

Klicka här för information  
om hur interaktiviteten fungerar!

Klicka här för att komma direkt  
till innehållsförteckningen!

# LÄKE MEDELS BOKEN

2014



# Att använda den interaktiva versionen av LB 2014

## Hypertextlänkar

Alla klickbara länkar är markerade med **blå** stil.

## Innehåll och sökord

Längst ner på alla sidor visas med blå stil: **Innehåll** och **Sökord**.

I sökordsregistret finns dessutom, i marginalerna klickbara länkar till varje grupp-rubrik i registret – från **A** till **Ö**.

## Sidhänvisningar till tabeller, figurer och faktarutor

Vanligen hänvisas till en tabell, figur eller faktaruta på följande sätt: Tabell 1, s **273**.

*Obs!* Om en hänvisning till en tabell, figur eller faktaruta saknar sidnummer finns tabellen, figuren eller faktarutan på den aktuella sidan eller på efterföljande höger-sida.

## Numrerade referenser i löpande text

Klicka på en referenssiffra t ex **(2)** i texten för att komma till aktuell referens i referens-listan.

## Länkar till nätet i löpande text och under rubriken Referenser

En länk till nätet är markerad med blå stil, t ex [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

Under rubriken Referenser, i slutet av ett kapitel, finns länkar till publicerade sammanfattningsartiklar etc.

## Gå till föregående eller nästa vy

Alt + vänsterpil = Din sökväg bakåt  
Alt + högerpil = Din sökväg framåt

**Klicka här för att gå till  
innehållsförteckningen!**

# Innehåll

---

## TERAPIDEL

---

Förord 3

### Akutmedicin

Den akut medvetslöse patienten 5  
Chock 16  
Anafylaxi 20  
Akutmedicin på vårdcentral  
och andra vårdenheter 27  
Akuta svåra  
infektioner – initial behandling 47  
Förgiftningar –  
Antidotbehandling 57

---

### Magsäck – Tarm

Sjukdomar i matstrupe,  
magsäck och tolvfingertarm 79  
Leversjukdomar 92  
Gallvägs- och pankreasjukdomar 105  
Inflammatoriska tarmsjukdomar 115  
Tarmkanalens funktionsrubbningar 129  
Infektioner i mag-tarmkanalen 139  
Kolorektala sjukdomar 150

---

### Pediatrisk

Förord 163  
Krav vid utveckling  
av läkemedel till barn 164  
Läkemedelsbehandling till barn 166  
Vanliga problem  
under småbarnsåren 172  
Vaccination av barn och ungdomar 184

---

### Nutrition

Övervikt och fetma 201  
Vitaminer, mineraler  
och spårämnen 220  
Enteral och parenteral nutrition 234  
Läkemedelstillförsel till  
patienter med enteral nutrition 244

---

---

### Blod

Anemier 253  
Venös tromboembolism  
och medel mot trombos 271  
Blödningstillstånd 287

---

### Hjärta – Kärl

Ischemisk hjärtsjukdom 301  
Hjärtsvikt 320  
Hjärtrytmrubbningsar 335  
Blodfettsrubbningsar 353  
Hypertoni 360  
Cerebrovaskulära sjukdomar 374  
Perifera artärsjukdomar 393

---

### Hud

Hudsjukdomar 407  
Bensår, fotsår hos  
diabetiker och trycksår 424

---

### Nefrologi – Urologi

Sten- och  
tumörsjukdomar i urinvägarna 433  
Urininkontinens 440  
Urinvägsinfektioner 454  
Njursjukdomar 463  
Sjukdomar i manliga genitalia 476

---

### Sexuellt överförbara sjukdomar

Sexuellt överförbara sjukdomar 483  
Sjukdomar och läkemedel  
under graviditet och amning 495

---

### Gynekologi

Allmän gynekologi 508  
Antikonception och aborter 529

---

### Oncologi

Farmakologisk  
behandling av maligna tumörer 543  
Hematologiska maligniteter 561  
Sjukdomar i bröstkörteln 572  
Lungcancer 579

---

<b>Endokrinologi</b>	Utvecklings- och neuropsykiatriska störningar <a href="#">1078</a>
Diabetes mellitus <a href="#">587</a>	Demens <a href="#">1087</a>
Osteoporos och frakturprevention <a href="#">614</a>	
Rubbningsar i kalciumomsättningen <a href="#">625</a>	
Tyreoidesjukdomar <a href="#">638</a>	
Kortikosteroider och hypofyshormoner <a href="#">651</a>	
<b>Antibiotika och reseprofylax</b>	
Antibiotika och resistens <a href="#">667</a>	
Råd och profylax vid resa <a href="#">678</a>	
<b>Andningsvägar</b>	
Astma och KOL <a href="#">705</a>	
Luftvägsinfektioner hos barn och vuxna <a href="#">730</a>	
Tuberkulos <a href="#">758</a>	
Öron-, näs- och halssjukdomar <a href="#">765</a>	
Munhålans sjukdomar <a href="#">783</a>	
<b>Ögon</b>	
Ögonsjukdomar <a href="#">801</a>	
<b>Allergiska och immunologiska tillstånd</b>	
Allergiska och immunologiska tillstånd <a href="#">821</a>	
Transplantationsimmunologi och organtransplantationer <a href="#">835</a>	
<b>Rörelseapparaten</b>	
Reumatiska sjukdomar <a href="#">847</a>	
Rygg- och nackbesvär <a href="#">863</a>	
<b>Smärtा</b>	
Smärtा och smärtbehandling <a href="#">889</a>	
Palliativ vård <a href="#">914</a>	
<b>Neurologi</b>	
Allmän neurologi och multipel skleros <a href="#">929</a>	
Huvudvärk <a href="#">949</a>	
Yrsel <a href="#">963</a>	
Epilepsi <a href="#">972</a>	
Parkinsons sjukdom <a href="#">983</a>	
Porfyri och läkemedel <a href="#">1001</a>	
<b>Psykiatri</b>	
Sömnstörningar <a href="#">1011</a>	
Ängest och oro <a href="#">1022</a>	
Förstämningsyndrom <a href="#">1038</a>	
Ätstörningar <a href="#">1054</a>	
Psykoser <a href="#">1064</a>	
<b>Beroendetillstånd</b>	
Tobaksberoende <a href="#">1101</a>	
Alkohol – riskbruk, missbruk och beroende <a href="#">1109</a>	
Narkotikaberoende <a href="#">1125</a>	
Kliniskt farmakologiska principer <a href="#">1147</a>	
<b>Läkemedelsanvändning</b>	
Läkemedelsbehandling hos äldre <a href="#">1166</a>	
Behandling med hyperbar oxygen (HBO) <a href="#">1175</a>	
Kostnadseffektivitets betydelse vid prioritering av läkemedel <a href="#">1182</a>	
Evidensbaserad läkemedelsvärdering <a href="#">1194</a>	
Växtbaserade läkemedel och naturläkemedel <a href="#">1221</a>	
Läkemedelsbiverkningar <a href="#">1240</a>	
Läkemedel i miljön <a href="#">1267</a>	
Läkemedel hos personer med utvecklingsstörning <a href="#">1280</a>	
Doping inom idrotten och i samhället <a href="#">1287</a>	
Olagliga läkemedel <a href="#">1305</a>	
Trafik, riskfyllt arbete och läkemedel <a href="#">1313</a>	
Godkännande av läkemedel <a href="#">1365</a>	
<b>Regelverket och IT-stöd</b>	
Läkemedelsförmånerna <a href="#">1376</a>	
Receptskrivningsregler <a href="#">1383</a>	
Särskilda läkemedel <a href="#">1405</a>	
När godkända läkemedel saknas – licensförskrivning, extempore och andra alternativ <a href="#">1408</a>	
Dosdispenserade läkemedel <a href="#">1413</a>	
Den gemensamma elektroniska patientjournalen <a href="#">1417</a>	
Elektronisk recepthantering <a href="#">1425</a>	
Läkemedelsförteckningen <a href="#">1430</a>	
<b>REGISTER</b>	
Substansregister <a href="#">1433</a>	
Sökordsregister <a href="#">1463</a>	

# **Läkemedelsboken**

## **2014**

Utgivare  
Läkemedelsverket

Redaktionskommitté

**Håkan Odeberg** (ordförande), Landstinget Blekinge kompetenscentrum, Karlskrona  
**Annika Andén** Bergnäsets vårdcentral, Luleå  
**Anders Carlsten** Läkemedelsverket, Uppsala  
**Leif Gothe fors** Klinisk vetenskap, pediatrik, Umeå Universitet, Umeå  
**Tove Gunnarsson** Psykiatri Karolinska, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm  
**Bengt Jeppsson** Kirurgiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö  
**Marianne Jertborn** Infektionskliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg  
**Patrik Midlöv** Institutionen för Kliniska Vetenskaper i Malmö,  
Lunds Universitet samt Vårdcentralen, Täbelund, Eslöv  
**Hans Liedholm** Lund  
**Jan Liliemark** SBU, Stockholm  
**Staffan Living** Skånes universitetssjukhus

Redaktör

**Helena Ramström** Läkemedelsverket, Uppsala

Redaktion

**Per Andersson Öhrvik** Läkemedelsverket, Uppsala  
**Christina Hambn** Läkemedelsverket, Uppsala  
**Pernilla Magnusson** Läkemedelsverket, Uppsala

Grafisk produktion

**Helena Ramström** Läkemedelsverket, Uppsala  
**Lars Johansson** Mallverkstan i Uppsala

Tecknade illustrationer

**Georg Lulich Grafisk Form** Uppsala

Omslag

**Staffan Living** Lund

Bilden på omslaget är hämtad från Andrew Cliffords webbsida Drawings  
[http://www.stirfrycentral.com/line\\_drawings/semples\\_materia\\_medica/index.html](http://www.stirfrycentral.com/line_drawings/semples_materia_medica/index.html)

Tryck

**Elanders Sverige AB**

ISBN

**978-91-637-4150-0**

19:e utgåvan

# Förord

Detta är den 19:e utgåvan av Läkemedelsboken (LB). Med anledning av apoteksmarknadens omreglering har Läkemedelsverket från och med förra utgåvan tagit över ansvaret för utgivningen från Apoteket AB, som gett ut boken sedan den första utgåvan 1977. LB finns tillgänglig i elektroniskt format ([www.läkemedelsboken.se](http://www.läkemedelsboken.se)) och som en traditionellt tryckt bok.

Den webbaserade versionen av LB har fått en helt ny utformning och anpassats till den kliniska vardagen och dess behov av att snabbt få fram information om lämplig behandling/lämpliga läkemedel vid ett aktuellt sjukdomstillstånd. Terapirekommendationer, faktarutor och tabeller finns lätt åtkomliga i respektive kapitel. Webbversionen har utvecklats med särskilt fokus på sökfunktionen med målsättningen att den ska vara snabb och träffsäker. Den webbaserade versionen har också anpassats till olika skärmstorlekar. Vidare kommer den webbaserade versionen att kontinuerligt kunna uppdateras med för LB:s läsare relevant information från Läkemedelsverket och andra myndigheter samt med nya rön från den vetenskapliga litteraturen.

Webbversionen av LB kommer fortsatt att utvecklas och framtiden får utvisa om samma behov av en samlad tryckt bok kommer att föreligga som hittills.

Kapitelförfattarna svarar själva för innehållet även om en redaktionskommitté, fristående från Läkemedelsverkets myndighetsuppdrag, granskat innehållet och i dialog med författarna vinnlagt sig om att innehållet inte står i strid med officiella di-

rektiv, riktslinjer eller vetenskap och beprövad erfarenhet. Ledamöterna i redaktionskommittén har en omfattande klinisk erfarenhet och är väl insatta i forsknings- och utvecklingsarbete inom sina respektive områden. De har vidare ett brett nätverk inom såväl Läkemedelsverket och SBU som Svenska Läkaresällskapet och Apotekarsocieteten.

Redaktionskommitténs ledamöter och samtliga författare har fått redovisa eventuella jävsförhållanden och bindningar till läkemedelsindustrin och dessa har bedömts och godkänts enligt det regelverk som finns inom Läkemedelsverket. Jävsdeklarationerna finns tillgängliga hos Läkemedelsverket.

LB:s övergripande målsättning är att ge producentberoende information om läkemedelsbehandling vid vanliga sjukdomstillstånd. Boken innehåller också kapitel som tar upp mer övergripande aktuella aspekter på läkemedelsanvändning samt kapitel om regelverket inom läkemedelsområdet.

LB vänder sig framför allt till specialister i allmänmedicin, läkare under specialistutbildning eller allmäntjänstgöring samt medicine och farmacie studerande, men också till läkare som behöver råd vid medicinska problem utanför den egna specialiteten. LB används som ett uppslagsverk av alla kategorier av sjukvårdspersonal inklusive farmaceuter.

LB:s huvuddel utgörs av terapikapitlen som beskriver olika sjukdomstillstånd, deras förekomst, symtom, diagnostik och behandling, varvid läkemedel placeras in i ett hel-

Information om indikationer och doser för läkemedel samt om biverkningar revideras kontinuerligt och läsaren rekommenderas att hämta aktuell information från:

- [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
- [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
- [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
- [www.tlv.se](http://www.tlv.se)
- [www.fass.se](http://www.fass.se)

samt från aktuell vetenskaplig litteratur.

För utförlig information om tillgängliga läkemedel inklusive parallellimporterade läkemedel och generika hänvisas till Läkemedelsverkets webbplats, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se) ("Läkemedelsfakta").

och IT-stöd. I regelverkskapitlet beskrivs de olika lagarna och förordningarna som finns inom läkemedelsområdet.

Webbversionen innehåller alla kapitel medan bokutgåvan innehåller terapikapitlet samt, av utrymmesskäl, ett urval av specialkapitlen. Preparatlistorna, som tidigare avslutade varje kapitel i den tryckta boken, har ersatts av ett substansregister med registrerade läkemedel vilket finns i slutet av boken. I webbversionen finns länkar till produktresuméer/Fass-texter när läkemedelssubstanser omnämns i texten.

Synpunkter på såväl webbversionen som den tryckta boken tas tacksamt emot av redaktionen, se vidare information om kontaktuppgifter på LB:s webbplats, [www.lakemedelsboken.se](http://www.lakemedelsboken.se).

Ett varmt tack går till samtliga författare för ett utmärkt arbete liksom till redaktionskommittén för dess värdefulla insatser. Till sist vill vi på redaktionskommitténs och egna vägnar framföra ett tack till involverade personer på Läkemedelsverket utan vars enträgna arbete denna bok inte varit möjlig.

hetsperspektiv i vilket även icke-farmakologiska lösningar ingår. I specialkapitlet redogörs för kliniskt farmakologiska principer, biverkningsmönster, läkemedelsinteraktioner samt läkemedels miljöpåverkan. Dessutom tas mer övergripande aspekter upp om läkemedelsanvändning såsom hälsoekonomi

Uppsala i oktober 2013



Håkan Odeberg  
Ordförande  
i redaktionskommittén  
för Läkemedelsboken



Helena Ramström  
Redaktör  
för Läkemedelsboken



Anders Carlsten  
Direktör för  
VO Användning vid  
Läkemedelsverket

# Den akut medvetslöse patienten

Christer Nilsson, Karlskrona  
Dan Westlin, Thoraxcentrum, Blekingesjukhuset, Karlskrona  
Elisabet Ekman, Jämjö vårdcentral, Jämjö

## Inledning

Vid akut medvetslösthet blir den viktigaste uppgiften i den initiala handläggningen att förse hjärncellerna med substrat, dvs oxygen och glukos. Fria luftvägar säkras, hjärt-lungräddning (HLR) inleds vid hjärtstillstånd och glukos tillförs vid misstänkt hypoglykemi. Vid sjunkande blodtryck och chock inleds behandling med balanserad saltlösning.

Aktuell anamnes säkras från ögonvittnen och ambulanspersonal, liksom identitetsuppgifter.

Undersökningen riktas mot tecken på trauma, meningism, fokal neurologi, intoxikation och metabola sjukdomstillstånd samt kompletteras efter behov med laboratorieundersökningar och röntgen.

Den fortsatta handläggningen avgörs av den bakomliggande orsaken till medvetslöstheten.

## Patofysiologiska mekanismer

Vakenhet och medvetande är beroende av ett fungerande samband mellan formatio reticularis i hjärnstammen och storhjärns-hemisfärerna. Vid medvetslösthet är antingen båda hemisfärerna utslagna och/eller det retikulära systemet i hjärnstammen. De tre dominanterande bakomliggande mekanismerna är

- strukturella skador (t ex traumatisk och icke-traumatisk blödning)

- metabolisk encefalopati (hypoxi, hypoglykemi, endogena och exogena intoxikationer)
- kramptillstånd (status epilepticus och postiktalt).

Handläggningen av en medvetslös patient kommer att variera beroende på den bakomliggande orsaken. I den initiala handläggningen är den primära uppgiften att förse fortfarande viabla hjärnceller med substrat, dvs oxygen och glukos, genom att säkerställa andning och cirkulation samt behandla eventuell hypoglykemi.

## Undersökning enligt ABCDE – vuxna

### Initial bedömning

Skaka patienten försiktigt och fråga hur det står till. Svarar patienten finns öppen luftväg, andning och perfusion i hjärnan. Oförmöga att svara = kritisk sjukdom. Om patienten är medvetslös och inte andas normalt, starta omedelbart hjärt-lungräddning (HLR), se nedan!

### Airway (A)

Se, lyssna och känn om det finns tecken på ofri luftväg som åtgärdas med bakåtböjning av huvudet och lyft av underkäken. Vid trauma stabiliseras nacken. Vid förekomst av slem, blod och/eller maginnehåll avlägsnas detta, helst med hjälp av sug annars via uttorkning medelst kompress eller motsvarande. För att underlätta inblåsningar bör en tandprotes som sitter stadigt lämnas

## Sökord

## Innehåll

kvar medan det kan vara fördelaktigt att läggsna en som sitter löst.

Vid misstanke om aspiration av främmande kropp, t ex vid besvär som uppkommit i samband med måltid, vänder man patienten upp och ner om det är möjligt. Om inte det lyckas ges en kraftfull stöt mot övre delen av buken, antingen bakifrån med armarna om patienten (Heimlichs manöver) eller framifrån hos den liggande, medvetslöse patienten.

### Breathing (B)

Alla kritiskt sjuka patienter ska tillföras oxygen. Vid tillgång till saturationsmätare bör man sträva efter ett saturationsvärdet på 94–98%, och för patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) 88–92%. Om andning saknas eller dess djup/frekvens bedöms som otillräcklig används andningsmask eller andningsballong för att ventilera och syresätta patienten.

### Circulation (C)

Se kapitlet Chock, s 16.

### Disability (D)

Vanliga orsaker till sänkt medvetande är hypoxi, hyperkapni, cerebral hypoperfusion eller sederande/analgetiska läkemedel. Vid säkerställd/misstänkt påverkan av opioider och/eller bensodiazepiner övervägs intravenös tillförsel av naloxon respektive flumazenil, enligt gällande produkttresumé/Fass-text.

P-glukos mäts och vid värden < 4 mmol/L tillförs glukos intravenöst, se avsnittet Hypoglykemi/insulinkoma, s 9.

En medvetlös patient med oskyddad luftväg placeras i framstupa sidoläge om detta är möjligt.

### Exposure (E)

Situationsanpassad undersökning av hela kroppen kan behöva genomföras. Tänk på integritet och värmeföruster.

## Hjärt-lungräddning (HLR) – vuxna personer

Tidig upptäckt och behandling av kritiskt sjuk patient kan förebygga hjärtstopp. Pro-

blem med "airway", "breathing" och/eller "circulation" kan orsaka hjärtstopp.

Faktorer som påverkar effekten av HLR är följande:

- Tid till start av HLR. Omedelbart inledande kan öka chanserna till överlevnad 2–3 gånger.
- Kvaliteten på kompressionerna.
- Avbrott i HLR.
- Kvaliteten på ventileringen.

Handplaceringen vid HLR är mitt på bröstet med patienten på ett hårt underlag. Med såväl s k 2-räddarteknik (två personer hjälps åt med hjärt-lungräddningen) som med en ensam livräddare rekommenderas minst 100, men inte över 120, kompressioner per minut. Kompressionsdjupet bör vara minst 5 men inte över 6 cm och bröstkorgen släpps upp helt efter varje kompression men med bibehållet hudkontakt. Efter 30 kompressioner ges 2 inblåsningar, "30:2". En inblåsning ska ta 1 sekund och ge en synlig höjning av bröstkorgen. Byte av den som komprimerar sker efter varje 2 minuters HLR-period. Det är väsentligt för framgångsrik HLR att avbrottet i kompressionerna begränsas till ett absolut minimum.

All sjukvårdspersonal ska regelbundet utbildas i HLR. Genomförande av avancerad hjärt-lungräddning (A-HLR) är förbehållt särskilt utbildad sjukvårds- och ambulanspersonal. Detta ska även ingå i varje läkares färdighet. De olika momenten vid A-HLR är beskrivna i Figur 1, s 7. Läkaren ska, liksom den personal som får delegation att använda en defibrillator, göra sig väl förtron med defibrillatoren och tekniken.

Anslutningen mellan patient och defibrillator sker allra bäst med klisterelektroder (bättre användarsäkerhet, kortare avbrott i HLR och bättre avläsning av hjärtrytmien). Halvautomatiska defibrillatorer (den enda typen som finns på allmänna platser) har alltid klisterelektroder medan multifunktionella apparater kan ha både klisterelektroder och spatlär. Defibrillering sker bifasiskt med 150/200 J, monofasiskt med 360 J eller enligt apparattillverkarens rekommendationer. Mycket finvägigt ventrikelflimmer (VF) defibrilleras inte.

## A-HLR VUXNA – Avancerad hjärt-lungräddning

### Kommentarer

- Konstatera hjärtstopp och larma
  - Starta HLR, 30:2
  - Hämta defibrillator och akututrustning

### Konstatera hjärtstopp, larma och hämta akututrustning



### 2. Starta och anslut defibrillatorn

- Starta och anslut defibrillatorn under pågående kompressioner

### 3. Analysera EKG-rytm

- Defibrillera vid VF/pulslös VT
- Fortsätt HLR direkt efter defibrillering
- Fortsätt HLR vid asystoli och pulslös elektrisk aktivitet
- Pulkontroll endast i analysfas vid organiserad pulsgivande rytm

### 4. Läkemedel

#### Adrenalin

- Ge 1 mg adrenalin iv/io vid
  - Asystoli/PEA, omgående
  - VF/VT, efter tredje defibrillering
  - Ge därefter adrenalin var 4:e minut
- Amiodaron (*t ex Cordarone*)
  - Ge 300 mg amiodaron iv/io om fortsatt VF/VT, efter tredje defibrilleringen
  - Ge tilläggsdos 150 mg iv/io om VF/VT kvarstår efter femte defibrilleringen

### 5. Fortsätt A-HLR

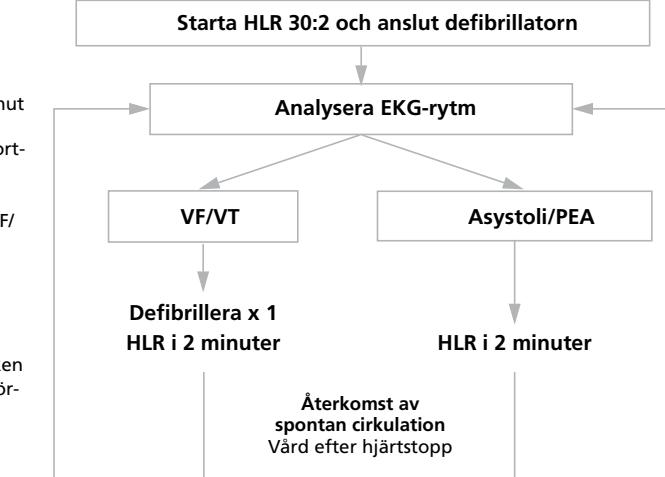
- Vid VF/VT och asystoli/PEA
- Tills patienten visar tydliga livstecken
- Så länge det är medicinskt/etiskt försvarbart att fortsätta

### 6. Korrigera reversibla orsaker

- Hypoxi
- Hypovolemi
- Hypo/hyperkalemi
- Hypotermi
- Trombos kardiell/pulmonell
- Tamponad
- Toxikation/förgiftning
- Tryckpneumotorax

### 7. Åtgärder

- HLR med god kvalitet, minimera avbrott
- Oxygen, minst 10 l/minut
- Intravenös/intraossös infart



### 7. Åtgärder, forts.

- Överväg larynxmask – eller endotrakeal intubation samt kapnografi vid förlängd HLR
- Kontinuerliga kompressioner vid intubation
- Eftersträva normoventilation
- Dokumentera åtgärder och tider
- Planera åtgärder före avbrott i HLR
- Ta hand om anhöriga och erbjud dem att närvara tillsammans med personal

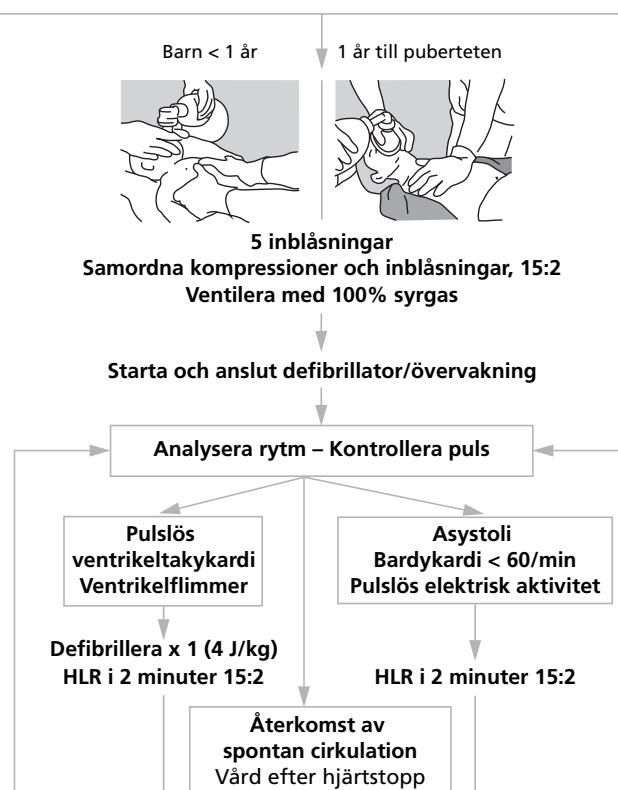
### 8. Vård efter hjärtstopp

- Bedöm och åtgärda enligt ABCDE
- Kontrollera syresättning och ventilation
- 10 inblåningar/minut
- 12-avl EKG. Överväg akut kranskärlsröntgen, PCI
- Behandla bakomliggande orsak
- Temperaturkontroll/ hypotermibehandling

**Figur 1.** Flödesschema – Avancerad hjärt-lungräddning vuxna enligt riktlinjer 2011. Efter förlaga från Svenska rådet för hjärt-lungräddning. Publicerad med tillstånd från Stiftelsen för HLR.

## A-HLR BARN – Avancerad hjärt-lungräddning

### Bedöm livstecken, larma, starta HLR och hämta akututrustning



### Adrenalin

- Ge omedelbart vid asystoli/PEA/bradykardi. Ge efter 3:e defibrilleringen vid VF/VT.
- Upprepa var 4:e minut.

### Överväg

- Vätskebolus 10–20 ml/kg kroppsvikt
- Antiarytmika
- Acidoskorrigering

### Korrigerar reversibla orsaker

- Hypoxi
- Hypoglykemi
- Hypotermi
- Hypovolemi
- Hyper-/hypokalemia
- Tamponad
- Tensionspneumotorax
- Toxiska tillstånd
- Tromboembolier i lungorna

### Kärlingång inom 60 sekunder



### Tubstorlek, läkemedel och doser vid cirkulationskollaps hos barn

Ges enligt läkarordination

Ålder	0	3 mån	1 år	5 år	9 år	12 år	14 år	Vuxendos	
Vikt	3 kg	5 kg	10 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg		
Endotrakealtub inv. diameter	3,0	3,5	4,0	5,0	6,0	7,0	7,0	7,0–8,0	mm
Adrenalin (0,1 mg/ml), 0,01 mg/kg kroppsvikt, 0,1 ml/kg kroppsvikt	0,3	0,5	1	2	3	4	5	10	ml
Tridonat (0,5 mmol/ml) 2 ml/kg kroppsvikt	6	10	20	40	60	80	100	100	ml
Ringer-Aacetat 20 ml/kg kroppsvikt	60	100	200	400	600	800	1 000		ml
Glukos 100 mg/ml, 5 ml/kg kroppsvikt	15	25	50	100	150	200	250		ml
Amiodaron (15 mg/ml)* 5 mg/kg kroppsvikt, 0,33 ml/kg kroppsvikt	1	1,7	3	7	10	13	17	20	ml
Xylocard (20 mg/ml) 1 mg/kg kroppsvikt, 0,05 ml/kg kroppsvikt	0,15	0,25	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5		ml
Defibrillering 4 J/kg kroppsvikt	12	20	40	80	120	150–200	150–200	150–360	J

\*Amiodaron (t ex Cordarone) 50 mg/ml, 6 ml späds med 14 ml glukos 50 mg/ml = 15 mg/ml

**Figur 2.** Flödesschema – Avancerad hjärt-lungräddning barn enligt riktlinjer 2011. Efter förlaga från Svenska rådet för hjärt-lungräddning. Publicerad med tillstånd från Stiftelsen för HLR.

## Kärlingång

I tidigt skede ska fri venväg säkerställas för att möjliggöra tillförsel av läkemedel/infusionsvätskor. I första hand sätts en perifer venkateter (PVK) i patientens armbågsveck. I samband med hjärtstopp är det också relativt lätt att sätta en PVK i den då vanligen väl synliga yttre halsvenen (vena jugularis externa). Saknas snabb tillgång till perifer ven är den intraossösa (io) tekniken enkel, snabb och säker. Flera kommer siellt tillgängliga utrustningar finns att tillgå. Vid avsaknad av lämplig utrustning kan som en sista utväg en uppdragskanyl (18G – 1,2 x 50 mm) prövas. Oberoende av typ av utrustning ska den intraossösa nälen placeras

- två fingerbredder nedom patella något medialt på tibias plana del *eller*
- en fingerbredd nedom tuberositas tibiae något medialt på tibias plana del.

Observera! Viktigt att flusha igenom nälen med 10 ml NaCl 9 mg/ml omedelbart efter sättandet. Alla akutläkemedel, kristalloida och kolloida lösningar kan tillföras. Det rekommenderas att flusha med minst 5 ml NaCl 9 mg/ml mellan olika läkemedel för att undvika utfällning. Blod kan ges på vitalindikation i avvakten på att fri venväg etablerats. Volymtillförsel kräver regelmässigt övertryck. Intraossös näl bör sitta < 24 timmar.

### Läkemedel – vuxna

Se även Flödesschema – A-HLR vuxna, Figur 1, s 7.

### Adrenalin

Ge 1 mg (10 ml av 0,1 mg/ml) åtföljt av 20 ml NaCl 9 mg/ml iv/io vid

- asystoli eller pulslös elektrisk aktivitet (PEA) omgående
- ventrikelflimmer (VF) eller ventrikeltakykardi (VT) efter tredje defibrilleringen.

Därefter vid vartannat byte av den som komprimerar, dvs var 4:e minut under pågående HLR.

## Amiodaron (t ex Cordarone)

- 300 mg iv/io om fortsatt VF/VT efter tredje defibrilleringen.
- 150 mg som tilläggsdos iv/io om VT/VF kvarstår efter femte defibrilleringen.

### Tribonat eller natriumvätekarbonat

Tribonat eller natriumvätekarbonat rekommenderas inte längre rutinmässigt men bör övervägas vid hjärtstopp pga hyperkalemia eller intoxikation med tricykliska antidepressiva (TCA).

Pulslös elektrisk aktivitet kan betingas av omfattande myokardiell ischemi. Likartad klinisk bild kan ses vid massiv lungemboli, hjärttamponad, övertryckspneumotorax, uttalad hypovolemi/blödning, elektrolytrubbing, intoxikation och hypotermi. Medvetslöshet kan även orsakas av extrem bradikardi, AV-block III, ventrikeltakykardi samt vissa supraventrikulära takarytmier, t ex förmaksflimmer vid WPW-syndrom (se kapitlet Hjärtrytmrubbingar, s 335).

