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.11.010>
2. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation - a consensus conference report. *Chest*. 1999;116(2):521–34.
3. Windisch W, Dreher M, Storre J, Sorichter S. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation: Physiological effects on spontaneous breathing. *Respir Physiol Neurobiol*. 2006;150(2–3):251–60.
4. Ergan B, Oczkowski S, Rochweg B, Carlucci A, Chatwin M, Cline E et al. European Respiratory Society Guideline on Long-term Home Non-Invasive Ventilation for Management of COPD. *Eur Respir J* [Internet]. 2019;54(3). Tillgänglig på: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01003-2019>
5. Owens RL, Drummond MB, MacRea M, Branson RD, Celli B, Coleman JM et al. Long-term noninvasive ventilation in chronic stable hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease: An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(4):E74–87.

6. Mokhlesi B, Kryger MH, Grunstein RR. Assessment and Management of Patients with Obesity Hypoventilation Syndrome. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;15.
7. Masa, J.F., Corral, J., Alonso, M. L., Ordax E, Troncoso MF, Gonzalez M et al. Efficacy of different treatment alternatives for obesity hypoventilation syndrome: Pickwick study. Vol. 192, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015. p. 86–95.
8. Masa, J.F., Pépin, J. L., Borel, J. C., Mokhlesi B, Murphy PB, Sánchez-Quiroga M. Obesity hypoventilation syndrome. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2019;28(151):1–14. Tillgänglig på: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0097-2018>
9. Mokhlesi B, Masa JF, Afshar M, Balachandran JS, Brozek JL, Dweik RA et al. Evaluation and management of obesity hypoventilation syndrome an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(3):E6–24.
10. Siirala W. The use of noninvasive ventilation in the palliative care of ALS patients in the Hospital District of Southwest Finland 2004–2018 (article in Finnish) [Internet]. Vol. 76, *Suomen lääkärilehti – Finlands läkartidning*. 2021. p. 129–31. Tillgänglig på: <https://www.laakarilehti.fi/pdf/2021/SLL32021-129.pdf>
11. Dorst J, Ludolph AC. Non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12.
12. Ryder S, Leadley RM, Armstrong N, Westwood M, De Kock S, Butt T et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: An evidence review. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):1–21.
13. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2 : respiratory , cardiac , bone health , and orthopaedic management. *Lancet Neurol* [Internet]. 2018;17(4):547–61. Tillgänglig på: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30025-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30025-5)
14. Al-Qadi MO. Disorders of the Chest Wall Clinical Manifestations. *Clin Chest Med* [Internet]. 2018;39(2):361–75. Tillgänglig på: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2018.01.010>
15. The NOTT Study Group. Is 12-hour oxygen as effective as 24-hour oxygen in advanced chronic obstructive pulmonary disease with hypoxemia? (The nocturnal oxygen therapy trial–NOTT). *Chest*. 1980;
16. Report of the Medical Research Council Working Party. Long Term Domiciliary Oxygen Therapy in Chronic Hypoxic cor Pulmonale Complicating Chronic Bronchitis and Emphysema. *Lancet*. 1981;(March).
17. The Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation. *N Engl J Med*. 2016;375(17):1617–27.
18. Hardinge M, Annandale J, Bourne S, Cooper B, Evans A, Freeman D et al. British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults. *Thorax*. 2015;70.
19. Kroniskt obstruktiv lungsjukdom. Rekommendation för God medicinsk praxis Arbetsgrupp tillsatt av Finska Läkarföreningen Duodecim och Finlands Lungläkarförening r.f. 2020.
20. Hui D, Bohlke K, Bao T, Campbell TC, Coyne PJ, Currow DC et al. Management of Dyspnea in Advanced Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2021;39(12):1389–411.
21. Heritier Barras A, Adler D, Iancu Ferfoglia R, Ricou B, Gasche, Leuchter I et al. Is tracheostomy still an option in amyotrophic lateral sclerosis. *Swiss Med Wkly*. 2013;143.
22. Kotanen P, Brander P, Kreivi HR. The prevalence of non-invasive ventilation and long-term oxygen treatment in Helsinki University Hospital area, Finland. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2022;22(1):1–10. Tillgänglig på: <https://doi.org/10.1186/s12890-022-02044-5>
23. Kotanen P, Kreivi HR, Vainionpää A, Laaksovirta H, Brander P, Siirala W. Home invasive mechanical ventilation in Finland in 2015–2019. *ERJ Open Res* [Internet]. 2020;6(4):00223–2020. Tillgänglig på: <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00223-2020>
24. Patout M, Lhuillier E, Kaltsakas G, Benattia A, Dupuis J, Arbane G et al. Long-term survival following initiation of home non-invasive ventilation: A European study. *Thorax*. 2020;75(11):965–73.
25. Rantala Heidi, Leivo-Korpela Sirpa, Kettunen Siiri, Lehto T, Juho LL. Survival and end-of-life aspects among subjects on long-term noninvasive ventilation. *Eur Clin Respir J* [Internet]. 2020;8:1. Tillgänglig på: <https://doi.org/10.1080/20018525.2020.1840494>
26. Rantala HA, Leivo-Korpela S, Lehtimäki L, Lehto JT. Predictors of impaired survival in subjects with long-term oxygen therapy. *Respir Care*. 2019;64(11):1401–9.
27. Rantala HA, Leivo-korpela S, Lehtimäki L, Lehto JT. Assessing Symptom Burden and Depression in Subjects With Chronic Respiratory Insufficiency. *J Palliat Care*. 2022;37(2):134–41.

## Summary

### **Chronic respiratory failure and its treatment**

*Chronic respiratory failure (CRF) is a condition that can be caused by various diseases. CRF can be divided into hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. Home mechanical ventilation is a well-established treatment for hypercapnic CRF. It is usually delivered as non-invasive ventilation (NIV) with a mask or mouthpiece, rarely via a tracheostomy (invasive ventilation). NIV is an effective treatment, that improves patients' symptoms, health status, and survival. Hypoxemic CRF patients can be treated with long-term oxygen treatment (LTOT). LTOT improves survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with severe hypoxemia when given for ≥15 h/day.*

## Professor Brita Stenius-Aarniala Kvalster blev inkörsport till högintressant forskning

När Brita Stenius-Aarniala berättar om sin yrkeskarriär, som slutade med en professur i lungsjukdomar vid Helsingfors universitet, blir det tydligt vilken lycklig slump det var att hon åkte på kurs till ärevärdiga Royal Brompton Hospital i London som ung medicine licentiat.

Det ledde till banbrytande astma- och allergiforskning och till att hon bland annat också införde pricktestet i Finland.

Men insikten att det var läkare hon ville bli kom överraskande till och med för henne själv. Hon minns dagen då tenterna för studentexamen var över och hon satt på kaffe med klassens flickor i Kotka. Sedan de andra berättat vad de tänkt börja studera riktades blickarna mot henne och hon hörde sig säga ”Nå, det blir nog medi för mig”. Tidigare hade hon övervägt att bli sjuksköterska eller kanske veterinär.

Hon blev antagen till medicinska fakulteten vid Helsingfors universitet på andra försöket, efter att i ett år ha studerat kemi och fysik sedan hon hudat i första gallringen. Då hennes kurs inledde studierna först våren 1959 använde hon den lediga höstterminen för ”fickpengspraktik” på Böhlersjukhuset i österrikiska Kapfenberg, där hon hade bekanta.

– Det var ett litet sjukhus som gjorde praktiskt taget allt. Redan andra dagen var jag med om en nefrektomi och jag fick gå på ronder, titta på röntgenbilder och analysera laboratorieprover. Men när jag märkte att läkarna inte brydde sig om hur patienterna kände sig stannade jag ofta kvar för att prata och trösta. Där fick jag verklig motivation att studera medicin.

### Avgörande kontakter

Med sitt första läkarvikariat som anestesiläkare på Aurora sjukhus i Helsingfors

trivdes hon så bra att specialisering på anesthesiologi kändes lockande. Under nästa vikariat kom hon i kontakt med lungmedicin, men upplevde jobbet på Dals sjukhus tuberkulosavdelning som rätt tråkigt. Där låg mest långliggare med alkoholproblem, gubbar som visserligen var trevliga. Men så kom hon till universitetets lungklinik under professor **Jorma Pätiälä**. Han var vänligheten själv och tog väl hand om sina assistentläkare. När hon avslöjade att hon ville åka till England för att studera, och kanske hitta en engelsk lord, som hon säger med glimten i ögat, tipsade professorn henne om en kurs i lungmedicin på Brompton.

Det var en lyckträff. Inte för att det kändes så i början. Det blev långa dagar. Hyresrummet var trivsamt, men förskräckligt kallt och hyresvärdinnans hundar sprang omkring överallt. Brita Stenius som haft stora problem med astma sedan barndomen blev småningom så sjuk att hon tvingades kontakta sin professor och berätta hur dåligt hon mädde, men då sade han: ”I’ll hand you over to professor Pepys.” Det blev avgörande för hennes framtid.

**Jack Pepys** var chef för Bromptons avdelning för klinisk immunologi och han hade nyligen blivit berömd för två banbrytande upptäckter. Först hade han beskrivit tröskdammlunga och sedan fågeluppfödarlunga, inte ovanlig bland engelsmän som ofta höll sig med duvor. Båda är farliga sjukdomar som behandlade ger bestående lungskador,

men om dammexponeringen upphör och kortisonbehandling sätts in kan de vävnader som inte är oåterkalleligt förstörda helas.

Pepys ändrade på hennes medicinering. Det hjälpte ändå inte och till slut var tillståndet så allvarligt att hon höll på att kvävas om nätterna. Då lade professorn in henne på sjukhuset.

– Men när jag sedan skulle skrivas ut, sade han: Här ligger du och lär dig ingenting. Jag kan ge dig ett två månaders stipendium ifall du vill komma och testa några allergener.

Vilken betydelse den möjligheten skulle få kunde hon inte ana, men var tacksam för anbudet och landade i het forskning.

Vid det laget hade två holländare nyligen publicerat en mycket uppmärksam studie, där dammkvalster visat sig vara en avgörande orsak till allergier. De hade identifierat och testat kvalsterdamm, och undersökningen hade fått mycket stor genomslagskraft.

På ett institut för araknologi i England hade två forskare i en småstad sedan i samarbete med de holländska forskarna kommit på en metod att odla kvalster och framställa kvalsterextrakt.

Innan Brita Stenius åkte hem från London i februari 1967 gav professor Pepys henne en flaska dammkvalsterextrakt och sade att det här kan du testa hemma.

– Och när jag gjorde det märkte jag att människor i Finland också reagerade på extraktet.



Brita Stenius-Aarniala

## Flitig föreläsare

Nu blev hon snabbt en efterfrågad auktoritet på kvalster i Finland, och föreläsninginbjudningarna blev med åren otaliga. Själv skämtar hon om att hon blev en vandrande predikant.

– Dammkvalster är mikroskopiskt små spindeldjur som lever av mänskligt hudavfall. I förstoring ser de skräckinjagande ut. Folk hoppade till när jag lade upp bilder under föredragen. Det är möjligt att se dem med blotta ögat, men i mikroskop kan man studera hur de kryper omkring, nästan genomskinliga. Avföringen är mest allergiframkallande. Den blir till damm och själva blir kvalstren också damm när de dör.

Vad de här insikterna betydde tog lite tid att sjunka in i en vidare krets. Brita

Stenius-Aarniala minns till exempel hur **Zaida Eriksson-Lihr**, mångårig överläkare på Allergisjukhuset, ofta efter någon föreläsning sade, att hon ändå inte trodde att det var kvalster som orsakade allergi. Det är antagligen mögel som får människor att nysa när de bäddat sängen, sade hon.

## Jämförande tester

Men nu hade Stenius-Aarniala definitivt kommit in på allergologi och ett klinikutbyte med Lungkliniken i Uppsala blev ett viktigt steg framåt. Där hade **Leif Wide** och hans team kommit på en metod att med blodtest testa känslighet för allergener, det så kallade RAST-testet (Radio Allergo Sorbent Test). Till honom skrev hon i hopp om att kunna åka över och

jämföra blodtester med hudtester. Svaret blev att hon var välkommen. En av professor **Gunnar Dahlströms** underläkare skulle först ta hudtester och blodprover och frysa ner dem. Sedan skulle Brita Stenius-Aarniala analysera dem i Uppsala.

– Jag fick bo högst uppe på vinden på Akademiska sjukhuset. På labbet lärde jag mig snabbt hur proverna togs och att arbeta med den statistiska metod som behövdes för analyserna. Jag fick ett flyt som man antagligen bara upplever en gång i livet.

Resultaten blev klara på en vecka och artikeln skrevs på några dagar. När hon visade upp den för Wide sade han att den var bra och frågade: Vart har du tänkt sända den?

– Jag vet inte hur det kom sig, men jag svarade Lancet, och artikeln sändes in



Brita Stenius-Aarniala

och blev antagen med mycket få rättelser. När den sedan publicerades blev jag snabbt känd här hemma, men samtidigt kom känslan, att det här kan jag aldrig leva upp till.

Brita Stenius-Aarniala har livet igenom kämpat med ett självförtroende, som först ledde till svår tentamensskräck, sedan svårigheter att komma igång med vetenskapliga artiklar. Men inför arbetet med Uppsalarönen kände hon varken åga eller ångest, bara lycka.

### Lanserade pricktest

En indirekt följd av hennes allergiforskning blev tidigt, att pricktestmetoden för att bestämma vilka allergener patienter reagerar på, infördes i Finland. Dittills hade en så kallad intrakutan testmetod använts, vilket innebär att man injicerar olika extrakt på patientens rygg. Det gjorde ont och var särskilt otäckt för små barn som ofta skrek av smärta och måste hållas fast under proceduren.

– Pricktestet hade länge varit gängse testmetod i England, så det var den jag använde för mina publikationer. Då jag alltså tidigt beskrivit pricktestet, så ringde någon från Lungkliniken och bad mig komma och undervisa om det. Den vägen spreds metoden i Finland. Jag införde den, inte för att den är pålitligare, utan för att det är så mycket enklare och mindre smärtsamt för patienten. Dessutom ryms hela testet på en arm.

### Ny Londonresa

Hon fortsatte att hålla kontakt med professor Pepys och under första halvan av år 1969 damp det ner ett brev, där han skrev att han hade en idé för ett större screeningprojekt som skulle generera en massa data. Ett stort antal patienter skulle testas för en rad allergener och därför behövde han två extra händer. Arbetet skulle ta 5–6 månader och en liten lön utlovades också. Var hon intresserad?

– Ett sådant erbjudande låter man inte gå sig ur händerna!

Hon var 30 år, hade ännu inte bildat familj och svarade: Absolut! Jag kommer. Sedan packade hon sin gamla Volkswagen full och körde till Raumo, där bilen med lyftkran lyftes ombord på en lastbåt.

Det blev en oförglömlig resa. På systerfartyget som gick några sjömil länge bort på samma rutt blåste en splitterny Saab överbord i hård storm. Den tillhörde Finlands ambassadör i Storbritannien.

I London var hon sedan med om att bygga upp Pepys forskningsprojekt. För hennes del betydde det att hon intervjuade ett otal människor ingående och gjorde testerna. Försökspersonerna valdes ut på professor Pepys poliklinik och Brita Stenius-Aarniala gick upp i arbetet med stor iver.

Men när materialet senare skulle sammanfattas i vetenskapliga artiklar hemma i Finland blev det först tvärstopp. Med professor Pepys stöd kom hon igång till slut. ”Start with what comes to your mind”, sade han, och det rådet hjälpte.

### Karelsk studie

Inriktningen på kvalster gav sedan ännu ett intressant resultat. En rapport i Kanada hade vid den här tiden visat att kvalstren där inte var av samma typ som i Storbritannien.

Brita Stenius-Aarniala ville veta vilken sort vi hade i Finland. Därför skrev hon till **A.M. Cunningham**, den brittiska forskare som hade tagit fram kvalsterextraktet, och undrade om han ville analysera hennes material ifall hon började samla kvalsterprov i Finland. Svaret var jakande.

Det blev upptakten till ett riktigt äventyr. I hyrd bil och med sin syster som sällskap åkte hon till avlägsna karelska bygder, som hon ändå alltid gärna hade velat se, för att samla in prover.

– Vi bodde på campingplatser och kom till de mest gudsförgätta ställen i

gränzonen, dit man bara hade tillträde med pass. Men när jag först tog kontakt med områdets hälsosystem och berättade om planen, bad hon oss följa med henne på hembesöken. Annars tror folk att ni är tokiga, sade hon. Vi dammsög sedan madrasser och satte dammet i små påsar med anteckning om datum och fyndplats.

Resan blev även en ögonöppnare. Här levde människor fortfarande i förhållanden som var svåra att föreställa sig.

När fynden senare analyserades visade det sig att kvalstren inte var av samma slag som i England utan av den sort som hade upptäckts i Kanada.

– Men lika allergiska var människor mot dem också!

### Viktminskning lindrar astma

Långt senare, kort innan Brita Stenius-Aarniala gick i pension, genomförde hon en uppmärksam studie som visade att övervikt har negativ effekt på astma. Resultaten publicerades i *British Medical Journal*. Undersökningen väckte stort internationellt intresse och ett australiskt radiobolag ringde till och med för att få en intervju.

40 försökspersoner, matchade för ålder och kön, indelades i två grupper, som följdes upp i två år. Medan den ena gruppen bantade hölls vikten oförändrad i den andra.

Under undersökningsperioden vägdes försökspersonerna varje månad och en rad parametrar för astma kontrollerades.

– Det visade sig att de astmatiker som magrade mädde bättre. De fick bättre lungfunktion och kunde minska medicineringen.

### Radikalt bättre mediciner

Brita Stenius-Aarniala har livet igenom banat nya vägar och engagerat sig för bättre vård, inte minst genom att medverka till nationella vårdprogram för astma. Där har hennes personliga erfarenheter även varit en fördel, och för sina insatser har hon fått pris, bland annat Medix-priset, som brukar betecknas som ett FM-guld i biomedicin, och pris av Föreningen för Tuberkulosens Bekämpande i Finland stiftelse.

När hon ser tillbaka på allt som hänt sedan hon kom in på området gläder hon sig över att framstegen varit enorma.

– För astmatiker var det en otrolig omställning när det inhalerade kortisonet kom. Före det fanns det inte mycket annat som gav lindring än kortison i tablettform, med alla de biverkningar som otaliga astmatiker fick dras med. Jag minns en patient på Dals sjukhus på 1960-talet när inhalationssteroiderna var nya. Hon hade varit intagen i cirka ett år och hade sådan andnöd att hon knappt orkade gå. När hon fick den nya medicineringen dröjde det kanske en månad för henne att bli så mycket bättre att hon kunde skrivas ut och återgå till arbetslivet.

En schweizisk undersökning visade tidigt att personer med antikroppar mot en viss bakterie i jorden har färre allergier. Efter det har bland andra **Tari Haahntela** hos oss visat att människan redan vid födseln borde utsättas för olika bakterier för att minska risken för allergier.

Brita Stenius-Aarniala påminner om att allergiska reaktioner länge ansågs bero på att den tidens förebyggande råd inte följdes tillräckligt noggrant.

– Föräldrar till barnastmatiker fick höra, att om de bara avlägsnade allergenerna tillräckligt effektivt, så behövdes inga mediciner. I vissa fall fick barnen inte ens luftrörsvidgande astmasprej, trots att det var tvärt emot vad resten av Europa ansåg.

I dag gäller väldigt lite av det som Brita Stenius-Aarniala på sin tid undervisade om i fråga om astmaprevention och allergier, konstaterar hon och orsaken är att dagens mediciner är så effektiva. Man behöver inte undvika allergener på samma sätt och slipper det effektiva städande, som tidigare betonades så starkt.

Men även om bättre läkemedel har gjort livet lättare för astmatiker, så ifrågasätter Brita Stenius-Aarniala trenden att alltför frikostigt ordinera de modernaste kombinationspreparaten.

– Vid astma, som ju av naturen går i vågor, är det dumt att sätta in hela artilleriet dagligen. När astma misstänks är det förstås enklare för en hälsocentralsläkare att skriva ut högeffektiva preparat, men det är inte bara dyrt utan riskerar ge biverkningar, som gör att medicinen lämnas bort.

Långtidsverkande preparat som i bästa fall har effekt i 24 timmar kan bland annat orsaka hjärtklappning, skakningar och sömnlöshet. I stället borde astmatiker lära sig dosera sina mediciner och

leva med sin sjukdom så att de kan växla mellan kort- och långverkande mediciner, anser hon.

## Undervisning bäst

Redan innan Brita Stenius-Aarniala disputerat insåg hon att undervisa och att sköta patienter var det hon helst ville göra, men det är inte möjligt i den akademiska världen. – Skriva och publicera, publish or perish, var vad som gällde, undervisning ansågs inte lika viktigt. Själv ville jag förbereda undervisningen noggrant, gå till avdelningen tidigt på morgonen, välja ut patienter och förbereda mig för allt som skulle diskuteras med kandidaterna under ronderna.

Som professor i lungmedicin hade hon en finskspråkig tjänst, men ansvarade också för den svenskspråkiga undervisningen. Redan medan hon väntade sitt andra barn utsågs hon till biträdande professor, vilket för en gravid kvinna på den tiden var litet av en sensation.

Senare slopades ordet ”biträdande” i tjänstebeteckningen. **Lauri Laitinen** innehade professuren från år 1992 till år 1999, då han utsågs till verksamhetsdirektör vid Helsingfors och Nylands sjukvårdsdistrikt. Åren 1999–2002 skötte hon tjänsten officiellt.

– Jag var länge professor utan att vara professor. Det var stressigt att sköta mängder av uppgifter som var mycket svåra att hantera. Vid den här tiden gjordes stora förändringar, både i administrationen på Mejlans sjukhus och på universitetet. Jag fick lite högre lön som kompensation, men borde ha slagit näven i bordet och sagt att så här vill jag inte ha det.

Att organisera undervisningen så bra som möjligt gjorde hon däremot med nöje och gladdes när kandidaterna visade uppskattning med höga bedömnings-siffror. Men det var tuffa år och hon gick ständigt omkring med en känsla av att inte räkna till. Mycket egen forskning blev det inte heller, däremot otaliga översiktsartiklar om astma och astmabehandling och i synnerhet om astma vid graviditet. På den tiden var det vanligt att gravida astmapatienter fick rådet att avsluta sin astmamedicinering. Tillsammans med kollegan **Kari Teramo** på Kvinnokliniken utvecklade hon ett vårdprogram för gravida astmatiker. Dessutom hade hon länge privatmottagning en gång i veckan.

Det blev många sena kvällar hemma. När hon och maken, arkitekten **Ilpo Aarniala**, under småbarnsåren lagt barnen vid åttatiden satte de sig mitt emot varandra i arbetsrummet och fortsatte att arbeta.

Ofta gjorde maken finurliga illustrationer för hennes undervisning, något som kunde få hela auditoriet att skratta när de sedan projicerades under föreläsningar.

Nu, långt efteråt, pratar Brita Stenius-Aarniala gärna om vilken glädje undervisningen beredde henne. Den lade hon ner väldigt mycket tid på, men så är ett av hennes framträdande karaktärsdrag också att förbereda sig så väl som möjligt för allt hon företar sig.

**Text: Mardy Lindqvist**

**Foto: Cata Portin**

## Vem och vad?

Brita Stenius-Aarniala

Född 8.4.1939 i Helsingfors, student 1957 i Kotka svenska samskola.

Medicine och kirurgi doktor 1973, specialist i lungsjukdomar 1972 och i allergologi 1980.

Biträdande lärare och biträdande överläkare vid HUCS klinik för lungsjukdomar 1972–76.

Biträdande och ordinarie professor i lungsjukdomar vid Helsingfors universitet 1980–2022.

Hedersmedlem i Medicinarklubben Thorax.

Hedersmedlem i Finska Läkaresällskapet.

Hedersmedlem i Finlands lungläkarförening.

Familj: Sonen Jaakko och svärsonen med sin nya familj, som hon är tacksam att tillhöra efter mycket sorg i den närmaste kretsen.

Fåglar är ett stort, livslångt intresse, hon iakttar dem gärna i närmiljön och känner lycka när hon kan identifiera dem.

Har för det mesta något för händerna; sticker, syr, snickrar.

Är aktiv körsångare, går gärna på teater.

Motto: Visa respekt!

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

**1882.**

---

**TJUGUNDEFJERDE BANDET.**

---

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

Finska  
Läkaresällskapet.



**Den 2 december.**

**Innehåll:** ordf.: gåfva till sällskapet. — Runeberg: Plötslig död kort efter subkutan morfininjektion vid kr. myokardit. — v. Willebrand: Om lungotens smittsamhet; Diskussion derom. — Heinrichius: En ovariotomi. — Densamma: Medelåldern för första menstruationens inträdande. — Runeberg: Ett fall af kongenital hernia diaphragmatica.

---

Finska Läkaresällskapet Handlingar publicerar här i faksimil en diskussion "om lungotens smittsamhet", som fördes på Finska Läkaresällskapets möte den 2 december 1882. Samma år hade Robert Koch, som verkade vid Charité i Berlin, publicerat sin upptäckt av tuberkelbacillen. Vid Sällskapets möte den 4 november 1882 hade Otto Engström "förevisat preparat af tuberkulos-baciller, dessa af Koch i Berlin upptäckta små organismer, hvilka af flere forskare anses pathognomoniska för, ja t.o.m. orsaken till tuberkulos."

Det kan inte anses förvånande att det i slutet av 1800-talet rådde delade meningar om tuberkulosens smittsamhet. Sjukdomens prevalens var visserligen mycket hög, men senare har det framgått att man för att få infektionen måste ha haft nära och långvarig kontakt med en person med lungtuberkulos. Bland dem som har fått smittan är det dessutom endast en minoritet som under sin livstid insjuknar i kliniskt manifest tuberkulos.

Hr v. WILLEBRAND refererade diskussionen öfver lungсотens smittosamhet vid den i september månad d. å. i Geneve församlade internationela hygieniska kongressen. Att lungсотen är smittosam hade dervid varit den nästan allmänna åsigten.

Frågan vore af gammal datum, men hade likasom läran om kontagiositeten i allmänhet under senare årtionden genom upptäckten af lefvande kontagier inträdt i ett nytt skede. Ympningsförsök å djur hade visat att tuberkler kunna utveckla sig efter ympning med tuberkelmassa och äfven genom inhalation af tuberkelämne innehållande vätska hade det lyckats att framkalla tuberkulos hos den för ifrågavarande sjukdom eljest så föga emottagliga hunden. Men inoculabilitet och smittosamhet i vanlig betydelse vore dock skilda saker.

Sjelf uttalade ref. som sin på erfarenhet grundade fasta öfvertygelse att lungсотen ej är smittosam. Han hade under sin 44 åriga vidsträckta medicinska praktik ej sett ett enda exempel som ens i minsta mån hade talat därför, och dock hade han, isynnerhet under sin tidigare praxis, haft att göra med phthisici i de eländigaste hybblen, hvarest en bristande snygghetskänsla nätter och dagar låtit golvet vara betäckt med sjöar af var och fattigdomen derjemte utöfvat alla sina i hygieniskt hänseende skadliga inflytel-

ser. Ja! ej ens som en tillfällighet hade det händt honom, att han känt en familj, der man och hustru samtidigt skulle hafva lidit af lungshot.