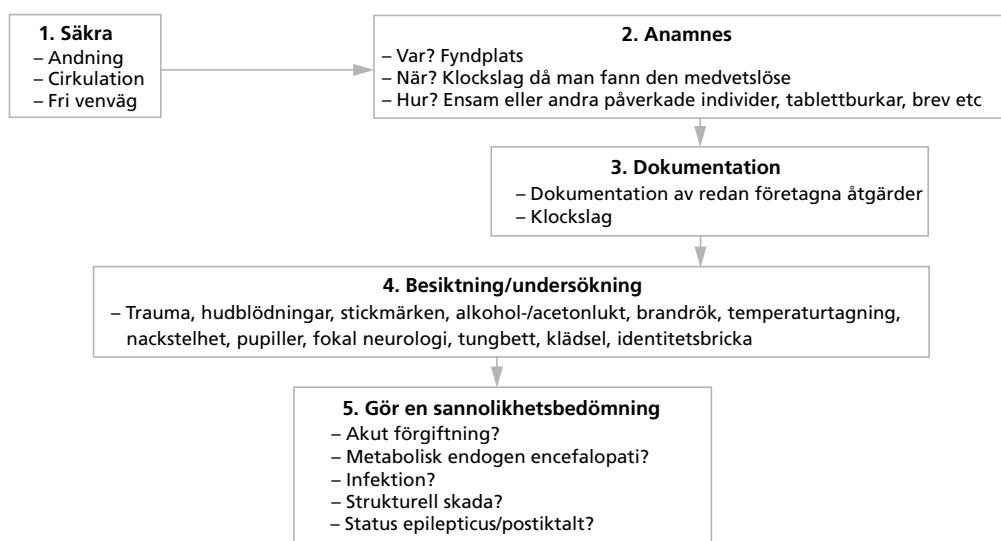
### Uppföljande vård

Individer som genomgått hjärt-lungräddning behöver uppföljande vård på intensivvårdsavdelning eller motsvarande, varvid hypotermibehandling kan övervägas.

## Hypoglykemi/insulinkoma

Hjärncellerna är för sin funktion och viabilitet beroende av kontinuerlig tillförsel av såväl oxygen som glukos. Då man möter en medvetlös patient är diagnostik och elimination av eventuell hypoglykemi den väsentliga åtgärden vid sidan av säkerställande de respiration och cirkulation. Med nuvarande snabbmetoder kan information om P-glukos erhållas omgående. Om denna möjlighet saknas hos en medvetlös patient med känd insulinbehandlad diabetes bör glukosbehandling (se nedan) inledas.

Vid medvetslöshet pga hypoglykemi (P-glukos < 4 mmol/L) inleds behandling med 30-procentig (300 mg/ml) glukoslösning 30–50 ml eller mer tills P-glukos normaliseras eller patienten vaknat, se kapitlet Diabetes mellitus, Faktaruta 5, s 605. Blir patienten fortfarande inte bättre bör man överväga om diagnosen är rätt. Det bör också



**Figur 3.** Flödesschema – den akut medvetslöse patienten

påpekas att kapillärt P-glukos kan vara ”falskt” sänkt hos individer med dålig perifer cirkulation. Vid svår hypoglykemi, exempelvis efter massiv överdos av insulin, får behandlingen kompletteras med infusion av en 10–20-procentig (100–200 mg/ml) glukoslösning och patienten vårdas med intensiv övervakning. Alternativt ges glukagon 0,5–1 mg subkutan på lärets framsida eller intramuskulärt om fri venväg inte kan etableras.

Medvetslöshet, pga hypoglykemi, kan också ses vid behandling med perorala antidiabetika, framför allt sulfonureider. Den kan vara långvarig, varför patienten fortsatt bör observeras med P-glukoskontroller. Om patienten inte kan äta vanlig kost påbörjas infusion av 5–10-procentig (50–100 mg/ml) glukoslösning.

Symtomgivande hypoglykemi, pga tömda glykogendepåer, ses hos nedgångna alkoholister. Eftersom glukos intravenöst mycket snabbt kan ge upphov till en relativ tiaminbrist med Wernickes encefalopati ska alkoholister innan glukos alltid ges tiamin 100–200 mg, t ex 2–4 ml av licenspreparatet Vitamin B<sub>1</sub>-Ratiopharm injektionsvätska 50 mg/ml långsamt intramuskulärt eller intravenöst. Se vidare i kapitlet Alko-

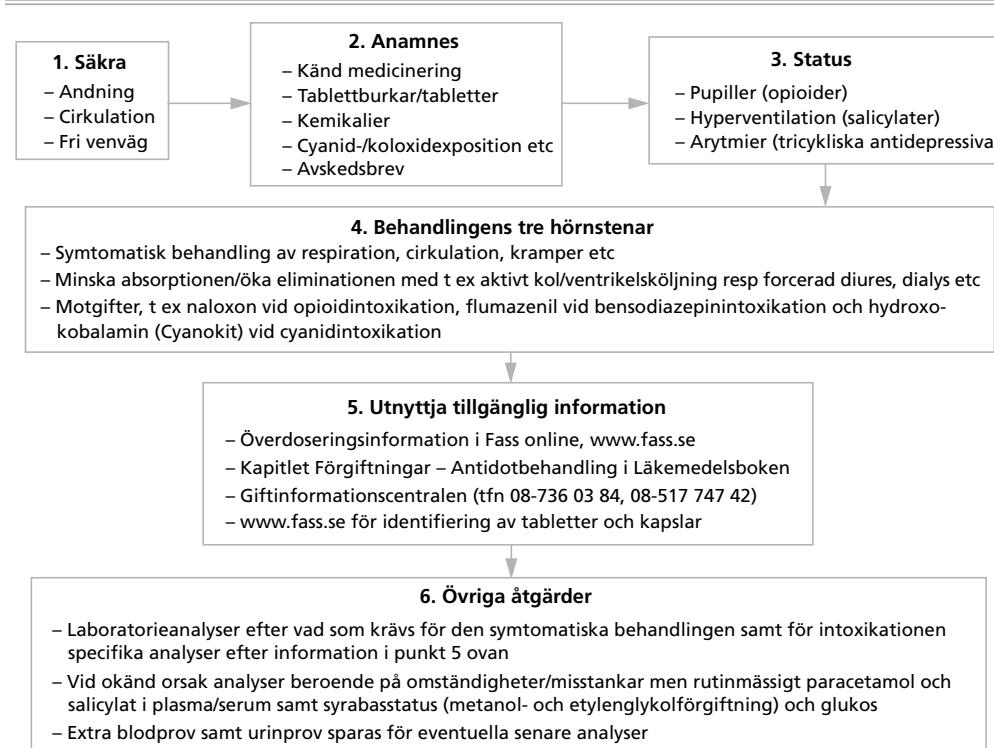
hol – riskbruk, missbruk och beroende, avsnittet Tiamin, s 1116.

### Annan akut medvetslöshet

Då livshotande andnings- och cirkulationsställestånd samt hypoglykemi åtgärdats hos en akut medvetslös patient blir huvudproblemet att, med tillgänglig information från anamnes och status, välja diagnostisk strategi. Samtidigt ska man se till att patienten får fortsatt adekvat övervakning av vitala funktioner.

Även om anamnesen ofta får inskränkas till den information som ambulanspersonalen eller andra vittnen kan ge om fyndplats, tablettburkar, tidpunkt för intag, avskedsbrev etc, så blir denna ofta av avgörande betydelse. En sådan anamnes, tillsammans med en första undersökning, kan inom minuter ge tillräcklig information för att styra den fortsatta handläggningen (se Figur 3).

Undersökningen bör omfatta temperaturtagning, en ytter bedömning avseende klädsel, identitetsbricka, tecken på septiska embolier, trauma (exempelvis blödning i örat, periorbitala ekymosser), stickmärken (som vid narkomanier eller diabetes mellitus), even-



**Figur 4.** Flödesschema – akuta förgiftningar

tuell alkohol- eller acetonlukt (diabetes), nackstelhet, pupillförändringar, fokal neurologi (exempelvis hemiplegi eller andra tecken på stroke) samt tungbett (epilepsi).

Medvetlöshet hos barn, se Faktaruta 1, s 12.

### Akuta förgiftningar

Akuta förgiftningar kan vara betingade av läkemedel, alkohol, narkotika samt en rad olika ämnen som finns i vår omgivning (t ex svampar) eller på arbetsplatser (cyanid och organiska fosforföreningar).

I vissa fall kan patientens symptom betingas av både intoxikation och av annan skada. Ett exempel är brandrök med risk för såväl kolmonoxid- och cyanidförgiftning som termisk skada i larynx och toxisk lungskada (saltsyra).

Vid läkemedelsförgiftning är uppgifter från vittnen eller medhavda tablettburkar det huvudsakliga underlaget för diagnosen.

Se vidare Överdoseringssinformation i Fass online, [www.fass.se](http://www.fass.se).

Icke-läkemedelsbetingade förgiftningar beskrivs i kapitlet Förgiftningar – Antidotbehandling, s 57. Kompletterande uppgifter om läkemedelsförgiftningar och icke-läkemedelsbetingade förgiftningar kan erhållas från Giftinformationscentralen (tfn 08-736 03 84 eller 08-517 747 42. Observera att dessa nummer endast är avsedda för sjukvårdsinrättningar).

Vid oklara intoxikationer bestäms paracetamol och salicylat i plasma/serum samt syrabsasstatus (metanol- och etylenglykolförgiftning) då tidigt insatt behandling är avgörande för prognoserna. Om möjligt bör även analyser av järn, lithium, teofyllin, digoxin, methemoglobin utföras akut då behandlingen i akutskedet kan påverkas av erhållna analyssvar. Extra prov tas för eventuella senare laboratorieanalyser av plasma/serum. Urin bör också sparas. Finns provtag-

### Medvetslöshet hos barn

#### Strukturell skada

t ex trauma med hjärnkontusion och blödning

#### Metabolisk encefalopati

hypoxi (främmande kropp, astma), endogena och exogena intoxikationer, hypo- eller hyperglykemi, dehydrering, infektioner (meningit, encefalit)

#### Kramptillstånd

status epilepticus och postiktalt, feberkramper

#### Annat

anafylaktisk chock (t ex läkemedel, föda, getingstick, ormbett), elektricitetsolycka, arytmia och psyko-gena tillstånd (hyperventilationssyndrom)

**Observera!** Kompletterande uppgifter om förgiftningar kan erhållas från Giftinformationscentralen  
tfn 08-736 03 84 eller  
tfn 08-517 747 42  
(observera, endast för sjukvården!)

ningsset för urinscreening att tillgå kan viss vägledning erhållas.

De flesta förgiftningar är perorala. I hemmet kan ett glas mjölk eller vatten ges för att späda ut intagen substans och minska risken för slemhinneskador samtidigt som manuell kräkningsprovokation underlättas om snar ventrikeltömning anses påkallad. Tillförsel av aktivt kol är rutin. Doseringen är 50 g kol initialt till vuxna och till barn ges minst 10 g men man bör om möjligt eftersträva att tillföra 25 g. Ventrikeltömning (kräkningsprovokation och/eller ventrikelsköljning) är indicerad vid potentiellt allvarlig förgiftning där enbart kol inte bedöms vara tillräckligt. Kräkningsprovokation efter intag av frätande ämnen, t ex syra, lut och maskindiskmedel, är kontraindicerad pga risk att förvärra frätskadan på matstrups slemhinna. Samma sak gäller vid intag av petroleumprodukter (risk för att ge/förvärra aspiration som kan leda till pneumonit).

I kapitlet Förgiftningar – Antidotbehandling, s 57, samt Överdoseringssinformation i Fass online, [www.fass.se](http://www.fass.se), beskrivs ingående initialet omhändertagande vid olika typer av giftexponering.

Antidoter kan vara aktuella såväl vid läkemedelsbetingade som icke läkemedelsbetingade förgiftningar. Uppgifter om antidoter vid olika förgiftningar ges i ovan angivna källor samt, vid behov, av Giftinformationscentralen (kontaktuppgifter, se Faktaruta 2). Se vidare i Figur 4, s 11.

Vid de flesta förgiftningar saknas specifika antidoter, varför behandlingen får inrik-

tas på att stödja respiration, cirkulation och andra vitala funktioner tills giftet elimineras.

#### Metabolisk endogen encefalopati

I motsats till medvetandeförlust, orsakad av hypoxi och hypoglykemi, inträder medvetanderubbning vid endogena metaboliska rubbningar, som t ex diabeteskoma, hyperkalciemi, uremi och leversvikt, mera gradvis. (Se även kapitlet Diabetes mellitus, avsnittet Hypoglykemi, s 604, kapitlet Rubbningar i kalciumpomsättningen, avsnittet Hyperkalciemi, s 628, och kapitlet Leversjukdomar, avsnittet Hepatorenalt syndrom, s 103.) Många gånger är individen, pga sin grundsjukdom, känd inom sjukvården och ofta är därför diagnosen inte svår att ställa. Detsamma gäller patienter med lunginsufficiens och hypoxi/kolsyreretention.

I vissa fall kan emellertid det komatösa tillståndet vara patientens första kontakt med sjukvården, t ex vid hyperkalcemiskt betingad medvetlighet. Detta tillstånd ska alltid hållas i minnet som differentialdiagnostisk möjlighet hos patienter som företräder en bild som passar med diffus metabolisk eller toxisk cerebral påverkan, dvs saknar fokala symtom i anamnes eller status. I denna grupp ingår också subaraknoidalblödning, encefalit och bakteriell meningit utan fokal skada. Postiktal koma efter epileptiskt anfall kan i vissa fall vara i timmar. Vid status epilepticus bör man snarast försöka avbryta kramperna med i första hand diazepam (se kapitlet Epilepsi, avsnittet Akutbehandling av tonisk-kloniska anfall och status epilepticus, s 974).

Anamnes och status får efter behov kompletteras med laboratorieundersökning av blod (t ex B-Hb, B-LPK, B-TPK, elektrolyter, syrabsasstatus, P/S-kreatinin), urin (ketoner) och likvor. Likvorundersökning är framför allt indicerad för att utesluta en purulent

### Sökord

### Innehåll

meningit. För diagnostik av subaraknoidalblödning ska i första hand DT användas, varefter LP görs om rimlig klinisk misstanke inte verifierats med DT.

### Medvetslöshet

#### på grund av strukturell skada

Trauma bör alltid uteslutas hos en patient som kommer in medvetslös utan klar genes. Information från ambulanspersonal och andra vittnen kan ge misstanke om ett sådant.

Tecken på trauma – hematom, periorbitala ekymoser, blödning i eller kring öronen – kan stärka misstanke, vilken dessutom kan verifieras med röntgen, t ex DT-skalle.

Medvetslöshet kan också inträda pga strukturella icke-traumatiska skador. För att en strukturell skada ska kunna ge medvetslöshet ska den antingen slå ut formatio reticularis i hjärnstammen eller båda hjärnhemisfärerna. En supratentoriell lokal expansiv process – t ex hematombildning, abscess, stor infarkt, tumor – kan emellertid ge medvetslöshet genom sekundär hjärnstamspåverkan. Anamnes och neurologisk undersökning (fokala fynd) inklusive ögonbottenundersökning, kan leda till misstänkt diagnos som vid behov kan verifieras med t ex DT.

### Hjärt-lungräddning (HLR) och undersökning enligt ABC(DE) – barn

För A-HLR barn se Figur 2, s 8. Efter puberteten tillämpas samma behandlingsalgoritm som för vuxna.

Målgrupp för utbildning i avancerad HLR (A-HLR) till barn är i första hand de sjuksköterskor och läkare som arbetar med barn (= specialfall).

### Initial bedömning

Ropa på barnet och nyp eller skaka det försiktigt i axlarna. Ingen reaktion = kritiskt tillstånd.

### Airway (A)

Kontrollera om barnet andas genom att öppna luftvägen, se nedan.

### Barn 0–1 år

- Placera ena handen på barnets huvud och håll huvudet neutralställt/mycket lätt bakåtböjt. För kraftig bakåtböjning blockerar lätt luftvägen.
- Gör haklyft med andra handens pek- och/eller långfinger. Placera fingrarna på det hårliga underkäksbenet, tryck absolut inte på mjukdelarna under barnets underkäke. Situationen kan underlättas av en lätt hopprullad handduk placerad under barnets axelparti.

### Hos barn 1 år till puberteten

- Placera ena handen på barnets panna och böj huvudet tydligt bakåt så att luftvägen öppnas.
- Gör ett haklyft med andra handens pek- och långfinger.

### Luftvägsstopp (främmande kropp)

Om barnet hostar, uppmuntra till fortsatt hosta. Vid försämrat hostkraft men fortfarande vid medvetande använd omväxlande ryggdunk och bröst- eller buktryck enligt nedan.

### Barn < 1 år

- Lägg barnet på mage längs din ena arm så att huvudet hamnar lägre än kroppen och ge fem snärtiga slag med handflatan mellan skulderbladen. Vänd barnet till ryggsläge på din arm och tryck fem gånger med två fingrar på bröstabens nedre del, undvik att trycka på buken. Om ingen främmande kropp ses, upprepa. Blir barnet medvetslöst, gå över till HLR.

### Barn > 1 år

- Luta barnet framåt över din arm (eller knä om större barn) och ge fem snärtiga slag med handflatan mellan skulderbladen. Placera därefter knytnäven mellan bröstabens spets och naveln och ge fem snabba inåt-uppåtriktade kompressio-ner. Upprepa vid behov. På stora barn är även Heimlichs manöver användbar. Blir barnet medvetslöst, gå över till HLR.

### Breathing (B)

Håll kvar greppet om hakspetsen för öppen luftväg. Se, lyssna och känn efter tecken på luftpassage. Om inga tecken på luftpassage kan noteras, gör nytt haklyft för att försöka öppna luftvägen. Om barnet andas då luftvägarna öppnats lägg det i stabilt sidoläge. Om det efter 10 sekunder fortfarande inte märks några tecken till normal andning gör inblåsningar enligt nedan.

Observera! Andningskontrollen får ta max 10 sekunder. Vid risk för nackskada (trauma) försök hålla nacken så stilla som möjligt.

#### Inblåsning

- Kontrollera snabbt munhålan. Avlägsna slem, blod och främmande föremål.
- Ge 5 långsamma inblåsningar, ungefär 1–1,5 sekund/inblåsning.
- Hos barn 0–1 år placeras munnen, andningsmasken eller masken till andningsballongen över barnets mun och näsa. Tillför om möjligt oxygen, helst 100%.
- Hos barn > 1 år kan munnen placeras över barnets mun och näsborrarna klämmas ihop med fingertopparna. Används mask i någon form placeras denna över mun och näsa. Tillför om möjligt oxygen, helst 100%.
- Höjs bröstkorgen? Om inte, kontrollera den fria luftvägen och/eller överväg främmande kropp.

### Circulation (C)

Cirkulationskontroll utförs under maximalt 10 sekunder efter de 5 inledande inblåsningarna. Enbart pulskontroll är svårt/ osäkert. Utebliven reaktion på inblåsningar, gråblek hudfärg och slapphet utgör tecken på avsaknad av cirkulation och då ska bröstkompressioner påbörjas omedelbart.

#### Bröstkompressioner

- Hårt underlag eftersträvas.
- Kompressionspunkten på alla barn är den nedre delen av bröstabenet. Undvik bröstkorgsspetsen.

- Kompressionsdjup är 4 cm för barn < 1 år och 5 cm för äldre barn.
- Barn < 1 år komprimeras med pek- och långfinger. Är man två livräddare är det effektivare att omfamna bröstkorgen med båda händerna med tummarna placerade bredvid varandra på bröstabenet, riktade mot barnets huvud, och övriga fingrar bak mot ryggraden.
- Barn > 1 år komprimeras med ena handens handlova.
- Normal takt är 100–120 kompressioner per minut.
- Släpp upp mellan varje kompression med bibeihållen hudkontakt.
- Samordna (ointuberat barn) kompressioner och inblåsningar enligt 15:2, dvs 15 kompressioner och 2 inblåsningar.
- Gör inte avbrott för pulskontroll.
- Avbyte om möjligt efter 2 minuter.

#### Övervakning

- Saturationsmätare för A (airway) och B (breathing), stort inslag av osäkra värden.
- EKG, antingen övervakningsutrustning eller defibrillator för C (circulation). Analysera rytmen.
- Kontrollera pulsen.

Hjärtstopp hos barn uppkommer i flertalet fall som en följd av otillräcklig ventilation/syresättning som leder till hypoxi/acidosis. Man ser en tilltagande bradykardi som leder till asystoli. Kammarflimmer är ovanligt men kan förekomma i samband med hypotermi, intoxikationer och vid hjärtsjukdom. Det är angeläget att vid bedömning av cirkulationen tidigt utvärdera hjärtrytmen och bedöma om denna är defibrilleringsbar eller inte.

#### Ej defibrillerbar rytm

- Bradykardi (< 60 slag/minut).
- Snabbt sjunkande puls.
- Asystoli.

- Pulslös elektrisk aktivitet kan betingas av omfattande myokardiell ischemi. Likartad klinisk bild kan ses vid massiv lungemboli, hjärttamponad, övertrycks-pneumotorax, uttalad hypovolemi/blödning, elektrolytrubbning, intoxikation och hypotermi.

### Defibrillerbar rytm

- Pulslös ventrikeltakykardi (VT).
- Ventrikelflimmer (VF).

### Defibrillering

Klisterelektroder rekommenderas – för barn < 1 år en på ryggen och en på bröstet och för barn > 1 år en till höger om bröstbeinet nedanför nyckelbenet och en ner till vänster på bröstkorgen under armhålan. För barn gäller alltid 4 J/kg kroppsvikt vid defibrillering av VF/pulslös VT. Det är utan betydelse om monofasisk eller bifasisk teknik används. Användning av halvautomatisk defibrillator tillråds för närvarande inte pga ringa erfarenhet. Om ingen annan utrustning finns tillgänglig används vad som finns. Vuxenplattor kan användas utan problem till barn > 8 år och till mindre barn endast om barnplattor saknas.

### Uppföljande vård

Individer som genomgått hjärt-lungräddning behöver uppföljande vård på intensivvårdsavdelning eller motsvarande. Hypotermibehandling kan övervägas.

### Hypoglykemi

Hypoglykemi kan enkelt fastställas med snabbmetod och behandlas med glukos intravenöst. För att om möjligt reducera risken för tromboflebit använder (om tillgängligt) 10% (100 mg/ml) glukoslösning, 3 ml/kg kroppsvikt (max 300 ml) intravenöst under 5–10 minuter. I annat fall ges 30% (300 mg/ml) glukoslösning 1–2 ml/kg kroppsvikt (max 75 ml) intravenöst under 5–10 minuter. Vid problem med intravenös glukostillförsel finns alternativet med glukagon intramuskulärt (subkutan). Dosen som ges är 0,25 mg till barn < 5 år, 0,5 mg till barn 5–10 år och 1,0 mg till barn > 10 år.

Saknas möjlighet att fastställa P-glukos ges till medvetslöst insulinbehandlat barn glukos eller glukagon enligt ovan.

### Akuta förgiftningar

Akuta förgiftningar hos barn handläggs enligt samma principer som hos vuxna (se s 11).

### Kärlingång

- Perifer venkateter (PVK) i armveck, hand-/fotrygg eller insidan av fotlederna (vena saphena magna). Hos spädbarn även insidan av handleden eller i skalpen.
- Intraossös nål med någon av de kommersiellt tillgängliga utrustningarna. Tibia strax nedan tuberositas tibiae eller, framför allt hos lite större barn, nedre tibia strax ovan mediala malleolen (akta vena saphena magna) eller laterala femurkondylen. Viktigt att direkt efter sättandet flusha igenom med 5–10 ml NaCl 9 mg/ml, vidare att flusha med minst 5 ml NaCl 9 mg/ml mellan olika läkemedel för att undvika utfällning. Alla akutläkemedel, kristalloida och kolloida lösningar kan tillföras. Blod kan ges på vitalindikation i avvakten på att fri venväg etablerats. Volymtillförsel kräver regelmässigt övertryck. Intraossös nål bör sitta < 24 timmar.

### Läkemedel – barn

Se flödesschema i A-HLR BARN – Avancerad hjärt-lungräddning, s 8.

---

### Referenser

---

#### För vidare läsning

- Advanced paediatric life support: The practical approach. 5th Edition. 2011.  
ISBN 9781444330595.
  - Se även kapitlet Chock, s 16, kapitlet Anafylaxi, s 20, kapitlet Akutmedicin på vårdcentral, s 27, samt kapitlet Akuta svåra infektioner, s 47.
-

# Chock

Christer Nilsson, Karlskrona  
Dan Westlin, Thoraxcentrum, Blekingesjukhuset, Karlskrona  
Elisabet Ekman, Jämjö vårdcentral, Jämjö

## Inledning

**Hypovolemisk chock** (pga blödning eller stora vätskeförluster), **kardiogen chock** (t ex vid hjärtinfarkt) samt **septisk chock** utgör tre huvudtyper av cirkulatorisk chock som behandlas i detta kapitel. Ett specialfall av chock är **anafylaktisk chock** som beskrivs i ett separat kapitel, s 20. Chock kan också vara ett delsymtom vid intoxikationer, som beskrivs i kapitlet **Förgiftningar – Antidotbehandling**, s 57, respektive **Den akut medvetslöse patienten**, s 5.

## Symtom

En patient i chock uppvisar ofta rastlöshet, oro och ångest samt vid svårare chock en alltmer sänkt medvetandegrad och slutligen medvetlöshet.

Patienten är, med undantag för tidig septisk chock, kallsvettig och har perifer cyanos och svag, snabb puls. Blodtrycket sjunker (systoliskt tryck < 90 mm Hg hos tidigare normotensiv) liksom urinproduktionen (< 20 ml/timme). Se också Faktaruta 1.

Vid chock fås en störd cellmetabolism eftersom den sviktande cirkulationen inte kan förse vävnaderna med syre i tillräcklig omfattning.

Genom att stänga av vävnadscirkulationen som inte primärt har till uppgift att transportera syre, t ex i huden, splanknikusområdet och njurarna, kan kroppen i inledningsfasen av chocken, under prechock, säkra syretillförserna till celler i vitala vävna-

## Minnesregel – kritiskt sjuk patient

BAS-90–30–90  
som innebär ett systoliskt blodtryck < 90 mm Hg, en andningsfrekvens > 30 andetag/minut och en syrgasmättnad < 90%.

der som hjärta och hjärna (samt upprätthålla ett nästan normalt blodtryck). Detta ses kliniskt som den bleka och kalla huden, vilken utmärker den vanliga s k kalla chocken, exempelvis vid hypovolemisk (blödning och dehydrering) och kardiogen chock.

## Behandling

Vid chocktillstånd är adekvat behandling av den bakomliggande orsaken avgörande för utgången. Effektiv behandling av smärta, t ex vid trauma och hjärtinfarkt, har hög prioritet och ska sättas in tidigt. För en översikt se Faktaruta 2, s 17.

Det är viktigt att uppmärksamma den inledande fasen till ett chocksyndrom och tidigt sätta in aktiv behandling med oxygen tillförsel, 3–5 L/minut, med modern s k öppen mask eller grimma/näskateter. Om endast klassisk mask finns att tillgå bör flödet vara högre, 5–10 L/minut. Därutöver ges volymsubstitution med balanserad saltlösning, Ringer-acetat, 1–2 L (under iakttagande av halsvene vid misstanke om kardiell sjukdom). Detta kan förhindra utvecklandet av vävnadsanoxi med en anaerob cellmetabolism och acidosis samt frisättandet av inflammatoriska mediato-

## Sökord

## Innehåll

rer. En sådan vävnadsanoxi innebär en ytterligare försämrad vävnadsprefusion som i en ond cirkel leder till en ”irreversibel” chock med stor risk för utveckling av multi-organsvikt. Saknas tillgång till perifer ven är, vid tillgång på lämplig utrustning, den intraossösa tekniken enkel, snabb och säker, se även kapitlet Den akut medvetslöse patienten, s 5.

### Acidos

Behandling med initialt 100 ml Tribonat (50 mmol buffert) kan vid acidos vara av avgörande betydelse för effekten av andra insatser vid chockbehandling.

### Hypovolemi

Kroppens kompensation vid ”kall chock” innebär frisättning av endogena katekolaminer och exogen tillförsel av katekolaminer ska rutinmässigt inte ges. Man strävar i stället efter att med blodvolymexpansion motverka den negativa vasokonstriktionen av katekolaminerna.

Vid större blodförluster (glöm inte att söka efter blodförlust genom exempelvis rektalundersökning) förbereds blodtransfusion.

### Kardiogen chock

Atropin, 1 mg intravenöst, upprepat upp till 3 gånger, kan vara tillräcklig behandling av hypotoni kopplad till bradykardi, t ex vid hjärtinfarkt. Extern pacemaker, alternativt isoprenalin (licenspreparat Isuprel injektionsvätska, 0,2 mg/ml, Hospira) initialt 0,01 mikrog/kg kroppsvekt/minut, kan vara aktuellt vid uttalad bradyarytmia respektive omedelbar elkonvertering vid snabb takarytmia.

Vid kardiell betingade chocktillstånd får en ofta begränsad volymsubstitution kompletteras med katekolaminer med inotropa och vasokonstriktiva effekter, t ex dobutamin i dosen 2,5–15 mikrog/kg kroppsvekt/minut, vilket i normalfallet blir aktuellt först då patienten vårdas på specialavdelning.

Kardiogen chock vid akut hjärtinfarkt är en etablerad indikation för primär PCI (ballongvidgning av kranskärlen), ofta kombinerad med aortaballongpump och inotropa läkemedel. Se vidare kapitlet Ischemisk hjärtsjukdom, avsnittet PCI och stentar, s 312.

## Chock

### Allmänt

1. Fria luftvägar
2. Oxygen
3. Höjd fotända
4. Fri venväg
5. Balanserad saltlösning (Ringer-acetat)

### Specifika åtgärder

#### – betingade av tillståndet/orsaken

1. Anafylaxi (kapitlet Anafylaxi, Terapirekommandationerna – Anafylaxibehandling i akutsjukvården, s 24).  
Adrenalin (0,1 mg/ml) 0,1–0,3 mg (= 1–3 ml) intravenöst och kortikosteroider (tablett Betapred 0,5 mg, 10 st i en liten mängd vatten eller injektion Betapred 4 mg/ml, 2 ml intravenöst alternativt Solu-Cortef 200 mg intravenöst). Blodvolymexpansion (se punkt 3 nedan). Inotropa kärlaktiva medel (dopamin och/eller noradrenalin) vid behov därvä.
2. Kardiogen chock  
Inotropa kärlaktiva läkemedel, t ex dobutamin. Vid hjärtinfarkt PCI (ballongvidgning av kranskärlen). Se kapitlet Ischemisk hjärtsjukdom, avsnittet PCI och stentar, s 312.
3. Hypovolemi/blödning  
Balanserade saltlösningar (t ex Ringer-acetat). Erytrocytkoncentrat.
4. Acidoskorrektion  
Tribonat, initialt 100 ml (50 mmol buffert) intravenöst.
5. Septisk chock  
Blodvolymexpansion med balanserad saltlösning (Ringer-acetat 1 000 ml på 15–20 minuter) och vid tillgång kompletterad med kolloid infusionslösning (albumin 40–50 mg/ml). Antibiotika.  
Inotropa kärlaktiva läkemedel.  
Hydrokortison 200 mg/dygn som intravenös kontinuerlig infusion. Behandlingen övervägs hos vuxen patient som är vasopressorberoende. Vid koagulationsrubbning (DIC) tillförsel av koagulationsfaktorer och hämmare (se kapitlet Blödningstillstånd, avsnittet Disseminerad intravasal koagulation (DIC), s 299).
6. Intoxikation  
Allmän symptomatisk behandling.  
Specifik behandling, se kapitlet Förgiftningar – Antidotbehandling, s 57, samt Fass.

OBS! Vid chocktillstånd är adekvat behandling av den bakomliggande orsaken avgörande för utgången. Effektiv behandling av smärta, t ex vid trauma och hjärtinfarkt, har hög prioritet och ska sättas in tidigt.

### Septisk chock

Vid den initialt ”varma” septiska chocken (1) finns, liksom vid neurogen chock och intoxikation, ofta ett inslag av vasodilatation. Behandlingen bör i första hand utgöras av blodvolymexpansion med balanserad saltlösning (Ringer-acetat 1 000 ml på 15–20 minuter) och vid tillgång kompletterad med kolloid infusionslösning (albumin 40–50 mg/ml). Minst 30 ml/kg kroppsvikt av saltlösning eller saltlösning + kolloid bör eftersträvas. Komplettering med vasoaktivt läkemedel i första hand noradrenalin samt, vid tecken på hämmad hjärtfunktion, dobutamin kan behövas. Ställningstagande till behandling med kärlaktiva farmaka sker vanligen sedan patienten överförts till specialavdelning. Tidigt insatt adekvat antibiotikum är av yttersta vikt (2). Hydrokortison, 200 mg/dygn som intravenös kontinuerlig infusion, kan övervägas vid vasopressorberoende septisk chock hos vuxna.

I kapitlet Akuta svåra infektioner, avsnittet Sepsis, s 49, beskrivs behandling av sepsis. Koagulationsrubbning (DIC) vid sepsis kan kräva tillförsel av koagulationsfaktorer och hämmare, se kapitlet Blödningstillstånd, avsnittet Disseminerad intravasal koagulation (DIC), s 299.

### Chock hos barn

Barn är inte små vuxna (3). Skillnader i kroppsstorlek, anatomi och organfunktioner gör att handläggningen av barn kräver särskild eftertanke. Det lilla barnets avsnittad av språk och ibland uttalade rädsla kan också medföra problem.