I refs möderneslägt förefunnos ärftliga anlag för ifrågavarande sjukdom och alla hans helsyskon hade dött deri. Samma var förhållandet i hans frus familj. Deras barn borde väl således hafva prononcerade anlag därför. Hos äldsta sonen utvecklades äfven lungshot småningom, men processen skred säkert framåt under 5 års tid, tills han slutligen afled i följd deraf. Under denna tid vistades han mest och det sista 1½ året oafbrutet i hemmet, hvarest han vårdades af familjen. Och dock hade ej något af syskonen, oaktadt sina nämnda ärftliga anlag, smittats.

Ville man under sådana förhållanden nödvändigt antaga en kontagiositet, måste man åtminstone förutsätta en oerhördt lång inkubationstid.

För frågans stora betydelse i socialt och hygieniskt hänseende och emedan tron på lungshotens smittosamhet bland den stora allmänheten hos oss vore allt annat än ovanlig, ville han hafva denna sin ofvannämnda åsigt uttalad: att lungshoten ej är smittosam.

Hr RUNEBERG framhöll "att det såväl genom äldre som nyare experiment — hvaribland han särskildt ville påpeka den af COHNHEIM och andra genom inympning af tuberkelmaterie i camera anterior på djur framkallade tuberkulosen — vore med säkerhet bevisadt, att tuberkulosen kunde öfverföras från menniskor till djur. Likaledes kunde det icke vara tvifvel underkastadt, att den tuberkulösa materien verkade lokalt inficerande genom direkt transport hos samma person. Det måste därför anses vara fullt bevisadt, att de tuberkulösa produkterna innehålla ett öfverförbart smittämne. Men deraf följer icke med nödvändighet, att smittämnet äfven vid beröringen i det dagliga lifvet öfverföres från person till person. Om detta under vissa förhållanden kan vara fallet, hvilket Hr

RUNEBERG för sin del ville anse ganska sannolikt, så visade dock den dagliga erfarenheten att tuberkulosens smittämne i sådan händelse måste vara af en mycket fix natur, samt att en smitta endast under särskildt gynsamma omständigheter kan komma till stånd. Tuberkulosens smittosambet och deraf beroende försigtighetsåtgärder kan därför alldeles icke betraktas från samma synpunkter, som t. ex. de exantematiska febrarnas, difteritens o. s. v.”

Hr PIPPINGSKÖLD påminde om, att han redan tidigare för sällskapet uttalat sin åsigt i denna fråga, neml. att tuberkulosen är smittosam, samt de skäl, hvarpå han stöder denna åsigt. Han erinrade sig flere fall, der han sett hustrun dö något år efter mannen i lungsot och der han måste anse hennes insjuknande hafva varit beroende på infektion från honom. Deremot hade han aldrig sett en man infekteras af sin ftisiska bustru, hvilket förhållande han ansåg bero på den ojemförligt större omvårdnad hustrun i allmänhet egnar sin sjuka man, i det hon så godt som ständigt är vid hans sida, än tvärtom. — Hr WILLBRAND hade hemtat sina exempel från de förmögna klasserna och från den fattigaste delen af befolkningen. Men hos de förmögna motverka lyckliga förhållanden i öfrigt, och hos de fattiga att de i allmänhet en stor del af dagen vistas utom hemmet i fria luften, infektionen. Medelklassen deremot, hos hvilken dessa omständigheter ej förefinnas, vore den, hvilken vore mest utsatt för en möjlig tuberkelinfektion och i medelklassen var det äfven han hade sett de fall af infektion, som han omnämnde.

Till den stora allmänhetens hos oss tro på lungsotens smittosambet sade han sig möjligen delvis vara saker. Ty han hade, då han vårdat phthisici, alltid tillrådt omgifningen, att ej ligga tillsammans med de sjuka, att undvika deras direkta exhalation, särskildt hoststötar, m. fl. försigtighetsmått, för att undgå möjlig smitta. Dessa åtgärder trodde han äfven vara tillräckliga för undvikande

af infektion, emedan äfven han ansåg kontagiet vara fixt och derigenom smittosamt blott på nära håll. —

---

*Knut Felix von Willebrand* (1814–1893) var professor i praktisk och teoretisk medicin 1856–1874 och generaldirektör vid Medicinalstyrelsen 1863–1890. Tack vare lärdomar som han inhämtade under sina långvariga studieresor till den vetenskapliga medicinens centralhärddar i Europa reformerade han den kliniska undervisningen i Finland och genomförde konsekvent tillämpningen av de fysikaliska undersökningsmetoderna i patientarbetet. Han var ordförande för Finska Läkaresällskapet 1851, 1854 och 1855, och kallades till dess hedersledamot 1883. Han erhöll statsråds titel 1867 och verkligt statsråds titel 1874.

*Johan Wilhelm Runeberg* (1843–1918) var professor i medicinsk klinik 1887–1907. Hans vetenskapliga verksamhet rörde främst njursjukdomar, enkannerligen proteinuri. Han intresserade sig också för differentiering av exsudat och transsudat och för sambandet mellan pernicios anemi och binnikemask. Runeberg verkade som ordförande för Finska Läkaresällskapet 1878 och 1885, och kallades till dess hedersledamot 1902. Han deltog som universitetets representant i ett flertal av Finlands lantdaggar 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.

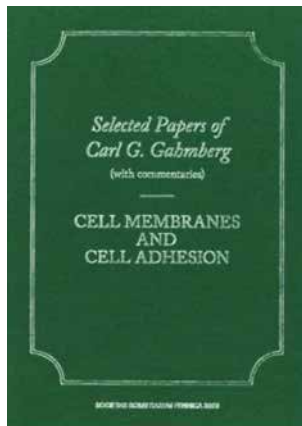
*Josef Adam Joachim Pippingsköld* (1825–1892) var professor i barnförlossningskonst och barnsjukdomarnas klinik 1870–1888. Efter att ha tagit del av Ignaz Semmelweis arbeten om orsakerna till barnsängsfebern genomförde han minutiös renlighet och konsekvent tillämplad antiseptisk profylax vid förlossningarna och lyckades därigenom på ett verksamt sätt bekämpa barnsängsfebern. Pippingsköld företrädde sin ätt vid lantdagarna. I Finska Läkaresällskapet var han ordförande 1870 och 1886. Han erhöll statsråds titel 1888.

---

## Bokrecension

# Från struktur till funktion. Membranforskning under sex årtionden

Cell Membranes and Cell Adhesion. Selected Papers of Carl G. Gahmberg (with commentaries)  
Red. Mats Gyllenberg, Finska Vetenskaps-Societeten 2023



Hedersledamoten i Finska Läkaresällskapet professor i biokemi vid Helsingfors universitet 1981–2010 Carl G. Gahmberg har i bokform sammanställt 55 av sina mest betydelsefulla vetenskapliga artiklar, publicerade 1972–2022. Boken, som utgavs av Finska Vetenskaps-Societeten 2023, är en imponerande volym, som spänner över mer än fem decennier av framgångsrikt vetenskapligt arbete. Samtliga originalartiklar återges i faksimil och författaren har som vägledning för läsaren försett de enskilda avsnitten med kommentarer och förklaringar samt placerat in sina arbeten i ett större naturvetenskapligt sammanhang.

Carl Gahmberg har hela sitt yrkesverksamma liv ägnat sig åt forskning i cellmembraner och celladhesion. Efter avlagd medicine licentiatexamen vid Helsingfors universitet 1968 utförde han sitt avhandlingsarbete i Kai Simons forskningsgrupp vid Serobakteriologiska institutionen och doktorerade 1971 med en avhandling om plasmamembranet och dess molekylära komponenter i fibroblaster, som användes som värdceller för Semliki forest-viruset, forskargruppens modellvirus. Under arbetet med doktorsavhandlingen väcktes hans intresse att vidareutveckla metoder för att identifiera molekyler på cellers yta.

Som postdoktoral forskare sökte sig Carl Gahmberg till Sen-itiroh Hakomoris laboratorium vid University of Washington i Seattle på USA:s västkust. Han fick en flygande start när han snabbt insåg att en metod, som använts för att radioaktivt märka glykoproteiner i serum, kunde lämpa sig för att märka molekyler på intakta cellers yta. Med den metoden var det möjligt att studera plasmamembraner utan att först vara tvungen att isolera dem. Metoden tillämpades först på röda blodkroppar och glykoforin A, ett klassiskt membranprotein. När Gahmberg studerade fibroblaster med samma metod upptäckte han och karakteriserade ett högmolekylärt membranprotein, som senare fick namnet fibronektin och var det första adhesionsprotein som har beskrivits. Samma protein upptäcktes samtidigt av två andra forskningsgrupper, Richard Hynes grupp i England och Erkki Ruoslahtis och Antti Vaheris grupp i Helsingfors.

Efter hemkomsten till Helsingfors 1974 fortsatte Carl Gahmberg sina studier av röda blodkroppars cellmembran och upptäckte ett flertal proteiner som inte hade beskrivits tidigare. Vid samma tid inledde han sitt långvariga och fortfarande nära samarbete med Leif Andersson vid Patologiska institutionen. Leif Anderssons kunskaper i immunologi i kombination med Carl Gahmbergs insikter i biokemi banade vägen för en synnerligen fruktbar kolaboration. Tillsammans upptäckte och karakteriserade de ett flertal för vetenskapen dittills okända glykoproteiner på de vita blodkropparnas yta. En upptäckt som väckte stor uppmärksamhet gällde cellinjen K562. Den hade beskrivits som myeloid men visade sig uttrycka glykoforin A, vilket utom all tvekan bevisade att cellinjen i själva verket var erytroid till sitt ursprung. De upptäckte också att K562-cellerna under vissa förhållanden började syntetisera hemoglobin och vi-

sade att glykoforin A var en användbar markör för erytroleukemi. Biosyntesen av glykoforin A i K562-celler studerades i detalj. Ett annat tyngdpunktsområde för Carl Gahmberg under 1970–1980-talen var de proteiner på röda blodkroppars yta som är blodgruppsaktiva. Efter att ha karakteriserat blodgruppernas A- och B-antigener identifierade och karakteriserade han RhD-antigenet, om vars molekylära natur det dittills hade rätt delade meningar. Det kan nämnas att Peter Agre i USA fortsatte RhD-studierna, men isolerade i misstag ett liknande protein, som han visade vara ett transportprotein för vatten genom cellmembranet. Agre fick senare Nobelpriset för denna upptäckt.

För att närma sig patofysiologiska och kliniska frågeställningar beslöt sig Gahmberg på 1980-talet att från karakterisering av cellmembraners struktur övergå till studiet av deras funktion. Tillsammans med Manuel Patarroyo utvecklade han en metod att aktivera leukocyters adhesion genom att använda forbolestrar i låg koncentration. När de dessutom fann att en antikropp kunde inhibera adhesionen blev det möjligt att bestämma det antigen på cellernas yta som antikroppen reagerade emot. Därmed öppnades ett vidsträckt fält för ingående studier av de vita blodkropparnas egenskaper och funktion. Antigenet, som var involverat i cellernas adhesion, fick namnet leukocyte function associated antigen -1 (LFA-1) och hörde till den stora grupp av proteiner som senare kom att kallas integriner. Integriner är en grupp av cellyteproteiner som förmedlar kontakt mellan celler och mellan celler och deras omgivning, den så kallade extracellulära matrisen. De har betydelse för ett stort antal fysiologiska och patofysiologiska skeenden såsom embryonal utveckling, intracellulär signalering, sårläkning, migration av leukocyter, immunologiska försvarsmekanismer,

---

blodkoagulation och onkogen omvandling. Sedan 1980-talet har Gahmberg och hans forskningsgrupp fokuserat på att i detalj studera integrinerna och deras funktion, och har också varit med om att identifiera en naturlig inhibitor av leukocytadhesion.

För integrinernas funktion är deras ligander viktiga. Gahmberg var 1987 med om att beskriva den första liganden för LFA-1, intercellular adhesion molecule -1 (ICAM-1). Liganderna samverkar med integrinerna i cellernas kommunikation med varandra. Efter ICAM-1 har ytterligare fyra ligander för integrinerna beskrivits och Gahmberg och hans grupp har varit med om att karakterisera tre av dem. Här må nämnas ICAM-5, som har påträffats endast i neuroner i hjärnan, och som med sina immunsuppressiva effekter kan ha betydelse vid inflammatoriska tillstånd i centrala nervsystemet.

Carl Gahmbergs bokverk bär vittne om att författaren under hela sin långa bana som grundforskare har lyckats kombinera vetenskaplig nyfikenhet med systematisk metodutveckling och en förmåga att följa de nya vägar han har varit med om att staka ut. Hans pionjärarbete har resulterat i exceptionellt många originalupptäckter, vilka väsentligt har bidragit till nytänkande inom biokemisk och cellbiologisk forskning. Lika uppenbart som att han tidigt insåg att vetenskaplig verksamhet främjas bäst av ett gott samarbete forskare emellan och att man ska välja sina samarbetspartner med största omsorg är att han har kunnat agera som ett föredöme och en god handledare för yngre kolleger. Hans vetenskapliga artiklar har bestått tidens prövningar och många av också de tidiga arbetena känns fräscha ännu 50 år efter att de publicerades.

Framtiden kommer att utvisa vilken den kliniska betydelsen av Carl Gahmbergs arbeten blir. Men det är uppenbart att kännedom om strukturen och funk-

tionen hos de proteiner som förmedlar kontakten mellan celler och celler och mellan celler och deras omgivning har en grundläggande betydelse för vår förståelse av hälsa och sjukdom. Inte minst inom läkemedelsutvecklingen kan stora framsteg förväntas. Redan nu används integrinhämmare vid akuta koronarsyndrom och trombotiska kardiovaskulära händelser, multipel skleros och inflammatorisk tarmsjukdom. Övriga potentiella användningsområden är andra immunmedierade sjukdomar, fibrossjukdomar och många former av cancer.

Carl Gahmberg och hans forskning har belönats med många utmärkelser och priser, bland dem Anders Jahres pris, Finska Läkaresällskapets 150-års pris, Matti Äyräpää-priset, J.W. Runebergs pris och Föreningen Liv och Hälsas stora pris. Han är hedersmedlem i Finska Läkaresällskapet, Nylands nation, Värmlands nation i Uppsala och Finska Vetenskaps-Societeten, som vars ständiga sekreterare han fungerade under 26 år. Ytterligare är han medlem av European Molecular Biology Organization, Finska Vetenskapsakademien, World Cultural Council, Academia Europaea, Kungliga Vetenskapsakademien och Kungliga Vetenskaps- och Vitterhets-Samhället i Göteborg. År 2014 utsågs han till en av Finlands hundra mest prominenta forskare genom tiderna. Sedan 2020 innehar han kanslersämbetet vid Åbo Akademi.

Carl Gahmbergs samlade arbeten kan rekommenderas för alla dem som vill fördjupa sig i de grundläggande mekanismerna för cellernas kommunikation och signalering och som önskar ta del av en ovanligt gedigen och fullständig forskarinsats av en medlem av Finska Läkaresällskapet. Boken kan inhandlas via Vetenskapsbokhandeln, Snellmansgatan 13, 00170 Helsingfors.

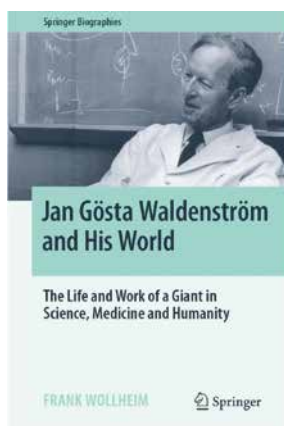
**Tom Pettersson**

---

## Bokrecension

# Jan Waldenström – en central gestalt inom svensk och internationell internmedicin under 1900-talet

Frank Wollheim: Jan Gösta Waldenström and His World. The Life and Work of a Giant in Science, Medicine and Humanity. Springer Biographies 2023. ISSN 2365–0613. ISBN 978-3-031-36738-0.



Den medicinska biografiska litteraturen har berikats med en levnadsteckning över den legendariske svenske läkaren, läraren, forskaren och humanisten Jan Gösta Waldenström (1906–1996), välkänd internationellt framför allt för upptäckten av den sjukdom som är uppkallad efter honom – Waldenströms makroglobulinemi. Författare till boken är Frank Wollheim, professor emeritus i reumatologi i Lund, medarbetare och personlig vän till Waldenström. Ett personporträtt av Frank Wollheim tecknades i Finska Läkaresällskapets Handlingar nr 2/2023.

Jan Waldenström var en monumentalgestalt inom svensk och internationell medicin under 1900-talet. Han föddes till en släkt med starka läkartraditioner; hans far, farfar och farfarsfar var samtliga läkare och också tre av hans söner slog sig in på den medicinska banan. Jan växte upp och tog studenten i Stockholm, studerade medicin i Uppsala, blev medicine licentiat 1933 och specialiserade sig i internmedicin. Hans doktorsavhandling från 1937 bedömdes med högsta möjliga betyg vid Uppsala universitet och samma år beviljades han

titeln docent. En lysande karriär inom akademisk medicin hade fått sin början.

Waldenström utnämndes till professor i teoretisk medicin vid Uppsala universitet 1947, men övergick två år senare till Lunds universitet. Där verkade han som professor i praktisk medicin och överläkare vid Malmö allmänna sjukhus till sin pensionering 1972. Han var högeligen ansedd och uppskattad inom vida internationella medicinska kretsar och tilldelades utmärkelsen hedersdoktor vid nio europeiska universitet. Han var medlem av National Academy of Sciences i Förenta staterna och Académie des sciences i Paris samt hedersmedlem i Royal Society of Medicine i London. Finska Läkaresällskapet kallade honom till utländsk hedersledamot 1975.

År 1944 beskrev Waldenström två patienter med mun- och näsblödningar, lymfadenopati, anemi, hög sänkningsreaktion, trombocytopeni, hypoalbuminemi, lågt serumfibrinogen och infiltration av lymfoida celler i benmärgen. I kontrast till situationen vid multipelt myelom kunde inga skelettförändringar konstateras hos några av patienterna. Med en modifierad Ostwald-viskosimeter uppmättes hög serumviskositet hos båda patienterna. Fortsatta undersökningar med analytisk ultracentrifugering visade en onormalt stor koncentration av ett homogent globulin med en sedimentationskoefficient av 19 S, vilket motsvarades av en molekylvikt om mera än 1 000 000. Sjukdomen fick namnet primär makroglobulinemi, sedermera Waldenströms makroglobulinemi. Ultracentrifugen, som hade upfunnits av nobelpristagaren Theodor "The" Svedberg, och elektroforesapparaten, som hade konstruerats av nobelpristagaren Arne Tiselius, beredde vägen för Waldenströms epokgörande upptäckt.

Upptäckten av makroglobulinemi har måhända kommit att i viss mån överskugga Waldenströms många övriga bedrifter inom klinisk medicin. Som den skarpsynte kliniker han var karakteriserade och beskrev han också ett antal andra sjukdomar. I sitt avhandlingsarbete studerade han in i minsta detalj sjukdomen akut intermitterent porfyri, som hade gått under namnet "Arjeplogssjukan" eller "rödsjukan" och uppträdde släktvis i Norrland. Insamlingen av material till avhandlingen hade bedrivits i samarbete med den ryktbare "lappmarksdoktorn", läkaren och författaren Einar Wallquist. Ungefär samtidigt som Waldenström beskrev makroglobulinemi rapporterade han också om några patienter med petekier på nedre extremiteterna, hög sänkningsreaktion och hyperproteinemi, men utan tecken på malignitet. Tillståndet, sedermera känt som purpura benigna hypergammaglobulinemica Waldenström, kan påträffas vid autoimmuna sjukdomar och hör ofta ihop med reumatoid faktor i hög koncentration.

Som ett av Waldenströms allra mest betydelsefulla bidrag till medicinen har hans iakttagelser om monoklonal versus polyklonal hypergammaglobulinemi betraktats. Distinktionen är av största vikt, eftersom patienter med monoklonal gammapati antingen redan har eller löper en stor risk att utveckla en neoplastisk sjukdom, medan patienter med polyklonal gammapati har icke-maligna, huvudsakligen inflammatoriska eller reaktiva orsaker till sin hypergammaglobulinemi.

Med sin skarpa kliniska blick gjorde Waldenström banbrytande upptäckter inom många av internmedicinens områden. Redan under sin tid i Uppsala beskrev han bilateral parotiskörtelförstoring och bilateral uveit i kombination med neurologiska symtom. Syndromet,



---

som redan 1909 hade beskrivits av den danske ögonläkaren Christian Heerfordt, visades av Waldenström vara en ovanlig manifestation av sarkoidos. Tidigt beskrev Waldenström också ett fall av X-kromosomal hypogammaglobulinemi, känd som Brutons hypogammaglobulinemi. År 1950 rapporterade han en koppling mellan kronisk lever sjukdom och hypergammaglobulinemi hos unga kvinnor. Sjukdomen har haft många namn, bland annat lupoid hepatit, och har sedermera benämnts autoimmun hepatit. Waldenström observerade också att icke-hematologiska symtom på järnbrist, såsom koilonyki och Plummer-Vinsons syndrom, kan förekomma utan samtidig anemi och han var den första som identifierade sjukdomen pulmonell hemosideros. Ytterligare insåg han sambandet mellan hudrodnad (flushattacker), diarré och karcinoidtumörer och klarlade mekanismen bakom högersidiga hjärklaffsvitier vid karcinoidsyndrom.

En finländsk läsare kan glädja sig över att Jan Waldenströms kontakter med Finland och finländska kolleger ägnas stor uppmärksamhet i boken. Hans vänskap med Bertel von Bonsdorff, professor i inre medicin och överläkare vid IV medicinska kliniken i Helsingfors 1947–1971, belyses med hjälp av arkiverad brevväxling mellan de båda herrarna under en lång följd av år. Deras gemensamma intresse för amyloid och amyloidos förde von Bonsdorff på besök hos Waldenström i Uppsala 1936. Tanken var att de med Svedbergs ultracentrifug skulle studera sammansättningen av amyloid. Planen var klar, men på grund av krigens 1939–1944 kunde den inte genomföras. Jan och Bertel upprätthöll ändå kontinuerligt kontakt med varandra och en stark vänskap utvecklades mellan familjerna.

När Helsingfors stod värd för andra internationella amyloidosymposiet 1974 var Waldenström och von Bonsdorff hedersordförande.

Kort efter att Waldenström hade flyttat sin verksamhet till Malmö rekryterade han koagulationsforskaren Inga Marie Nilsson till sin klinik. Hon grundade ett världsberömt centrum för blödnings sjukdomar i Malmö och var den första i världen som gav infusioner av faktor VIII till patienter med A-hemofili och von Willebrands sjukdom. Via Inga Marie Nilsson kom Waldenström i kontakt med kökarsbördige Erik Jorpes, den kände heparinforskaren. Jorpes, som var upphovsman till användningen av heparin för kliniskt bruk, stod högt i Waldenströms aktning.

I Malmö byggde Jan Waldenström upp en klinik av högsta internationella kvalitet, till vilken ett stort antal begåvade och namnkunniga kolleger från när och fjärran sökte sig. Frank Wollheim, som själv upplevde klinikens expansion och blomstring under Waldenströms tid och som mött nästan hela det imponerande persongalleri som presenteras i boken, har lyckats väl med konststycket att sammanfatta Waldenströms centrala position och betydelse inom svensk och internationell medicin under en period som kan betecknats som den kliniska medicinens guldålder. En synnerligen viktig faktor i framgångssagan var det högklassiga klinisk-kemiska laboratoriet, som hade byggts upp av Carl-Bertil Laurell i Malmö. Vägen från sjukbädden till laboratoriet – och tillbaka – var kort; det var translationell medicin innan termen var uppfunnen.

Ett betydelsefullt kapitel i boken ägnas Jan Waldenströms vänskap med Dag Hammarskjöld. De hade mötts redan som studenter i Uppsala när Dag in-

bjöds att delta i diskussioner som fördes i Jans ”matlag”. Ynglingarna Jan och Dag fann varandra tack vare gemensamma intressen för litteratur, filosofi, konst, musik, religion och natur, särskilt botanik i äkta linneanska anda. Kontakten utvecklades till en djup själsfrändskap, dokumenterad i en brevväxling som spänner från 1920-talet till 1950-talet. Det förefaller uppenbart att vänskapen med Dag Hammarskjöld hade stor betydelse för Jan Waldenströms humanistiska orientering.

Waldenström kan sägas ha varit en klassisk internist, vars encyklopediska kunskap kom till sin rätt under en tid då internmedicinen ännu inte var uppdelad i subspecialiteter. Hans kliniska skarp sinne och hängivna professionalism kan tjäna som ett gott föredöme för yngre generationer. Frank Wollheims storartade biografi över honom – en kulturgärning – rekommenderas för alla dem som önskar fördjupa sig i den svenska och internationella internmedicinens, särskilt hematologins, utveckling under 1900-talet. Förorden av Waldenströms nära vänner och kolleger Robert Kyle från Mayokliniken i Rochester, Minnesota, och Giampaolo Merlini från Policlinico San Matteo i Pavia utgör värdefulla personliga dokument. Den enda lilla anmärkningen som kan göras mot verket är att förlaget kunde ha varit författaren behjälplig med noggrannare korrekturläsning, men det förtar inte intrycket av en ovanligt helgjuten framställning med ett fascinerande rikt bildmaterial.

#### Tom Pettersson

*Ett kollegialt tack till Martin von Bonsdorff för givande samtal kring Jan Waldenström och hans krets och för berättelser om vänskapsbanden mellan familjerna Waldenström och von Bonsdorff.*

---

# Finska Läkaresällskapets årsberättelse för 2023

Given på Sällskapets årsmöte den 26 januari 2024 av sekreteraren Lena Sjöberg.

Finska Läkaresällskapets 188:e verksamhetsår har avslutats.

I slutet av 2023 var antalet medlemmar i Sällskapet sammanlagt 1 247, varav 1 209 ordinarie medlemmar, 15 inhemska hedersmedlemmar, 10 inhemska kallade medlemmar, 1 utländsk hedersmedlem och 12 utländska kallade medlemmar.

Sällskapet hade vid utgången av 2023 följande hedersmedlemmar: Leif Andersson, Björn Eklund, Carl G. Gahmberg, Marianne Gripenberg-Gahmberg, Christer Holmberg, Krister Höckerstedt, Matti Klockars, Olof Lindfors, Jan Lindsten, Risto Pelkonen, Kari Raivio, Henrik Riska, Brita Stenius-Aarniala, Ulf-Håkan Stenman, Kaj Tallroth och Matti J. Tikkanen.

Följande 36 medlemmar valdes in 2023: Axel Ackermann, Ralf Bützow, Alexandra Dahlberg, Jannice Forssell, Aron Frantzén, Emilia Franzén, Kaisa Halinen, Elisa Huhtala, Janica Ignatius, Sara Itkonen, Camilla Jäntti, Ilja Kalashnikov, Helena Karlberg, kallad utländsk medlem, Walter Kronqvist, Päivi Lakkisto, Roosa Lankinen, Jenny Lindholm, Emma Luther-Tontasse, Elin Martin, Outi Mäkitie, Maria Määtänen, Andreas Oker-Blom, Amanda Rösgren, Samuli Saarni, Suoma Saarni, Hanna Seppänen, Julia Silvennoinen, Lydia Soininen, Otto Stenman, Kaarina Tervo, Jessica Tikkala, Julia Westermarck, Isabella Vilos, Norma Välimaa, Kaj Ziliacus och Emerik Österlund.