Kroppsproportionerna varierar med åldern, t ex utgör huvudet 19% av kroppssytan vid födseln och bara 9% vid 15 års ålder. Dessa förhållanden gör att små barn är mera känsliga för värmeförluster och lättare drabbas av hypotermi. Anatomiska skillnader i t ex luftvägarna påverkar tekniken för skapande av fria luftvägar i olika åldrar. Den cirkulerande blodvolymen är högre (70–80 ml/kg) än hos vuxna medan totalvolymen är låg, vilket ökar känsligheten för i ml ganska små blodförluster. Cirkulationsfysiologiskt varierar hjärtminutvolymen direkt med hjärtfrekvensen (slagvolymen förändras inte) hos spädbarn upp till 2 års ålder. Detta förhållande måste be-

aktas då man värderar ett sjukt spädbarn. Hypotension utgör ett sent och mycket allvarligt fynd där hjärtstopp kan vara nära förestående. Pulsen palperas hos spädbarn lättast i armvecket eller ljumsken. Hos lite äldre barn är det liksom hos vuxna lättast på halsen.

De vanligaste orsakerna till chockbild hos ett barn är hypovolemi (blödning, gastroenterit, ”kirurgisk buk” t ex volvulus), sepsis eller trauma (ventilpneumotorax, hemopneumotorax).

I avsaknad av övertygande tecken på hjärtsvikt tillförs 20 ml/kg kroppsvikt av Ringer-acetat eller NaCl 9 mg/ml på 5 minuter efter att intravenös/intraossös väg (se kapitlet Den akut medvetslöse patienten, avsnittet Hjärt–lungräddning (HLR) vuxna patienter, s 6) etablerats. Kroppsstorleken varierar kraftigt med åldern och att fastställa ett ungefärligt värde på vikten är därför väsentligt. Om man känner åldern kan formeln enligt följande ge vägledning:

- vikt = 8 + 2 x ålder.

Hypoglykemi (se kapitlet Den akut medvetslöse patienten, avsnittet Hypoglykemi/insulinkoma, s 9) måste uteslutas eftersom det sjuka barnet har små glukosreserver. Om man inte noterar någon förbättring efter första vätskebolus ges ytterligare 20 ml/kg kroppsvikt av Ringer-acetat eller NaCl 9 mg/ml under 5–10 minuter. En tredje bolus, gärna albumin 4–5% (40–50 mg/ml) 10–20 ml/kg kroppsvikt, kan övervägas om utebliven effekt. Barnet behöver då sannolikt snabbt tas om hand på intensivvårdsavdelning. Om inte albumin finns tillgängligt väljs samma vätska som användes för bolus ett och två.

---

## Referenser

---

1. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41:580–637.
2. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic chock. *Crit Care Med.* 2006;34:1589–96.
3. Advanced life support group. Advanced paediatric life support: The practical approach, 5th Edition. 2011. ISBN 9781444330595.

### För vidare läsning

Se kapitlet Akutmedicin på vårdcentral, s 27.

---

# Anafylaxi

Janne Björkander, Medicinkliniken, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping  
Peter Odebäck, Skagerns Vård och Hälsoenhet, Gullspång

## Inledning

Med anafylaxi menas en potentiellt farlig reaktion som i allmänhet kommer snabbt och främst engagerar hud, andning, cirkulation och mag-tarmkanalen. Symtombilden orsakas av mediatorer som frisätts från mastceller och basofila celler. Anafylaxi är ett akut tillstånd som kräver snabb behandling. Ett sent omhändertagande kan bli fatal. Adrenalin ska omedelbart ges intramuskulärt i låret.

Hos barn och unga är födoämnen vanligaste orsaken till anafylaxi medan medelålders och äldre personer oftare drabbas av anafylaxi pga läkemedel och bi- eller getingstick (1–3). Vid anafylaxi kan tryptas (som tecken på mastcellsaktivitet) mätas inom 30 minuter till 3 timmar efter reaktionens maximum.

## Incidens

Det förefaller som om incidensen av anafylaxi ökat under 2000-talet. En studie från England har rapporterat om en ökning av incidensen från 6,7 till 7,9/100 000 invånare/år från 2001 till 2005 (4). Andra internationella studier har i allmänhet redovisat 2–10 fall av anafylaxi/100 000 invånare/år (5–7).

Från Sverige rapporteras 2 dödsfall/år av bi-/getingallergi, oförändrat från 1970- till 2000-talet. De som avled var äldre än 33 år och vanligen kring 60 år. Dödsfall pga födoämnesallergi har dock minskat dramati-

tiskt från 1993–1996 till 2004–2011: från 1,75 till 0,25 dödsfall/år (8). Personerna som avled var alla yngre än 23 år.

Enligt en ny studie från Stockholm var incidensen 2007 för anafylaxi bland barn 32 fall/100 000 invånare varav 92% av fallen avsåg anafylaxi orsakad av födoämnen, t ex ägg, mjölk, träd- och jordnötter (9).

## Tre svårighetsgrader

Anafylaxi graderas numera i 3 svårighetsgrader, se Tabell 1, s 21 (10,11). Anafylaxidiagnosen kräver engagemang av minst två organ och inkluderar alltid en objektiv respiratorisk, kardiovaskulär och/eller kraftig allmänpåverkan. Graden bestäms av det organssystem som har den svåraste nivån. Grad 3 är den svåraste.

Vid anafylaxi grad 1 ska patienten observeras i minst 4 timmar. Vid anafylaxi grad 2 och 3 ska patienten observeras minst 8 respektive 12 timmar på sjukhus pga risk för bifasisk reaktion. Bifasiska reaktioner förekommer i upp till 20% av fallen och inträffar vanligen inom 4–8 timmar men i sällsynta fall upp till 1 dygn och i enstaka fall upp till 3 dygn senare.

## Anafylaxi – mekanismer

Med anafylaxi avses numera såväl immunologiska reaktioner (vilka förmedlas framför allt av IgE men även av IgG eller IgM och aktivering av komplement) som icke-immunologiska reaktioner orsakade av leukotriener eller direktfrisättning av media-

## Sökord

## Innehåll

**Tabell 1.** Anafylaxi – svårighetsgradering (11)

Bedöm graden av anafylaxi 1–3 med avseende på överkänslighets-/allergireaktioner i olika organ-system samt allmänna symptom enligt tabellen nedan. Symtom från luftvägar, cirkulation och/eller kraftig allmänpåverkan krävs. Graden bestäms av det organ-system som har den svåraste nivån.

Bedömningsgrad	Hud	Ögon och näsa	Mun och mage/tarm	Luftvägar	Hjärta-kärl	Allmänna symptom
Ej anafylaxi	Kläda Flush Urtikaria Angioödem	Konjunktivit med kläda och rodnad  Rinit med kläda Nästäppa Rinnsvätska Nysningar	Kläda i mun Läppsvullnad  Svullnadskänsla i mun och svalg  Illamående Lindrig buksmärta Enstaka kräkningar			Trötthet
Anafylaxi Grad 1	– “ –	– “ –	Ökande buksmärta  Upprepade kräkningar  Diarré	Heshet  Lindrig bronkopstruktion		Uttalad trötthet  Rastlöshet Oro
Anafylaxi Grad 2	– “ –	– “ –	– “ –	Skälhhosta Sväljningsbesvär  Medelsvår bronkopstruktion		Swimningskänsla  Katastrof- känsla
Anafylaxi Grad 3	– “ –	– “ –	Urin- och fecesavgång	Hypoxi Cyanos Svår bronkopstruktion Andningsstopp	Hypotonii Bradykardi  Arytmia Hjärtstopp	Förvirring  Medvetslöst

torer, t ex histamin vid fysisk aktivitet eller kyla (se Figur 1, s 22).

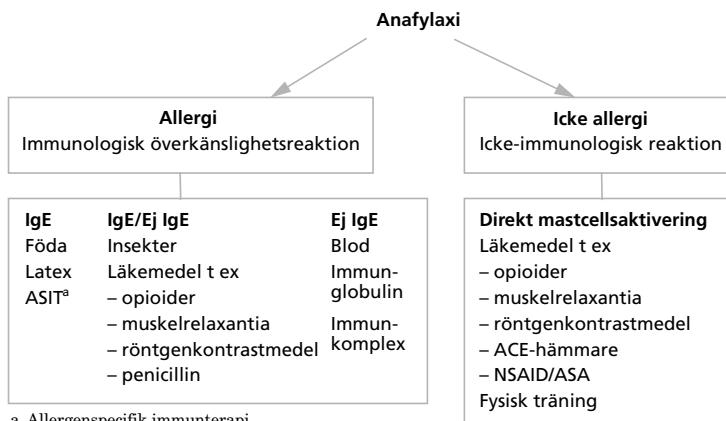
### Samverkande faktorer

På senare år har kunskaperna ökat väsentligt om samverkande faktorer vid aktiveringen av mastceller såsom fysisk ansträngning, eventuellt i samband med vissa födoämnen (särskilt vete) eller alkohol. Andra faciliterande faktorer är kall dryck, dusch eller bad. Läkemedel, t ex NSAID, ACE-hämmare, betablockerare eller örtmediciner, kan också ha betydelse.

Samtidiga sjukdomar som astma, annan kronisk lungsjukdom, kardiovaskulär sjukdom, svår atopisk sjukdom eller mastocytos kan alla bidra till att anafylaxin försvaras eller blir letal. Bland övriga faciliterande eller utlösande faktorer kan nämnas infektion, stress, resor eller andra avbrott i rutiner eller, för kvinnor, den premenstruella tiden.

### Utredning

Vid oklar anafylaxi, medvetslöst och dödsfall bör provtagning av tryptas ske snarast, helst inom 3 timmar efter reaktionen.



Figur 1. Orsaker till anafylaxi enligt ny nomenklatur (12)

Tidpunkten när provet tas ska dokumenteras i journalen. En normal tryptasnivå ute sluter inte anafylaxi och är snarast regel vid födoämnestolst anafylaxi. Vid dödsfall, pga misstänkt anafylaxi, ska allergenspecifikt IgE (mot misstänkta allergen) samt tryptas i serum analyseras. Proverna kan då tas upp till 2 dygn efter dödsfallet. Ventrikelinnehållet bör skickas till Livsmedelsverket för analys av misstänkta födoämnearingen. Tryptas är inte specifikt för IgE-medierad reaktion utan kan stiga oavsett orsak vid engagemang av mastceller och basofila celler. Provet är ett vanligt serumprov som hanteras enligt lokala rutiner.

Den allergiska diagnostiken har fått nya verktyg med mer antigenspecifika reagens så att diagnostiken kan skärpas, och förståelsen för diverse korsreaktiviteter har nu avsevärt förbättrats. Varför vissa individer enbart drabbas av det orala allergisyndromet medan andra drabbas av anafylaxi efter intag av träd- och jordnötter kan också förklaras.

### Differentialdiagnos vid misstänkt anafylaxi

Man måste alltid överväga eventuella differentialdiagnoser (Se Faktaruta 1). Vid panikattack har man sällan ronki från nedre luftvägar eller blodtrycksfall. Vid synkope saknas ofta flush, urticaria, klåda och magbesvär, och patienten är oftast blek och svet-

### Differentialdiagnos

- Panikreaktion/hyperventilation (stickningar, kramper)
- Vasovagal reaktion (blekhet, svettning, bradykardi, blodtrycksfall, eventuell synkope)
- Hjärtinfarkt
- Hjärtarytm
- Astma
- Lungemboli
- Aspiration
- Septisk chock

tig. Vid hjärtproblem liksom vid svår astma saknas urticaria med klåda och eventuellt angioödem.

### Behandling

För behandling se Terapirekommendationerna – Anafylaxibehandling för distrikts-skötterskor, skolhälsovård och barnavårdscentraler, s 23, och Terapirekommendationerna – Anafylaxibehandling inom akutsjukvården, s 24. Vid misstanke om anafylaxi ges genast adrenalin intramuskulärt i lärets utsida. Lägg patienten med höjd fotända eller vid andningsbesvär/kräkningar sittande med höjd fotända. Om patienten med anafylaxi hastigt reser sig kan detta leda till livshotande blodtrycksfall. Gravida ska vara halvliggande på vänster sida för att

## Terapirekommendationer – Anafylaxibehandling för distriktsköterskor, skolhälsovård och barnavårdscentraler (11)

**Vanliga orsaker:** Födoämnen, bi- och getingstick, läkemedel.

Adrenalin är det viktigaste läkemedlet och ska ges tidigt och intramuskulärt i låret.

Indikationer	Läkemedel	Adm.sätt	Dos vuxna	Dos barn	Effekt
Kraftig urtikaria Andnöd Hypotension Allmänpåverkan Kraftiga buksmärtor och kräkningar	Inj Adrenalin 1 mg/ml eller Adrenalin-penna ( olika typer och styrkor finns)	Intra-muskulärt i lårets utsida	0,3–0,5 ml (0,3–0,5 mg) eller Adrenalin-penna 0,3–0,5 mg	0,01 ml (0,01 mg)/ kg kroppsvikt max 0,5 ml (0,5 mg) eller Adrenalinpenna 10–20 kg: 0,15 mg > 20 kg: 0,3 mg	Inom 5 min Upprepa vb var 10:e min
Astma	Egen bronk-vidgande medicin	Inhalation pulver/spray	4–6 doser	2–6 doser	Inom 5 min Upprepa vb var 10:e min
Alla	Tabl Aerius (desloratadin) munlöslig 2,5/5 mg (eller annat antihistamin i dubbel dos)	Per os	10 mg	< 6 år 2,5 mg 6–12 år 5 mg	Inom 30–60 min
Alla	Tabl Beta-pred (beta-metason) 0,5 mg	Per os (tuggas, sväljes hela eller löses i vatten)	10 tabletter	< 6 år 6 tabletter ≥ 6 år 10 tabletter	Först efter 2–3 tim

- Vid anafylaxi ska patienten akut till sjukhus. Ring 112! Kör ej ensam med egen bil.

- Dokumentera reaktionen.

undvika att uterus komprimerar vena cava inferior.

Man behöver ofta vara flera personer. Kalla därför på assistans. Följ och dokumentera saturation, puls, andningsfrekvens och blodtryck fortlöpande. Sätt perifer venkateter och ge vätska till alla patienter med anafylaxi. Följ dosrekommendationer i Terapirekommendationerna.

Vid sviktande vitala funktioner eller utebliven effekt av given behandling bör om möjligt anestesi-/intensivvårdsläkare kontaktas. Det kan bli nödvändigt att administrera adrenalin och/eller andra vasoaktiva/inotropa läkemedel intravenöst. I enstaka fall kan även respiratorbehandling bli aktuell.

### Adrenalin

Vikten av att adrenalin ges intramuskulärt tidigt och vid behov upprepat var 5:e–10:e minut kan inte överskattas. Injektionen ges alltid intramuskulärt i lårets utsida. Vid

behov av intravenös tillförsel ska denna ske under EKG-övervakning och säkrast med infusionspump, se Terapirekommendationerna, s 24. Intravenöst adrenalin kan ge kraftig ångest, svår huvudvärk, ventrikelyrtymi, hypertensiv kris och lungödem. Ge aldrig adrenalin subkutant då det ger långsam och otillräcklig effekt.

### Adrenalin vid anafylaxi och samtidig hjärtsjukdom eller hög ålder

Patienter med samtidig hjärtsjukdom eller hög ålder ska ha tidig tillförsel av en normal dos adrenalin intramuskulärt.

Vid anafylaxi kan mastcellerna i hjärtat vara aktiverade och ge kärlkramp, infarkt eller arytmier särskilt som antalet mastceller dessutom är ökat vid arterioskleros och kärlkramp. Vidare finns ofta en ökad risk i dessa fall för svårbehandlad anafylaxi pga samtidig behandling med betablockerare, ACE-hämmare och/eller angiotensinreceptorblockerare (ARB).

**Terapirekommanderationer – Anafylaxibehandling inom akutsjukvården (11)**

Adrenalin givet intramuskulärt är den viktigaste inledande/primära behandlingen. Sätt PVK och ge vätska till alla med anafylaxi. Följ saturation, puls och blodtryck.

Indikation	Läkemedel	Adm.sätt	Dos vuxna	Dos barn	Effekt
Kraftig urtikaria Andnöd Hypotension Allmän-påverkan Kraftiga buksmärtor och kräkningar	Inj Adrenalin 1 mg/ml eller <b>Adrenalin-penna</b> (olika typer och styrkor finns)	Intramuskulärt i lärets utsida	0,3–0,5 ml (0,3–0,5 mg) eller Adrenalin-penna 0,3–0,5 mg	0,01 ml (0,01 mg)/kg kroppsvikt max 0,5 ml (0,5 mg) eller Adrenalinpenna, 10–20 kg: 0,15 mg, > 20 kg: 0,3 mg	< 5 min Upprepa var 5:e–10:e min vb
Astma	Inh Ventoline (salbutamol) eller eget bronkvidgande läkemedel	Inhalation  Inhalation Pulver/spray	5 mg  4–6 doser	Enligt lokalt PM  2–6 doser	< 5 min Upprepa var 10:e min vb
Hypoxi	Syrgas	Mask	> 5 L/min	> 5 L/min	Omgående
Allmänpåverkan och/eller hypotension	Infusion Ringer-Acetat	Snabbt intravenöst (övertrycksmanschett)	20 ml/kg kroppsvikt Upprepa vb	20 ml/kg kroppsvikt Upprepa vb	Snabb vid tillräcklig volym
Alla	Tabl Aerius (desloratadin) munlöslig 2,5/5 mg (eller annat antihistamin i dubbel dos)	Per os	10 mg	< 6 år 2,5 mg 6–12 år 5 mg	Inom 30–60 min
Alla	Tabl Betapred <sup>a</sup> (betametason) 0,5 mg eller Inj Betapred 4 mg/ml eller inj Solu-Cortef (hydrokortison) 50 mg/ml	Per os <sup>b</sup>  Intravenöst  Intravenöst	10 tabletter  2 ml  4 ml	< 6 år 6 tabl ≥ 6 år 10 tabl  < 6 år 1 ml ≥ 6 år 2 ml < 6 år 2 ml ≥ 6 år 4 ml	Först efter 2–3 tim

a. Dexametason mixt 0,4 mg/ml är ett alternativ (< 6 år 8 ml, > 6 år 12 ml.)

b. Tuggas, sväljes hela eller löses i vatten.

**Vid utebliven effekt av given behandling larma anestesi-/intensivvårdsläkare**

Efter upprepade intramuskulära injektioner kan adrenalin ges intravenöst, som bolus eller infusion, på ordination av läkare med god erfarenhet av detta. Täta puls- och blodtryckskontroller, liksom EKG-övervakning är då obligatoriskt.

**Följ HLR-riktlinjer vid andnings- och/eller hjärtstopp**

- Dokumentera förflopp och svårighetsgrad.
- Tryptas – överväg provtagning. (Utredning av misstänkt anafylaxi.)
- Vid anafylaxi grad 1 ska patienten observeras minst 4 timmar. Vid anafylaxi grad 2 minst 8 timmar och vid grad 3 minst 12 timmar på sjukhus. Gäller även när adrenalin givits i hemmet.
- Efter en anafylaxireaktion skriv remiss till allergimottagning/allergikunnig läkare för uppföljning.
- Varningsmärk journal efter en anafylaxireaktion med säkerställd orsak.

## Luftrörsvidgande, antihistamin och kortison

Optimalt behandlad astma är viktigt för patienter med risk för anafylaxi. Astmatiker ska ha tillgång till snabbverkande luftrörsvidgande behandling.

Till en patient som fått 2 adrenalinpennor utskrivna, se avsnittet Uppföljning nedan, pga anafylaxi grad 2–3 mot födoämnen, beroende på getingstick eller anafylaxi vid mer än 1 tillfälle när man inte kunnat fastställa orsak, rekommenderas även förskrivning av ett antihistamin (desloratadin eller loratadin) och kortison. Det vetenskapliga underlaget för att behandling med dessa läkemedel har effekt vid anafylaxi är dock bristfältigt.

Antihistaminer har effekt på klåda, urticaria och allergisk rinit. Full effekt av dessa inträder efter 30–60 minuter. Perorala icke-sederande antihistaminer kan vara värdefulla som profylaktisk medicinering i risksituationer.

Kortison har ingen akut insättande effekt och bör förskrivas med restriktivitet framför allt till barn. Effekten av kortison kommer tidigast efter ett par timmar oavsett administrationsform. Avsikten med medicineringen är att blockera sena effekter av den allergiska reaktionen.

## Uppföljning

Patienter med anafylaxi grad 2 och 3 ska förses med minst 2 adrenalinpennor och instruktioner om särskild uppmärksamhet de närmaste dygnen. Vid återkommande symptom uppmanas patienten att använda en adrenalinpenna och därefter söka vård akut så fort första injektionen har tagits. Patienten förses med instruktioner om hur man ger sig själv adrenalinpennan. Det är viktigt att vid outredd orsak till anafylaxi remittera patienten för utredning. Flera studier visar att detta ofta inte görs (2). Patienten ska också utrustas med antihistamin att använda vid lindriga allergiska reaktioner. Om det finns anledning för varningsmarkering ska detta också ske omgående.

## Referenser

- Foucard T, Yman IM, Nordvall L. Färre dödsfall och livshotande födoämnesreaktioner. Läkartidningens rapportering har lett till effektiva åtgärder. *Läkartidningen*. 2005;102:3465–8.
- Björnsson E, Janson C, Plaschke P, Norrman E, Sjöberg O. Venom allergy in adult Swedes: a population study. *Allergy*. 1995;50:800–5.
- Johansson B, Eriksson A, Ornehult L. Human fatalities caused by wasp and bee stings in Sweden. *Int J Legal Med*. 1991;104:99–103.
- Sheikh A, Hippisley-Cox J, Newton J, Fenty J. Trends in national incidence, lifetime prevalence and adrenaline prescribing for anaphylaxis in England. *J R Soc Med*. 2008;101:139–43.
- Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:434–42.
- Pastorello EA, Rivolta F, Bianchi M, Mauro M, Pravettoni V. Incidence of anaphylaxis in the emergency department of a general hospital in Milan. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 2001;756:11–7.
- Sørensen HT, Nielsen B, Ostergaard Nielsen J. Anaphylactic shock occurring outside hospitals. *Allergy*. 1989;44:288–90.
- Ylva Sjögren Bohlin, SLV, personlig kontakt
- Vetander M, Helander D, Flodström C, Östblom E, Alfvén T, Ly D H, Hedlin G, Nilsson C, Wickman M. Anaphylaxis and reactions to foods in children – a population-based case study of emergency department visits. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:568–577.
- Simons FE, Ardusso LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al; World Allergy Organization. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:587–93.
- Anafylaxi: Rekommendationer för omhändertagande och behandling. Svensk förening för allergologi. [www.sffa.nu](http://www.sffa.nu)
- Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:832–6.

## För vidare läsning

- Björkander J, Lindfors A. Anafylaxi och insektsallergi. I: Hedlin G, Larsson K, red. Allergi och Astma. Lund: Studentlitteratur AB; 2009. s 399–411. ISBN 9144029969.

14. Westfall TC, Westfall DP. Adrenergic agonists and antagonists. In: Brunton LL, ed. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2010. p 222–334.
15. Skidgel RA, Kaplan AP, Erdös EG. Histamine, bradykinin and their antagonists. In: Brunton LL, ed. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2010. p 911–36.
- 
-

# Akutmedicin på vårdcentral och andra vårdenheter

Christer Nilsson, Karlskrona  
Håkan Odeberg, Kompetenscentrum, Landstinget Blekinge  
Michael Freitag, Ellenbogens hälsocentral, Malmö  
Elisabet Ekman, Vårdcentralen Jämjö

## Inledning

Läkare och annan vårdpersonal ställs inte sällan inför patienter med akuta sjukdomstillsätt av en typ som han sällan eller inte alls tidigare mött i sin yrkesverksamhet. I vissa fall rör det sig om svårt akut sjuka patienter där omedelbara och resoluta åtgärder kan vara av avgörande betydelse för patientens överlevnad eller för att bestående men inte ska uppstå. I kapitlen Den akut medvetslöse patienten, Chock, För giftningar, Anafylaxi och Akuta svåra infektioner – initial behandling, behandlas några av dessa situationer.

I avsnittet Initialt omhändertagande på vårdcentral, nedan, berörs den särskilda problematiken med akut svårt sjuka patienter som, pga långa transportavstånd eller av andra anledningar, förs till vårdcentral i stället för direkt till akutenheter på sjukhus.

I de olika terapi- och organkapitlen i denna bok finns information om handläggningen vid en rad akuta tillstånd som emellertid kan vara svår att hitta i en tidspressad akutsituation. För att underlätta det akuta vårdarbetet finns under rubriken "Akuta problem i det dagliga sjukvårdsarbetet" en sammanställning av de olika terapikapitlens information om akuta åtgärder. Informationen om de initiala åtgärderna vid en rad akuta tillstånd åtföljs av sidhävvisning till respektive terapikapitel där en mer fyllig information finns om uppföljande åtgärder m m.

I några fall, t ex vid brännskador, sårskador, människo- och djurbett samt för tennusskydd, finns information endast i detta kapitel.

## Initialt omhändertagande på vårdcentral

Genom att aktiv behandling påbörjas redan på vårdcentral och i ambulans kan prognosen för en akut sjuk patient i många fall förbättras.

Inför transport med ambulans ska patientens andning och cirkulation säkras. De svårt sjuka små barnen och spädbarnen är speciellt svåra och angelägna att handläggas rätt. Svår obstruktivitet hos barn < 2 år är ett vanligt akut tillstånd även i primärvården i tätorter. Oxymeter för saturationsmätning är ett viktigt hjälpmittel. När det gäller spädbarn är anamnes med matningssvårigheter och undertemperatur alarmsignaler. I status är irritabilitet, dålig tonus och färg tecken som gör att allvarlig sjukdom ska misstänkas.

Vid andningsbesvär bör höga andningshinder beaktas. Den sjuke har då oftast inspiratorisk stridor, lufthunger, blekhet och eventuellt cyanos. Främmande kropp, laryngotrakeit eller krupp kan ligga bakom medan epiglottiterna hos barn de senaste åren nästan helt försvunnit till följd av vaccination. Invandrarbarn från vissa länder utgör dock en riskgrupp pga dåligt vaccinationsskydd.

Främmande kropp i övre luftvägarna ska omgående avlägsnas och misstänkas fram-

för allt hos barn och åldringar (dålig svalgfunktion) med akuta andningsbesvär och tecken på högt andningshinder.

Intravenös infart bör anläggas med så grov venkanyl som möjligt (exempelvis i armvecket). Anlägg gärna två infarter och tveka inte att utnyttja halsvenor (vena jugularis externa) hos den svårt sjukre patienten (Obs! Sankt huvudända). Saknas tillgång till perifer ven är, vid tillgång på lämplig utrustning, den intraossösa tekniken enkel, snabb och säker. Se kapitlet Den akut medvetlöse patienten, avsnittet Kärlingång under Hjärt-lungräddning (HLR) – vuxna personer, s 6, samt avsnittet Kärlingång under Hjärt-lungräddning (HLR) och undersökning enligt ABC(DE) – barn, s 13. Volymsubstitution och annan chockbehandling förbereds, i första hand med balanserad saltlösning (t ex Ringer-acetat), se kapitlet Chock, Faktaruta 2, s 17.

Syremättnaden ( $\text{SaO}_2 > 90\%$ ) ska tillförsäkras genom oxygentillförsel, 3–5 L/minut (hos barn 2 L/minut), med modern s k öppen mask eller grimma/näskateter. Om endast klassisk mask finns att tillgå bör flödet vara högre, 5–10 L/minut (försiktighet vid känd kronisk obstruktiv lungsjukdom). EKG bör tas frikostigt. Kontinuerlig EKG-monitorering ska ske vid misstanke om instabil kranskärlssjukdom (se kapitlet Ischemisk hjärtsjukdom, Terapirekommendationerna – AKS-behandling (STEMI och NSTEMI), s 312).

Det är viktigt att korrekt information ges till larmcentralen angående patientens tillstånd för att ambulansen som sänds ska vara rätt bemannad och utrustad.

Hos traumapatienter bör pågående blödning, om möjligt, ha kommit under kontroll samt fraktur immobiliseras och smärtlindring givits med morfin, 2,5–5 mg intravenöst vid behov (barndos, se kapitlet Smärta och smärtbehandling, avsnittet Läkemedel och barn, rubriken Morfin, s 908). Varje patient med misstänkt trauma mot nacken ska förses med halskrage och handläggas som en allvarlig nackskada tills en sådan kunnat uteslutas. Undvik att flytta, vända och lyfta patienten utan halskrage pga risken för akut ryggmärgsskada!

Vid transport till sjukhuset bör ansvarig läkare överväga att följa med patienten och

ta med för patientens tillstånd adekvata läkemedel, åtminstone i de fall ambulansen inte är utrustad och bemannad med personal specialutbildad för s k prehospital vård. Man bör också kontakta mottagande klinik för samordning.

Vid svåra infektionstillstånd, som sepsis och meningit, bör man vid långa transporter (> ca 1 timme) överväga att starta antibiotikabehandling innan patienten skickas till sjukhus. Ge då ett brett verkande cefalosporin intravenöst, t ex cefotaxim 3 g (till barn 75 mg/kg kroppsvikt) helst efter att blododling gjorts. Vid akut bakteriell meningit ges samtidigt (eller helst före) betametason 0,12 mg/kg kroppsvikt intravenöst. Se kapitlet Akuta svåra infektioner – initial behandling, avsnittet Meningit/encefalit, s 53.

Vid förgiftningar kan tillförsel av kol ofta vara effektivare än ventrikeltömning och räcker då som enda åtgärd. Kol är standardbehandling på "olycksplatsen" och bör därför ingå i vårdcentralernas och ambulansernas utrustning. Tidsaspekten är viktig för effekten varför kol bör tillföras så snart som möjligt. Medicinskt kol saknar toxiska effekter i sig. Viss risk för aspiration till lungorna kan dock föreligga, särskilt vid sänkt medvetandestadiet eftersom kräkningsrisken kan vara ökad. Doseringen är 50 g initialt till vuxna och till barn ges minst 10 g men man bör om möjligt eftersträva att tillföra 25 g. Se vidare kapitlet Förgiftningar – Antidotbehandling, avsnittet Medicinskt kol, s 58.

## Akuta problem i det dagliga sjukvårdsarbetet

Många av de patienter som söker akut på olika sjukvårdsenheter är inte svårt akut sjuka. Deras mer eller mindre akuta besvär kan vara av ett slag som inte ingår i läkarens normala vardagsarbete. I detta avsnitt tas några tillstånd upp, både av allvarlig och mindre allvarlig karaktär, som läkaren och övrig sjukvårdspersonal kan ställas inför. Dessutom ges sidhävnisningar till aktuella sidor i de olika organ-/terapikapitlen där akuta aspekter om respektive sjukdomstillstånd behandlas. Förgiftningstillstånd beskrivs i kapitlet Förgiftningar –

Antidotbehandling, s 57, samt i kapitlet Den akut medvetslöse patienten, avsnittet Akuta förgiftningar, s 11.

När det gäller akuta, verkligt brådskande, men inte så vanliga situationer är det viktigt att rutinerna på enheten fungerar och att all inblandad personal vet sin uppgift, samt att det läkemedelsförråd som finns innehåller läkemedel för adekvat behandling. En regelbunden genomgång och översyn är viktig.

### Innehållsförteckning

**Fet stil** i nedanstående innehållsförteckning avser tillstånd som avhandlas i detta kapitel.

*Kursiv stil* avser tillstånd med enbart sidhävning till akutavsnitt i sjukdomstillståndets ordinarie (organ-)kapitel i denna bok.

- **Addisonkris**, se *Binjurebarksinsufficiens*, s 33
- **Alkoholabstinens**, s 31
- *Amaurosis fugax*, s 383
- *Analabscess*, s 152
- *Analfissur*, s 152
- *Anemi*, s 253
- **Angina pectoris**, se *Ischemisk hjärtsjukdom*, s 38
- **Antikoagulantialbödning**, se **Blödningar vid antikoagulantiabehandling**, s 33
- *Antikonception, postkoital ("akutpreventivmedel")*, s 535
- *Artrit, bakteriell*, s 851
- *Artrit, akut kristallartrit*, s 851
- *Artäremboli/trombos akut*, s 399
- **Arytmier**, se *Rytmrubbningsar*, s 41
- *Ascites*, s 102
- *Astma*, s 32
- **AV-block**, se *Rytmrubbningsar*, s 41
- **Avgiftning**, se *Narkotikaberoende*, s 40
- *Bartolini*, s 525
- **Bett – djur och mänskliga**, s 32
- **Binjurebarksinsufficiens**, s 33

- **Blodsmitta**, s 33
- **Blödande esofagusvaricer**, se **Övre akut gastrointestinal blödning**, s 46
- **Blödning rektalt**, se **Rektal blödning**, s 41
- **Blödningar vid antikoagulationsbehandling**, s 33
- *Blödningar vid trombolytbehandling*, s 276
- *Blödningstillstånd*, s 287
- *Borrelia*, s 417, resp s 934 (*neuroborrelios*)
- *Borrelihaartrit*, s 852
- **Bradykardi**, se *Rytmrubbningsar*, s 41
- **Brandrök**, s 34
- *Bronkiolit*, s 740
- *Bronkit*, s 739, barn s 740
- **Brännskador**, s 34
- *Crohns sjukdom*, s 121
- *Cystiter*, s 458
- *Demens, akutbehandling*, s 1096
- **Diabetes ketoacidos (diabeteskoma)**, s 34
- *Diabeteskoma, hyperosmolärt (HHS)*, s 606
- **Divertikulit**, se *Kolondivertiklar/divertikulit*, s 39
- **Djup venös trombos**, se *Venös tromboembolism*, s 44
- **Djurbett**, se *Bett*, s 32
- **Drunkning**, s 35
- *Dykolycka*, s 35
- *Dyspepsi*, s 81
- *Elektriska olycksfall*, s 35
- *Encefalit, akut*, s 53
- **Encefalopati**, se *Portosystemisk encefalopati (PSE)*, s 40
- *Enterit, enterokolit*, s 142
- *Epididymit*, s 476
- *Epiglottit*, s 780

- **Epilepsi, status epilepticus hos vuxna**, s 36
- **Epilepsi, status epilepticus hos barn**, s 36
- *Erysipelas*, s 416
- *Erysipelas, ytteröra*, s 765
- *Extern otit*, s 766
- *Facialisparese*, s 933
- **Feberkramper**, s 36
- *Främmande kropp i ögat*, s 45
- **Förmaksarytmier**, se **Rytmrubbningar**, s 41
- *Förstoppning*, s 134, s 156, s 174 (barn)
- **Gallstensanfall**, s 36
- *Gastroenterokolit*, s 142
- *Gastroesofageal reflux*, s 79
- *Gikt*, s 851
- **Hematemes**, se **Övre akut gastrointestinal blödning**, s 46
- *Hemofili*, s 296
- *Hemorrojder, inkarcererade*, s 151
- *Hepatit, akut virus*, s 95
- *Herpes zoster*, s 418
- **Hjärtarytmier**, se **Rytmrubbningar**, s 41
- **Hjärtinfarkt**,  
se **Ischemisk hjärtsjukdom**, s 38
- **Hjärtsvikt**, s 36
- *Hortons huvudvärk*, s 957
- *Huggormsbett*, s 73
- *Huvudvärk*, s 949
- **Hyperkalcemi**, s 37
- *Hyperkalemia*, s 471
- *Hypertensiv kris*, s 370
- *Hypertyreos*, s 638
- *Hypoglykemi*, s 37
- **Hypokalcemi**, s 37
- **Hypotermi**, s 38
- *Hypothyreos*, s 643

- *Immuntrombocytopeni, ITP*, s 288
- *Impetigo*, s 416
- *Inflammatorisk tarmsjukdom*, s 115
- **Instabil kranskärlssjukdom**, se **Ischemisk hjärtsjukdom**, s 38
- *Ischemisk artärsjukdom*, s 399
- **Ischemisk hjärtsjukdom**, s 38
- *Jättecellsarterit*, s 855
- **Kolezystit**, se **Gallstensanfall**, s 36
- *Kolmonoxid*, s 68
- *Kolondivertiklar/divertikulit*, s 39
- *Konjunktivit*, s 802
- **Kortisolbrist**,  
se **Binjurebarksinsufficiens**, s 33
- *Kristallartrit, akut*, s 851
- **Kronisk obstruktiv lungsjukdom, KOL**, s 39
- **Krupp**, s 39
- *Laryngit*, s 736
- **Leverencefalopati**, se **Portosystemisk encefalopati**, s 40
- *Lumbagoischias, akut*, s 869
- **Lungemboli**,  
se **Venös tromboembolism**, s 44
- **Lungödem**, se **Hjärtsvikt**, s 36
- *Mani, akutbehandling*, s 1047
- *Mastit*, s 573
- *Mb Crohn*, s 121
- *Mediaotit*, s 767
- **Melena**, se **Övre akut gastrointestinal blödning**, s 46
- *Meningit*, s 53
- *Menorrhagi/Metrorragi*, s 511
- *Migrän*, s 953 resp s 959 (barn)
- *Munhåleproblem*, s 783
- *Myxödemkoma*, s 645
- **Narkotikaberoende, avgiftning**, s 40
- *Njurinfektion, akut*, s 461

- **Njurstensanfall**, s 40
- **Njursvikt, akut**, s 466
- **Näsblödningar**, s 775
- **Obstipation**, se Förstopning
- **Opioidöverdos**, se **Narkotikaberoende, avgiftning**, s 40
- **Ormbett**, s 73
- **Otit**, s 767
- **Pankreatit**, s 109
- **Peritonsillit**, s 779
- **Pneumoni barn**, s 754
- **Pneumoni vuxna**, s 747, s 55
- **Polymyalgia rheumatica**, s 853
- **Porfyri akut**, s 1001
- **Portosystemisk encefalopati**, s 40
- **Preeklampsi**, s 499
- **Proktit**, s 119
- **Prostatit, bakteriell**, s 479
- **Pseudogikt**, s 851
- **Pseudokrupp**, se **Krupp**, s 39
- **Psykoser, akutbehandling**, s 1070
- **Pyelonefriter**, s 461, s 456 (barn)
- **Rektal blödning**, s 41
- **Retande gaser**, s 74
- **Rytmrubbningar**, s 41
- **Röda ögat**, s 801
- **Sepsis / septisk chock**, s 49 resp s 18
- **Septisk artrit**, s 851
- **Sinuit**, s 776
- **Smärtsyndrom**, s 889
- **Spottkörtelsvullnad**, s 781
- **Spädbarnskolik**, s 173
- **Stickskada**, se **Blodsmitta**, s 33
- **Stroke**, s 42
- **Sårskador**, s 43
- **Takykardi**, se **Rytmrubbningar**, s 41

- **Tandtrauma**, s 788
- **Temporalarterit**, s 853
- **Testistorsion**, s 476
- **Tetanusskydd**, s 43
- **Tonsillit**, s 733
- **Trombocytopeni**, s 288
- **Tromboflebit**,  
se **Venös tromboembolism**, s 44
- **Tyreotoxisk kris**, s 639
- **Ulcerös kolit**, s 115
- **Ulcus, akut blödning**, se **Övre akut gastro-intestinal blödning**, s 46
- **Ulcus, gastroduodenalt**, s 83
- **Urinvägsinfektion**, s 461
- **Venös tromboembolism**, s 44
- **Vestibularisneurit**, s 966
- **Vulvovaginiter**, s 509
- **von Willebrands sjukdom**, s 295
- **Ytteröra, svullnad**, s 765
- **Ångestsyndrom**, s 1022
- **Ögonskador**, s 45
- **Övre akut gastrointestinal blödning**, s 46

### Alkoholabstinens

Behandling av alkoholabstinens syftar i första hand till att förhindra komplikationer, främst abstinenskramper och delirium tremens. Tidigt insatt behandling minskar risken för komplicerad abstinens.

Riskfaktorer för komplicerad abstinens är följande: puls > 120 slag/minut, tidigare abstinenskramper eller delirium, högt och långvarigt alkoholintag (> 70 cl sprit/dag i 2 veckor), urinvägsinfektion, pneumoni, skalltrauma, annat svårt trauma, blandmissbruk, vätske- och näringssbrist.

**Behandling**

- Behandling av allvarligare abstinens vid vård på sjukhus respektive lindrigare abstinens i öppen vård, beskrivs i kapitlet Alkohol – riskbruk, missbruk och beroende, Terapirekommendationerna s 118.
- Observera att tiamin ska ges frikostigt. Ge injektion av tiamin, 100–200 mg långsamt intramuskulärt eller intravenöst, t ex 2–4 ml av licenspreparatet Vitamin B<sub>1</sub>-Ratiopharm injektionsvätska 50 mg/ml. Dosen bör om möjligt upprepas 2–3 gånger under de följande dagarna, beroende på patientens näringssstatus. Ge ALLTID tiamin INNAN patienten serveras kolhydrater i form av saft, mjölk etc. För att behandla en fulminant Wernicke-encefalopati ges 400–500 mg tiamin iv i tre dagar, och därefter 200 mg/dag (im eller iv) i fem dagar. Intramuskulär tillförsel av tiamin kan också ske med Neurobion injektionsvätska. En ampull å 3 ml innehåller förutom 100 mg tiamin även 100 mg pyridoxin (vitamin B<sub>6</sub>) och 1 mg cyanokobalamin (vitamin B<sub>12</sub>) vilket bör beaktas när höga doser av tiamin behöver ges.

**Astma (KOL se s 39)****Vuxen patient**

Hör först efter om patienten behandlat attacken med upprepad inhalation av snabbverkande beta-2-agonist och om ökning (2–4 gånger) av dosen inhalerad kortikosteroid prövats.

**Behandling**

- Salbutamol 5–10 mg i nebulisator samt ipratropiumbromid 0,5 mg. Inhalationsbehandling kan lämpligen delas upp genom att dosen fördelas på 2–3 dostillfällen.
- Terbutalin 0,25–0,5 mg subkutan eller intravenöst om patienten har svårt att inhalera.
- Vid svår attack även oxygen 4–5 L/minut via näsgrimma eller mask (glöm inte differentialdiagnos KOL/respiratorisk insufficiens – överväg blodgas-kontroll).

- Vid svårt till livshotande anfall tillägg med teofyllin, 5–6 mg/kg kroppsvikt under 20–30 minuter (halva dosen om pågående underhållsbehandling med teofyllin).
- Vid måttligt och svårt anfall tillägg av kortikosteroider peroralt, prednisolon 30–60 mg eller betametason 4–8 mg.
- Se vidare kapitlet Astma och KOL, avsnittet Behandling av akut astma hos vuxna, s 714.

**Barn**

- För akut behandling av barn hänvisas till kapitlet Astma och KOL, Terapirekommendationerna Läkemedelsbehandling vid akut astma hos barn, s 725.

**Bett – djur och människa**

Vidbett av hund, katt eller människa finns det stor risk för sårinfektion vid djupa skador och antibiotika kan övervägas primärt vid skada på händer samt vid djupa eller lednära skador. Beakta risken för hiv och hepatitis B vid människobett. Se även "Farmakologisk behandling av bakteriella hud- och mjukdelsinfektioner", Information från Läkemedelsverket nr 5, 2009 ([www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)).

**Behandling**

- Noggrann sårrevision. Primärsutur i ansiktet, men i övriga fall lämnas såret öppet.
- Immobilisering av skadad extremitet.
- Vid kattbett används i första hand penicillin V, 1 g 3 gånger/dag till vuxna och 25 mg/kg kroppsvikt 3 gånger/dag till barn i 10 dagar. Vid hund- eller människobett ges amoxicillin-klavulansyra 500 mg 3 gånger/dag till vuxna och 20 mg/kg kroppsvikt 3 gånger/dag till barn.
- Tidig behandling/profylax – inom 24 timmar – sätts in vid djupa katt- och hundbett i ansiktet, vid lednära bett samt till patienter med nedsatt immunförsvar.
- Tetanusskydd, se Faktaruta 1, s 44.

## Binjurebarksinsufficiens, akut

Vid misstanke om akut binjurebarksinsufficiens tas prov för P/S-kortisol, P-ACTH, P/S-Na, P/S-K, P/S-kreatinin och P-glukos och patienten behandlas utan att invänta provsvar.

### *Behandling*

- Hydrokortison (Solu-Cortef), 100 mg intravenöst.
- Ytterligare 200(–300) mg hydrokortison ges som infusion alternativt intermittent intravenöst under det närmaste dygnet.
- Till barn ges minst 25–50 mg hydrokortison som bolusdos intravenöst som kan upprepas om svår allmänpåverkan kvarstår. Därefter kan ytterligare 100–200 mg (50–75 mg/m<sup>2</sup> kroppsyta/24 timmar) ges som infusion eller intermittent injektioner första dygnet fördelat på 4 dostillfällen.
- Intravenös vätsketillförsel, t ex NaCl-lösning 9 mg/ml. Till barn kan glukoslösning 50 mg/ml med tillsats av natrium med fördel ges.
- Se vidare kapitlet Kortikosteroider och hypofyshormoner, Faktaruta 4, s 653.

## Blodsmitta

Lokala rutiner för åtgärder vid blodsmitta ska finnas på alla arbetsplatser där detta kan tänkas inträffa! Vanligast är sticksador inom vården, men även inom kriminalvården förekommer tillbud med blodsmitta.

### **Omedelbara åtgärder**

#### *Stick- och skärskada, blod på skadad hud*

- Kläm inte! Tvätta med tvål och vatten.
- Torka huden och desinficera sedan med alkoholbaserat handdesinfektionsmedel. Låt verka under minst 2 minuter.

#### *Blodstänk i mun,*

#### *ögon eller på andra slemhinnor*

- Skölj med rikliga mängder vatten, isoton NaCl-lösning eller använd ögondusch.

## Att åtgärda snarast

- Kontakta närmaste chef. Denne utreder via patientansvarig läkare om blodet kan vara smittsamt. Vid tveksamhet rådgör med infektionsläkare. Gör anmälan om arbetsskada, samt eventuellt även anmälan till Arbetsmiljöverket (om blodet kommer från hepatit- eller hiv-smittad patient).
- Ta prov på den som utsatts för tillbuden, omfattande hepatitserologi (B + C) och hiv-serologi.

### **Inom ett dygn alternativt omedelbart vid misstanke om hiv-smitta**

- Ta kontakt med företagshälsovården och/eller jourhavande infektionsläkare (beroende på lokal rutin) för ställningsstagande till profylaktisk behandling. Uppföljande provtagningar bör ske enligt gällande rutiner utifrån misstänkt smitta. Se även kapitlet Lever-sjukdomar, Terapi- och profylaxrekommendationer – virushepatiter, s 97, samt kapitlet Sexuellt överförda sjukdomar, avsnittet Postexpositionsprofylax, s 493.

## Blödningsskomplikationer under behandling med antivitamin K (AVK)-läkemedel

Allvarliga blödningsskomplikationer under behandling med antivitamin K (AVK)-läkemedel förekommer hos 1,2–7% av patienterna per år och mindre blödningar hos upp till 24%. Blödningsrisken är direkt beroende av INR-värde.

- Vid ett INR-värde > 4,5 hos patienter som inte blöder gör man uppehåll med warfarin i 1–2 dagar och tar därefter om INR.
- Vid högt INR och samtidig blödning kan patienten behöva sjukhusvård och behandling med protrombinkomplexkoncentrat (Ocplex eller Confidex) beroende på blödningens svårighetsgrad. Vid osäkerhet om bedömmningen tas kontakt med specialiserad mottagning eller koagulationsjour. Se kapitlet Venös tromboembolism och medel mot trombos, av-

snittet Blödningskomplikationer under behandling med warfarin, s 281, samt Behandlingsrekommendationerna Profylax mot och reversering av blödning orsakad av antivitamin-K (AVK)-läkemedel, Information från Läkemedelsverket 2006:(17)1, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

- En fruktad biverkning av warfarinbehandling är intracerebral blödning. Risken för intracerebralt hematom är ca 0,5% per år. För behandling se kapitlet Cerebrovaskulära sjukdomar, Terapirekommendationerna – Medicinsk behandling av warfarinbehandlade patienter med intracerebrale hematom, s 383.

### **Blödningskomplikationer orsakade av de nya perorala antikoagulantia**

För blödningar orsakade av de nya perorala antikoagulantia, dvs dabigatran (trombinhämmare), rivaroxaban och apixaban (båda faktor X-hämmare), saknas specifika antidoter. För handläggning se kapitlet Venös tromboembolism och medel mot trombos, avsnittet Profylax med de nya antikoagulantia, s 282.

### **Brandrök**

Patienten kan fått en termisk skada med larynxödem, hypoxi, kolmonoxidförgiftning, cyanidförgiftning och toxisk lungskada. Het vattenånga kan också ge skador på luftvägar och lungor.

#### *Behandling*

- Se kapitlet Förgiftningar – Antidotbehandling, avsnittet Brandrök, s 64.

### **Brännskador**

#### **Omfattande skador**

Remittering bör ske, speciellt om det gäller små barn, om skadan omfattar större delen av cirkumferensen på en extremitet och vid brännskador i ansiktet eller vid brännskador överstigande 10% av kroppsytan. Utbredningen av brännskadan beskrivs som den yta som drabbats och anges i procent av

#### **Sökord**

den totala kroppsytan. Det finns ett flertal enkla sätt att kalkylera den brända ytan. Den enklaste är den s k 9-regeln där kroppens stora regioner delas in i 11 delar x 9% som ses i figuren som nås via [www.akademiska.se](http://www.akademiska.se).

- Snabb nedkyllning i direkt anslutning till inträffad skada av det drabbade området. Detta uppnås genom spolning med kallt (ej iskallt) vatten 5–10 minuter. Undvik allmän nedkyllning (hypotermi), gäller speciellt små barn.
- Smärtlindring.
- Riklig peroral vätsketillförsel. Säkra intravenös infart i tidigt skede. Intravenös vätsketillförsel är aktuell när brännskadans omfattning överstiger 10% av kroppsytan.

#### **Mindre omfattande skador**

- Noggrann information till patienten angående vikten av att ta kontakt vid infektionstecken. Rutinmässig antibiotikatillförsel är inte aktuell. Distriktsköterskan kan anlitas för uppföljning och sårkontroll. Bra råd finns via [www.1177.se](http://www.1177.se).
- Tetanusskydd. Se Faktaruta 1, s 44.

### **Diabetes ketoacidos (diabeteskoma)**

#### **Vuxen patient**

Efter korrekt diagnos hos vuxna baserad på P-glukos, ketos och artärgasanalys, bör behandling omedelbart inledas.

#### *Behandling*

- 12 E kortverkande insulin ges intravenöst som laddningsdos.
- Därefter ges kontinuerlig infusion av insulin, ca 6 E/timme, eller intermittenta intramuskulära injektioner (6–8 E), initialt varje timme.
- Isoton (9 mg/ml) natriumkloridlösning eller Ringer-acetat ges med hög hastighet.

#### **Innehåll**

- Vid djup acidos ( $\text{pH} < 7,0$ ) ges behandling med natriumvätekarbonat eller Tribonat.
- Se vidare kapitlet Diabetes mellitus, avsnittet Ketoacidos, s 605.

### Barn

- Barn med ketoacidos eller misstänkt sådan bör akut remitteras till klinik med barndiabetolog för behandling. Ta lämpeligen kontakt inför remitteringen för behandlingsförslag!
- Man ger inte laddningsdos av insulin utan startar med vätsketerapi och insulininfusion (0,1 E/kg kroppsvikt/timme för barn  $> 5$  år och hälften för yngre barn).
- Se även kapitlet Diabetes mellitus, avsnittet Ketoacidos, s 605.

### Drunkning

Vid drunkningsolyckor är patienten ofta hypoterm (se s 38) vilket kan öka tiden tills irreversibel anoxisk hjärnskada uppkommer.

- Omgående igångsatt hjärt-lungräddning (HLR) (se kapitlet Den akut medvetslöse patienten, Figur 2, s 8 (barn), och Figur 1, s 7 (vuxna)) är den, ur prognostisk synpunkt, mest angelägna insatsen.
- Om patienten har adekvat spontanandning ges oxygen på mask alternativt CPAP.
- Magsäcken är vanligen fyllt av nedsvalt vatten (aspirationsrisk) och ventrikelsond ska tidigt övervägas. Nedläggning av sond får aldrig födröja direkt livsuppehållande åtgärder.
- Vid ett drunkningstillbud ska patienten efteråt observeras på sjukhus helst ett dygn med tanke på risken för utveckling av akut lungsvikt.
- Akut lungsvikt kan uppstå vid drunkning både i söt- och saltvatten och den akuta behandlingen skiljer sig inte åt.

- Drunkningstillbud i samband med dykning innebär alltid risk för uppkomst av brott på halskotpelaren med komplett eller inkomplett tvärsnittslesion. Överväg därför snar immobilisering.
- För behandling av hypotermi, se s 38.

### Dykolyckor

Hos apparatdykare ska alla symptom som uppträder under första dygnet efter en dykning misstänkas vara dykrelaterade. Vid dykolycka kontakta dykerimedicinsk expertis för ställningstagande till hyperbar oxygenbehandling. Se även kapitlet Behandling med hyperbar oxygen (HBO), s 1175.

24-timmars-beredskap finns på Karolinska Universitetssjukhuset i Solna, Stockholm, Östra sjukhuset i Göteborg, Blekinge-sjukhuset i Karlskrona och NU-sjukvården i Uddevalla. Kan nås via SOS 112 eller via respektive sjukhusväxel.

Observans på risk för skador på halskotpelaren i samband med dykning på grunt vatten. Se vidare avsnittet Drunkning ovan.

### Elektriska olycksfall

#### Ström med låg spänning

Växelström med låg spänning, t ex hushållsström, kan orsaka akut hjärtstopp pga ventrikelflimmer – för handläggning se HLR i kapitlet Den akut medvetslöse patienten, Figur 2 s 8 (barn), och Figur 1 s 7 (vuxna). Vävnads-/brännskada brukar inskränka sig till hud och underhud.

- En patient som inte visat tecken på hjärtläppen och har ett normalt EKG kan i regel utan risk sändas hem.

#### Ström med hög spänning

Högspänningssström, inklusive blixten, kan ge mer djupa och omfattande skador med exempelvis utveckling av kompartmentsyndrom. För skador efter åska och blixtnedslag se [www.akademiska.se/briva](http://www.akademiska.se/briva).

- Risk för myoglobinorsakad njurskada indikerar en tidigt insatt riklig vätsketillförsel (Ringer-acetat).

- Medvetslöshet, ryggmärgsskador och perifera nervskador kan ses beroende på strömvägen.
- Omfattande kardiella skador kan uppkomma på såväl retledningssystem som hjärtsmuskel. Arytmier (ofta övergående) är vanliga med risk för akut hjärtstopp. Vid högpånningsolycka tas alltid EKG, som följs av kontinuerlig EKG-registrering vid tecken på arytmia, retlednings- eller myokardskada.
- Patienten ska omgående transporteras till sjukhus.

### Epilepsi, tonisk-kloniska anfall och status epilepticus hos barn och vuxna

- Säkra fria luftvägar. Oxygentillförsel, 3–5 L/minut med modern s k öppen mask eller grimma/näskateter och 5–10 L/minut med klassisk mask. Sidoläge.
- Vid anfall i vardagssituationer används i första hand diazepam rektalt, 10–30 mg till vuxna och 0,5–0,75 mg/kg kroppsvikt (max 10 mg) till barn, eller midazolam buckalt, 10 mg till vuxna eller 0,3 mg/kg kroppsvikt (max 10 mg) till barn.
- För behandling av tonisk-kloniska anfall och status epilepticus hos barn respektive vuxna se kapitlet Epilepsi, Terapirekommendationerna, s 974.

### Feberkramper

Kriterier: feber, generaliserat krampfall kortare än 15 minuter följt av snabb återhämtning.

#### Behandling

- Diazepam rektalt (om feberkramp > 4–5 minuter), 5 mg ges om barnet är 3 månader till 2 år och till äldre barn ges 10 mg.
- Se vidare kapitlet Epilepsi, Terapirekommendationerna – Behandling vid feberkramper, s 973, och [www.rikshandboken.se](http://www.rikshandboken.se).

### Gallstensanfall

#### Okomplicerat gallstensanfall

- Diklofenak suppositorier, 50 mg 1–3 gånger/dygn.

#### Kraftigt gallstensanfall

- I de flesta fall är smärtstillande medel, t ex diklofenak 50 mg givet intramuskulärt, effektivt. Detta kan upprepas en gång efter 30 minuter om effekten är otillräcklig men i svårare fall krävs tillägg av opioider (ketobemidon 5–7,5 mg intramuskulärt eller subkutan) och då bör man överväga inläggning på sjukhus. Se vidare kapitlet Gallvägs- och pankreasjukdomar, Terapirekommendationerna – Behandling av gallsten och komplikationer, s 109.

### Kolecystiter

- Analgetika, fasta, intravenös vätsketillförsel, oftast sjukhusfall.
- Se vidare Terapirekommendationerna i kapitlet Gallvägs- och pankreasjukdomar, s 109.

### Hjärtsvikt, lungödem

- Halvsittande kroppsläge med sänkt fotända.
- Oxygentillförsel, 3–5 L/minut, med modern s k öppen mask eller grimma/näskateter. Om endast klassisk mask finns att tillgå bör flödet vara högre, 5–10 L/minut.
- Nitroglycerintillförsel via spray (0,4 mg). Dosen kan upprepas var 5:e–10:e minut till dess klinisk effekt uppnås. Doserna kan komma att begränsas av blodtrycksfall. I slutet vård kan nitroglycerin med fördel ges som intravenös infusion (se kapitlet Hjärtsvikt, Terapirekommendationerna, s 330).
- Furosemid 20–40 mg intravenöst.
- Morfin ges i doser om 2,5–5 mg intravenöst, som kan upprepas vid behov.
- Vid snabbt förmaksflimmer eller annan supraventrikulär arytmia prövas i första hand frekvensreglering med betablocke-

- rare, eventuellt i kombination med digoxin.
- Kontinuerlig övertrycksandning (CPAP).
- Se vidare kapitlet Hjärtsvikt, Terapi-rekommendationerna, s 330.

## Hyperkalcemi

Vid hyperkalcemisk kris är patienten alltid dehydrerad och rehydrering föregår all annan hyperkalcemibehandling.

### Behandling

- Ge natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) eller Ringer-acetat, 3–6 L/dygn (vid 70 kg kroppsvikt) med noggrann övervakning av vätske- och elektrolytbalansen.
- Se vidare kapitlet Rubbingar i kalciumomsättningen, Terapirekommandationerna – Behandling av akut hyperkalcemi, s 632.

## Hypoglykemi

### Vaken patient

- Ge 2 dl mjölk och en smörgås, 3 sockerbitar, 1 dl juice eller lättlösliga druvsockertabletter. Till barn 2–8 tabletter druvsocker eller, om druvsocker ej finns till hands, vanligt socker.

### Ej vaken patient

#### Vuxna

- Glukos 300 mg/ml (30%) ges intravenöst med volymen 30–50 ml eller mer tills blodsockret normaliseras eller patienten vaknat. Det är önskvärt att ambulanspersonal ger detta omedelbart när en patient påträffats och diagnosen bedömts vara klar.
- Alternativt injiceras glukagon 0,5–1 mg på lärets framsida, subkutan eller intramuskulärt.
- Symtomgivande hypoglykemi, pga tömda glykogendepåer, ses hos nedgångna alkoholister. Eftersom intravenöst givet glukos mycket snabbt kan ge upphov till en relativ tiaminbrist med Wernickes encefalopati som följd, ska man vid

misstanke om alkoholmissbruk som utlösande orsak först ge tiamin 100–200 mg (t ex 2–4 ml av licenspreparatet Vitamin B<sub>1</sub>-Ratiopharm injektionsvätska 50 mg/ml) långsamt intramuskulärt eller intravenöst, se kapitlet Alkohol – riskbruk, missbruk och beroende, avsnittet Tiamin, s 1116.

- Se vidare kapitlet Diabetes mellitus, avsnittet Hypoglykemi samt Faktaruta 5, s 605.

### Barn

För att om möjligt reducera risken för tromboflebit används 10% (100 mg/ml) glukoslösning, 3 ml/kg kroppsvikt (max 300 ml), intravenöst under 5–10 minuter. I annat fall (om 10% glukoslösning inte finns tillgänglig) ges 30% (300 mg/ml) glukoslösning 1–2 ml/kg kroppsvikt (max 75 ml) intravenöst under 5–10 minuter.

Vid problem med intravenös glukostillförsel kan glukagon intramuskulärt (subkutan) vara ett alternativ. Dosen 0,25 mg ges till barn < 5 år, 0,5 mg vid ålder 5–10 år och 1,0 mg vid ålder > 10 år.

## Hypokalcemi

Vid lågt P/S-Ca ska alltid ett albuminkorrigerat och/eller joniserat P/S-Ca bestämmas. Vid oklar diagnos bestäms S-PTH.

### Behandling

- Akut lindrigare hypokalcemi: brustabletter med lättlösligt calciumsalt, kalciumglukonat + kalciumkarbonat (Calcium-Sandoz) eller kalciumkarbonat tuggtabletter. 0,5–1 g kalcium ges initialt var 6:e timme. Magnesium ges vid behov.
- Akut hypokalcemi med uttalade symtom: Kalciumglubionat (Calcium-Sandoz), 9 mg/ml, 10–20 ml spätt i 100 ml NaCl 9 mg/ml eller glukos 50 mg/ml ges som intravenös infusion under 5–20 minuter. Eventuellt ges 10–20 ml outspädd lösning intravenöst under 5 minuter. Upprepas till symptomfrihet. Hjärtrytmen bör observeras. Helst EKG-overvakning. Försiktighet: Digitalisbehandlade patienter har ökad känslighet för

- kalcium. Njursvikt kan medföra hyperkalcemi.
- Se vidare kapitlet Rubbningar i kalciyumomsättningen, Terapirekommendationerna – Behandling av hypokalcemi, s 635.

### Hypotermi

Barn med stor kroppsyta i förhållande till sin kroppsmassa och gamla med försämrad temperaturreglering och minskad muskelmassa samt drog- och alkoholpåverkade personer är extra känsliga för nedkyllning.

Vid allvarlig nedkyllning med sänkt medvetande, långsam puls och andning kan patienten felaktigt dödförklaras.

#### Hypoterm men fortfarande medveten

- Ofta förvirrad, talar sluddrigt, är apatisk och har en frånvarande blick och uppvisar olika grad av huttrande.
- Fria luftvägar? Alltid tillförsel av oxygen, helst uppvärmd och befuktad. Oxygen tillförsel, 3–5 L/minut, med modern s k öppen mask eller grimma/näskatter. Om endast klassisk mask finns att tillgå bör flödet vara högre, 5–10 L/minut. Överväg stabilisering av halskotepelaren.
- Spontanandning? Oftast mycket långsam och ytlig. Om otillräcklig ge assisterad ventilation.
- Puls? Kan vara mycket svår att finna. Radialis? Femoralis? Carotis?
- Blodtrycket kan vara omöjligt att mäta.
- Man kan ge varm söt dryck, t ex choklad eller saft. Om intravenös vätska ska ges, se under rubriken Hypoterm och medvetslös!
- Avlägsna våta kläder försiktigt, värmeisolera med filter etc och skydda mot regn, vind och snö. Varsam hantering, undvik kraftiga stimuli som kan riskera att utlösa ventrikelflimmer. Förflyttning i horisontalläge, skyndsam transport till sjukhus, om möjligt 25–30 °C i fordonet.

### Hypoterm och medvetslös

- Etablera och vidmakthåll fria luftvägar och adekvat ventilation. Tillförsel av oxygen, helst varm och befuktad.
- HLR får endast inledas vid observerat hjärtstopp (= patient som visat livstecken där detta plötsligt upphör, eller att EKG kopplats och rytmen övergått till/visat sig vara asystoli eller ventrikelflimmer). Alltid fördelaktigt med assisterad ventilation.
- Perifer infart kan vara omöjlig att sätta och man bör raskt gå vidare till den intraossösa vägen, se kapitlet Den akut medvetlöse patienten, s 9. 250–500 ml uppvärmd (37–40 °C) glukos 50 mg/ml kan tillföras.
- Våta kläder/förflyttning/transport m m enligt ovan.
- För vidare läsning, se Hypotermi – Kylskador. Socialstyrelsen. 2009. Artikelnummer 2009-126-172. ISBN 9789163339387. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)

### Ischemisk hjärtsjukdom (IHD)

#### Akuta koronara syndrom

Med akuta koronara syndrom (AKS) menas såväl ST-höjningsinfarkt (STEMI) som icke-ST-höjningsinfarkt (NSTEMI) och instabil angina pectoris. En STEMI orsakas oftast av totalocklusion i ett kranskärl och en grundprincip vid behandling är att så snabbt och effektivt som möjligt skapa reperfusion genom direkt-PCI om tillgängligt, annars trombolyt för att begränsa myokardskadan. NSTEMI och instabil angina pectoris ska vårdas med EKG-övervakning/ischemimonitorering och ett viktigt behandlingsinslag är hämning av trombosprocessen.

#### Behandling av akuta koronara syndrom utanför sjukhus (ambulans och vårdcentral)

- Oxygen 3–5 L/minut med grimma/näskatter eller modern s k öppen mask. Med klassisk mask bör flödet vara 5–10 L/minut (försiktighet vid känd KOL).
- Nitroglycerin 0,4–0,5 mg sublingualt.

- Morfin 5–10 mg intravenöst. Kan upprepas.
- ASA 300–500 mg peroralt.
- Vid STEMI laddningsdos P2Y<sub>12</sub>-hämmare (klopidogrel, tikagrelor eller prasugrel) i ambulans.
- Se vidare kapitlet Ischemisk hjärtsjukdom, Terapirekommendationerna – AKS-behandling (STEMI och NSTEMI), s 312.