Följande medlemmar avled under året: inhemska hedersmedlemmen Peter Wahlberg, Bernhard Bardy, Carl Blomqvist, Lars Förström, inhemska kallade medlemmen Christina Gräsbeck, utländska hedersmedlemmen Harald zur Hausen, Lars Holsti, Gunnar Johansson, Robert Lindroos, Michael Nissén, Kurt

Rhen, inhemska kallade medlemmarna Nils-Erik Saris och Magnus Savander samt Gustav Wägar.

Styrelsen hade följande sammansättning: ordförande Pertti Panula, vice ordförande Nina Lindfors, sekreterare Lena Sjöberg, skattmästare Tom Böhling samt övriga medlemmar Robert Björkenheim, Richard Lundell, Michelle Renlund-Vikström, Lena Sjöberg och Malin Sund.

Styrelsen sammanträdde elva gånger och i samband med ett av styrelsemötena hölls ett strategimöte. Thorax ordförande Sara Itkonen representerade Thorax på styrelsemötena. Michelle Renlund-Vikström skötte klubbmästaruppdraget.

Sällskapets kansli förestods av kanslisekreterare Pamela Edgren.

Revisorer för 2023 års verksamhet var Rabbe Nevalainen, CGR, och Paul Grönroos.

Pris- och stipendienämnden arbetade under ordförandeskap av Patrik Finne. Medlemmar var Ove Eriksson-Rosenberg, Eija Kalso, Ilmo Leivo, Johan Lundin och Lena Thorn.

Redaktionen för Finska Läkaresällskapets Handlingar bestod av huvudredaktör Tom Pettersson samt redaktörerna Minna Kylmälä, Nina Linder, Peter Nyberg, Patrik Schroeder, Lena Sjöberg och Victoria Webster.

Finska Läkaresällskapets Handlingar utkom med två nummer. Det ena var ett temanummer kring den medicinska genetikens nuläge och vägval och det andra hade medicinsk och kirurgisk gastroenterologi som tema.

Marianne Gripenberg-Gahmberg var Sällskapets bibliotekarie tillsammans med bibliotekskommittémedlemmen Gerd Haglund.

Under året författades fyra medlemsblad. En växande andel av medlemsbladen sändes ut enbart elektroniskt.

Många medlemmar representerade Sällskapet i olika sammanslutningar: I Delegationen för de vetenskapliga

samfunden representerades Sällskapet av Per-Henrik Groop. Lena Sjöberg representerade Sällskapet i Läkardagarnas programutskott. Susanne Ekblom-Kullberg var Sällskapets kontaktperson i redaktionen för Duodecims "God medicinsk praxis". Under året finansierades översättningen av tolv patientversioner.

På Sällskapets årsmöte den 27 januari 2023 erhöll professor Mikael Knip J.W. Runebergs pris. Hans föredrag behandlade temat "Är typ 1-diabetes en eller flera sjukdomar?".

Utöver J.W. Runebergs pris delades följande priser och utmärkelser ut på årsmötet: Styrelsens pris för bästa föredrag på svenska av yngre forskare 2022 tilldelades Sara Storvall och styrelsens pris för bästa examensarbete på svenska 2022 tillföll Oskar Lindholm.

Svante Stenmans pris beviljades kliniska läraren Heikki Koistinen för hans insatser för svenskspråkig undervisning i endokrinologi.

Till Sällskapets pris- och stipendienämnd inkom 115 ansökningar om forskningsanslag för 2023. Sammanlagt 2 151 613 euro betalades ut och fördelades på 103 stipendietagare. Einar och Karin Stroems stiftelse delade ut 51 500 euro.

Under året samlades Sällskapet till sju månadsmöten, varav tre under våren och fyra under hösten. I februari och mars ordnades månadsmötesverksamheten som hybridmöten. Från och med hösten 2023 återgick vi till fysiska möten. Vid de interna mötena hörde Sällskapets medlemmar elva vetenskapliga föredrag. Av föredragshållarna var åtta medlemmar av Sällskapet och tre inbjudna föredragshållare. Antalet deltagare var i medeltal 25 personer per möte.

Ledamöterna Daniel Gordin, Mikaela Grotenfelt-Enegren, Frida Gyllenberg, Johan Hedström, Kethe Hermunen och Markus Skrifvars bildade programkommittén 2023; också Sällskapets ordfö-

---

rande, vice ordförande och sekreterare deltog i mötena. Programkommittén sammanträdde två gånger under året. Aravind Krishnan var Medicinarklubben Thorax representant i kommittén.

På Läkardagarna i januari ordnades en svenskspråkig kandidatkurs med temat "Ryggen krånglar – vem kan hjälpa och hur?" med Lena Thorn som ordförande och Lena Sjöberg som koordinator.

På internationella kvinnodagen i mars ordnade Finska Läkaresällskapet ett kulturevenemang på Villa Gyllenberg tillsammans med Duodecim.

Under våren ordnades två klubbkvällar: vi såg föreställningen "Innan avfärd" på Svenska Teatern i mars, och i maj gick vi på fågelutfärd i närmiljön.

Vårens fortbildningskväll med temat "Mångkulturalism på mottagningen" väckte för litet intresse och måste flyttas till följande vår.

Trädgårdsfesten den 10 juni samlade 55 deltagare i olika åldrar. Artisten Arne Alligator underhöll gästerna, som avnjöt lunchbuffé i trädgården.

Sällskapets traditionella kräftska för medlemmar med sällskap arrangerades i Annexet fredagen den 1 september. Cirka 80 personer deltog.

Höstutflykt ordnades till herrgårdar i österled, det vill säga Malmgård och Stor-Sarvlax. Under hösten ordnades också en klubbkväll i form av en guidad rundtur i Alvar Aaltos hem och ateljé.

Under året stöddes Sällskapets verksamhetsfond genom inköp av 57 gratulations- och kondoleansadresser.

Musikgrupperna fiveAlive och Notknackarna övade i Sällskapets lokaler då de flesta deltagarna är medlemmar i Sällskapet. Deltagarna i en valbar kurs kring skönlitteratur vid medicinska fakulteten har samlats i Villans bibliotek tre gånger per termin under ledning av Lena Sjöberg.

**Lena Sjöberg**, sekreterare

# Skattmästarens berättelse för verksamhetsåret 1.1–31.12.2023

Trots Rysslands pågående anfallskrig mot Ukraina och eskalerande oroligheter i Mellanöstern blev året 2023 globalt sett ett bra år för investeringar. Inflationen och räntorna nådde sin kulmen, och räntesänkningar förutspås till 2024. Aktierna steg kraftigt, speciellt på börserna i USA men även generellt i Europa. Däremot visade Helsingforsbörsen negativa siffror. Skillnaden är stor, om man jämför den nordamerikanska marknaden med en avkastning på över 20 % med utvecklingen på Helsingforsbörsen, där avkastningen var negativ, -0,6 %.

Trots den svaga utvecklingen på Helsingforsbörsen har Sällskapets portföljs värde stigit. För ett drygt år sedan, det vill säga i slutet av 2022 var portföljens marknadsvärde cirka 118,5 miljoner euro, medan värdet var omkring 134 miljoner i slutet av 2023, alltså en uppgång på 9,7 %. Det goda resultatet beror på att portföljen diversifierats under de senaste åren, och därmed har Helsingforsbörsens betydelse minskat. Portföljens största enskilda innehav är aktier i Novo Nordisk, vars kursutveckling varit exceptionell, nästan +50 %.

Då man beaktar värdeförändringar, vinstutdelning, räntor och försäljningsvinster kan man konstatera att portföljens avkastning var +11 %. Året innan, 2022, var avkastningen negativ, cirka -11 %. Kassaflödet var gott eftersom bolagens resultat och dividender var på god nivå. Detta möjliggör åter en rekordutdelning 2024, cirka 2,3 miljoner euro (2,1 miljoner euro 2023).

Under 2023 erhöll Sällskapet via ett testamente en donation av lektor, FM Margherita Ahlberg. På hennes önskan inrättades en ny fond, som bär hennes föräldrars namn, Carl Johan L. och Margit Ahlbergs Fond. Fonden förverkligar sitt ändamål genom att understödja medicinsk forskning inom barnsjukdomar, företrädesvis barncancer. Startkapitalet till fonden var cirka 375 000 euro.

## Fonderna

Förvaltningen av de fria fonderna skötes av Nordea Private Bank, med EM Manu Rimpelä som vår bankkontakt. Sedan 2022 har de internationella (dvs.

icke-nordiska) investeringarna skötts som diskretionär portfölj av Nordea. Den nordiska portföljen (som utgör cirka 76 % av investeringarna) förvaltas som tidigare under överinseende av Ekonomiska rådet (ER). Rådet bestod av de externa medlemmarna PM Kim Lindström, EM Peter Immonen och EM Dag Wallgren. Sällskapets representanter i ER var Pertti Panula, Björn Eklund och Tom Böhling (ordf.). ER sammanträdde fyra gånger för placeringsmöten.

Placeringarna har ytterligare diversifierats enligt sällskapets placeringspolicy. De så kallade alternativa investeringarna utgjorde 2023 cirka 7,5 % av portföljen (3,3 % 2022). Dessa består av investeringar i private equity- och private debt-fonder, det vill säga investeringar i icke-noterade bolag och företagslån. De alternativa investeringarna görs enbart via etablerade fonder, inga direkta investeringar har gjorts i enskilda bolag.

Sällskapets investeringar analyseras kontinuerligt ur hållbarhetssynvinkel. Portföljens ESG-rating fick återigen ett gott betyg och klassades som AA, det samma som jämförelseindex. Portföljens koldioxidavtryck fick ett värde på 65, vilket är 47 % lägre än jämförelseindex.

Janssons fond förvaltas på Aktia. Styrelsen i denna fond bestod av Kaj Tallroth (ordf.) samt Pertti Panula och Tom Böhling. Banken representerades av Tina Ropponen. Portföljens värde var cirka 2 miljoner euro i slutet av året.

Utöver fonderna administrerar Sällskapet två självständiga stiftelser; Karin och Einar Stroems stiftelse samt Kurt och Doris Palanders stiftelse. Styrelserna i dessa utses av sällskapet och bestod under 2023 av Tom Böhling (ordf.) samt Malin Sund och Tom Wiklund. Värdet på Stroems stiftelses portfölj var vid utgången av 2023 cirka 4,8 miljoner och värdet på Palanders stiftelse 300 000 euro. Den planerade fusionen av de två stiftelserna sker först 2024.

## Fastighetsbolaget Johannesbergsvägen 8

Styrelsen för Fastighetsbolaget Johannesbergsvägen 8 bestod av ordförande Björn Eklund samt medlemmen Tom

Böhling och Thorax disponent. Under verksamhetsperioden sammanträdde styrelsen tre gånger. Fred Packalén från Freddis Ab var disponent och Seppo Pakkala fastighetsskötare. Vederlaget för Villan och gårdskarbostaden var 18 €/m<sup>2</sup> och för Annexet 6,50 €/m<sup>2</sup>. Utöver normalt underhåll renoverades badrummet i en av forskarbostäderna, och nu har badrummen i tre lägenheter genomgått renovering inom loppet av några år. I Annexet förnyades AV-tekniken.

Av både ekologiska och ekonomiska orsaker beställdes en extern utredning 2022 gällande uppvärmningen av Villan. Styrelsen beslöt samma år att installera jordvärme. På basis av ett anbudsförfarande valdes Tom Allen Senera Oy till entreprenör i början av 2023. Planeringen av projektet påbörjades under våren, men då behandlingen av bygglov utdrog ut på tiden till november i bygginspektionen, fördröjdes även projektet. I slutet av året borrades de fyra borrhunnarna, och installeringsarbetet fortsätter så att projektet borde vara färdigt under vårvintern 2024. Den totala budgeten för projektet är cirka 250 000 euro.

## Sällskapets ordinarie verksamhet

Sällskapets ekonomi är i god balans. Verksamheten bekostas delvis med medlemsavgifter, vilka var 65 euro för medlemmar bosatta i Nyland och 50 euro för övriga, delvis med en frivillig avgift om 20 euro för pensionärer. Uthyrningen av Villan och Annexet var på rekordnivå. Dessutom bidrog fonderna till verksamhetskostnaderna. Sällskapets ekonomi stärktes ytterligare av ett bidrag på 20 000 euro av Minervastiftelsen. Bidraget baserar sig på professor Ruth Wegelius testamentdonation till Minervastiftelsen, där det stipuleras att Stiftelsen ”genom medlen skall understöda utländska forskares boende i Helsingfors”.

Bokslutet och balansräkningen presenterades i normal ordning på Sällskapets marsmöte.

Helsingfors den 26 januari 2024

**Tom Böhling**  
Skattmästare

---

# Bibliotekskommitténs berättelse för 2023

Under året fortsatte bibliotekskommittén med uppgiften att göra ett digitalt kartotek över all litteratur som finns i biblioteket. Arbetet inbegrep också diverse "städjobb" och uppgifter av varierande slag, vilket gjorde att arbetet framskred i maklig takt. Avsikten är att litteraturförteckningen ska finnas tillgänglig på Sällskapets webbplats så snart den är helt och hållet färdig. I detta sammanhang kan det vara värt att konstatera att tanken på att överföra det antika bibliotekets registerkort till en databas tillsammans med campusbiblioteket Terkko var aktuell redan 2007, men av någon anledning förverkligades detta aldrig.

Till kategorin diverse uppgifter som bibliotekskommittén sysslade med under året hörde att gå igenom en samling medicinska instrument från Margherita Ahlbergs dödsbo, av vilka en del fick

plats på en hylla i biblioteket bland andra gamla instrument.