### Kolondivertiklar/divertikulit

Divertiklar utan symptom kräver ingen behandling. Tre komplikationer kan drabba de som har divertiklar: inflammation, blödning och stenos.

En inflammation kan呈现era sig med olika svårighetsgrader, alltför lindrig peritonit med lätt subfebrilitet till perforation och fekal peritonit. Allvarlig divertikulit med peritonit eller radiologiskt påvisad perforation av tarmen ska bedömas av kirurg inför eventuell laparotomi. Lindrig divertikulit kan ofta behandlas konservativt med eller utan antibiotika. Värdet av antibiotika är omtvistat eftersom mycket talar för att divertikulit i de flesta fall är en inflammatorisk och inte en infektiös sjukdom. Allmänna rekommendationer för antibiotikabehandling är feber > 39 °C, misstanke om sepsis/bakteriemi eller särskilda riskfaktorer som immunsuppression eller implantat. Se vidare om behandling i avsnitten Kolondivertiklar/divertikulit i kapitlen Kolorektala sjukdomar, s 159, och Tarmkanalens funktionsrubbningar, s 136.

### Kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Hör först efter om patienten behandlat attacken med ordinarie bronkytidgivande medel tätare, t ex 8 gånger/dag.

#### Behandling

- Inhalationsbehandling via nebulisator salbutamol, 2,5–5 mg, blandat med ipratropium, 0,5 mg. Vid behov kan behandlingen upprepas efter 30–45 minuter.

- Peroral steroidbehandling. Vid bristfällig förbättring av bronkdilaterare ges i första hand prednisolon 20–40 mg 1 gång/dag.
- Vid svår/livshotande KOL tillägg med oxygen, initialt 1 L/minut via näsgrimma.
- Se vidare kapitlet Astma och KOL, avsnittet Behandling vid akut försämring av KOL, s 719, Faktaruta 9, s 720.

### Krupp

Krupp kan ses hos barn från 3 månaders ålder, vanligast i åldern 2–6 år, och orsakas av en virusinfektion. En viktig differentialdiagnos utgörs av epiglottit, som numera – efter införandet av vaccination mot *Haemophilus influenzae* – är mycket ovanlig bland barn. Invandrarbarn från vissa länder utgör dock en riskgrupp pga dåligt vaccinationsskydd.

#### Behandling

- Låt barnet sitta upprätt, lugna och trösta.
- Inhalation av adrenalin injektionsvätska 1 mg/ml, 1–2 mg.
- Dexametason peroralt 0,15 mg/kg kroppsvikt.
- Alternativ till dexametason (om barnet kräks): inhalation av 2 mg budesonid (Pulmicort suspension för nebulisator 0,5 mg/ml, 4 ml).
- Alternativt kan betametason ges peroralt 0,5 mg/kg kroppsvikt (Betapred tabletter 0,5 mg, 1 tablett/kg kroppsvikt) upp till maxdosen 5 mg (= 10 tabletter).
- Oxygen om SaO<sub>2</sub> är 92% eller lägre.
- Se vidare kapitlet Luftvägsinfektioner hos barn och ungdom, avsnittet Krupp, s 737, Terapirekommendationerna – Behandling av krupp, s 738, och [www.rikshandboken.se](http://www.rikshandboken.se).

## Narkotikaberoende, avgiftning

### Opioidöverdos

Typisk symptomtriad: sänkt medvetande-grad, uttalad andningsdepression och mio-tiska pupiller. Blek hud, hypoton.

#### Behandling

- Behandling av en överdos är relativt enkel, och måste kunna ske vid varje sjuk-vårdsinrättning.
- Vid missstanke om överdos ges 0,4 mg av antidoten naloxon i första hand intra-venöst. Injektionen kan upprepas 2–3 gånger med 2 minuters intervall. Om andningsdepressionen då inte hävts finns sannolikt en annan bakomliggande eller bidragande förklaring. Exempelvis kan blandintoxikation med bensodiazepiner föreligga, varför admi-nistrations av flumazenil kan övervägas.
- Se vidare kapitlet Narkotikaberoende, avsnittet Akut behandling av överdos, s 1132 (samt överdoseringsinformation i Fass, [www.fass.se](http://www.fass.se)).

### Opiatabstinens

- Abstinensbesvären är desamma vid be-roende av olika opiater, men tidsförloppet varierar pga olikheter i halverings-tid (heroin: 2–3 timmar, metadon: 16–60 timmar).
- Se vidare kapitlet Narkotikaberoende, avsnittet Abstinensbehandling, s 1137, samt Terapirekommendationerna – All-mänt om abstinensbehandling, s 1134.

### Centralstimulantia (t ex amfetamin)

- Sömnsvårigheter behandlas i första hand med icke-beroendeframkallande läkemedel, t ex propiomazin, men om inte detta hjälper och spontan förbättring inte sker inom 2–3 dygn ges nitra-zepam i några dygn.
- Psykossymtom och psykomotorisk oro behandlas initialt med bensodiazepiner tills patienten somnat.
- Påtaglig excitation behandlas först med diazepam 10 mg peroralt, som kan upp-repas vid behov.

- Se vidare kapitlet Narkotikaberoende, Terapirekommendationerna – Symto-matisk abstinensbehandling vid miss-bruk av CS, s 1137.

### Övriga narkotika

- Cannabis, se kapitlet Narkotikaberoende, avsnittet Cannabis, s 1137.
- Bensodiazepiner, se kapitlet Narkotika-beroende, avsnittet Bensodiazepiner och närsbesläktade medel, s 1139.
- Ecstasy, khat, mefedron, Spice, K2, ly-sergsyradietylamin (LSD) och gamma-hydroxybutyrat (GHB), se kapitlet Nar-kotikaberoende, avsnittet Övriga prepa-rat – en orientering, s 1143.

### Njurstensanfall

- Diklofenak 50 mg ges intramuskulärt alternativt ges morfinpreparat, t ex Spasmofen (kodein, metylskopolamin, morfin, noskapin och papaverin) 1 ml intramuskulärt.
- Efter avklingad akut attack förses pati-enten med NSAID (t ex diklofenak sup-positorier 50 mg) eller eventuellt ett morfinpreparat (Spasmofen supposito-rier).
- Se vidare kapitlet Sten- och tumörsjuk-domar, avsnittet Behandling/Det akuta njurstensanfallet, s 434.

### Portosystemisk encefalopati (PSE)

#### Vaken patient

- Laktulos peroralt 10–30 ml 2–3 gånger/dygn (ges tills patienten får två halvfas-ta avföringar/dygn).

#### Påverkad somnolent eller medvetslös patient

- Uteslut annan orsak till medvetande-påverkan.
- Laktulos 30 ml i ventrikelsond tills pati-enten får avföring. Laktuloslavemang (100 ml laktulos + 900 ml vatten), om peroral administration inte ger effekt.

- Metronidazol, 400 mg peroralt, 2–3 gånger/dag.
- Se vidare kapitlet Leversjukdomar, avsnittet Levercirros och dess komplikationer, Terapirekommendationer, s 102.

### Rektal blödning

Ljusröd blödning från rektum kan vara symptom på

- hemorrojd
- analfissur
- proktit
- anal/rektal prolaps
- adenom/tumör

Ett av de vanligaste debutsymtomen vid koloncancer är blödning från tarmen. På grund av sjukdomens vanlighet ska alla fall med blödning från tarmen genomgå fullständig kolonutredning med antingen rektoskopi/kolonröntgen, koloskopi eller datortomografi (DT) kolon. Se vidare kapitlet Kolorektala sjukdomar, avsnittet Koloncancer, s 157, samt Terapirekommendationerna – Behandling av anorektala sjukdomar, s 155.

### Rytmrubbningar

För handläggning av rytmrubbningar hos barn, se även kapitlet Hjärtrytmrubbningar, avsnittet Barn – arytmier, s 350.

#### Supraventrikulära extrasystolier (SVES)

Supraventrikulära extrasystolier är vanliga och sällan orsakade av strukturell hjärtsjukdom.

#### Ventrikulära extrasystolier (VES)

Ventrikulära extrasystolier (VES) är mycket vanliga, speciellt hos patienter med hjärtsvikt. Efter hjärtinfarkt är VES en riskfaktör för ökad morbiditet och mortalitet, men specifik antiarytmisk läkemedelsbehandling mot VES efter hjärtinfarkt gör mer skada än nytta. VES i frånvaro av underliggan-

de hjärtsjukdom saknar prognostisk betydelse.

Bigeministällda VES kan ge symtom pga funktionell bradykardi, dvs endast varannan hjärtcykel blir hemodynamiskt effektiv. Ofta saknar VES hemodynamisk betydelse men vid frekventa VES och hjärtsvikt utan annan orsak kan ablationsbehandling vara ett alternativ (specialistfall!). Läkemedelsbehandling tenderar att förvärra symptomen. Möjligen kan en selektiv betablockerre prövas som symptomatisk behandling.

- Se vidare kapitlet Hjärtrytmrubbningar, avsnittet Ventrikulära extrasystoler, s 345.

#### Paroxysmalt uppträdande supraventrikulära takykardier (PSVT)

Paroxysmalt uppträdande supraventrikulära takykardier är vanligen inte associerade med organisk hjärtsjukdom.

- Vagusstimulerande åtgärder (Valsalvamanöver etc).
- Se vidare kapitlet Hjärtrytmrubbningar, avsnittet Akut behandling av PSVT, s 341, samt Terapirekommendationerna – Akut behandling av olika arytmier utan hemodynamisk påverkan, s 347.

#### Akut uppträdande förmaksflimmer

- Se kapitlet Hjärtrytmrubbningar, avsnittet Förmaksflimmer, s 343, samt Terapirekommendationerna – Akut behandling av olika arytmier utan hemodynamisk påverkan, s 347.

#### Ventrikeltakykardi (VT)

- Medvetslös patient elkonverteras omedelbart (synkront) eller defibrilleras och övriga erforderliga hjärtstoppsåtgärder ska vidtas.
- I övriga fall gäller det att bryta arytmien så snabbt som möjligt, lämpligen med elkonvertering under narkos.
- Se vidare kapitlet Hjärtrytmrubbningar, avsnittet Ventrikeltakykardi, s 346, Terapirekommendationerna – Akut behandling av olika arytmier utan hemodynamisk påverkan, s 347, samt kapitlet Den akut medvetslöse patienten, Figur 1 HLR vuxna, s 7.

### AV-block II eller III

AV-block II eller III med svimning är alltid ambulansfall till akutmottagning. Vid grav hemodynamisk påverkan rekommenderas att behandling inleds innan transport, som dock ej får födröjas.

#### *Behandling (vid grav hemodynamisk påverkan)*

- Atropin 0,5 mg intravenöst.
- Alternativt ges infusion av isoprenalin (licenspreparat t ex Isuprel Hospira injektionsvätska 0,2 mg/ml). Dostitreringen av isoprenalin är individuell och medlet kan framkalla takyarytmier.
- Se vidare kapitlet Hjärtrytmrubbningar, avsnittet AV-block, s 350.

### Stroke

#### Ischemisk stroke

Trombolsbehandling ges inom 4,5 timmar (se kapitlet Cerebrovaskulära sjukdomar, Terapirekommendationerna – Trombolsbehandling vid ischemisk stroke, s 382) från symtomdebut (om avsaknad av kontraindikationer enligt produktresumé/Fass).

- Patienter med ischemisk stroke inom såväl bakre som främre cirkulation orsakad av kardiell emboli, storkärlssjukdom eller lakunär infarkt är lämpliga.
- tPA (alteplas) 0,9 mg/kg kroppsvikt intravenöst. 10% av dosen ges som bolus under 1–2 minuter och resterande mängd ges under 60 minuter.
- ASA undviks och sätts in först efter 24–48 timmar. Pågående behandling med ASA/annan trombocythämmare utgör dock ingen kontraindikation.
- Se vidare kapitlet Cerebrovaskulära sjukdomar, Terapirekommendationerna – Trombolsbehandling vid ischemisk stroke, s 382.

#### Progressivt

#### (progredierande, förvärrad) stroke

- Symtomprogress ses hos 20–40% inom de första dygnen, vilket medför försämrad prognos. Vanliga åtgärdbara systemfaktorer är feber med eller utan

bakomliggande infektion, hyperglykemi, hypoxemi och arytmier.

- Heparin eller dess analoger har ingen påvisad positiv effekt vid symtomprogress.
- Se vidare kapitlet Cerebrovaskulära sjukdomar, avsnittet Progressiv (progredierande, förvärrad) stroke, s 384.

#### TIA, amaurosis fugax/ mindre ischemisk stroke

Handläggning medicinskt och kirurgiskt av patienter med TIA, amaurosis fugax och minor stroke är till stora delar lika.

- För TIA-patienter är risken för strokeinsjuknande mycket stor (10%) under de första 48 timmarna vilket medför att dessa patienter direkt ska komma till sjukhus för inläggning på sjukhusets strokeenhет med prompt medicinsk utredning följd av sekundärpreventiva åtgärder som startas utan dröjsmål.
- Skyndsam karotisutredning (förutsatt att kontraindikation för operation saknas) med sikte på karotisoperation snarast.
- Vid hopade TIA (ofta definierat som 2 episoder senaste veckan) finns inget vetenskapligt stöd för behandling med heparin eller dess analoger.
- Se vidare kapitlet Cerebrovaskulära sjukdomar, avsnittet Transitorisk ischemisk attack (TIA)/amaurosis fugax/minor strokes, s 383, samt Terapirekommendationerna – TIA/amaurosis fugax/mindre ischemisk stroke, s 384.

#### Intracerebral blödning

- Koagulationsfaktorkoncentrat tillförs vid blödning som komplikation till antikoagulantibehandling. Se kapitlet Cerebrovaskulära sjukdomar, avsnittet Intracerebral blödning, s 385, samt kapitlet Venös tromboembolism och medel mot trombos, avsnittet Blödningskomplikationer under behandling med warfarin, s 281.
- Kirurgisk behandling av supratentoriella intracerebrale hematom har ingen

generellt påvisbar positiv effekt jämfört med medicinsk behandling, men kan vara av värde i utvalda fall, t ex hos patienter med ytliga lobära hematom med expansiv effekt och vakenhetsspåverkan.

- Kirurgisk behandling av hematom i lillhjärnan kan vara livräddande hos patienter med stora hematom, akut hydrocefalus eller sänkt medvetande.
- Se vidare kapitlet Cerebrovaskulära sjukdomar, avsnittet Intracerebral blödning, s 385, samt Terapirekommendationerna – Kirurgisk behandling (hemicraniotomi) hos yngre (< 60–65 år) patienter, s 385.

### Subaraknoidalblödning

- Diagnos med datortomografi och, om denna inte ger tillräcklig diagnostisk information, komplettering med likvorundersökning.
- Kontakt med neurokirurgisk klinik där akut behandling med clips alternativt endovaskulär embolisering (coiling) görs för att förhindra reblödning. En vanlig komplikation till subaraknoidalblödning är vasospasm med ischemi och eventuell infarkt som följd. Som spasmodiflyx ges kalciumblockeraren nimodipin peroralt alternativt intravenöst.
- Se vidare kapitlet Cerebrovaskulära sjukdomar, avsnittet Subaraknoidalblödning, s 386.

### Sårskada

#### Lättare skador på extremiteter

- Noggrann rengöring av alla sårskador med tvål och vatten. Rensa noga från grus och växtdelar vid smutsiga sår. Uteslut främmande kropp.
- Funktionen undersöks noga: cirkulation, känsel, stabilitet, rörlighet och kraft.
- Finns det anledning att misstänka senervskada eller skelettskada?

- Primärsuturer inom 8 timmar efter skadan efter noggrann rengöring, sårrevision och inspektion.

### Lokalanestesi

- Vid infiltrationsanestesi används Carbocain (mepivakain), Citanest (prilocain) eller Xylocain (lidokain) med eller utan adrenalin. Säväl 5 mg/ml (0,5%) som 10 mg/ml (1%) kan användas.
- Anestesi utan adrenalin används vid anestesi av fingrar, tår, öron, näsa och penis. Till intravenös regional anestesi bör prilocain väljas pga lägre toxicitet. Vid anestesi av mindre abscesser kan man före incision lägga en intrakutan kvaddel med lokalanestesi utan adrenalin.
- Vid skador på fingrar och tår läggs en ledningsblockad med 10 mg/ml (1%) med något av ovanstående preparat utan adrenalin. Detsamma gäller vid infiltration i frakturhematom.
- Se även avsnittet Sårskador i kapitlet Smärta och smärtbehandling, s 908.

### Tetanusskydd

Se nedan under rubriken Tetanusskydd samt Faktaruta 1, s 44.

### Antibiotika

- Vid sticksår och djupa sårskador i hand/fingrar, speciellt led- och sennära, bör tidig behandling med antibiotika övervägas företrädesvis flukloxacillin, då stafylokockinfektion är det man framför allt vill undvika. Se även Behandlingsrekommendation Farmakologisk behandling av bakteriella hud- och mjukdelsinfektioner (Information från Läkemedelsverket 2009(20):5), [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

### Tetanusskydd

Vid sår-, bränn- och bettskador efterfrågas tetanusskyddet och eventuell boosterdos övervägs. Detta gäller även relativt bagatellartade sårskador. De fall av stelkamp som de senaste åren förekommit i Skandinavien har ofta kommit just i anslutning till

## Tetanusvaccination vid sårskador

### Vuxna

#### Tidigare ovaccinerad patient

- Dos I: Kombination av 1 ml (250 IE) humant immunglobulin mot stelkramph (licenspreparat Tetagam P, CSL Behring) intramuskulärt i läret samt 1 ml Tetanusvaccin SSI (licenspreparat) respektive 0,5 ml Difterivaccin SSI (licenspreparat) 30 IE/dos (25 Lf/dos) – se Tabell 5, s 197, i kapitlet Vaccination av barn och ungdom – intramuskulärt i vardera arm. (Obs! Vaccin mot tetanus och difteri får inte blandas i samma spruta.)
- Dos II: 1 ml Tetanusvaccin SSI + 0,5 ml Difterivaccin SSI 30 IE/dos (25 Lf/dos) efter 1–2 månader.
- Dos III: 1 ml Tetanusvaccin SSI + 0,5 ml Difterivaccin SSI 30 IE/dos (25 Lf/dos) efter 6–12 månader.
- Dos IV: Boosterdos med diTeBooster intramuskulärt, 0,5 ml, efter 10 år.

#### En patient som tidigare fått en dos tetanusvaccin

- Vid skadetillfället ges fulldos vaccin mot stelkramph och difteri enligt ovan (Dos II). Uppföljningsdoser (III, IV) enligt ovan.
- Immunglobulin ges endast vid kraftigt förörenade skador som inte kan excideras.

#### En patient som tidigare fått 2 doser tetanusvaccin

- Om > 6 månader förflutit ges fulldos vaccin mot tetanus och difteri enligt ovan (dos III).
- Om < 6 månader förflutit ges inget vaccin vid skadetillfället utan avvaka med dos III tills minst 6 månader förflutit. Påfyllnadsdos IV ges efter 10 år, 0,5 ml diTeBooster enligt ovan.

#### En patient som tidigare fått 3 doser tetanusvaccin

- Efter 3 tidigare injektioner ges en ny dos, 0,5 ml, diTeBooster intramuskulärt om > 10 år förflutit sedan den senaste dosen. Om < 10 år förflutit ges inget vaccin.

#### En patient som tidigare fått 4 eller fler doser tetanusvaccin

- Om > 20 år förflutit ges en påfyllnadsdos med 0,5 ml diTeBooster.

#### Den skadades vaccinationsstatus är okänd

- Om starkt förorenat sår där läkaren bedömer att stelkrampsrisk finns, ges immunglobulin samt fulldos vaccin efter provtagning för bestämning av antikroppsnnivå mot stelkramph.

Se även Socialstyrelsens rekommendationer för profylax till vuxna mot difteri och stelkramph. Socialstyrelsen. Artikelnummer: 2009-130-5. Publiceringsår 2009. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)

## Tetanusvaccination vid sårskador, forts

### Barn

Socialstyrelsens rekommendationer gäller vuxna med sårskador men kan i regel användas för ovaccinerade sårskadade barn eller de som fått en eller två doser vaccin tidigare. Se vidare kapitlet Vaccinationer och reseproflyx i Fass ([www.fass.se](http://www.fass.se)).

enkla skador utomhus hos tidigare ovaccinerade medelålders och äldre kvinnor.

Olika vacciner används vid förnyelsedos respektive vid grundvaccinering mot stelkramph. Till den person som tidigare fått 3 doser kan man använda diTeBooster, men till den som tidigare fått 0–2 doser används ett separat vaccin mot tetanus tillsammans med ett separat vaccin mot difteri, båda licenspreparat. Se vidare Faktaruta 1.

## Venös trombos och tromboembolism

### Behandling med trombolyt

Målet med trombolytisk behandling är att snabbt eliminera trombosmassorna och innebär följande:

- vid djup ventrombos innan klaffarna i benets vene tagit skada för att härmmed undvika utveckling av posttrombotiskt syndrom
- vid lungemboli så att cirkulationen i lungkretsloppet normaliseras och härmmed reducera mortaliteten.

I praktiken används denna behandling endast för en liten andel av patienterna pga att ovan nämnda fördelar inte kunnat påvisas vid begränsad trombosmassa och pga 2–3 gånger högre risk för allvarlig blödning vid systemisk behandling.

Lokal trombolys av iliofemoral trombos, kan reducera risken för posttrombotiskt syndrom.

- Se vidare kapitlet Venös tromboembolism och medel mot trombos, avsnittet Behandling med trombolyt, s 276, samt Terapirekommendationerna – Behandling av venös tromboembolism, s 277.

***Behandling med antikoagulantia***

- Majoriteten av patienterna med venös tromboembolism behandlas effektivt och säkert under den initiala fasen med någon form av heparin, vanligen lågmolekylärt heparin (LMH), se vidare kapitlet Venös tromboembolism och medel mot trombos, Terapirekommendationerna – Behandling av venös tromboembolism, s 277.

***Antikoagulantia till barn***

- Liksom hos vuxna är lågmolekylära hepariner förstahandsval vid den initiala behandlingen av barn. Se vidare avsnittet om barn i kapitlet Venös tromboembolism och medel mot trombos, avsnittet Venös tromboembolism hos barn, s 284, samt Terapirekommendationerna – Dosering av hepariner vid venös tromboembolism hos barn, s 284.

***Ytlig tromboflebit***

Eftersom djup ventrombos i samma eller kontralaterala benet påvisats hos 10–50% i olika patientmaterial bör noggrant status göras.

***Korta isolerade tromboflebiter***

- Antiinflammatoriska medel, t ex ibuprofen 400 mg 3 gånger/dag.

***Utbredda eller******progredierande tromboflebiter***

- LMH i fulldos subkutant 1 gång/dag i 5 dagar följt av halv dos i ytterligare 3 veckor eller fondaparinux 2,5 mg 1 gång/dag i 4–6 veckor.
- Se vidare kapitlet Venös tromboembolism och medel mot trombos, avsnittet Tromboflebit, s 284.

***Progredierande vena saphena******magna-tromboflebit upp mot ljumsken***

- Ställningstagande till ligatur av venen.
- Se vidare kapitlet Venös tromboembolism och medel mot trombos, avsnittet Tromboflebit, s 284.

**Ögonskador****Svetsblänk**

Keratit orsakas av UV-ljus från svets, solarium eller sol ("svetsblänk", "snöblindhet"). Tillståndet brukar debutera några timmar efter exponeringen med kraftig dubbelsidig smärta och fotofobi. Kornea blir diffust prickigt färgtagande vid fluoresceinfärgning.

Endast i detta undantagsfall är det tillåtet att ge lokala anestetika (cinkokain) som behandling under några timmar. Lindriga fall klarar sig med endast smörjande antibiotikasalva.

Obs! Symtomen ska vara dubbelsidiga! Ensidig svetsblänk "finns inte", då bör man misstänka främmande kropp! Se vidare kapitlet Ögonsjukdomar, avsnittet Svetsblänk, s 804, samt Terapirekommendationerna – Läkemedelsbehandling av det "röda ögat", s 803.

**Ögontrauma/främmande kropp**

Vanligast förekommande ögontrauma är sannolikt en främmande kropp i ögat. Anamnesen är oftast entydig. Man bör tänka på risken för penetrerande skada med intraokulärt främmande material vid arbeta med hammare, mejsel eller roterande stålborste. Små penetrationsöppningar kan spontant sluta sig, varför patienten kan vara i det närmaste obesvärad. Om patienten har svårt att hålla ögat öppet överhuvudtaget och vill hålla handen för ögonlocket är det mycket sannolikt att materialet sitter under ögonlocket och skaver vid varje rörelse. Om substansen sitter på hornhinnan i stället, brukar besvärsbilden vara något lindrigare. Vid metalliska främmande kroppar finns oftast en latenstid på några timmar mellan skadan och insättandet av successivt ökande besvär, då rost utlöser en inflammatorisk reaktion.

Undersökningen underlättas avsevärt efter 1–2 droppar lokalanestesilösning (tetra-kain).

Se vidare kapitlet Ögonsjukdomar, avsnittet Ögontrauma/främmande kropp, s 814.

### Kemiska skador

Oavsett vilken substans som träffat ögat är ymnig spolning den viktigaste akutåtgärden. Undersökning och närmare anamnes får vänta. Sköljningen ska pågå i minst 15 minuter och kan utföras med bästa tillgängliga vätska: steril koksaltlösning, kranvatten, läsk m m eller, på vårdenhets, spoldropp. Syra och alkaliska substanser framkallar frätskador. Härvid är alkaliska substanser som lut, ammoniak och bränd kalk särskilt fruktade då skadorna blir mer djupgående. Om hornhinnan och ögonvitana är kritvita är det ett tecken på omfattande frätning. Hyperemiska kärl på ögonvitana är således ett gott tecken! Det avråds från att försöka neutralisera en alkalisk substans med syra eller vice versa! Se vidare avsnittet Kemiska skador i kapitlet Ögonsjukdomar, s 814.

### Övre akut gastrointestinal blödning

De viktigaste blödningsorsakerna är ulcusblödning, som står för ca hälften av fallen, samt blödning från varicer (ca 10%). Övriga blödningskällor är esofagit, erosiv gastrit, Mallory-Weissblödning, blödningar från maligniteter m m.

Incidensen av ulcusblödning ökar starkt med stigande ålder. I åldersgruppen > 70 år är ulcusblödning orsaken till > 80% av fallen. I denna grupp finner man också de allvarligaste blödningarna.

Se vidare avsnittet om akut övre gastrointestinal blödning, s 87, i kapitlet Sjukdomar i matstrupe, magsäck och tolvfingertarm samt Terapirekommendationerna, behandling av blödning från esofagusvaricer, s 102, i kapitlet Leversjukdomar. Se även kapitlet Chock, Faktaruta 2, s 17.

### Referenser

#### För vidare läsning

1. Norgren S, Ludvigsson JF, Norman M, red. Akut pediatrik. 7:e uppl. Stockholm: Liber AB; 2010. ISBN 9789147094028.
2. Fryckstedt J, Hulting J, Höjer J, Ludwig U, red. Matell-Richards Akutmedicin. Upplaga 2:1. Stockholm: Studentlitteratur AB; 2010. ISBN 9789144051437.
3. Hansson LE, Molinder A, Persson P, red. Kirurgisk akuthandbok. Lund: Studentlitteratur AB; 2011. ISBN 9789144070209.
4. Larsson A, Rubertsson S, red. Intensivvård. 2:a uppl. Stockholm: Liber AB; 2012. ISBN 9789147099580.
5. Lennquist S, red. Traumatologi. Stockholm: Liber AB; 2007. ISBN 9789147052165.

# Akuta svåra infektioner – initial behandling

Bengt Gårdlund, Infektionskliniken,  
Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm  
Folke Lagerström, Vivalla vårdcentral, Örebro

## Inledning

Dödligheten i akuta svåra livshotande infektionssjukdomar i Sverige har minskat betydligt under senare hälften av 1900-talet i och med introduktionen av antibiotika. Under senare år har emellertid en ökning av antalet insjuknade i svåra infektioner med åtföljande mortalitet observerats i västvärlden. Detta kan bl a förklaras av att nya medicinska landvinningar och kirurgiska åtgärder även i höga åldrar har förlängt överlevnaden hos ett stort antal patienter som har en ökad risk att drabbas av svåra infektioner. Många infektioner är dock behandlingsbara om de upptäcks och behandlas i tid.

## Vad är en akut svår infektion?

De vanligaste akuta svåra infektionssjukdomarna är sepsis, meningit och pneumoni, men det finns även vissa ovanliga, ibland livshotande, virusinfektioner. På grund av den alltmer ökande turismen förekommer även tropiska sjukdomar, t ex malaria och mer sällsynta hemorragiska febrar.

## Klinisk bild vid akut svår infektion

Vid akut svår infektion är det oftast uppenbart att patienten är mycket svårt sjuk och i behov av omedelbart omhändertagande och adekvat behandling. Ett urakut förlopp med t ex hög feber, frossa, led- och muskel-

### Allvarlig infektion kan missas därför att:

- Feber kan saknas, speciellt hos nyfödda och äldrade.
- CRP kan vara normalt eller bara närmast förhöjt initialt.
- Lungröntgen kan vara normal initialt vid pneumoni.
- Yngre patienter med svår sepsis eller septisk chock kan komma gående till mottagningen.
- Cerebrale symtom vid sepsis eller meningoencefalit kan missuppfattas. För en patient med tidigare stroke kan fokala neurologiska symtom accentueras vid allvarliga infektioner.
- Kräkningar eller diarréer med påverkat allmänt tillstånd kan vara symtom på sepsis.
- Akut bakteriell meningit måste inte uppvisa nackstyvhetsymtom.

### Tänk på att:

- Influensasymtom som feber och muskelvärk, men utan torrhosta, inte får avfärdas som influensa.
- Splenektomerad patient ska antibiotikabehandlas även vid lindriga initiala infektionsymtom, pga risken för fulminant pneumonoksepsis.
- Vid neutropeni kan lokalstatus vid mjukdelsinfektioner vara mycket diskret, liksom fysikaliska fynd och lungröntgenförändringar vid pneumoni.
- Patienter med nedsatt immunförsvar (transplanterade, patienter behandlade med kortikosteroider, cytostatika, andra immunmodulerande läkemedel, t ex TNF-hämmare och lymfocyt-hämmande läkemedel) löper risk för svåra opportunistiska infektioner och uppvisar då ofta en oklar klinisk bild.

**Några definitioner****Infektion**

Det inflammatoriska svaret på närvaron av en patogen mikroorganism

**Bakteriemi**

Påvisande av bakterier i blodet

**Sepsis**

Det kliniska syndrom som orsakas av det systemiska inflammatoriska svaret på en infektion

**Svår sepsis**

Sepsis med tecken på sviktande organfunktion

**Septisk chock**

Sepsis med otillräcklig systemisk cirkulation, trots adekvat vätskesubstitution

**Tabell 1.** Normal andningsfrekvens (andetag/minut) vid olika åldrar och gräns för takypné vid pneumoni

Ålder	Normalt	Takypné
Upp till 2 månader	44	> 60
2–12 månader	20–40	> 50
1–5 år	20–30	> 40
> 5 år–vuxna	12–18	> 25

läkemedel som ges med många veckors mellanrum (t ex TNF-hämmare) kan lätt glömmas bort.

- Har patienten nyligen opererats eller genomgått ett större tandingrepp?

*Epidemiologi*

- Finns likartade symtom eller sjukdomar i omgivningen?
- Uppdatera dig när det gäller det aktuella epidemiäläget, via t ex [www.smittskydds-institutet.se](http://www.smittskydds-institutet.se).
- Vistelse utomlands med risk för infektioner med antibiotikaresistenta bakterier, legionella eller tropiska sjukdomar, t ex malaria.

*Status görs*

*fullständigt men tänk speciellt på:*

- Allmänpåverkan med slöhet eller förvirring, liksom motorisk oro och ångest, är viktiga tecken.
- Undersök hela patienten – leta efter utslag, sår- eller hudinfektioner. Undersökning av hud och fingrar kan avslöja både distal cyanos och petekier. Kontrollera eventuell nackstyrhet.
- Kontrollera andningsfrekvens och syrgassatsuration – vid svår pneumoni eller sepsis är takypné vanligt, se Tabell 1. Lungauskultation är viktig, men kan vara svårvärdad hos små barn. Där är tecken på ansträngd andning med takypné, näsvingespel, indragningar och påverkat allmäntillstånd viktigare.
- Mät puls och blodtryck. Pulsen är ofta ordentligt förhöjd vid sepsis. Ett systoliskt blodtryck < 90 mm Hg hos en

**Hur upptäcks en patient med svår infektion?**

De flesta akuta infektionssjukdomar går över spontant eller behandlas i primärvården. Nedan redovisas en diagnostisk ”checklista” till hjälp för att skilja ut akuta allvarliga infektioner från mer banala tillstånd.

**Diagnostisk checklista****Anamnestiska aspekter**

- Kort anamnes på ett akut insjuknande med attacker av frossa är mer illavarslande än om symptomet utvecklats successivt under flera dagar.
- Finns klaffproteser eller annat inopererat främmande material?
- Fråga alltid om aktuella läkemedel. Vissa viktiga immunsupprimerande

**Sökord****Innehåll**

**Viktiga fynd som kan signalera svår infektion hos vuxna**

- BT < 90 mm Hg
- Puls > 110 slag/minut
- Andningsfrekvens > 25 andetag/minut, > 30 andetag/minut är ett mycket allvarligt tecken
- O<sub>2</sub>-saturation < 90%
- Sänkt medvetande eller motorisk oro

**Riskpatienter för allvarliga akuta infektioner**

- Prematura barn
- Missbrukare
- Mycket gamla
- Splenektomerade patienter
- Patienter med nedsatt infektionsförsvar av andra orsaker (behandling med perorala steroider, cytostatika eller annan immunsupprimerande behandling, patienter i hemodialys, patienter med diabetes m m)
- Patienter med svåra underliggande sjukdomar, t ex hjärtsvikt, njursvikt, kronisk lever svikt med ikterus eller ascites och svår KOL

**Kliniska fynd vid sepsis hos vuxna**

- Feber eller hypotermi (> 38,3 °C eller < 36 °C)
- Takykardia (> 100 slag/minut eller > 2 SD av normalvärdet för åldern)
- Takypné (> 25 andetag/minut)
- Påverkat mentalt status (förvirring, somnolens)
- Hypotension (systoliskt BT < 90 mm Hg)
- Oliguri (< 0,5 ml/kg kroppsvikt/timme)
- O<sub>2</sub>-saturation < 90%
- Tarmparalys
- Minskad kapillär återfyllnad
- Perifert kall/cyanos, marmorering
- Petekier, ekkymoser, septiska embolier

**Laboratoriefynd vid sepsis**

- Leukocytos eller leukopeni (> 12 x 10<sup>9</sup>/L eller < 4 x 10<sup>9</sup>/L)
- Förhöjt plasma-CRP och andra inflammationsmarkörer
- Arteriell hypoxemi
- Kreatininstebring
- Koagulationspåverkan (TPK < 100 x 10<sup>9</sup>/L, INR > 1,5, APT-tid > övre normalgränsen)
- Metabol acidosis (BE < -5 mEQ/L, laktat > övre normalgränsen)

vuxen kan tala för septisk chock och fordrar snabb handläggning.

- Hjärtauskultation! Ny tillkomna blåsljud kan vara tecken på endokardit.
- Låg urinproduktion kan vara tecken på chock och vätskebrist.

Vid misstanke om svår akut infektion hos en patient med påverkat allmäntillstånd ska patienten snarast till sjukhus. I Faktaruta 3 summeras viktiga fynd som kan tala för allvarlig infektion. Vid svåra infektioner utfaller som regel en eller flera vitalparametrar patologiskt. I Faktaruta 4 tas riskgrupper för allvarliga akuta infektioner upp.

**Sepsis**

Incidensen i västvärlden av svår sepsis med organdysfunktion är 1,5–2,5 fall/1 000 invånare/år, dvs upp emot 20 000 fall/år i Sverige. Dödligheten i sepsis är ca 15%, men kan vid

svår sepsis hos äldre med tecken på sviktande organsystem vara mer än dubbelt så hög.

Sepsis är det akuta kliniska syndrom som är följd av ett infektionsutlöst systemiskt inflammationsförsvar, se Faktaruta 2, s 48. Feber eller anamnes på feber eller frossa är kardinalsymtom vid sepsis, men kroppstemperaturen kan även vara normal eller låg. En rad symptom och kliniska fynd kan förekomma, men inget fynd är obligat eller diagnostiskt vid sepsis, se Faktaruta 5.

Svår sepsis innebär att patienten har svikt i en eller flera organfunktioner, oftast med påverkan på njurfunktionen med oliguri och kreatininstebring, mental påverkan med konfusion och medvetandesänkning, respiratorisk påverkan med takypné och hypoxi, metabol påverkan med acidosis och koagulationspåverkan.

Septisk chock innebär att den systemiska cirkulationen inte längre kan upprätthållas. Orsaken är en kombination av septisk vaso-dilatation och hypovolemi till följd av förlust av plasma ut i vävnaden pga kapillär permeabilitetsökning. Dessutom kan en septisk myokarddepression bidra till lågt

blodtryck, även om man åtminstone initialt i fölloppet kan ha en hyperdynamisk cirkulation med förhöjd hjärtminutvolym.

Hos små barn kommer hypotension som ett sent tecken vid dekompenserad septisk chock. Då kan i stället påverkat allmäntillstånd och takykardi samt tecken på nedsatt perifer cirkulation vara de enda tecknen på allvarlig septisk chock.

### Tidig diagnos och behandling är livsavgörande

Senare års forskning har visat att tidigt insatt behandling med antibiotika och intravenös vätska, oxygen och hemodynamisk stödjande behandling är livsavgörande vid svår sepsis. Det nuvarande kunskapsläget har sammanfattats i form av evidensbaseerade internationella rekommendationer för diagnostik och behandling av svår sepsis och septisk chock (1). Inadekvat initial antibiotikaterapi vid bakteriemi leder till en fördubbling av mortaliteten. Fördöjd adekvat antibiotikabehandling vid septisk chock ökar mortaliteten med 7 procentenheter/timme under de första 6 timmarna (2)! Vad gäller neonatal sepsis se Läkemedelsverkets nyligen utkomna nya rekommendationer, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

Infektionsläkarföreningens evidensbaseerade rekommendationer för det initiala omhändertagandet av patienter med svår sepsis och septisk chock finns på föreningens webbplats ([www.infektion.net](http://www.infektion.net)). Detta vårdprogram syftar till att minska fördöjningen mellan tiden då patienten söker kontakt med sjukvården till dess att adekvat behandling sätts in.

Det är alltså viktigt att tidigt identifiera patienter med sepsis. Med typiska symtom och ett akut insjuknande med frossa, hög feber och påverkat allmäntillstånd är det lätt att misstänka sepsis. Många patienter – speciellt äldre – uppvisar ofta en mer atypisk bild med t ex förvirring, takypné och sänkt syrgassaturation som enda symtom på sepsis. Det är viktigt att alltid ha sepsis i åtanke när man undersöker en svårt sjuk patient med oklar diagnos. Systematisk registrering av vitalfunktioner är till hjälp (se Faktaruta 3, s 49).

### Biomarkörer för sepsisdiagnostik

En mängd biomarkörer som kan analyseras i blodet är patologiska vid sepsis. Ingen biomärke har så hög sensitivitet och specificitet att man kan basera sin diagnostik enbart på den. LPK stiger ofta vid bakteriella infektioner liksom CRP som utgjort rutinanalys vid infektionsdiagnostik sedan länge. CRP kan vara normalt även vid svår septisk infektion, speciellt vid kort anamnes, och CRP diskriminerar dåligt mellan infektion och inflammation av icke-infektiös genes.

Prokalcitonin (PCT) är inte bättre än CRP på att skilja bakteriella infektioner från icke-bakteriella tillstånd, men höga värden (> 2 ng/ml) kan ses vid allvarliga systemiska infektioner och septisk chock. Emellertid ses höga serumnivåer även vid t ex kardiogen chock. PCT tillför inte så mycket som rutinanalys på akutmottagningen men kan ge vägledning vid bedömning av en patient med oklart tillstånd där man misstänker svår bakteriell infektion.

### Behandling vid misstänkt eller konstaterad svår sepsis/septisk chock

1. Oxygen på mask, följ saturationen med pulsoximeter.
2. Gör en hastig lägesbedömning: Finns fri luftväg? Kan pulsar kännas? Medvetandestad? Yttre skador? Hörs andningsljud på bågge lungorna? Bröstsämpor? Buksämpor? Nackstyrhet?
3. Sätt intravenösa infarter och ge vätska. Vid septisk chock, ge kristalloider (t ex Ringer-Acetat) initialt 1–2 L/30 minuter, till barn 10–20 ml/kg kroppsvikt/30 minuter. Kombinera eventuellt med kolloider i form av albuminlösningar.
4. Ta blodprover: Hb, LPK, EVF, CRP, P-glukos, kreatinin, Na, K, laktat, leverprover, arteriell blodgas, TPK, APTT, PK/INR, blodgruppering.
5. Blododla med 20 ml blod fördelat på en aerob och en anaerob blododlingsflaska. För små barn finns speciella blododlingsflaskor för 0,5–4 ml blod. Urinodling, eventuellt sårödling. Odling från likvor, om lumbalpunktion är motiverad.

**Vitalparametrar som bör följas vid svår sepsis**

- Blodtryck
- Andningsfrekvens
- Syrgassatsration
- Hjärtfrekvens
- Medvetandegrad
- Urinproduktion

Vid misstanke om pneumoni ta sputum-/nasofarynxodling, legionella- och pneumokockantigen i urin.

6. Försök få anamnes om det aktuella sjuknandet och uppgifter om aktuella sjukdomar och läkemedel. Gör en klinisk bedömning med fullständigt status. Inspektera hela hudkostymen med tanke på petekier, sår eller tecken på mjukdelsinfektioner. Bedöm den perifera cirkulationen (cyanos, marmorering, kall perifert). Blåsljud på hjärtat kan tala för endokardit. Smärtor eller dunkömet över flanker eller lever kan tala för urosepsis respektive gallvägsfokus. Patologiskt bukstatus eller avsaknad av tarmljud kan tala för bukfokus.
7. Formulera en eller flera hypoteser om vad som kan vara orsaken till patientens sepsis eller eventuella icke infektiösa orsaker till det aktuella sjukdomstillståndet. Komplettera eventuellt provtagningen utifrån dessa hypoteser (t ex troponin-T, malariaprov).
8. Ge intravenös empirisk antibiotika (se nedan). Det är viktigt att inte insättningen av antibiotika fördröjs. Vid svår sepsis/septisk chock, bör tiden från patientens ankomst till antibiotika givits inte överstiga 1 timme. Om transporttiden till sjukhus förväntas överstiga 1 timme bör syrgas, intravenös vätska och antibiotika om möjligt påbörjas i öppenvården.
9. Patienten med svår sepsis måste övervakas med avseende på vitalparametrar (se Faktaruta 6). Ett rimligt behandlingsmål är att patienten inom 1 timme från behandlingsstart har ett systoliskt

Begreppet "okänd sepsis" bör inte användas. Formulera heller flera hypoteser om möjliga foci och därmed sannolik bakteriell genes till patientens septiska tillstånd och välj antibiotika därefter.

blodtryck > 90 mm Hg och syrgassatsration > 93%. Inom 6 timmar bör urinproduktionen vara adekvat och ett eventuellt förhöjt laktatvärde bör då ha sjunkit. Efter 3–6 timmar bör ansvarig läkare utvärdera om patienten uppnått de uppsatta behandlingsmålen. Risken för snabb försämring är högst under de första 24 timmarna på sjukhus.

10. Om cirkulationssvikt kvarstår trots vad som kan förmidas vara adekvat rehydrering bör patienten vårdas på intensivvårdsavdelning. Där kan hemodynamisk stödjande behandling övervakas och optimeras. För att förbättra systemblodtryck kan vasopressorer eller inotrop stöd ges. Syrgastransport kan optimeras med ventilatoriskt stöd och eventuellt blodtransfusion.
11. Om patienten förbättras med initial rehydrering och inte behöver intensivvård bör övervakning ske med mätning av blodtryck, puls, timdiures, syrgassatsration och andningsfrekvens och med uppreatad klinisk bedömning, initialt med korta intervaller.

**Antibiotika vid sepsis**

Antibiotikaval bör grundas på de hypoteser som genererades vid anamnes och klinisk undersökning av patienten och man har då att ta hänsyn till:

- *Sannolikt fokus.* Det krävs kunskap om vilka patogener man kan räkna med vid olika typer av infektioner och deras antibiotikakänslighet. Flera potentiella foci måste ofta ha adekvat antibiotikatäckning initialt, innan resultat av pröver och undersökningar och kliniskt förlopp gör att bilden klarnar. Typiska patogener och förslag till empirisk antibiotikabehandling i normalfallet finns i Terapirekommendationerna – Exempel

**Terapirekommendationer – Exempel på antibiotika vid svår sepsis utifrån misstänkt fokus vid normalfall, utan underliggande riskfaktorer.** Vid mer komplicerande underliggande faktorer då mer resista bakterier kan befaras, kan valet behöva modifieras. Initiat tillägg av en aminoglykosid för den svårt sjuka patienten kan vara klokt för att säkert täcka potentiella patogener.

Misstänkt fokus för infektionen	Vanliga agens	Förslag på initialet intravenöst antibiotika innan odlingssvar föreligger
Samhällsförvärvad svår pneumoni	Pneumokocker, H. influenzae, legionella. Vid influensa-säsong även S. aureus.	Cefotaxim + erytromycin alternativt bensylpenicilllin + moxifloxacin/levofloxacin
Urinvägar, okomplicerad	Enterobacteriaceae <sup>a</sup>	Cefotaxim
Urinvägar, komplicerad (avflödeshinder eller KAD)	Enterobacteriaceae <sup>a</sup> , enterokocker, Pseudomonas	Karbapenem <sup>b</sup> eller piperacillin/tazobaktam
Gallvägar	Enterobacteriaceae <sup>a</sup> , enterokocker, anaerober	Piperacillin/tazobaktam eller imipenem/cilastatin
Buk (peritonit)	Enterobacteriaceae <sup>a</sup> , anaerober	Cefotaxim + metronidazol eller karbapenem <sup>b</sup> eller piperacillin/tazobaktam
Hud- och mjukdelar	Betahemolyserande streptokocker grupp A, S. aureus  Vid nekrotiserande fascit även clostridier och blandad flora	Utan misstanke på S. aureus: bensylpenicilllin. Annars kloxacillin.  Karbapenem <sup>b</sup> + klindamycin
Neutropen feber	Streptokocker, stafylokocker aeroba gramnegativa stavar, inklusive Pseudomonas	Ceftazidim eller karbapenem <sup>b</sup> eller piperacillin/tazobaktam
Hjärtskaffprotesinfektion	S. aureus	Kloxacillin eller cefotaxim
Hjärna/hjärnhinnorna	Pneumokocker, meningo-kocker, listeria, H. influenzae	Cefotaxim + ampicillin eller meropenem som monoterapi

a. Enterobacteriaceae = aeroba gramnegativa tambakterier (främst E. coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter).

b. Med karbapenem avses imipenem/cilastatin eller meropenem.

på antibiotika vid svår sepsis. Se också Faktaruta 7, s 51.

- **Infektionens svårighetsgrad.** För en patient med svår sepsis eller septisk chock måste det första empiriska antibiotika-valet bli rätt. Man måste därför täcka alla sannolika patogener av betydelse med ett eller flera antibiotika.
- **Underliggande sjukdomar.** Vissa underliggande sjukdomar ökar risken för sepsis med vissa patogener. Som exempel har patienter i hemodialys och patienter med intravenöst missbruk kraftigt ökad risk för sepsis med S. aureus. Patienter med underliggande urologiska problem med avflödeshinder eller kronisk KAD-bärare kan få urinvägsinfektioner med mer resista opportunistiska bakterier etc.
- **Tidigare antibiotikabehandling.** Har patienten nyligen avslutat eller har pågående antibiotikabehandling vid insjuk-
- nandet är det pga risk för antibiotika-resistens som regel klokt att ordnara antibiotika av någon annan typ om patienten blir septisk.
- **Vårdtid på sjukhus.** För en patient som legat på sjukhus en tid och där insjuknar i sepsis måste man räkna med att mer resista nosokomiala patogener kan förekomma än hos en patient utan svåra underliggande sjukdomar som inkommer från hemmet med sepsis.
- **Epidemiologi.** Kända odlingar, det epidemiologiska läget eller nyligen vistelse i olika riskmiljöer eller utomlands kan göra att man måste överväga att även täcka pneumokocker med nedsatt penicillinkänslighet, MRSA, gramnegativa bakterier med ESBL (extended spectrum betalactamase), legionella m m.
- **Dosering av antibiotika.** Patienter med svår sepsis/septisk chock har en ökad

distributionsvolym för vattenlösliga antibiotika som kan vara mer än 3 gånger så stor som hos friska personer. Det innebär att man bör inleda behandlingen med en hög dos av penicilliner, cefalosporiner och karbapenemer och även aminoglykosider för att snabbt komma upp i terapeutiska koncentrationer i infektionshärden. Även om diuresen är dålig och kreatininvärdet är förhöjt bör man inte reducera den initiaла doseringen.

### Meningit/encefalit

Insjuknandet i akut bakteriell meningit (ABM) är ofta dramatiskt. Den klassiska triaden feber, huvudvärk och nackstyrhet bör föranleda misstanke om ABM, framför allt om insjuknandet är snabbt. Nästan alla patienter med ABM har huvudvärk, däremot kan både feber och/eller nackstyrhet saknas. Andra tecken på ABM inkluderar ljus-ljudskygghet, illamående, kräkningar, oro/agitation och medvetandesänning. Hyperventilation, blodtrycksstegring, förlängsammad puls, kramper samt sänkt medvetande kan vara tecken på stigande intrakraniellt tryck. Krampfall kan även vara debutsymtom. Fokala neurologiska symtom, talrubbningar, kranialnervspareser, synrubbningar eller extremitetspareser är vanligare vid hjärnabscess.

Tidigare var *H. influenzae*, pneumokocker och meningokocker dominerande agens vid ABM, men *H. influenzae*-meningit har efter införandet av allmän barnvaccination mot Hib blivit sällsynt.

Idag är pneumokocker den vanligaste orsaken, men under vinterhalvåret kan meningokocker dominera, ofta med katarrala prodromalsymtom. Etiologiskt agens till ABM varierar vid olika åldrar, se Tabell 2. Från 2009 är pneumokockvaccin infört i det allmänna barnvaccinationsprogrammet.

Den vanligaste differentialdiagnosen till ABM är virusorsakad meningit, vilket är ca 10 gånger vanligare än ABM. Symtomen är då ofta lindrigare och patienten mindre allmänpåverkad.

Encefalit orsakad av herpes simplex-virus typ I är ovanligt men är en viktig differentialdiagnos. Då insjuknar patienten ofta akut med hög feber och inom några dagar kan grava neurologiska symptom uppkom-

**Tabell 2.** Vanlig etiologi vid akut bakteriell meningit i olika åldersgrupper

Åldersgrupp	Typ av bakterie
Nyfödda	<i>E. coli</i> <i>Grupp B-streptokocker</i> <i>Listeria</i>
1 månad–7 år	<i>Pneumokocker</i> <i>Meningokocker</i> <i>H. influenzae</i> typ B (hos ovaccinerade barn)
7 år–30 år	<i>Meningokocker</i> <i>Pneumokocker</i>
30 år–70 år	<i>Pneumokocker</i>
> 70 år	<i>Pneumokocker</i> <i>H. influenzae</i> <i>Listeria</i> <i>E. coli</i>

ma, ofta i form av dysfasi/afasi, kognitiva störningar och krämper. Snabbt insättande av antiviral terapi med aciklovir, 10 mg/kg kroppsvikt intravenöst 3 gånger/dygn, kan vara livräddande. Utan behandling är dödligheten upp mot 70%.

### Diagnostik

- Lumbalpunktion. Grumlig likvor med högt celltal ( $> 1\ 000 \times 10^6/L$ ), laktatstegring  $> 3,5 \text{ mmol/L}$ , proteinstegring  $> 1 \text{ g/L}$ , lågt likvorglukos  $< 2 \text{ mmol/L}$  eller lågt likvor/P-glukoskvot ( $< 0,4$ ) indikerar ABM.
- Odla från likvor, blod och nasofarynx. Prov från likvor tas även till gramfärgning och eventuellt till antigen-test och PCR-analys för bakterier. Viral diagnostik med hjälp av PCR.
- Blodprov med avseende på CRP och LPK poly/mono. Meningiter med viral genes har sällan CRP  $> 20 \text{ mg/L}$  hos barn och  $> 50 \text{ mg/L}$  hos vuxna.
- Radiologisk undersökning, CT eller MR, görs främst vid misstanke om hjärn-, epiduralabscess eller herpes simplex-infektion. Om hjärn-, epiduralabscess eller annan intrakraniell expansivitet, t ex blödning, kan misstänkas är lumbalpunktion relativt kontraindicerad pga inklämningsrisken. För att inte fördröja adekvat antibiotikabehandling vid ABM

**Terapirekommanderationer – Förslag till intravenös antibiotikabehandling vid akut bakteriell meningit**

Bakgrund/bakterie	Antibiotika	Dosering vuxna	Dosering barn
Inledande behandling vid misstänkt bakteriell meningit <sup>a</sup>	Cefotaxim + ampicillin <sup>b</sup> alternativt meropenem	3 g x 4 3 g x 4 2 g x 3	50 mg/kg kroppsvikt x 4 50 mg/kg kroppsvikt x 4 40 mg/kg kroppsvikt x 3
Vid svår PC-allergi <sup>c</sup> (t ex tidigare anafylaktisk chock)	Moxifloxacin + vankomycin	400 mg x 1 1 g x 2	15–20 mg/kg kroppsvikt x 1 <sup>d</sup> 20 mg/kg kroppsvikt x 2
Meningokocker/pneumokocker	Bensylpenicillin alternativt cefotaxim <sup>e</sup>	3 g x 4 3 g x 4	50 mg/kg kroppsvikt x 4 50 mg/kg kroppsvikt x 4
H. influenzae	Cefotaxim <sup>e</sup>	3 g x 4	50 mg/kg kroppsvikt x 4
Listeria	Ampicillin	3 g x 4	50 mg/kg kroppsvikt x 4
E. coli	Cefotaxim <sup>e</sup> alternativt meropenem	3 g x 4 2 g x 3	50 mg/kg kroppsvikt x 4 40 mg/kg kroppsvikt x 3

- a. Om patienten måste transporteras lång väg till vårdinrättning kan cefotaxim 3 g, alternativt ceftriaxon 4 g, ges innan patienten åker iväg.
- b. Tillägg av ampicillin till cefotaxim görs till barn < 3 månader, till patienter > 15 år samt till immunsupprimerade patienter för att även täcka listeria.
- c. Vid risk för listeria rekommenderas tillägg med trimetoprim + sulfametoxyzol (Eusaprim koncentrat till infusionsvätska, lösning 16 mg/ml + 80 mg/ml) 20 ml x 2 intravenöst till vuxen (barn 0,375 ml/kg kroppsvikt x 2 intravenöst).
- d. Erfarenheten om moxifloxacin som behandling av meningit hos barn är begränsad. För barn med svår PC-allergi har tidigare rekommenderats kloramfenikol 30 mg/kg kroppsvikt x 3 (licenspreparat med begränsad tillgänglighet, t ex Kemicetine injektionsvätska 1 g).
- e. Alternativ till cefotaxim är ceftriaxon 2 g 2 gånger/dygn eller 4 g 1 gång/dygn (barn 50–100 mg/kg kroppsvikt 1 gång/dygn).

bör behandling påbörjas innan radiologiska undersökningar och eventuell lumbalpunktion görs.

### Behandling med antibiotika

Behandlingen med antibiotika ska alltid ges intravenöst och i höga doser, eftersom de flesta antibiotika har svårt att penetraera hjärnan. För rekommenderade preparat och doser se Terapirekommanderationerna – Förslag till intravenös antibiotikabehandling vid akut bakteriell meningit. Steroider ska ges före eller senast samtidigt som antibiotikabehandlingen inleds. Ge betametason 0,12 mg/kg kroppsvikt 4 gånger/dygn i 4 dagar. Maximalt ges 8 mg/dos (3). Om patienten befinner sig utanför sjukhus och ambulanstransporten kan dröja upp emot 1 timme, bör om möjligt första dosen antibiotika och kortison ges på plats, helst efter att blododling gjorts.

### Övrig behandling

Övervakning är mycket viktigt vid misstanke om ABM.

1. Ge oxygen.
2. Övervaka patienten med kontroll av puls, blodtryck, vakenhetsgrad, psykomostrisk oro, pupillreaktion samt andningsfrekvens för att upptäcka tecken till stegrat intrakraniellt tryck (ICP). Poängsystem av typ Glasgow coma scale (GCS) eller den svenska Reaktionsgrad RLS 85 bör användas, <http://infektion.net> (4).
3. Vid tecken på ökat ICP (medvetandesänkning, stark motorisk oro, kramper eller tecken på ögonmuskelpares eller pupilldilatation) bör patienten intensivvårdsbehandlas i samråd med neurokirurgisk specialist. Övervakning med invasiv intracerebral tryckmätning och specifik trycksänkande behandling kan bli aktuell.
4. Undvik övervätskning. Normovolemi bör eftersträvas.
5. Krampförebyggande behandling med t ex fenytoin bör övervägas.

**Terapirekommanderationer – Empirisk antibiotika vid pneumoni som kräver sjukhusvård. Se i övrigt Infektionsläkarföreningens vårdprogram för samhällsförvärvad pneumoni ([www.infektion.net](http://www.infektion.net)).**

Normalfall utan underliggande lungsjukdom	Antibiotika	Dosering vuxna	Dosering barn
CRB-65 2 poäng	Bensympenicillin intravenöst <i>alternativt</i> cefotaxim intravenöst <sup>a,b</sup>	3 g x 3 1 g x 3	25–50 mg/kg kroppsvikt x 3 50 mg/kg kroppsvikt x 3
Intensivvårdskrävande (CRB-65 3–4 poäng)	Cefotaxim intravenöst + erytromycin intravenöst <i>alternativt</i> Bensympenicillin intravenöst + kinolon intravenöst (levofloxacin alt moxifloxacin)	1 g x 3 1 g x 3 3 g x 4 750 mg x 1 400 mg x 1	50 mg/kg kroppsvikt x 3 15 mg/kg kroppsvikt x 3

Vid allvarlig penicillinallergi (anafylaxi, Quinckes ödem eller urtikaria) rekommenderas till vuxna parenteral behandling med klindamycin 600 mg x 3 i kombination med moxifloxacin 400 mg x 1/levofloxacin 750 mg x 1 eller 500 mg x 2.

a. Vid risk för pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin eller pneumoni i anslutning till influensa, välj cefotaxim.

b. Som alternativ till cefotaxim ges cefuroxim 1,5 g 3 gånger/dygn intravenöst, till barn 75–100 mg/kg kroppsvikt/dygn.

Se i övrigt Infektionsläkarföreningens vårdprogram för CNS-infektioner, [www.infektion.net](http://www.infektion.net).

## Pneumoni

Se även kapitlet Luftvägsinfektioner hos barn och vuxna, avsnitten Lunginflammation hos vuxna, s 747, och Lunginflammation hos barn, s 754.

Samhällsförvärvad lunginflammation har en incidens på 10–15 fall/1 000 invånare/år. Av dessa brukar ca 15% behöva sjukhusvård. Dödigheten i lunginflammation i Sverige beräknas till ca 5% av de fall som sjukhusvårdas (5). Personer > 75 år har 3–4 gånger ökad risk att insjukna. Hos barn är virusorsakad pneumoni betydligt vanligare än hos vuxna.

### Etiologi till

### samhällsförvärvad lunginflammation

Hos de patienter som behöver sjukhusvård domineras pneumokocker, men även H. influenzae, Mycoplasma pneumoniae samt virusorsakad lunginflammation kan förekomma (6).

### Klinisk bild

Vanliga symtom är feber och hosta. Initialt kan ofta hosta saknas, speciellt vid akut pneumokockpneumoni och hos små barn

**Tabell 3. Riskbedömning vid pneumoni med CRB-65 hos vuxna. Varje markör ger 1 poäng.**

Symtom/markör	Poäng
Konfusion	1
Andningsfrekvens ≥ 30 andetag/minut	1
Blodtryck: systoliskt < 90 mm Hg och/eller diastoliskt < 60 mm Hg	1
Ålder ≥ 65 år	1
<b>Summa antal CRB-65-poäng:</b>	
Åtgärd vid olika poängsummor ovan	
0 poäng – Hembehandling lämplig	
1 poäng – Sjukhusvård lämplig alternativt öppenvård med uppföljning	
2 poäng – Sjukhusvård	
3–4 poäng – Överväg IVA-vård	

och gamla. I Tabell 4, s 752, i kapitlet Luftvägsinfektioner hos barn och vuxna, framgår symtom och kliniska fynd vid olika typer av pneumoni, men etiologiskt agens kan vara svårt att förutsäga hos en enskild patient utifrån den kliniska bilden.

### Riskbedömning

När en patient med svår samhällsförvärvad pneumoni med okänd genet kommer till mottagningen bör en riskbedömning snabbt utföras samt ställningstagande tas till initial behandling.

### Sökord

### Innehåll

För riskbedömning, som komplement till den kliniska bedömningen, enligt CRB-65 (7), se poängberäkning i Tabell 3, s 55.

### Behandling med antibiotika

För val av antibiotika vid pneumoni som kräver sjukhusvård, se Terapirekommendationerna – Empirisk antibiotika vid pneumoni som kräver sjukhusvård, s 55.

### Referenser

1. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39:165–228.
2. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:1589–96.
3. de Gans J, van de Beek D; European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2002;347:1549–56.
4. Merkelbach SRöhn S, König J, Müller M. Usefulness of Clinical Scores to predict outcome in Bacterial Meningitis. *Infection.* 1999;27:239–43.
5. Hedlund J, Örtqvist A, Ahlgqvist T, Augustinsson A, Beckman H, Blanck C, et al. Management of patients with community-acquired pneumonia treated in hospital in Sweden. *Scand J Infect Dis.* 2002;34:887–92.
6. Holmberg H. Aetiology of community-acquired pneumonia in hospital treated patients. *Scand J Infect Dis.* 1987;19:491–501.
7. Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Welte T. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med.* 2006;260:93–101.

# Förgiftningar – Antidotbehandling

Mark Personne,  
Giftinformationscentralen, Stockholm

## Inledning

I detta kapitel beskrivs kortfattat risker och behandling efter exponering för vissa kemikalier som är behandlingsbara med antidoter. Information ges även om vissa växt- och svampförgiftningar, giftiga bett och sting samt förgiftningsrelaterade syndrom. Förgiftningar med läkemedel, se Fass ([www.fass.se](http://www.fass.se)).

Detaljer ges om dosering av antidoter. Beträffande rekommendationer om lagerhållning av antidoter hänvisas till särtryck av detta kapitel, vilket tillhandahålls av Giftinformationscentralen (GIC) men som också finns i elektronisk form på Internet ([www.giftinfo.se](http://www.giftinfo.se)). Där finner man även en databas med behandlingsanvisningar avsedda för läkare. För tillgång till denna databas se Faktaruta 1. På samma webbplats kan man också få access till en ny databas där aktuell lagerhållning av antidoter vid landets alla sjukhus redovisas.

GIC är öppen dygnet runt och tar emot samtal både från allmänhet och sjukvårdbolag. Sjukvården når GIC direkt på tlfn 08-736 03 84 eller 08-517 747 42 (dessa två telefonnummer är endast avsedda för sjukvårdsinrättningar och ska inte lämnas ut till allmänheten), men man kan även kopplas till GIC via 112. Allmänheten kopplas till GIC via 112 (dygnet runt). För allmänna frågor hänvisas dagtid till tlfn 08-33 12 31.

## Så här når du Giftinformationscentralen (GIC)

- Sjukvården når GIC direkt på tlfn 08-736 03 84 eller 08-517 747 42, kan även nås via 112.
- Allmänheten kopplas till GIC via 112 (dygnet runt).
- För allmänna frågor hänvisas till tlfn 08-33 12 31 (dagtid).
- [www.giftinformation.se](http://www.giftinformation.se)  
Här hittar man information om t ex giftiga svampar och växter samt kemikalier.
- [www.giftinfo.se](http://www.giftinfo.se)  
Här finns en databas med behandlingsanvisningar avsedda enbart för läkare. Lösenord till databasen kan erhållas vid kontakt med GIC. Antidotlistan är också tillgänglig härifrån liksom den nya antidotdatabasen där man finner uppgifter om vilka antidoter som lagerhålls vid landets olika sjukhus.