Det konkreta arbetet med att digitalisera Finska Läkaresällskapets Handlingar inleddes under senhösten som ett pilotprojekt. En studerande engagerades för att utföra det praktiska arbetet med att skanna Handlingarna från de första tre decennierna. Nu återstår den stora utmaningen, det vill säga att möjliggöra en sökning i materialet genom att skapa ett index över innehållet.

Under hösten hade bibliotekskommittén nöjet att presentera Sällskapets bibliotek för HUS museikommitté.

Bibliotekskommittén sammanträdde 14 gånger under året.

Finska Läkaresällskapets Handlingar skickades 2023 till 15 olika bibliotek och institutioner i utlandet. I utbyte fick vi tidskrifter, som i huvudsak förvaras i Campusbiblioteket i Mejlans.

Helsingfors den 24 januari 2024

**Marianne Gripenberg-Gahmberg**  
Bibliotekarie

**Gerd Haglund**  
Medlem

# FINSKA LÄKARESÄLLSKAPETS FORSKNINGSANSLAG 2024

## Forskare som ej doktorerat 18

137 600

### ML Hanna Belfrage 7 500

Nekroptosens roll vid pankreassjukdomar

### ML Henrik Bygglin 6 000

Retinal ljuskänslighet i makula under behandling med antiangiogena farmaka vid exsudativ (fuktig) åldersdegeneration (age-related macular degeneration; AMD)

### Läkarexamen Tor-björn Claesson 6 000

Karakterisering av hjärnan med MRI vid typ 1-diabetes

### ML Jani Huuhtanen 6 000

Aktivering av ett försvarssystem som identifierar cancer med enskild cellnognannhet

### MK Janica Sofia Ignatius 5 100

Norska patienter och invandrapatienter med besvär i nacke och rygg inom specialiserad öppenvård: en nationell registerstudie

### ML Emmi Jalonen 6 000

Autoantikropparnas roll vid uppkomsten av typ 1-diabetes

### ML Maria Jauhiainen 15 750

Den virala etiologin vid neoplasier i hud och hals

### ML Mirjam Jern-Matintupa 20 250

Den övergripande inverkan av digitala tjänster inom företagshälsovården

### ML Matilda Juusola 6 000

Inflammationens betydelse vid invasion och spridning av bukspottkörtelcancer

### ML Helena Lapatto 6 000

NAD+- och sirtuinmetabolism vid obesitas: karakterisering av NAD+- och sirtuinmetabolism i fettvävnad och i skelettmuskel hos BMI-diskordanta monozygotiska tvillingar

### ML Eero Mellanen 9 000

Användning av primärvårdstjänster, kontinuitet i vården och dödlighet hos patienter med typ 2-diabetes.

### MD Päivi Pietilä-Effati 4 000

Uppföljningsstudie av Fabrys sjukdom i Österbotten

### ML Joel Ristikankare 9 000

Transkriptomiska förändringar i hjärttransplantat avslöjar patofysiologin bakom transplantationsrelaterade komplikationer

### ML Mirjam Linnea Saarinen 6 000

Kirurgisk maskulinisering av bröstkorget – vårdkvalitet, patienternas livskvalitet och tillfredsställelse med estetiska resultatet

### ML Jannica Selenius 4 000

Det centrala nätverket av insulinreceptorgener – samband med glukoskontroll, kardiometabola markörer, depression och skörhet

### MK Sabina Selenius 9 000

Genetisk bakgrund och postoperativa följder hos patienter med hypoplastiskt vänsterkammarsyndrom i Finland

### ML Mathias Thylin 6 000

MRI MRCP vid PSC: betydelse för sjukdomsförloppet

### ML Anni Ylinen 6 000

Multimorbidity vid typ 1-diabetes

.....

## Doktorandstipendium 16

208 800

### Doc. Camilla Böckelman 7 650

Molekylära undergrupper som prognostisk modell för ventrikelcancer  
Doktorand Jefim Brodtkin

### Doc. Camilla Böckelman 9 000

Kort- och långtidsresultat för kolorektalcancerpatienter i Finland 1991–2015 – en nationell registerstudie  
Doktorand Tanja Hukkinen

### Doc. Camilla Böckelman 7 650

Riskbedömningsalgoritm för kolorektalcancerpatienter baserad på molekylära markörer  
Doktorand Rosa-Maria Penttinen

### Prof. Vineta Fellman 27 000

Har funktionsbrister i hexosaminbiosyntesen och O-GlcNAcylering av proteiner betydelse för sjukdomsbilden vid komplex III-dysfunktion?  
Doktorand Divya Upadhyay

### MD Lena Hafrén 20 250

Kronisk mellanöreinflammation i samband med NERD: immunologi och resultatet av behandling med biologisk medicinering  
Doktorand Anna Suikkila

### Prof. Klaus Hedman 27 000

Nya innovativa metoder för serodiagnos av virusinfektioner och immunitet  
Doktorand Visa Nurmi

### MD Camilla Isaksson 5 100

Behandling av stressinkontinens; val av patient, effektivitet och tillfredsställelse  
Doktorand Lotta Särkilahti

---

**Doc. Susanna Kauhanen 9 000**

Användning av BREAST-Q för bedömning av hälsorelaterad livskvalitet efter bröstrekonstruktion  
Doktorand Charlotta Kuhlefeldt

**Doc. Susanna Kauhanen 9 000**

Tranexamsyra - lokal applicering för att hindra postoperativ blödning vid bröstkirurgi  
Doktorand Krisztina Sipos

**Doc. Susanna Kauhanen 6 000**

Operativ behandling av tubulär bröstdeformitet  
Doktorand Elena Surcel

**Prof. Johan Lundin 27 000**

Diagnostik av jordöverförda masksjukdomar med hjälp av mobil digital mikroskopi och artificiell intelligens  
Doktorand Joar von Bahr

**MD Pirkka Pekkarinen 13 500**

Inflammatorisk respons efter hjärtstillstånd  
Doktorand Asser Seppä

**Doc. Jani Pirinen 6 000**

Studier om fysiologiska mätningar och utlösande faktorer bakom kryptogen hjärninfarkt hos unga vuxna  
Doktorand Lauri Tulkki

**Doc. Taisto Sarkola 13 500**

Livsstilsintervention för familjer med preeklampsi – barnens kardiovaskulära hälsa  
Doktorand Michelle Renlund

**Prof. Markus Skrifvars 13 500**

Effekten av temperatur- och vätskebalans på neurologisk prognos och överlevnad hos hjärtstoppsspatienter under akut- och intensivvård  
Doktorand Aki Holm

**Prof. Malin Sund 7 650**

MMP-8 och typ VI kollagen som biomarkörer vid bukspottkörtelcancer  
Doktorand Ella Kesti

.....

**Yngre forskare (som doktorerat för högst 5 år sedan) 13**

181 613

**MD Heidi Avellan-Hietanen 5 500**

Förändringar i sömnapnépatienters demografiska detaljer under två decennier

**MKD Robert Björkenheim 15 000**

Bilddiagnostik vid degenerativa och traumatiska tillstånd i axeln: Finnish Imaging of Degenerative Shoulder Study (FIMAGE) och Finnish Imaging of Shoulder Trauma Study (FIMAGE-T)

**MD Kajsa Björkman 25 000**

Användningen av den nya 18F-FAPI-74 PET-datortomografin vid diagnostik av bukspottkörtelcancer och kolorektalcancer

**Doc. Oscar Brück 20 000**

Den digitala AML-tvillingen (tvåårigt forskningsanslag)

**MKD Markus Haapanen 25 313**

Tidiga livsfaktorer som riskfaktorer för takten och början av ökande multisjuklighet och multisjuklighetsgrupper från medelåldern till ålderdomen

**MD Linda Helenius 10 800**

Perioperativ behandling av barn vid kirurgisk korrektion av skolios och förebyggande av kronisk ryggsmärta efter operation.

**MKD Kethe Hermunen 10 000**

Pilonidalsinus – moderna behandlingsmetoder med fokus på miniinvasiva behandlingsmetoder

**MD Inari Kalalahti 5 000**

Urinvägsinfektioner hos män i HUS-området: incidens, riskfaktorer och behovet av fortsatta undersökningar

**MD Petra Loid 20 000**

Genetiska och kliniska faktorer vid metabola bensjukdomar och svår fetma

**MD Johanna Melin 11 250**

Vilka är långtidskomplikationerna för kvinnor med polycystiskt ovariesyndrom och hur kan vi behandla dem?

**MD Enni Sanmark 15 000**

Påverkar infektionens placering storleken på aerosoler som produceras av patienten, och därmed risken för infektion och behovet av skydd?

**MD Anna Svärd 11 250**

Sjukfrånvaro bland yngre anställda: en uppföljningsstudie med fokus på samverkan mellan övervikt, psykisk ohälsa och arbetsförhållanden

**MD Reetta Tuominen 7 500**

Delning i magmuskler efter graviditet: kirurgisk behandling med och utan bräck

.....

**Projektunderstöd till äldre forskare 31**

845 450

**Prof. Leif Andersson 20 000**

Astroprincin; En nod för proteiner som reglerar cytoskelettets dynamik vid EMT (epitelial-mesenkymal transition).

**Prof. Sture Andersson 17 950**

Användning av big data för utveckling av prematur- och förlossningsvård

**Doc. Nils Bäck 15 000**

Sekretorisk och endocytotisk membrantrafik i den insulinutsöndrande cellen

**Prof. Tom Böhling 35 000**

Målinriktade cancerläkemedel samt nya biomarkörer vid sällsynta cancerformer

**Doc. Ove Eriksson 20 000**

Studier av den mitokondriella tumörsuppressorn LACTB i en knockout-musmodell och i humana tumörer

**Doc. Erik Sebastian Forsblom  
9 300**

Staphylococcus aureus-bakteremi. Moderna biomarkörer för sjukdomsprogression och prognos: betydelsen av MMP-8, PF12, TAT-komplex, FVIII, AT III, APTT och D-dimer

**Prof. Carl G. Gahmberg 20 000**

Tumörväxt i hypoxi beror på ett komplex av alfaDbeta1-integrin och hemoglobin-delta

**Doc. Nina Maria Gardberg 25 000**

Polyamin- och PARP-hämmare som kombinerad behandlingsstrategi vid sarkom (tvåårigt forskningsanslag)

**Doc. Ilkka Helanterä 20 000**

Fördröjd transplantatfunktion efter njurtransplantation – incidens, riskfaktorer och patogena mekanismer

**Prof. Eero Kajantie 35 000**

Prematurlt födda barn och vuxna i hög- och låginkomstländer

**Prof. Eija Kalso 50 000**

Störd cirkadiansk reglering vid neuropatisk smärta

**MD Susann Karlberg 10 000**

Mulibrey nanism – fenotyp och patofysiologi

**Prof. Juha Kere 55 000**

Livets början: de första tre dygnet

**Doc. Heikki Koistinen 30 000**

Nya faktorer och mekanismer som påverkar insulinkänslighet och typ 2-diabetesrisk i muskeln

**Doc. Pauliina Kronqvist 20 000**

Prognostiska faktorer vid aggressiv bröstcancer

**Prof. Jyrki Kukkonen 15 000**

Orexindiagnostik

**Prof. Marjatta Leirisalo-Repo  
10 000**

Inflammatoriska ledsjukdomar: Patogenetiska mekanismer, kardiovaskulära komplikationer, behandling, prognos och prognostiska faktorer

**Prof. Ilmo Leivo 35 000**

Ny era för diagnostiska och prognostiska biomarkörer vid huvud- och halscancer (tvåårigt forskningsanslag)

**Doc. Nina Linder 35 000**

Artificiell intelligens för vävnadsbaserad utfallsprognos vid cancer (tvåårigt forskningsanslag)

**Prof. Jukka Meurman 30 000**

Fortsatta studier om orala infektioner och systemsjukdomar

**Prof. Antti Mäkitie 20 000**

Registerbaserad utvärdering av diagnostiska och prognostiska markörer vid cancer och andra sällsynta tumörer i huvud- och halsregionen

**Doc. Niklas Pakkasjärvi 10 000**

Reglering av njurstamceller under utvecklingen och i sjukdomsprocesser

**Prof. Tiina Paunio 43 100**

Sömndatabank: klinisk insamling av sömndata för forskning och utveckling av klinisk praxis (tvåårigt forskningsanslag)

**MD Maria Perdomo 5 100**

Klinisk betydelse av det mänskliga viromet hos transplantationsmottagare

**MKD Tuukka Puolakka 10 000**

Behandling av hjärtstillstånd i den prehospitala akutsjukvården – incidens, resultat och effekten av nya vårdmetoder

**Doc. Hanna Seppänen 30 000**

En ny humanbaserad biogel av tumörvävnad som fysiologisk in vitro-modell för bukspottkörtelcancer (tvåårigt forskningsanslag)

**Prof. Markus Skrifvars 55 000**

STEP CARE – Optimering av temperatur, sedation och blodtryck efter hjärtstillstånd

**MKD Leif Andre Sourander 35 000**

DIGIPARENT – Implementering, personalisering och genetik i digitalt stödd föräldrahandledningsintervention för att förbättra mentalvårdstjänster för barn (tvåårigt forskningsanslag)

**Bitr. prof. Lena Thorn 30 000**

Åldrandets inverkan på personer med typ 1-diabetes (tvåårigt forskningsanslag)

**Prof. Bjarne Udd 45 000**

Multisystemproteinopati (MSP) – molekylärbiologisk relevans för vakuolära myopatier

**Prof. Pia Johanna Österlund  
55 000**

RAXO: en nationell populationsbaserad studie av metastatisk kolorektalcancer – hur förutspå nyttan av kirurgi och läkemedelsbehandling

**Postdoktoral forskning  
utomlands 2**

80 000

**MD Frida Gyllenberg 45 000**

Funktionell konnektivitet i viloläge hos kvinnor med premenstruellt dysforiskt syndrom

**MD Roosa Lankinen 35 000**

Tidpunkt för remittering till nefrolog för att minska dödlighet och njursvikt hos patienter med avancerad kronisk njursjukdom (tvåårigt forskningsanslag)



---

**Einar och Karin Stroems stiftelse 4**

78 000

**Doc. Päivi Lakkisto 35 000**

Reglering av hjärtmetabolismen vid ischemisk hjärtsvikt

**MD Pirkka Pekkarinen 30 000**

Inflammation efter hjärtstillestånd i intensivvård

**ML Julia Silvennoinen 6 000**

Energitillgänglighet och ätbeteende hos idrottare samt dess påverkan på kardiovaskulära hälsan

**Prof. Heikki Vapaatalo 7 000**

Det lokala renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) i tarmen; Fokus på aldosteronsyntes i kolon, dess reglering och fysiologiska betydelse vid elektrolyt- och vätskebalans samt blodtrycket.