## Innehållsförteckning

- Acetonitril, se Cyanid
- Akrylnitril, se Cyanid
- Anilin, se Methemoglobinemi
- Antikolinergt syndrom, se Belladonnaalkaloider
- Arsenikföreningar, s 62
- Bariumföreningar, lösliga, s 62
- Belladonnaalkaloider, s 62
- Bly, s 63
- Botulinustoxiner, s 63
- Brandrök, s 64
- Cyanid, s 64
- Dinitrobenzen, se Methemoglobinemi

- Etylenglykol, s 65
- Fenol och fenolliknande ämnen, s 66
- Fisksting, s 66
- Fluorider, s 67
- Fluorvätesyra, s 67
- Karbamater, s 68
- Kolmonoxid, s 68
- Kopparföreningar, s 69
- Kvicksilver, s 69
- Malignt hypertermi, s 70
- Malignt neuroleptikasyndrom, s 70
- Metanol, s 71
- Methemoglobinemi, s 71
- Nervgaser, s 72
- Nitritföreningar, se Methemoglobinemi
- Nitrobensen, se Methemoglobinemi
- Nitrösa gaser, s 72
- Organiska fosforföreningar, s 72
- Ormbett, s 73
- Oxalsyra, oxalater, s 74
- Retande gaser, s 74
- Senapsgas, s 75
- Serotonergt syndrom, s 76
- Superwarfariner, s 76
- Svampar, s 77
- Svavelväte, s 78
- Tårgaser, s 78

## Initialt omhändertagande vid olika typer av giftexponering **Förtäring**

### Frätande ämnen

Skölj ur munnen. Ge därefter snarast dryck (1–2 dricksglas), gärna mjölk, för utspädning. Dryck ska dock aldrig ges till skadad som är medvetandepåverkad. Framkalla inte kräkning då utbredningen av skadan kan förvärras av denna åtgärd och risk för ventrikeltömning och räcker då som enda åtgärd. Kol är standardbehandling på ”olycksplatsen” och bör därfor ingå i vårdcentralernas och ambulansernas utrustning. Tidsaspekten är viktig för effekten varför kol bör tillföras så snart som möjligt. Medicinskt kol saknar toxiska effekter i sig. Viss risk för aspiration till lungorna kan dock föreligga, särskilt vid sänkt medvetandegrad. Vissa viktiga förgiftningsmedel, t ex järn, litium, syror och alkali, binds inte till kol. Kol är också olämpligt efter förtäring av petroleumprodukter, eftersom kräkningsrisken kan öka.

Vissa syror har specifika egenskaper, se t ex Fluorvätesyra, s 67 och Oxalsyra, s 74.

### Petroleumprodukter

Huvudrisken är aspiration till de nedre luftvägarna. Vid förtäring av petroleumprodukter (tändvätska, lacknafta, bensin, lampolja m fl) ska kräkningsprovokation inte göras då kräkning ökar risken för aspiration. Om den skadade inte haft hosttretning eller kräkts under de närmaste 4 timmarna efter förtäringen anses faran för lungpåverkan vara över.

Vid kvarstående symptom följs andningens kvalitet (takypné, dyspné, obstruktivitet), syresättning, cirkulation, blodgaser och kroppstemperatur. Lungröntgen utförs. Behandlingen inkluderar oxygentillförsel, bronkdilaterande preparat som terbutalin eller salbutamol och andningsstöd med CPAP eller respiratorbehandling med PEEP.

### Systemtoxisk påverkan

För att förhindra att ännu inte absorberat gift tas upp i kroppen är tillförsel av medicinskt kol oftast indicerad medan ventrikeltömning ska användas restriktivt.

### Medicinskt kol

Ett stort antalgifter binds effektivt till kol och därigenom begränsas absorptionen. Tillförsel av kol kan ofta vara effektivare än ventrikeltömning och räcker då som enda åtgärd. Kol är standardbehandling på ”olycksplatsen” och bör därfor ingå i vårdcentralernas och ambulansernas utrustning. Tidsaspekten är viktig för effekten varför kol bör tillföras så snart som möjligt. Medicinskt kol saknar toxiska effekter i sig. Viss risk för aspiration till lungorna kan dock föreligga, särskilt vid sänkt medvetandegrad. Vissa viktiga förgiftningsmedel, t ex järn, litium, syror och alkali, binds inte till kol. Kol är också olämpligt efter förtäring av petroleumprodukter, eftersom kräkningsrisken kan öka.

Doseringen är 50 g kol initialt till vuxna, och till barn ges minst 10 g men man bör om möjligt eftersträva att tillföra 25 g. Många faktorer kan fördröja giftabsorptionen varför det kan vara motiverat att ge kol upp till 2 timmar efter intag av flytande ämnen och

upp till 4 timmar efter tablettintag. När de påreparat intagits är det befogat att ge ytterligare en dos kol efter 2–4 timmar.

Upprepad tillförsel av kol under det första dygnet kan påskynda gifteliminationen i vissa fall, t ex när substansen genomgår enterohepatisk recirkulation. Förfarandet kan bli aktuellt t ex vid förgiftningar med digitalis, valproat, carbamazepin, salicylater och teofyllin. I sådana fall ges till vuxna 25 g kol var 4:e timme (alternativt 12,5 g varannan timme). Barn tillförs 5–10 g var 4:e timme.

När kol ges i upprepade doser kan motorikstimulerande medel, som metoklopramid (Primperan), tillföras om tarmmotiliteten verkar avta.

### Ventrikeltömning

För att avgöra om ventrikeltömning är befordrad måste hänsyn tas till bl a förgiftningsmedlets toxicitet, dosens storlek, beredningsformen (t ex mixtur, depåreparat), eventuella effekter på mag-tarmmotoriken och tidpunkten för förtäringen. Ventrikeltömning är endast indicerad vid mycket allvarligt förgiftningstillbud där behandling med enbart kol inte bedöms vara tillräcklig.

Ventrikeltömning bör ske inom en viss tid för att vara effektiv, som regel inom ca 1 timme för flytande beredningar och ca 2 timmar för tabletter och fasta beredningar. Metoden kan undantagsvis vara indicerad i ett senare skede vid misstänkt ventrikeltension. Efter förtäring av medel som klumpar ihop sig eller som är kvar i ventrikeln (t ex blyföremål, batterier) kan även gastroskopi övervägas och vid behov görs evakuering via gastroskop eller gastrotomi. Ventrikeltömning kan ske genom kräkningsprovokation eller ventrikelsköljning.

### Kräkningsprovokation

Kräkningsprovokation kan undantagsvis tillämpas och i så fall på barn, i tidigt skede, om den intagna substansen inte binds till kol. Vid tillbud med extremt toxiska medel bör manuell kräkning framkallas omedelbart på olycksplatsen (t ex arsenik, cyanid, klorokin).

Kräkningsprovokation ska alltid föregås av tillförsel av dryck eftersom kräkning är svår att framkalla på tom mage.

Ipekakuana (Kräksirap) används enbart i de få fall där behandling med medicinskt kol inte är tillämpbar. Doseringen är 10 ml till barn under 1 år, 15 ml till barn 1–5 år, 30 ml till större barn och vuxna. Effekten inträder vanligen efter 20 minuter.

Manuell kräkningsprovokation är den metod som får tillämpas på olycksplatsen. Barn hålls ordentligt framåtlutade. Ett litet barn håller man i ett stadigt grepp under ena armen. Två fingrar förs ned så långt som möjligt i svalget med en ganska snabb rörelse. Barnet börjar då ulka, men man fortsätter att försiktigt röra på fingertopparna tills kräkningen kommer över handen som då genast dras tillbaka. Vuxna kan försöka framkalla kräkning på sig själva genom att reta med fingrarna i svalget.

Kräkningsprovokation är kontraindiceras efter förtäring av frätande ämnen och petroleumprodukter, liksom då patienten är allmänpåverkad eller då risk för krämper föreligger.

### Ventrikelsköljning

Ventrikelsköljning via sond är den lämpligaste metoden för vuxna. Medvetslösa patienter intuberas först för att minimera risken för aspiration.

Ventrikelsonden ska vara grov. Patienten placeras lämpligen i vänster sidoläge och ska under sköljningen ligga tippad med sänkt huvudända. Detta för att minska risken för aspiration och nedsköljning av giftet till tunntarmen. Först görs uppsugning av maginnehållet, varefter sköljning sker med tempererad lösning, i portioner om 200–300 ml (vuxna) tills sköljvätskan är klar. Hos vuxna kan man med fördel skölja med tempererat kranvattnen, annars används isoton koksaltlösning. Generellt gäller att man ska få samma mängd i utbyte som den tillförda mängden. Efter avslutad sköljning rensugs munhåla och svalg noggrant. Sköljningen avslutas vanligen med att kol tillförs.

### Påskyndad tarmpassage

#### Tarmsköljning

Tarmsköljning kan övervägas när intag skett av stora mängder järn, arsenik, lithium eller andra särskilt farligagifter som binds dåligt till kol. Metoden kan även bli aktuell

när massiva doser av slow release-beredningar intagits. En polyetylenglykollösning (Laxabon) tillförs kontinuerligt peroralt (2 L/timme till vuxna, 0,5 L/timme till barn) tills flödet rektalt är klart och rent.

#### **Motorikstimulerande medel**

Motorikstimulerande medel kan användas t ex när kol ska ges i upprepade doser och tarmmotoriken är nedsatt. I första hand ges metoklopramid (Primperan) 10–20 mg intravenöst till vuxna (5 mg till barn), kan upprepas upp till 3 gånger/dygn. Vid otillräcklig effekt kan 0,5–1 mg synstigmin (Neostigmin) ges subkutan.

#### **Lipidterapi**

I djurförök såväl som i ett antal patientfall med allvarlig förgiftning med lipofila substanser har snabb förbättring rapporterats efter behandling med fettemulsion (Intralipid) intravenöst, s k lipidterapi (lipid rescue). Behandlingen har givits med gott resultat vid maligna arytmier och terapiresistenta hjärtstillestånd efter överdosering av lokalanestesimedel hos mäniska. Lipidterapi har även använts i enstaka fall vid allvarlig förgiftning med verapamil, diltiazem, imipramin, amitriptylin, quetiapin, propranolol, atenolol och kokain samt blandförgiftning med bupropion/lamotrigin. Behandlingen kan prövas vid allvarliga förgiftningar med lipofila substanser där sedvanlig terapi varit otillräcklig. Det vetenskapliga underlaget är dock svagt, förutom vid toxiska reaktioner på lokalanestetika.

Intralipid ges i tillägg till sedvanlig HLR. Dosering vuxna (70 kg): Ge 2 x 50 ml Intralipid 200 mg/ml (20%) intravenöst som bolus. Resterande Intralipid 200 mg/ml (20%) ges som intravenös infusion under 15 minuter. Maximal dos är 500 ml Intralipid 200 mg/ml (20%).

#### **Inandning**

Skadeeffekter kan uppkomma efter inandning av retande gaser, heta gaser, systemtoxiska gaser och inerta gaser (se nedan).

#### **Retande gaser**

Se Retande gaser, s [74](#).

#### **Heta gaser**

Observation krävs med hänsyn till risk för uttalad slemhinnessvullnad i de övre luftvägarna, som i sin tur kan leda till akut andningshinder.

#### **Systemtoxiska gaser**

Exempel på systemtoxiska gaser är cyanväte, kolmonoxid, nervgaser (organiska fosforföreringar) och svavelväte. Gaserna ger, med undantag för svavelväte, i regel inga symtom från luftvägarna utan tas snabbt upp via lungorna och ger uttalad systemtoxisk påverkan med medvetslöshet och cirkulationssvikt.

Exponeringen avbryts omedelbart. Observera att räddaren måste ha skyddsmask på olycksplatsen. Medvetslös patient omhändertas enligt sedvanliga principer – 100% oxygen ges snarast till alla som har systemtoxisk påverkan. Behandlingen i övrigt blir beroende på vilken gas som inandats. Specifik antidotbehandling är i vissa fall aktuell. Observera att sådan behandling i regel behöver sättas in snabbt för att vara effektiv. Se vidare bl a Brandrök (s [64](#)), Cyanid (s [64](#)), Kolmonoxid (s [68](#)) och Nervgaser (s [72](#)).

Tändargas är en blandning av butan och propan. Risk finns för snabbt debuterande maligna arytmier vid inhalation av hög koncentration.

#### **Inerta gaser**

Vissa, i sig inte giftiga, gaser kan tränga undan luftens syre och därigenom framkalla syrebrist. Exempel är kvävga och i viss mån koldioxid. Exponeringen avbryts omedelbart. Oxygen tillförs snarast. Medvetslös patient omhändertas på sedvanligt sätt. Behandlingen i övrigt inriktas mot komplikationer till hypoxin.

#### **Kutan exponering**

##### **Vattenlösliga kemikalier**

Efter exponering för en vattenlöslig kemikalie som kan innebära risk för lokal skada, dvs frätskada, bör man omedelbart spola med stora mängder vatten – även innanför kläderna. Särskilt riklig spolning krävs i de fall då värme utvecklas när ämnet kommer i kontakt med vatten. Vattnet bör vara tempererat för att inte den skadade ska kylas

#### **Sökord**

#### **Innehåll**

ner. Förorenade kläder, klockarmband, skor etc tas av så att spolningen blir effektiv. Vid behov klipps kläderna sönder. Den toxiska substansen måste i vissa fall avlägsnas mekaniskt.

Efter den initiala avspolningen tvättas huden noggrant med tvål och vatten och därefter fortsätts avspolningen. Den totala spolningen bör fortgå i ca 15 minuter eller så länge smärta föreligger. För lut gäller att sköljningen bör fortgå tills huden inte längre känns hal. Spolning kan krävas i många timmar. Frätskador behandlas som brännskador. Syror förorsakar en koagulationsnekros i huden som begränsar vidare penetration medan alkali ger lokal vävnadsdöd med vätskeomvandling, en skada som under längre tid kan fortsätta att tränga ner på djupet i huden. Det kan föreligga risk för betydande vätskeförluster.

### Dåligt vattenlösliga kemikalier

Föreligger risk endast för hudupptag, eller om ämnet är dåligt vattenlösligt, tas förorenade kläder, klockarmband, skor etc av och huden tvättas noggrant med tvål och vattnen.

### Lokal applikation av antidoter

För vissa ämnen är lokal applikation av antidoter av stor betydelse. Se vidare Fenol (s 66) och Fluorvätesyra (s 67).

## Ögonstänk

Ögat kan skadas av ämnen i flytande form, fast form, gasform eller som damm eller dimma. Den allvarligaste skadan är den som uppstår av starkt frätande ämnen.

Efter ögonexponering för kemikalier och andra ämnen är det väsentligt att man omedelbart spolar ögonen. Spolningen bör startas så snart som möjligt från ögonspolantering, dricksglas, tillbringare eller dylikt och göras med vatten, fysiologisk koksaltlösning eller Ringer-acetat. Val av spolvätska får dock aldrig medföra fördräjning av spolningen. Kontaktlinser ska, om möjligt, snarast tas bort. Om möjligt bör ljummen eller rumstempererad spolvätska användas då ögonspolning med kall vätska kan vara mycket smärtsam. Vid ögonpol-

ning ska ögonlocken hållas brett isär och den skadade rikta blicken åt olika håll samt blinka emellanåt så att ögonspolningen blir effektiv. Spolvätskan ska rinna bort från ansiktet så att den inte skadar det friska ögat. Lokal applikation av lokalanestetika (t ex oxibuprokain eller tetrakain ögondroppar) lindrar smärtan och underlättar effektiv ögonspolning. Vid behov avlägsnas partiklar mekaniskt.

Efter stänk av frätande ämnen som alkali, aminer, syror, oxiderande ämnen (t ex peroxider, kromater), vävnadsfixerande ämnen (t ex formaldehyd, fenol), alkylerande ämnen (t ex senapsgas, vissa cytostatika) och vissa ytspänningssnedsättande ämnen (t ex kvartära ammoniumföreningar): Spola omedelbart med mjuk vattenstråle eller ögonspolvätska i minst 15 minuter, därefter upprepade gånger under transport till sjukhus/läkare.

Efter stänk av irriterande ämnen, t ex organiska lösningsmedel, tensider, tvättmedel, vissa växtsäfer (t ex från Euphorbia-arter): Spola med mjuk vattenstråle i minst 5 minuter. Vid kvarstående påtagliga besvär (uttaland sveda, smärta, ljuskänslighet, synpåverkan) kontakta/uppsök sjukhus/läkare.

I vissa fall kan mer specifik behandling vara av värde. Se Fenol (s 66) och Fluorvätesyra (s 67).

## Behandlingsanvisningar

Nedan beskrivs initial behandling vid ett antal huvudsakligen icke läkemedelsbetingade förgiftningar, där specifik antidotbehandling finns tillgänglig i flertalet fall. Dokumentationen bakom anvisningarna finns vid Giftinformationscentralen. De olika ämnena presenteras nedan i bokstavsordning. Behovet för behandling av en patient anges inom parentes.

## Arsenikföreningar

### Huvudrisker

Svåra gastrointestinala slemhinneskador, CNS-påverkan, neuropatier, lever- och njurskada, hjärtpåverkan, hemolys och acidosis.

### Motgifter

- Dimerkaptobärnstenssyra (**DMSA**)  
**Succicaptal** (licens) kapslar 200 mg (2 x 1 x 15 st)
- Dimerkaptopropsulfonat (**DMPS**)  
**Dimaval** (licens) injektionsvätska 50 mg/ml (2 x 5 x 5 ml)

### Peroral exponering

Ventrikelsköljning. Riklig tillförsel av kol. Eventuellt tarmsköljning. Upprepad tillförsel av antacida och syrasekretionshämmare. Vidare:

1. Rehydrering, acidoskorrektion.
2. Chelatbildning, varvid blockerade enzym-SH-grupper frigörs (DMPS, DMSA).
- 2a. Dimerkaptopropsulfonat (DMPS).  
**Dosering.** *Vuxna*, 1:a dygnet: 250 mg intravenöst var 4:e timme. 2:a dygnet: 250 mg intravenöst var 6:e timme. Där efter 250 mg intravenöst var 6–8–12:e timme. *Barn*, 1:a dygnet: 5 mg/kg kroppsvikt intravenöst var 4:e timme. Doseringssintervalldräfter som för vuxna. Övergång till peroral behandling med dimerkaptobärnstenssyra görs när de gastrointestinala symptomerna avklingat.
- 2b. Dimerkaptobärnstenssyra (DMSA).  
**Dosering.** *Vuxna och barn*: 10 mg/kg kroppsvikt peroralt var 8:e timme i 5 dygn (kapseln innehåll kan blandas i lite mat). Om behandlingen ges > 5 dygn sänks dygnsdosen till 10 mg/kg kroppsvikt var 12:e timme.
3. Alkalisering av urinen vid hemolys. Hemodialys kan bli aktuell pga njur-skadan.

### Kutan exponering

Tvätta noggrant med tvål och vatten. Se i övrigt ovan, Peroral exponering 1–3.

### Inhalation

Oxygen, strikt vila. Se för övrigt ovan, Peroral exponering 1–3 och Retande gaser, s [74](#).

### Bariumföreningar, lösliga

#### Huvudrisker

Uttalad gastrointestinal retning. Generell ökning av muskeltonus i glatt och tvärstrimmig muskulatur, rhabdomyolys. Uttalad snabbt insättande hypokalemia, metabolisk acidosis. CNS-, njur- och hjärtläckage.

### Motgift

Natriumsulfatdekahydrat, **Glaubersalt APL** pulver till oral lösning 75 g (1 x 75 g).

### Peroral exponering

Natriumsulfatdekahydrat.

**Dosering.** *Vuxna*, ca 25 g (barn, 250 mg/kg kroppsvikt) i ett glas vatten snarast (för bildning av svårlosligt salt). Ventrikelsköljning med natriumsulfatdekahydrat, ca 50 g löst i 1 000 ml vatten. Vidare:

1. Rehydrering, korrektion av acidosis och elektrolytrubbningar (speciellt hypokalemia).
2. Atropin kan prövas vid buksmärter. Dialys kan bli aktuell pga njurskada, eventuellt även för att avlägsna bariumjoner.
3. Alkalisering av urinen vid rhabdomyolys.

### Kutan exponering

Vid utbredd exponering sköljs med rikliga mängder vatten. Förurenade kläder tas av. Tvätta med tvål och vatten. Se för övrigt ovan, Peroral exponering 1–3.

### Belladonnaalkaloider

Växtdelar och frön från Daturaarter (Spikklubba, Änglatrumpet, Belladonna och Bolmlört).

#### Huvudrisker

Antikolinergt syndrom (mydriasis, delirium, takykardi, rodnad, urinretention och värmeeökad torr hud).

### Motgift

Fysostigmin, **Anticholium Meda** (licens) injektionsvätska 0,4 mg/ml (2 x 5 x 5 ml).

**Peroral exponering**

1. Kol, ventrikeltömning.
  2. Fysostigmin ges vid uttalade centrala antikolinerga symtom (förvirring, agitering, hallucinationer).
- Dosering.** *Vuxna, 1–2–(3) mg intravenöst. Barn, 0,02–0,04 mg/kg kroppsvikt.* Denna dos kan upprepas efter 30–60 minuter. Alternativt ges en infusion av 1–3 mg/timme (vuxna). 10 mg (25 ml) blandas i 250 ml isoton natriumkloridlösning.

Atropin bör finnas omedelbart tillgängligt för att ges i de sällsynta fall där bradykardi eller bronkobstrukтивitet uppkommer som biverkning av fysostigmin.

**Bly****Huvudrisker**

Gastrointestinal retning, kolik, dehydrering, neuromuskulär dysfunktion, CNS-påverkan, hemolys, lever- och njurpåverkan.

**Motgifter**

- Dimerkaptobärnstenssyra, (**DMSA**) **Succicaptil** kapslar 200 mg (2 x 1 x 15 st)
- Natriumkalciumedetat, **Natriumkalciumedetat APL** injektionsvätska 100 mg/ml (1 x 10 x 10 ml)
- Dimerkaptopropsulfonat, (**DMPS**) **Dimaval** (licens) injektionsvätska 50 mg/ml (2 x 5 x 5 ml)

**Peroral exponering**

Eventuell ventrikeltömning.

1. Rehydrering.
  2. I första hand ges dimerkaptobärnstenssyra (DMSA) peroralt. Krävs parenteral behandling ges natriumkalciumedetat. Chelatbehandling ges i 5 dygn och där efter 2 dygns uppehåll. Förnyad behandling övervägs om B-Bly återgår till värdet före behandlingsstart, eller om B-Bly > 2,4 mikromol/L (50 mikrog/100 ml).
- 2a. Dimerkaptobärnstenssyra (chelatbildning).
- Dosering.** *Vuxna och barn: 10 mg/kg kroppsvikt peroralt var 8:e timme.* (Kapselns innehåll kan blandas i lite mat.) Om behandling ges > 5 dygn sänks

dosen till 10 mg/kg kroppsvikt var 12:e timme.

- 2b. Natriumkalciumedetat (chelatbildning). **Dosering.** Ges som intravenös infusion efter spädning. 10 ml (1 g) av lösning 100 mg/ml späds i minst 125 ml natriumklorid 9 mg/ml eller glukos 50 mg/ml. *Vuxna och barn: 12,5 mg/kg kroppsvikt var 6:e timme intravenöst under 15–20 minuter.*
3. Fortlöpande kontroll av blykoncentrationen i blod.
4. Atropin kan prövas vid blykolik. Alkalisering av urinen vid hemolys.

Anmärkning. Blykulor eller blyhagel i eller nära ledar bör avlägsnas, liksom nedsvalda blyföremål som är kvar i ventrikeln > 2–3 dygn.

**Inhalation**

Se ovan, Peroral exponering 2–4.

**Blyencefalopati**

Vid blyencefalopati ges kombinationsbehandling med dimerkaptopropsulfonat (alternativt dimerkaptobärnstenssyra) och natriumkalciumedetat. Denna kombinationsbehandling ger högre antidotverkan (chelering) än vardera preparatet givet ensamt i maximal dos. Kontakta Giftinformationscentralen angående dosering.

**Botulinustoxiner****Huvudrisker**

Inhiberad acetylkolinfrisättning i främst perifera kolinerga synapser, vilket ger nedåtgående muskelparalys.

Exponering sker peroralt men sällsynt också genom sårinfektion.

**Motgifter**

- Botulism Antitoxin, trivalent immunsera **Botulism Antitoxin Behring** (A, B, E) 250 ml (Novartis Vaccines & Diagnostics) (licens) lösning för intravenös infusion
- Botulism antitoxin, heptavalent immunsera **Botulism Antitoxin, C-BAT** (A, B,

C, D, E, F, G) 50 ml (Cangene Corporation)) (licens) injektionsvätska

Kontakta Giftinformationscentralen för eventuell behandling med antitoxin.

### Handläggning

1. Eventuellt ventrikeltömning samt tillförsel av kol då misstänkt föda förtärts.
2. Antitoxinbehandling med immunserum påverkar inte befintliga symtom, men förhindrar fortsatt progress av förgiftningen.
3. Ventrikelsond, urinkateter och respiratorbehandling vid andningsinsufficiens.

### Brandrök

#### Huvudrisker

Termisk skada (med larynxödem), hypoxi, kolmonoxidförgiftning, cyanidförgiftning och toxisk lungskada (Tabell 1).

#### Motgift

- Hydroxokobalamin, **Cyanokit** pulver till infusionsvätska 5 g (2 x 1 x 5 g)
- Natriumtiosulfat, **Natriumtiosulfat APL** infusionsvätska 150 mg/ml; andra-handsmedel om inte hydroxokobalamin lagerhålls lokalt

### Handläggning

1. Vid medvetande- eller cirkulationspåverkan ges snarast 100% oxygen. Cyanväteförgiftning ska också misstänkas om den skadade är medvetandepåverkad och dessutom befunnit sig i ett slutet utrymme och har sot i andningsvägarna (näsa, mun, svalg, luftrör). Vid medvetslöshet ges hydroxokobalamin. Natriumtiosulfat ges vid lindrigare medvetandepåverkan. För dosering, se Cyanidföreningar punkt 3 (hydroxokobalamin) och punkt 4 (natriumtiosulfat). Se vidare Behandlingsanvisning: Cyanidföreningar.
2. Se Behandlingsanvisning: Kolmonoxid, s 68.
3. Vid uttalade retsymtom från luftvägarna (toxisk lungskada) ges oxygen samt kortikosteroider i inhalationsform. Se Retande gaser, s 74.

**Tabell 1. Skadliga ämnen i brandrök**

Skadliga ämnen i brandrök	Brinnande material
Kolmonoxid	De flesta material
Cyanväte	Ull, polyuretan, mela-min, silke, bomull mm
Nitrösa gaser	Nitrocellulosafilm, polyamid (nylon)
Saltsyra	Polyesterhartser, polyvinylklorid, klorerade kolväten
Saveldioxid	Svavelföreningar, kol, olja
Isocyanater	Polyuretan
Akrolein	Petroleumprodukter, matolja
Fosgen	Polyvinylklorid
Ammoniak	Polyamider, ull, silke, fenolhartser
Fluorväte	Teflon, fluorinnehållande material

### Cyanidföreningar, cyanväte

#### Huvudrisker

Hämning av cytokromoxidassystemet. CNS-depression, respirations- och cirkulationspåverkan. Metabolisk acidosis. Laktatstegring. Cyanider kan vara lösta i stark lut. Cyanväte frigörs vid surgöring av sådan lösning.

#### Motgift

- Hydroxokobalamin, **Cyanokit** infusionssubstans 5 g (2 x 1 x 5 g)
- Natriumtiosulfat, **Natriumtiosulfat APL** infusionsvätska 150 mg/ml; andra-handsmedel om inte hydroxokobalamin lagerhålls lokalt

#### Inhalation

1. 100% oxygen omedelbart och fortlöpande tills det kritiska skedet passerats. Kontrollerad andning vid behov.
2. Snabb korrektion av metabolisk acidosis med bufferlösning, t ex natriumvätekarbonat.

3. Hydroxokobalamin – komplexbildning.  
**Dosering.** *Vuxna*, 5 g hydroxokobalamin (*barn*, 70 mg/kg kroppsvikt) ges som infusion under 15–30 minuter. Torrsubstansen löses i bifogad spädningsvätska. Vid otillräcklig effekt (sällsynt) ges ytterligare 5 g hydroxokobalamin (*barn*, 70 mg/kg kroppsvikt) som infusion under 30–60 minuter. Observera att hydroxokobalamin inte ska ges samtidigt som natriumtiosulfat (i samma eller olika infarter) eftersom inaktivering då kan ske. Hydroxokobalamin kan dock ges omedelbart före eller efter natriumtiosulfat.
4. Finns inte hydroxokobalamin ges natriumtiosulfat som möjliggör ökad bildning av relativt atoxiskt tiocyanat.  
**Dosering.** Natriumtiosulfat 150 mg/ml: *Vuxna*, 100 ml intravenöst under 5–10 minuter. Denna dos kan eventuellt upprepas. *Barn*, 375 mg (2,5 ml)/kg kroppsvikt.
5. För bekräftelse av diagnosen tas 10 ml blod i heparinrör och eventuellt 50 ml urin så snart som möjligt för senare analys. Sådan utförs vid rättkemiska laboratoriet i Linköping.

#### **Peroral exponering**

Se ovan. Eventuell ventrikelsköljning görs vid sådan tidpunkt att antidotbehandlingen inte födröjs.

#### **Kutan exponering**

Skölj med rikliga mängder vatten. Förorenade kläder, skor och smycken tas av. Tvätta noggrant med tvål och vatten. Se för övrigt ovan. Hud förorenad med alkalisk cyanidlösning behandlas som frätskada.

Observera. Vid mun-till-mun-andning finns förgiftningsrisk för räddaren.

#### **Acetonitril och akrylnitril**

Sönderdelas långsamt i kroppen till bl a cyanidjoner. Symtomen kommer gradvis med en latens på 1–4–16 timmar. Tas upp även via huden.

Natriumtiosulfat ges profylaktiskt till alla som exponeras för nitriler, där risk för cyanidförgiftning kan befaras. Vid symtom (cirkulation, andning, medvetande) se ovan.

## **Etylenglykol**

### **Huvudrisker**

Metabolisk acidosis, njurskada och CNS-påverkan (bl a hjärnödem). Hypokalcemi. Fördöjda symtom vid samtidigt etanolintag.

### **Motgifter**

- Fomepizol (4-metylpyrazol), **Fomepizole EUSA Pharma** koncentrat till infusionsvätska 5 mg/ml (6 x 5 x 20 ml)
- Glukos-ethanol, **Glukos-ethanol APL** infusionsvätska 50 mg/ml + 100 mg/ml (6 x 1 x 500 ml)

#### **Peroral exponering**

Eventuellt ventrikeltömning.

- 1a. Korrektion av metabolisk acidosis.
- 1b. Rehydrering. Justering av eventuell hypoglykemi och elektrolytrubbningar. Hypokalcemi korrigeras dock bara om den är symtognivande.
2. Antidotbehandling (hämmar nedbrytningen av etylenglykol och förhindrar därigenom ny tillskott av toxiska metaboliter).
- 2a. Etanol (hämmar kompetitivt nedbrytningen av etylenglykol – alkoholdehydrogenas har högre affinitet för etanol än för etylenglykol).

#### **Intravenöst**

**Dosering.** *Vuxna*, initialt 600 ml glukos-ethanol (50 mg/ml + 100 mg/ml) i så snabb infusionstakt som patienten bedöms tåla med avseende på volymen. Därefter ges 70–100 ml/timme av etanol-glukoslösningen. Tillsätt elektrolyter i behövlig utsträckning eftersom hjärnödem annars kan utlöses eller förvärras. Blodkoncentrationen av etanol bör hållas på 22 mmol/L (1 promille). Till *barn* används i första hand fomepizol, se nedan. Finns inte glukos-ethanol (50 mg/ml + 100 mg/ml) tillgänglig kan en sådan lösning beredas enligt följande: Dra ut och kassera 125 ml från en 1 000 ml glukos 50 mg/ml infusionspåse och tillsätt 125 ml 99,5% steril etanol (100 g etanol).

#### **Peroralt**

**Dosering.** *Vuxna*, initialt ges 50–70 g

- (60–90 ml etanol 99,5%) etanol i minst dubbla mängden vatten eller annan lämplig dryck, därefter 7–10 g/timme (10–12 ml etanol 99,5%). Man strävar efter en etanolkoncentration på 22 mmol/L (1 promille). Till *barn* används i första hand fomepizol, se nedan.
- 2b. Fomepizol (hämmar alkoholdehydrogenas). Används med fördel i de fall där man vill undvika biverkningar av etanol tillförsel.
- Dosering.** *Vuxna och barn*, laddningsdos 15 mg/kg kroppsvikt följt av 10 mg/kg kroppsvikt var 12:e timme. Ges som en korttidsinfusion under 30 minuter. Spädning ej nödvändig. Vid dialys behöver doserna justeras uppåt, kontakta Giftinformationscentralen.
3. Dialys, helst hemodialys, i tidigt skede vid medelsvår till svår förgiftning för att avlägsna toxiska metaboliter och etylen-glykol. Under dialysen behöver etanol-infusionens hastighet minst fördubblas för att man ska behålla en adekvat etanolkoncentration i serum. S-etanol tas varje timme.
4. Kontrollerad andning på vida indikationer.

## Fenol och fenolliknande ämnen

### Huvudrisker

Fenol är frätande och ger nekroser av hud, slemhinnor och ögon. Utspädda lösningar tas upp speciellt väl genom huden. Cirkulationssvikt, CNS-påverkan, lever- och njurskada, methemoglobinemi. Vid inhalation finns risk för toxiskt lungödem.