.....

**Kurt och Doris Palanders stiftelse 1**

6 000

**ML Aina Enckell 6 000**

Från personlig läkarmodell till listmodell: Förbättras kontinuitet och tillgänglighet i vården?

.....

## Västnyländska läkarföreningen Venylen in memoriam

Västra Nylands Läkarförening, populärt kallad Venylen, upplöstes den 10 november 2022 genom enhälligt beslut.

Föreningen bildades lördagen den 9 december 1933 av 16 västnyländska läkare. Dåförtiden räknades Kyrkslätt, Grankulla och Esbo till Västra Nyland, men på grund av byråkratiska komplikationer dröjde det ända till den 18 juni 1935 tills föreningen kunde tillfoga ”rf” efter sitt namn. Den 18 juni 1935 brukar därför anges som föreningens födelsedatum.

Bland dem som var närvarande när Venylen bildades märks Teddy Biaudet, kommunalläkare i Kyrkslätt, Erik Schauman, överläkare vid Mjölbollstad sanatorium, Einar Runeberg, stadsläkare i Ekenäs, och Allan Phayllos Heikel, läkare vid Esbo kommunala sjukhus. Bland färgstarka medlemmar kan här nämnas Harald Blomquist, kommunalläkare och militäröverläkare vid Nylands brigad.

Västra Nylands Läkarförenings verksamhetsområde var vidsträckt, inte enbart i geografisk mening. Läkarkårens fortbildning var ännu i sin linda

och de praktiskt verksamma läkarnas kunskapsbehov var en angelägenhet för de lokala läkarföreningarna. Likaså hörde centrala löneförhandlingar framtiden till. Det stod kommunerna fritt att bestämma lönenivån för de kommunalt anställda läkarna.

I Västra Nyland fanns på den tiden två stora sjukhus, dels Mjölbollstad sanatorium, senare Mjölbolsta sjukhus, dels Distriktssinnessjukhuset i Ekenäs, sedermera Centralsinnessjukhuset i Ekenäs och slutligen Ekåsens sjukhus. Ett kommunalt sjukhus tillkom i Ekenäs 1944, men det vi idag förstår med Raseborgs sjukhus tillkom först 1952 som en kommunal sammanslutning. Kommunalläkare eller fabriksläkare skötte dessutom om lokala sjukstugor i Fiskars, Ingå och Hangö. Läkartätheten var liten, men ökade gradvis efter kriget.

Ända till slutet av 1980-talet var Västra Nyland ett område med tre aktiva sjukhus och många läkare, men på 1990-talet började den stora nedtrappningen. Föreningens dåvarande ordförande, Pähr-Einar Hellström, sade i sitt välkomsttal på Venylens 50-års-

jubileum 1985: ”Jag vågar påstå att västnylänningarna idag har tillgång till mycket goda, för att inte säga enastående undersöknings- och vårdmöjligheter”. Den stora nedtrappningen började med stängningen av Mjölbolsta sjukhus 1996. Det var bara början för några år senare, i början på 2000-talet, försvann Ekåsens sjukhus. Nedtrappningen av Raseborgs sjukhus började med att förlossningarna drogs in 2010, och nu försvinner de sista resterna så att bara dialys och specialmottagningar blir kvar.

Rekryteringsunderlaget för föreningen krympte dramatiskt genom att allt flera läkare bodde i huvudstadsregionen och pendlade till jobbet. Unga läkare har inte velat ta ansvar för föreningen och viljan att ta ansvar i fritidsföreningar minskar överlag. Intressebevakningen sker nu centralt och Läkarförbundets nästan helt och hållet finskspråkiga lokalavdelning står för aktiviteterna. Venylen var en svenskspråkig kamratförening som erbjöd informell samvaro i glada vänners lag och dessutom ända till slutet ordnade 2–3 möten per år med aktuella medicinska föredrag i Ekenäs, Hangö och Karis.

**Karl v. Smitten**  
f.d. ordförande

**Erik Hagman**  
f.d. ordförande

---

## IN MEMORIAM



**Harald zur Hausen**  
**11.3.1936–29.5.2023**

**Harald zur Hausen** föddes den 11 mars 1936 i Gelsenkirchen, en stad i Ruhrområdet i den nuvarande tyska delstaten Nordrhein-Westfalen, och dog den 29 maj 2023. Han studerade medicin i Bonn och Hamburg och avlade medicine doktorexamen vid Düsseldorfs universitet 1960. Efter postdoktoral forskning i Düsseldorf flyttade han 1965 till USA för att arbeta på Children's Hospital i Philadelphia, där han fortsatte sin forskning i Werner och Gertrude Henles viruslaboratorium. Han återvände 1969 till Tyskland som forskningsprofessor vid Würzburgs universitet och flyttade senare till Freiburgs universitet. Där isolerade han tillsammans med Lutz Gissmann humant papillomvirus (HPV) 6 ur genitila vårtor. År 1983 identifierade han HPV 16 i cervixcancer, och ett år senare HPV 18. Dessa fynd mottogs först med viss skepsis av andra forskare, av vilka flertalet ansåg Herpes simplex vara orsaken. Han visade dock att dessa HPV-former är den huvudsakliga orsaken till cervixcancer, och detta möjlig-

gjorde utvecklingen av ett epokgörande vaccin mot cervixcancer. Vaccinet kom i allmänt bruk 2006.

Från 1983 till 2003 var Harald zur Hausen chef för Deutsches Krebsforschungszentrum i Heidelberg och professor i medicin vid Heidelbergs universitet, där han fortsatte sitt forskningsarbete ända till sin död.

Harald zur Hausen har erhållit många prestigefyllda pris för sin forskning kring HPV och cervixcancer. Det mest prestigefyllda priset är givetvis Nobelpriset i fysiologi eller medicin, som zur Hausen erhöll 2008 tillsammans med två franska forskare, som blev belönade för upptäckter kring HI-viruset.

Professor zur Hausen var hedersdoktor vid Helsingfors universitet och höll under årens lopp flera anföranden i Finland. Till utländsk hedersmedlem i Sällskapet blev zur Hausen kallad 2010, då han även höll ett föredrag i samband med Sällskapets 175-årsjubileum.

**Tom Böhling**

## IN MEMORIAM



**Carl Blomqvist**  
12.2.1951–27.11.2023

Professor Carl Blomqvist föddes i Solna, Sverige, men familjen flyttade till Malax då Calle var tre år gammal. Han tog studenten vid Vasa svenska lyceum 1970, studerade medicin och specialiserade sig till onkolog vid Helsingfors universitet. Calle gifte sig 1981 med professor Liisa Hakamies, disputerade 1988 och verkade som docent vid Helsingfors universitet och adjungerad professor i Uppsala 1999–2014, där han också arbetade som överläkare 1999–2010. Han jobbade dessutom som deltidanställd överläkare i Örebro 2015–2020. Parallellt var han avdelningsöverläkare 2003–2017 och tf professor 2010–2011 vid HUS Cancercentrum, där han fortsatte att arbeta fram tills han fyllde 72 år i februari 2023. Under sin 44-åriga karriär hann Calle se hur enormt cancerbehandlingen utvecklades. Eftersom han undervisade flera generationer av läkare i klinisk problemlösning, är han en förebild och rollmodell för de onkologer och forskare som nu arbetar på HUS Cancercentrum. Han var högt uppskattad bland både patienter och kolleger.

Calle verkade aktivt både nationellt och internationellt med över 450 vetenskapliga artiklar och 19 handledda doktorsavhandlingar. Han var en finsk ambassadör i nordiska onkologkretsar och bidrog mycket till det nordiska samarbetet inom bröstcancer- och sarkomforskning. Han fokuserade sin forskning på utveckling av diagnostik och behandling av bröstcancer, sarkom och testikelcancer. Calle deltog också i många kliniska studier och var medlem i tidskriften *Acta Oncologica*s styrelse 2018–2023. Han var även en flitig och

träffsäker sakkunniggranskare för manuskript som skickades till tidskriften.

Trots sitt starka engagemang i arbetslivet hade Calle alltid tid för familjen, som han var mycket stolt och lycklig över. Han talade alltid varmt om sin hustru Liisa, sonen Oliver och dottern Sofia samt de tre små barnbarnen. Calles många hobbyer var en bra motvikt till det kliniska arbetet och forskningen. Han var en "thinker and doer" och tyckte tänka som bäst när han rafistulerade med trädgårdsarbete och nätfiske i paradiset de hade i Lehmijärvi eller var ute och seglade med Liisa som den okuvlige sjöbjörn han var. Avkopplande var också hans och Liisas gemensamma musikstunder då de spelade piano fyrhänt eller Calle ackompanjerade Liisas sång.

Calle förhöll sig lugn och realistisk till sin kommande bortgång och sade sig sörja mest över det att han inte fick vara morfar en längre tid. Han lämnar ett stort tomrum efter sig. Hans kolleger och arbetskamrater minns honom med största respekt och tacksamhet för allt de lärt sig av honom. Som människa var Calle ytterst anspråkslös, positiv och optimistisk. Han bemötte alla med vänlighet och intresse. Som forskare, expert och kliniker upprätthöll han hög etisk standard och var ytterst samvetsgrann och realistisk. Calle sörjs av hustrun Liisa, sonen Oliver med hustru, dottern Sofia och hennes man samt deras tre små döttrar, Calles fyra syskon med familjer, samt flera kära vänner och ett stort antal kolleger.

**Micaela Hernberg**

**Tiina Saarto**

**Riikka Nevala**

Mångåriga kolleger vid HUS Cancercentrum

---

## IN MEMORIAM



**Georg H. Borgström**  
13.5.1943–10.1.2024

Professor h.c., medicine och kirurgie doktor Georg "Joffe" Borgström gick ur tiden den 10 januari 2024 efter en tids sjukdom. Joffe föddes under kriget som sina föräldrars första barn. Såsom tusentals barn i hans ålder var han en tid placerad i Sverige i en bekant familj. Efter kriget fick han liksom sina yngre syskon leva en trygg barndom på Östersundom gård i Sibbo. Gården hade på den tiden många anställda med många barn. Det var nära till lekkamraterna och man pratade både svenska och finska. Efter tredje folkskoleklassen i nuvarande Västersunds skola väntade Lärkan vid Mikaelsgatan i centrum av Helsingfors. Lärkan erbjöd inte mat och eleverna måste äta lunch hemma. Då Joffe kom från "landet" fick han lov att ta med sig smörgåsar hemifrån. Skolan hade några mycket bra och inspirerande lärare. En av dem var biologiläraren Holger "Klotte" Ahlqvist. Denne samlade kring sig några hängivna elever, däribland Joffe, som under flera år sysslade med ringmärkning av fåglar. Efter studenten 1961 följde fältartilleriet i Dragsvik, AUK i Niinisalo och RUK i Fredrikshamn. Därefter började en period i Joffes liv som kom att prägla honom livet ut. Finland hade stor brist på läkare och hade ingått ett avtal om att fem studenter per år kunde studera medicin i Danmark. Joffe blev en av dem och studerade medicin vid Aarhus Universitet. Han bodde i Danmark i nio år och pratade gärna danska då tillfälle bjöds. Under denna tid gifte han sig, och barnen Charlotta och Joachim föddes där.

Efter återkomsten till Finland arbetade han som assistentläkare vid IV Medicinska kliniken och vid hälsocentralen i Kyrkslätt-Sjundeå. Under slutet av 1970-talet blev han medlem i professor Albert de la Chapelles forskargrupp på Medicinska forskningsinstitutet Minerva och senare på Folkhälsan.

Albert de la Chapelle var landets första professor i medicinsk genetik. Nu hade det blivit möjligt att identifiera människans alla kromosomer och studera avvikelser i dem vid olika sjukdomar. Joffe studerade framför allt kromosomförändringar hos leukemipatienter och han disputerade 1981. Han verkade sedan som biträdande lärare i medicinsk genetik och utnämndes till docent i medicinsk cytogenetik 1990. Joffe var en omtyckt praktiserande läkare på Eira sjukhus under flera decennier. Även hans roll som radiodoktor var allmänt känd. Tack vare sina språkkunskaper anlidade flera ambassader i Helsingfors hans kunnande och han erhöll flera utländska hederstecken. År 2003 fick han hedertiteln professor h.c. Som en kuriositet kan nämnas att även Paavo Lipponen deltog vid professorsmottagningen. Han hade 1952 som 11-åring bott på Östersundom gård för att lära sig svenska och Joffe finska.

Joffe var aktiv i flera organisationer, bland annat medlem i FLS styrelse 1989–1990, Yngre läkares förenings styrelse 1979–1981 och Eira sjukhus styrelse 1977–1981.

I Århus väcktes intresset för viner. Tillsammans med studiekamraten Bobi Thurén, lärka även han, bodde Joffe i andra våningen ovanför en vinaffär. Affärsinnehavaren märkte att de unga männen hade intresse för viner utöver priset och bjöd in dem ofta till sin vinkällare under affären. Här erhöll de blivande medicinerna elementära kunskaper i oenologi. Enligt uppgift ingick 200 vinbuteljer i flyttasset till Finland 1971. Under en lång tid skrev Joffe om utbudet av viner i sin spalt i Hufvudstadsbladet och positiva omdömen ledde ofta till att de vinerna snabbt såldes slut på Alko.

**Carl G. Gahmberg**  
**Marcus H. Borgström**



**Mårten Wikström**  
20.6.1945–7.1.2024

Professor emeritus Mårten Wikström avled den 7 januari 2024 i en ålder av 78 år efter en akut häftig sjukdom. Han föddes i Helsingfors och blev student från Brändö svenska samskola 1963. Efter avlagd militärtjänst inledde Mårten studier i medicin vid Helsingfors universitet hösten 1964 tillsammans med åtta andra pojkar som då bildade den svenskspråkiga studielinjen på höstkursen.

Redan i början av studietiden sökte sig Mårten till professor Nils-Erik Saris laboratorium på institutionen för medicinsk kemi där han började undersöka mitokondriernas funktion vid cellandningen, ett tema som skulle bli kärnområdet för hans kommande forskarbana. Mårten blev medicine licentiat och legitimerad läkare 1971 och disputerade samma år med avhandlingen *”Mitochondrial Energy Transduction and Oxidative Phosphorylation; Conservation and Transfer of Energy Coupled to Oxidoreduction in the Terminal Region of the Respiratory Chain”*. Efter disputationen verkade Mårten åren 1971–1972 som postdoktoral forskare i E.C. Slatters laboratorium vid Institutionen för Biokemi vid Amsterdams universitet. Hemkommen från Amsterdam blev han en inspirerande biträdande lärare i medicinsk kemi och docent vid Helsingfors universitet 1973. Åren 1975–1976 var Mårten gästprofessor i Britton Chances laboratorium vid University of Pennsylvania i USA. Han utnämndes 1983 till professor i medicinsk kemi. År 2001 flyttade Mårten från den medicinska fakulteten till den naturvetenskapliga fakulteten i Vik där han från 2002 till pensioneringen var professor i fysikalisk biokemi. Åren 1996–2006 var han

forskarprofessor vid Finlands Akademi och 2000–2005 ledare för en av Finlands Akademis spetsenheter.

Mårtens forskning fokuserade på det kemiska-fysikaliska förloppet på jonnivå i mitokondrierna vid cellandningen och energisyntesen. Han publicerade nästan 300 arbeten inom området, varav flera innebar paradigskiften och genombrott i den absoluta forskningsfronten. År 1977 rapporterade Mårten i *Nature* att cytokrom c-oxidas fungerar som en protonpump som vid energisyntesen translokerar protoner över den inre mitokondriemembranen. Finndet avvek helt från den kemiosmotiska teorin som lanserats av nobelpristagaren Peter C. Mitchell. Detta utlöste en animerad vetenskaplig polemik som väckte stor uppmärksamhet bland forskarna på området. P.C. Mitchell publicerade följande år ett arbete där han redan i rubriken frankt deklarerade att cytokrom c-oxidas inte fungerar som en protonpump. Debatten avslutades först 1985 då Mårten entydigt kunde visa att Mitchells teori baserade sig på artefakt som uppstår då mitokondrier får membranskada vid isoleringen. Trots att nobelpristagaren måste erkänna sin feltolkning förblev han och Mårten vänner. Förutom det vetenskapliga värdet ökade den framgångsrika debatten Mårtens anseende ytterligare i det internationella forskarsamhället.

Många av Mårtens arbeten är publicerade i de mest prestigefyllda journalerna, till exempel nio i *Nature*, 28 i *PNAS* osv. De gav honom en ställning som internationell ledande auktoritet inom mitokondrieforskningen. Han byggde upp omfattande nätverk av forskare

---

från olika delar av världen och gjorde en tungt vägande insats för utvecklingen av den biofysikaliska biokemin i vårt land. Pensioneringen 2013 påverkade inte Mårtens arbetstakt. Han var aktiv inom forskningen ända till slutet.

Mårten kallades till redaktionsråden för olika biokemiska journaler bland vilka kan nämnas The EMBO journal, European Journal of Biochemistry, The Biochemical Journal, Trends in Biochemical Sciences, FEBS Letters, Journal of the Royal Society Interface.

Mårten var medlem av Sigrid Jusélius stiftelses vetenskapliga råd 1998–2013 och dess ordförande 2013–2016. De tunga vetenskapliga insatserna renderade Mårten många pris och utmärkelser, bland andra Anders Jahres pris för yngre forskare 1984 och Anders Jahres stora pris 1996, Matti Äyräpää-priset 1993, Finska Läkaresällskapets jubileumspris 1985, A.I. Virtanen-priset 1989, Professor E.J. Nyströms pris 1995, David Keilins pris och medalj 1997 och Peter Mitchells Medalj 2000. Mårten dekorerades med riddartecken för FVR 1992 och kommendörstecknet för FLO 1999.

Han var ledamot av Finska Vetenskaps-Societeten, Suomalainen Tiedekatemia och Academia Europea. Han blev medlem av EMBO 1985 och kallades till ledamot av Kungliga Svenska Vetenskapsakademien 1992.

Musiken var en av Mårtens passioner. Som skolelev började han ta violinlektioner och spelade sedan altviolin under Tauno Hannikainens ledning i Helsingfors ungdomsorkester tillsammans med blivande musiker som Okko Kamu och Leif Segerstam. I tonåren rekryterades Mårten med sitt osvikliga taktsinne att

spela trummor i ”The Scaffolds”, som var en av landets första rockorkestrar.

Mårten blev tidigt engagerad i Medicinarklubben Thorax spexverksamhet. Han gjorde en mängd bejublade rollprestationer med spexsånger baserade på allt från jazz- och poplåtar till kända operaarior, som han framförde på en professionell nivå med sin höga, klockrena tenor. Mårten hade bjudits in att hålla festtalet på Thorax LXII årsfest 1993. Istället för ett traditionellt orerande framförde han en kavalkad av sina mest guterade spexsånger inför en begestrad årsfestpublik. Medicinarkören Notknackarna grundades 1972 och Mårten uppträdde vid flera konserter som körsolist. Då dixieland-jazzorkestern Dr Jazz alias Jösta bildades 1977 var Mårten självskriven på trummorna. Under årens lopp blev det sedan en mängd spelningar med bandet. Mindre känd är Mårtens poetiska ådra. Han kunde ex tempore snickra ihop finurliga limerickar på tre språk svenska, finska och engelska.

Stugan på Brännholmen i Ingå skärgård var ett kärt tillhåll. Där tillbringade Mårten många somrar med att filosofera över andningskedjans molekylära mysterier mellan fågelskådning och schackspelande med barnbarnen.

Mårten Wikströms bortgång har lämnat ett stort tomrum i vetenskaps-samfundet. Han var en spirituell vän och mångsidigt innovativ forskare som gjorde en exceptionell karriär. Mårten sörjes närmast av hustrun Anne och tre vuxna barn med familjer och en omfattande krets av kolleger och vänner.

**Leif Andersson**

**Peter Roberts**



**Annamari Ranki**  
3.1.1955–14.1.2024

Professorn emerita i dermatologi och venereologi vid Helsingfors universitet Annamari Ranki avled den 14 januari 2024 i en ålder av 69 år. Hon föddes i Helsingfors den 3 januari 1955 som första barnet till diplomingenjör Heikki Ranki och magister Pirkko Ranki. Hon växte upp i Tölö med två yngre systrar, tog studenten vid Helsingin Suomalainen Yhteiskoulu 1972 och inledde samma år sina studier i medicin vid Helsingfors universitet. Medicine licentiatexamen avlade hon 1977. Följande år disputerade hon för doktorsgraden och blev därmed som 23-åring den dittills yngsta medicine och kirurgi doktor i vårt land. Doktorsavhandlingen, som behandlade markörer för T-och B-celler, handledes av professor Pekka Häyry, hennes första make. Samma år som Annamari disputerade utnämndes hon till docent i experimentell dermatologi vid Helsingfors universitet.

Efter att ha erhållit specialisträttigheter i hud- och könssjukdomar 1983 sökte sig Annamari till Kuopio universitet, där hon arbetade som biträdande lärare. Vid samma tid började hon intressera sig för en ny och okänd sjukdom, aids, och blev antagen som gästforskare på den kände aidsforskaren Robert Gallos laboratorium vid The National Cancer Institute, National Institutes of Health, i Bethesda, där hon verkade 1985–1987 samtidigt som hon arbetade vid The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center i New York. Efter återkomsten till Finland verkade hon som yngre forskare vid Finlands Akademi och som biträdande lärare på Helsingfors universitet samt som specialistläkare vid Kliniken för hud- och könssjukdomar vid Helsingfors universitetscentralsjukhus

(Hucs) till 1993. Följande år utnämndes hon till professor i dermatologi och venereologi vid Uleåborgs universitet och 1996 till professor i dermatologi och venereologi vid Tammerfors universitet. Hon återvände till Helsingfors 1997 efter att ha utnämnts till professor i dermatologi och venereologi vid Helsingfors universitet och överläkare på Hud- och allergisjukhuset inom Hucs. Åren 2007–2009 var hon prodekanus inom medicinska fakulteten vid Helsingfors universitet. När medicinska fakulteten 2022 höll sin XV doktorspromotion var Annamari Ranki promotor, ett uppdrag som hon gick in för med stort engagemang.

Annamari var en hängiven forskare, som publicerade närmare 300 vetenskapliga arbeten i internationella tidskrifter. Hennes publikationer rör framför allt basal och klinisk immunologi och spänner över ett ovanligt brett fält av immunmedierade sjukdomar. Ett stort antal arbeten gäller också cancersjukdomar. Att hon ständigt hade fingret på tidens puls var inte att ta miste på. Efter att i USA ha studerat den nya sjukdomen aids fortsatte hon i Finland med sin forskning om immunologin vid hiv-infektion. Tillsammans med sin make professor Kai Krohn utvecklade hon ett nytt DNA-baserat kandidatvaccin mot hiv och gjorde kliniska prövningar med vaccinet. Internationell ryktbarhet vann Annamari Ranki framför allt genom sina ingående studier av den molekylära patogenesen vid T-cellslymfom i huden. Ett annat tyngdpunktsområde var autoimmuna sjukdomar, särskilt det autoimmuna polyendokrina syndromet APS1, tidigare känt under akronymen APECED. Senare fångade hud- och tarmmikrobiomen hennes intresse och blev ett led i hennes studier av APS1. Under de senaste åren var hon engagerad i en studie, där man undersökte möjligheten att använda patientderiverade och genkorrigerade inducerade pluripotenta stamceller (iPSC) för behandling av APS1. I slutet av 1990-talet var hon med om att beskriva en ny ärftlig inflammatorisk sjukdom, tumörnekrosfaktorreceptorassocierat periodiskt syndrom (TRAPS), en upptäckt utifrån vilken ett nytt sjukdomsbegrepp, autoinflammatorisk sjukdom, skapades. Upptäckten av TRAPS har hon beskrivit som en fantastisk belöning för både forskare och patient, när symtom som under decennier gäckat de behandlande läkarna äntligen fick en förklaring och dessutom kunde behandlas framgångsrikt.

På både den nationella och den internationella arenan var Annamari Ranki

en framträdande och ansedd läkare och forskare. Hon verkade vid European Dermatology Forum som generalsekretärare 2007–2008 och som ordförande 2009–2010 samt som styrelsemedlem i ett flertal andra europeiska dermatologiska organisationer. Vidare var var styrelsemedlem i Nordisk Dermatologisk Förening och i International Society for Cutaneous Lymphomas samt ordförande för Finlands Dermatologiförening 2000–2002. Sedan 2010 var hon medlem av Finska Vetenskapsakademien och hon innehade förtroendeuppdrag i Finlands Akademi, Vetenskapsrådet i Sverige och Europeiska kommissionens externa utväreringspanel för smittsamma sjukdomar samt var medlem i redaktionsråden för ett flertal vetenskapliga tidskrifter. Annamari mottog ett stort antal pris och utmärkelser, bland dem Certificate of Appreciation från International League of Dermatological Societies (ILDS) och den kungliga danska förtjänstmedaljen Pro Meritis. I Finland inrättade hon forskningslaboratorier för hudsjukdomar vid Uleåborgs universitet och Tammerfors universitet. För sina många förtjänster förlänades hon riddartecknet av I klass av Finlands Vita Ros' orden av republikens president. I Finska Läkaresällskapet invaldes hon som medlem 1977.

Annamari Ranki var en dedicerad lärare som engagerade sig såväl i den medicinska grundutbildningen som i specialistutbildningen och fortbildningen. Som inspirerande ledare för sina forskningsgrupper var hon en ständig påminnelse om att det går att kombinera internationell toppforskning med ett ansvarsfullt och krävande kliniskt arbete, likaså med en insats som kärleksfull mor till tre barn. I en intervju från i fjol hoppades Annamari att hennes viktigaste insats inom arbetslivet skulle vara att inspirera unga människor att ägna sig åt forskning.

Annamari var en parant och världsvan dam, som snabbt blev medelpunkten i de sällskap hon trädde in i. Mental styrka fick hon av sitt intresse för konst och arkitektur, vilket bland annat kom till uttryck i det storartade husprojekt som hon tillsammans med sin make Kai förverkligade i Pälkäne. Med stor gästvänlighet tog paret emot vänner och bekanta i sitt tredje hem i Nimes i södra Frankrike. För Annamari var familjen en ständig källa till glädje. Ända till sin sista stund visade hon sina barn och barnbarn och deras välbefinnande den största omtanke.

**Tom Pettersson**  
**Valter Häyry**