### Motgifter

- Makrogol 400, **Makrogol 400 APL** kutan vätska (1 x 300 ml)
- Makrogol 400, **Makrogol 400 APL** ögon-sköljvätska 33% (1 x 1 000 ml)
- Metyltonin, **Methylthioninium chloride Proveblue** injektionsvätska 5 mg/ml (2 x 5 x 10 ml)

### Peroral exponering

Genast dryck, helst mjölk. Ventrikelsköldning. Instillation av rikliga mängder kol. Vidare:

1. Rehydrering. Korrektion av elektrolytrubbningar.
2. Vid cyanos, se Methemoglobinemi, s [71](#).
3. Natriumbikarbonat intravenöst är gynnsamt även vid avsaknad av acidosis. Hemodialys kan bli aktuell pga njurskada.

### Kutan exponering

Skölj med rikliga mängder vatten. Förorenade kläder, skor och smycken tas av. Tvätta så snart som möjligt med lösningsmedlet makrogol 400 under minst 10 minuter. Även isopropylalkohol kan användas men ska inte ligga kvar på huden, pga risk för hudupptag.

Om dessa lösningsmedel inte finns tillgängliga, tvätta noggrant med tvål och vatten. Se för övrigt ovan, Peroral exponering 1–3.

### Inhalation

Oxygen, strikt vila. Se för övrigt ovan, Peroral exponering 1–3 och Retande gaser, s [74](#).

### Ögonstänk

Spola omgående och ihållande med mjuk vattenstråle och när så går med makrogol 400 ögonsköljvätska 33% i minst 15 minuter, därefter upprepade gånger och även under transport. Behandling av ögonläkare.

### Fisksting

**Fjärsing (Trachinus draco)**  
(Förekommer längs västkusten)

### Huvudrisker

Lokal vävnadsskada med intensiv smärta. Allmänsymtom (huvudvärk, frossa, svettningar och illamående) kan förekomma.

Den skadade kroppsdelens hålls i så varmt vatten som patienten tolererar under 30–60 minuter eller tills smärtlindring inträtt (värmelabila toxiner). Immobilisering. Högläge. Även övrig behandling efter gängse kirurgiska principer.

### Saltvattenakvariefiskar av familjen Scorpidae

1. Pterois (zebrafiskar), bl a P. volitans (dräkfisk).
2. Scorpina (skorpionfiskar).
3. Synanceja (stenfiskar), bl a S. erosa, trachynis, verrucosa.

Av dessa är stenfiskar giftigast.

#### Huvudrisker

Lokal vävnadsskada med intensiv smärta, nekroser, parestesier, cirkulations- och andningspåverkan.

#### Handläggning

1. Behandling av lokalskadan, se Fjärsing ovan.
2. Immunglobulin mot tetanus, 250 IE intramuskulärt om tetanusskydd helt saknas, annars tetanusvaccin (licens) subkutan.
3. Vid sting av stenfisk kan i undantagsfall immunserum mot stenfiskgift övervägas. Kontakta Giftinformationscentralen för diskussion.

### Fluorider

Vätefluorider – se Fluorvätesyra s 67, Fluortabletter, se Fass.

### Fluorvätesyra

#### Huvudrisker

Kraftigt frätande i alla former (även fluorvätegas) på slemhinnor och ögon. Tränger genom huden (som inte alltid initialt blir synligt skadad) till underliggande vävnader, ofta med svår vävnadsskada, nekros. Utatalad hypokalcemi. Hypomagnesemi. Vid inhalation finns risk för toxiskt lungödem.

#### Motgifter

- Kalciumglubionat, **Calcium-Sandoz** injektionsvätska 9 mg/ml (2 x 5 x 10 ml)
- Kalciumglukonat, **H-F Antidote Gel (Calcium gluconate gel)** gel 2,5% (2 x 1 x 25 g)
- Kalciumglukonat, -karbonat, **Calcium-Sandoz** brustabletter 1 000 mg (2 x 2 x 10 st)

#### Peroral exponering

Rikligt med vätska, helst mjölk samt rikligt med kalciumlösning (5–10 g Ca<sup>2+</sup>, dvs 5–10 tabletter Calcium-Sandoz å 1 000 mg löses i ett par glas vatten – svårsligt salt bildas). Om betydande mängd svalts och inom 90 minuter utförs ventrikelsköljning helst med mjölk eller kalciumlösning (20 g Ca<sup>2+</sup> i 2 L vatten), där efter åter instillation av 5–10 g Ca<sup>2+</sup>. Vidare:

1. Ge initialt även kalcium och magnesium intravenöst.
- 1a. Kalcium.  
**Dosering.** *Vuxna och barn:* 5–10 ml kalciumglubionat injektionsvätska 9 mg/ml långsamt intravenöst.
- 1b. Magnesium.  
**Dosering.** *Vuxna och barn:* 10–20 mmol magnesium (magnesiumsulfat) långsamt intravenöst. Därefter ges kalcium och magnesium efter behov. Vid utbredd hudexponering eller förtäring kan mycket stora doser kalcium och magnesium krävas.
2. Alkalisering av urinen ökar fluoridutsöndringen.
3. Överväg hemodialys i svåra fall med cirkulationspåverkan.

#### Kutan exponering

1. Skölj med rikliga mängder vatten (även vid exponering för fluorvätegas). Förenerade kläder, skor och smycken tas av.
2. Efter avtorkning ingnides huden utan dröjsmål med kalciumglukonatgel (H-F Antidote Gel) så länge smärta föreligger och ytterligare 15 minuter. Ett lager med kalciumglukonatgel kan med fördel lämnas kvar under 24 timmar.
3. Finns inte kalciumglukonatgel tillgänglig kan kalciumlösning motsvarande 20 g Ca<sup>2+</sup> i 2 L vatten användas. Exponerad kroppsdel hålls nedsänkt i detta bad. Alternativt kan omslag indränkt med denna lösning appliceras över det skadade området.
4. Vid exponering för koncentrerade (> 50%) lösningar på > 1% av kroppsytan eller vid exponering av > 5% av kroppsytan, oavsett lösningens koncentration.

ration, bör kalcium ges systemiskt, se Peroral exponering, ovan. I avvaktan på intravenös behandling ges kalcium peroralt.

#### Peroral behandling

**Dosering.** 6 g Ca<sup>2+</sup> peroralt varannan timme. Om kraftig exponering skett på begränsat hudområde injiceras kalciumglubionat injektionsvätska 9 mg/ml subkutan under de smärtande hudområdena (ca 0,5 ml/cm<sup>2</sup>). Som komplement eller alternativ till subkutan injektion är intravenös regional administrering eller intraarteriell infusion aktuell, särskilt vid exponering på händerna och i synnerhet på fingertopparna vid exponering för lösningar > 10%.

#### Intravenös regional teknik

**Dosering.** 15 ml Calcium Sandoz injektionsvätska 9 mg/ml utspädd med 15 ml isoton natriumkloridlösning ges intravenöst regionalt enligt den teknik som används för intravenös regional anestesi. Torniquet 10–20 minuter.

#### Intraarteriell infusion

**Dosering.** 20 ml kalciumglubionat injektionsvätska 9 mg/ml + 30 ml natriumklorid 9 mg/ml infunderas i a. radialis under 4 timmar, alternativt 40 ml kalciumglubionat injektionsvätska 9 mg/ml + 60 ml natriumklorid 9 mg/ml infunderas i a. brachialis. Behandlingen upp repas vid behov om smärtan återkommer.

5. Naglar måste ibland genomborras för effektiv terapi.
6. Sedvanlig brännskadebehandling. Eventuell excision görs först efter utvärdering av lokal kalciumbehandling.

#### Inhalation

1. Oxygen, strikt vila. Se Retande gaser, s 74.
2. Vid massiv exponering ges inhalation via nebulisator av kalciumglubionatlösning (1,5 ml injektionsvätska 9 mg/ml + 4,5 ml natriumklorid 9 mg/ml), behandlingen kan upprepas, se för övrigt ovan, Peroral exponering 1–3.

#### Ögonstank

Spola omgående och ihållande med mjuk vattenstråle i minst 15–20 minuter, därefter upprepade gånger och även under transport. Droppa 3–4 droppar kalciumglubionatlösning (10 ml injektionsvätska 9 mg/ml + 100 ml natriumklorid 9 mg/ml) i ögat med 2–3 timmars intervall i 0,5–1 dygn. Vid kraftig exponering spolas snarast med utspädd kalciumglubionatlösning (50 ml injektionsvätska 9 mg/ml + 500 ml natriumklorid 9 mg/ml), därefter droppas med sådan lösning enligt ovan. Behandling av ögonläkare.

#### Karbamater

##### Huvudrisker

Kolinesterashämning. Kolinerg kris.

#### Motgifter

- Atropin, **Atropin Mylan** injektionsvätska 0,5 mg/ml (20 x 1 x 20 ml)
- Obidoxim, **Toxogonin** (licens) injektionsvätska 250 mg (1 x 5 x 1 ml). Endast vid massiv förgiftning.

#### Initial behandling

Se Organiska fosforföreningar, s 72.

#### Kolmonoxid

##### Huvudrisker

Hypoxi. Hjärnödem. Hjärtpåverkan. Sena neurologiska skador. Rabdomyolys. Hypoxin beror inte enbart på nedsatt syretransport pga COHb, utan även på intracellulär påverkan. Anamnesen har större betydelse som ledning för behandlingen än COHbvärden, som kan vara låga trots allvarlig förgiftning.

1. Personer som har exponerats för kolmonoxid (CO) och som endast har, eller har haft, huvudvärk och lätt illamående efter en kort och väldefinierad exponering kräver som regel ingen annan åtgärd än vila och frisk luft.
2. 100% oxygen ges omedelbart med tätt sittande mask till alla som exponerats för kolmonoxid och har eller har haft allvarligare symtom än angivet under punkt 1. Denna behandling ska fortgå

så länge patienten har symptom och tills dess COHb-värde normaliseras (< 5%), dock alltid i minst 6 timmar. 100% oxygen kan ges med narkosapparat, CPAP-system (continuous positive airways pressure) eller vissa oxygensystem försedda med reservoar. Förlängd behandling hos gravida.

3. Kontrollerad andning, dvs intubation och ventilation med 100% oxygen vid medvetslöshet eller krämper.
4. Hyperbar oxygen (HBO)-behandling kan övervägas vid:  
Medvetslöshet i anslutning till expensionen, dock ej enbart swimming. COHb > 25% stärker indikationen.

Vid graviditet ges HBO på vidare indikationer. Alla gravida som har allvarligare symptom än som anges under punkt 1 kan komma ifråga.

Ovanstående indikationer får i det enskilda fallet alltid vägas mot riskerna att transportera patienten, tidsfaktorn m m. HBO-behandling bör initieras inom 6 timmar efter avslutad exponering.

#### **Medicinska hyperbareenheter finns på följande sjukhus:**

- Sahlgrenska Universitetssjukhuset/ Östra, Göteborg tfn 031-343 40 00
  - Helsingborgs lasarett tfn 042-406 10 00
  - Blekingesjukhuset, Karlskrona tfn 0455-73 10 00
  - Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm tfn 08-517 700 00
  - Uddevalla sjukhus tfn 010-473 81 00
5. Patienterna ska följas upp. Återbesök med klinisk undersökning och helst neuropsykiatrisk bedömning rekommenderas.
  6. Alkalisering av urinen vid rabdomyolys.

Observera. Vid brand se även Brandrök, s 64.

#### **Kopparföreningar**

##### **Huvudrisker**

Uttalad gastrointestinal irritation. Även irriterande på hud och ögon. CNS-påverkan, cirkulationssvikt, lever- och njurskada, hemolys och methemoglobinemi.

#### **Sökord**

#### **Motgifter**

- Dimerkaptopropansulfonat, (**DMPS**) **Dimaval** (licens) injektionsvätska 50 mg/ml (2 x 5 x 5 ml)
- Metylitionin, **Methylthioninium chloride** **Proveblue** injektionsvätska 5 mg/ml (2 x 5 x 10 ml)
- Penicillamin, **Metalcaptase** (licens) enterotabletter 300 mg (1 x 100 st)

#### **Peroral exponering**

Genast riklig tillförsel av dryck, helst mjölk. Eventuellt ventrikelsköljning. Vidare:

- 1a. Penicillamin (chelatbildning), dock inte till penicillinöverkänslig person. Pyridoxin tillförs samtidigt. Penicillamin intas på fastande mage.  
**Dosering.** Penicillamin: *Vuxna*, 600 mg peroralt 3 gånger/dygn i 5 dygn. *Barn*, 25 mg/kg kroppsvikt och dygn peroralt uppdelat på 3–4 doser (högst 1 g/dygn) i 5 dygn.  
*Pyridoxin: Vuxna*, 40 mg peroralt 3 gånger/dygn i 5 dygn. *Barn*, 10–20 mg peroralt 2 gånger/dygn i 5 dygn.
- 1b. Dimerkaptopropansulfonat – chelatbildning. Andrahandsmedel som ges när peroral antidottillförsel inte är möjlig.  
**Dosering.** Se Arsenikföreningar punkt 2a, s 62.
2. Vid cyanos (methemoglobinemi), oxygen. Metylitionin (underlättar återreduktion av bildat methemoglobin).  
**Dosering.** *Vuxna och barn*: 1–2 mg/kg kroppsvikt långsamt intravenöst.
3. Alkalisering av urinen vid hemolys. Dialysbehandling kan bli aktuell pga njurskada.

#### **Kvicksilver och kvicksilverföreningar, oorganiska Huvudrisker**

Akut förgiftningsrisk föreligger vid inandning av kvicksilverångor och förtäring av kvicksilversalter (men inte av metallen som sådan). Kraftig gastrointestinal retning, vissa salter frätande. Njurskada och cirkulationspåverkan. Vid inhalation risk för toxiskt lungödem.

#### **Innehåll**

### Motgifter

- Dimerkaptobärnstenssyra, (**DMSA**) **Succicaptal** (licens) kapslar 200 mg (2 x 1 x 15 st)
- Dimerkaptopropsulfonat, (**DMPS**) **Dimaval** (licens) injektionsvätska 50 mg/ml (2 x 5 x 5 ml)

### Peroral exponering

Ge snarast dryck. Eventuellt ventrikeltömning. Tarmsköljning kan övervägas vid stort intag. Riklig tillförsel av kol. Vidare:

1. Rehydrering.
2. I allvarliga fall ges chelatbildare (dimerkaptopropsulfonat, dimerkaptobärnstenssyra) snarast, helst inom 3 timmar. **Dosering.** Se Arsenikföreningar punkt 2, s 62.
3. Kvicksilverutsöndringen i urin följs och får utgöra underlag för hur länge behandlingen ska fortsätta.
4. Alkalisering av urinen (förhindrar dissoцииering av kvicksilverchelatkomplex).
5. Antacida ges upprepade gånger (mot slemhinneirritation). Dialys kan bli aktuell pga njurskada.

### Inhalation

Oxygen, strikt vila. Se för övrigt Retande gaser, s 74.

### Malign hypertermi

Malign hypertermi kan utvecklas under eller strax efter anestesi hos predisponerade personer.

### Huvudrisker

Hypertermi, muskelrigiditet, metabolisk och respiratorisk acidosis, hyperkalemia och ventrikulära arytmier.

### Motgift

Dantrolennatrium, **Dantrium** (licens) injektionssubstans 20 mg (1 x 12 x 20 mg)

### Handläggning

1. 100% oxygen, kontrollerad hyperventilation. Avbryt eventuell anestesi snarast. Avkylning av patienten.

2. Rehydrering, korrektion av metabolisk acidosis och hyperkalemia.
3. Dantrolennatrium tillförs snarast (minskar patologisk kalciumfrisättning). **Dosering.** *Vuxna och barn:* 1–2 mg/kg kroppsvikt intravenöst (20 mg löst i 60 ml steril vatten). Denna dos upprepas med ledning av den kliniska bilden till maximalt 10 mg/kg kroppsvikt. Alternativt ges efter den initiala dosen 1–2 mg/kg kroppsvikt av samma lösning som infusions under 3–4 timmar.
4. Noggrann släktutredning vid varje inträffat fall.

Anmärkning. Anestesikliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund, tfn 046-17 10 00 (växel) kan kontaktas rörande diagnostik, behandling och utredning.

### Malign neuroleptikasyndrom

Malign neuroleptikasyndrom utlöses av neuroleptikamedicinering och är ett potentiellt livshotande tillstånd.

### Huvudrisker

Olika förekomst och grad av följande fynd: Successivt under flera dygn insättande hypertermi, muskelrigiditet, fluktuerande medvetandegrad, extrapyramidalala symptom, förvirring, agitation och ökad svettsekretion.

### Motgifter

- Dantrolennatrium, **Dantrium** (licens) injektionssubstans 20 mg (1 x 12 x 20 mg)
- Bromokriptin, **Pravidel** tablett 2,5 mg, kapslar 5 mg, 10 mg

### Handläggning

1. Utsättning av neuroleptika samt symptomatisk behandling med kylning, rehydrering och understödjande terapi avseende andning och cirkulation.
2. Bensodiazepiner ges i sederande och muskelrelaxerande syfte. Total muskelrelaxering och respiratorbehandling kan bli aktuell. Som farmakologisk tilläggsbehandling kan nedanstående preparat prövas.

3. Dantrolennatrium 0,5–3 mg/kg kroppsvikt intravenöst 2–3 gånger/dygn under 1–2 dygn mot muskelrigiditet.
4. Bromokriptin 2,5–15 mg peroralt 2–3 gånger/dygn (successiv upp- och nedtrappning). Behandlingstid 3–5 veckor, kliniskt förlopp vägledande.

## Metanol

### Huvudrisker

Metabolisk acidos, synskador, CNS-påverkan (bl a hjärnödem). Förgiftningsrisk även vid massiv exponering genom inandning och hudkontakt.

### Motgifter

- Fomepizol (4-metylpyrazol), **Fomepizole EUSA Pharma** koncentrat till infusionsvätska 5 mg/ml (6 x 5 x 20 ml)
- Glukos-ethanol, **Glukos-ethanol APL** infusionsvätska 50 mg/ml + 100 mg/ml (6 x 1 x 500 ml)
- Kalciumfolinat, **Calciumfolinat Hospira**, **Calciumfolinat Ebewe** eller **Calciumfolinate Teva** injektionsvätska 10 mg/ml (6 x 1 x 5 ml, 3 x 1 x 10 ml)

### Handläggning

1. Eventuellt ventrikeltömning.
2. Korrektion av metabolisk acidos, rehydrering.
3. Antidotbehandling (hämmar nedbrytningen av metanol och förhindrar därigenom nyttillskott av toxiska metaboliter). Antidotbehandling insättes:
  - a) snarast om anamnes och klinik starkt talar för metanolförgiftning,
  - b) om S-metanol är > 7 mmol/L,
  - c) om S-metanol är < 7 mmol/L och uttalad acidos föreligger.
- 3a. Etanol (hämmar kompetitivt nedbrytningen av metanol – alkoholdehydrogenas har högre affinitet för etanol än för metanol).
- Dosering.** Se Etylenglykol, s 65.
- 3b. Fomepizol (hämmar alkoholdehydrogenas). Används med fördel i de fall där man vill undvika biverkningar av eta-

noltillförsel, t ex vid behandling av barn.

**Dosering.** Se Etylenglykol, s 65.

4. Kalciumfolinat (folinsyra) – påskyndar nedbrytningen av myrsyra – ges vid svår förgiftning med acidos.
- Dosering.** *Vuxna*, 50 mg intravenöst 6 gånger/dygn i 1–2 dygn. *Barn*, 1 mg/kg kroppsvikt 6 gånger/dygn i 1–2 dygn.
5. Dialys, helst hemodialys, vid medelsvår till svår förgiftning för att avlägsna toxiska metaboliter och metanol. Under dialyzen behöver etanolinfusionens hastighet minst fördubblas för att man ska behålla en adekvat etanolkoncentration i serum. S-etanol tas varje timme.
6. Kontrollerad andning på vida indikationer.

## Methemoglobinemi

Methemoglobinemi uppkommer vid oxidation av hemoglobinmoleylens 2-värda järn till Fe<sup>3+</sup>. Hemgrupperna kan då inte transportera syrgas. Tillståndet förorsakar en blå till blåbrun missfärgning av blod och vävnader, "choklad-cyanos". Normalt förekommer < 1–2% cirkulerande methemoglobin i blodet.

Exponering för olika nitritföreningar kan ge methemoglobinemi. Många oxiderande agens kan, förutom methemoglobinemi, även orsaka hemolys, t ex anilin, nitrobenzen och dinitrobensen.

### Motgift

Metyltionin, **Methylthioninium chloride Prove-blue** injektionsvätska 5 mg/ml (2 x 5 x 10 ml)

### Handläggning

Vid för ögat synlig cyanos ges oxygen och antidot.

Metyltionin (underlättar återreduktion av bildat methemoglobin).

**Dosering.** *Vuxna och barn*: 1–2 mg/kg kroppsvikt långsamt intravenöst. Dosen kan behöva upprepas efter 1–4 timmar. Den totala mängden bör inte överstiga 5–7 mg/kg kroppsvikt.

Om dosen behöver upprepas mer än en gång ges metyltionin som kontinuerlig intravenös infusion. 100 mg metyltionin blandas i 100 ml glukos 50 mg/ml och ges i dosen 0,1–0,2 mg/kg kroppsvikt/timme till dess methemoglobinet elimineras. Lägre doser

till patient med njurinsufficiens. Man bör följa met-Hb med tät kontroller, förslagsvis var 3–4:e timme, och avsluta infusion vid met-Hb på 5–10%.

Vid svår förgiftning hemodialys eller eventuellt (särskilt hos små barn) blodbyte.

Alkalisering av urinen vid hemolys.

### Nervgaser

#### Huvudrisker

Irreversibel kolinesterashämning. Kolinerg kris. Risk för allvarlig förgiftning vid alla exponeringsvägar.

#### Motgifter

- Atropin, **Atropin Mylan** injektionsvätska 0,5 mg/ml (20 x 1 x 20 ml)
- Obidoxim, **Toxogonin** (licens) injektionsvätska 250 mg (1 x 5 x 1ml)
- Diazepam, **Stesolid Novum** injektionsvätska 5 mg/ml (1 x 10 x 2 ml)
- Klorkalk + magnesiumoxid **Första hjälpen – senapsgas** (Personsaneringsmedel 104) saneringspulver (två tredjedelar klorkalk, en tredjedel magnesiumoxid) 3 x 67 g/förpackning (1 förpackning)

#### Initial behandling

- Pudra rikligt med saneringspulver över exponerade områden (inklusive kläder).
- Ta av förorenade kläder, ringar, klockor etc (använd personlig skyddsutrustning) samtidigt som personsaneringsmedel pudras på exponerade hudytor. Lägg förorenade kläder m m i dubbla plastsäckar.
- Tvätta noggrant med tvål och vatten.

Vid symptom ge snarast atropin eller obidoxim enligt rekommendationerna under Organiska fosforföreningar, s 72. Diazepam 10 mg till vuxna ges intravenöst vid tecken på kramper eller vid snabb symptomutveckling. Upprepas vid behov.

### Nitrosa gaser

#### Huvudrisker

Risk för toxiskt lungödem efter 6–48 timmar trots att initiala retsymtom är mycket beskedliga. Methemoglobinemi.

### Motgifter

- Budesonid, **Pulmicort Turbuhaler** inhalationspulver 400 mikrog/dos (1 x 200 doser) eller **Pulmicort** suspension för nebulisator 0,5 mg/ml (1 x 20 x 2 ml)
- Metyltionin, **Methylthioninium chloride Proveblue** injektionsvätska 5 mg/ml (2 x 5 x 10 ml)

### Inhalation

Se Retande gaser, s 74.

Vid cyanos se Methemoglobinemi, s 71.

### Organiska fosforföreningar

#### Huvudrisker

Irreversibel kolinesterashämning. Kolinerg kris med t ex kräkningar, mios, salivering, bronksekretion, yrsel, muskelryckningar m m.

#### Motgifter

- Atropin, **Atropin Mylan** injektionsvätska 0,5 mg/ml (20 x 1 x 20 ml)
- Obidoxim, **Toxogonin** (licens) injektionsvätska 250 mg (1 x 5 x 1 ml)

#### Peroral exponering

Eventuellt ventrikeltömning, riklig tillförelsel av kol. Cave mjölk, fett. Vidare:

1. Oxygen omedelbart. Vid behov kontrollerad andning.
2. Atropin (hindrar giftverkan på muskarina kolinerga receptorer).  
**Dosering.** Vuxna, 1–2(–4–8–16) mg (sic!) intravenöst eller intramuskulärt. Barn, 0,02–0,05 mg/kg kroppsvikt (sic!) intravenöst eller intramuskulärt. Vid otillräcklig effekt dubbleras föregående dos var 5:e minut tills adekvat atropinering föreligger. Vid svår förgiftning behövs mycket stora doser atropin under lång tid, eventuellt i kontinuerlig infusions. Atropin kan även tillföras som inhalation via nebulisator med samma doser som rekommenderas vid intravenös tillförsel.
3. Obidoxim (enzymreaktivering).  
**Dosering.** Vuxna, 250 mg intravenöst eventuellt intramuskulärt. Barn, 4 mg/kg kroppsvikt intravenöst, eventuellt

intramuskulärt. Obidoxim bör ges intravenöst under 5–10 minuter. Behandlingen upprepas vid behov, dock först efter 2 timmar. Därefter kan obidoxim ges i infusion, 250 mg (1 ml) obidoxim blandas i 250 ml isoton natriumkloridlösning, för att förhindra återfall. Dosering (vuxna). 35 mg/timme upp till 1 dygn, eventuellt längre. Höga doser kan behöva ges.

#### Kutan exponering

Förorenade kläder, skor och smycken tas av. Tvätta noggrant med tvål och vatten. Se i övrigt ovan, Peroral exponering 1–3.

#### Inhalation

Se ovan, Peroral exponering 1–3.

#### Ögonstänk

Spola med mjuk vattenstråle i minst 5 minuter, 15 minuter vid nervgasexponering.

#### Ormbett

**Huggorm**  
(*Vipera berus* och  
övriga europeiska viperaarter)

#### Huvudrisker

Uttalad lokal vävnadsreaktion. Gastrointestinal, cirkulations-, andnings-, och CNS-påverkan. Hemolys, koagulationsrubbningar. Anafylaktiska reaktioner.

#### Motgifter

- **Vipera Tab** (licens) koncentrat till infusionsvätska 100 mg (2 x 2 x 100 mg)
- **European Viper Venom Antiserum (Serum Antiviperinum)** (licens) injektionsvätska (2 x 1 x 10 ml)

#### Handläggning

1. Immobilisering av biten kroppsdel, helst i höggläge. Bettstället lämnas ifred. Den bitne bör undvika kroppsansträngning.
2. Vid cirkulationspåverkan volymsubstitution med kolloider och balanserade elektrolytlösningar. Inotropa medel, t ex adrenalin eller dobutamin, kan också behövas initialt.
3. Vid anafylaktiska reaktioner (ovanligt) adrenalin, kortison och antihistaminer.

Se även kapitlet Anafylaxi, s 20.

4. Övrig symptomatisk behandling (analgetika, blodtransfusioner, acidoskorrektion etc).
5. Till vuxna med uttalad lokal reaktion som immobiliseras kan lågmolekylärt heparin eller dextran övervägas som trombosprofylax.
6. Tetanusskydd bör tillgodoses.

7. Serumbehandling bör tidigt övervägas vid svår toxisk reaktion. Observera att senare kan ytterligare en dos behövas.  
a) **Vipera Tab**.

**Dosering.** *Vuxna och barn:* 200 mg (2 ampuller à 100 mg) infusionssubstans lösas i 10 ml (2 ampuller à 5 ml) steril vatten och späds i 100 ml natriumklorid 9 mg/ml och ges som infusion under 30 minuter.

b) **European Viper Venom Antiserum.**

**Dosering.** *Vuxna och barn:* 1 flaska (10 ml) späds i 200 ml natriumklorid 9 mg/ml och ges som infusion under ca 60 minuter. Beredskap avseende anafylaktiska reaktioner.

#### Övriga ormar (t ex terrarieormar)

##### Huvudrisker

Varierar från orm till orm. Lokal vävnadsreaktion. Koagulationsrubbningar. Neuro-muskulär påverkan. Gastrointestinal, cirkulations-, andnings-, njur- och CNS-påverkan. Anafylaktiska reaktioner.

#### Motgift

Specifika immunsera mot ormgift intravenöst.

#### Initiala åtgärder

1. Kontakta Giftinformationscentralen. Se Huggorm punkt 1–3, ovan.
2. Vid indikation för specifikt immunserum mot ormgift ges detta alltid intravenöst oavsett bipacksedelns rekommendation.
3. Ögonstänk av spottkobragift. Spola omgående med vatten eller natriumklorid 9 mg/ml.

## Oxalsyra, oxalater

### Huvudrisker

Kraftig gastrointestinal retning. Syran och vattenlösliga salter i hög koncentration är frätande. Hypokalcemi, CNS-påverkan, njurskada.

### Motgifter

- Kalciumglubionat, **Calcium-Sandoz** injektionsvätska 9 mg/ml (1 x 5 x 10 ml)
- Kalciumglukonat, -karbonat, **Calcium-Sandoz** brustabletter 1 000 mg (2 x 10 st)

### Peroral exponering

Rikligt med mjölk eller hellre kalciumlösning (5–10 g Ca<sup>2+</sup>, dvs 5–10 brustabletter Calcium-Sandoz à 1 000 mg löses i ett par glas vatten – svårloöst salt bildas). Ventrikelsköljning helst med mjölk, därefter åter instillation av kalciumlösning. Vidare:

1. Vid kraftig exponering ges initialt även kalciumglubionat intravenöst.  
**Dosering.** *Vuxna och barn:* 5–10 ml kalciumglubionat injektionsvätska 9 mg/ml långsamt intravenöst. Vid svår förgiftning kan stora doser kalcium behöva ges.
2. Hemodialys kan bli aktuell pga njurskada.

### Ögonstänk

Spola med mjuk vattenstråle i minst 15 minuter. Droppa 3–4 droppar kalciumglubionatlösning (1 del injektionsvätska 9 mg/ml + 5 delar natriumklorid 9 mg/ml) i ögat.

## Retande gaser

Exempel: Ammoniak, fenol, fluorvätgas, formaldehyd, fosgen, isocyanater, kloregas, klorvätegas, kvicksilverånga, nitrösa gaser, rök från plastmaterial, svaveldioxid, svavelväte, syror, zinkklorid (i försvaret rökgrenaten).

### Huvudrisker

Dessa gaser skadar luftvägarnas slemhinnor. Toxiskt lungödem kan manifestera sig efter ett symptomfritt intervall på upp till 24(–48) timmar. Initiala retsymtom kan vara beskedliga eller saknas (gäller för fos-

gen, nitrösa gaser). Skadans lokalisering och utbredning beror bl a på gasens fysikaliska egenskaper. Mycket vattenlösliga gaser ger främst symtom från övre luftvägarna. Motsatsen gäller för gaser med låg vattenlösighet, vilka når långt perifert i luftvägstrådet redan vid exponering för låga koncentrationer.

### Motgifter

- Budesonid, **Pulmicort Turbuhaler** inhalationspulver 400 mikrog/dos (1 x 200 doser)
- Budesonid, **Pulmicort** suspension för nebulisator 0,5 mg/ml (1 x 20 x 2 ml)

### Behandling

1. Exponerade med lindriga symtom från luftvägarna (sveda i mun, svalg och bröst, salivation, hostretning, lättare heshet och obehagskänsla i brösten) kan avvakta, men de bör undvika kropps-ansträngning och informeras om att uppsöka sjukhus/läkare om symtomen tilltar eller inte ger med sig inom 24 timmar.
2. Patienter med allvarliga symtom (laryngospasm, intensiv besvärande hosta, hemoptys, andnöd, försämrat syresättning, bronkospasm, allmänpåverkan, toxiskt lungödem) bör observeras på sjukhus 24(–48) timmar. Även de som vid ankomsten är symptomfria, men som har haft allvarliga symtom initialt, bör observeras på sjukhus med tanke på risken för utveckling av toxiskt lungödem. När det gäller fosgen och nitrösa gaser kan initiala retsymtom vara mycket beskedliga, varför exponeringsgraden får avgöra behovet av observation på sjukhus. Alla patienter som lämnar sjukhuset ska informeras om att återkomma vid minsta tecken på andningsbesvär. (Lungröntgen, blodgaser, pulsoximeter, PEF-mätning hjälper i diagnostiken.)
3. Oxygen bör ges till alla med uttalade retsymtom, dyspné eller hypoxi.
4. Bronkodilatantia bör ges vid tecken på obstruktivitet. Beta-2-stimulerare för inhalation och eventuellt parenteralt (salbutamol, terbutalin), eventuellt kom-

- pletterat med antikolinergika för inhalation (t ex ipratropium) och xantinderivat (t ex teofyllin) parenteralt.
5. Kortikosteroider kan eventuellt förebygga aggravering av slemhinneskadan och därmed utvecklingen av toxiskt lungödem och bör ges som inhalation. Systembehandling med steroider är inte vetenskapligt dokumenterad och rekommenderas därför inte. Indikation för kortikosteroidbehandling föreligger om patienten har haft uttalade initiala retsymtom med intensiv, besvärande hosta, andningspåverkan, obstruktivitet eller varit exponerad för höga halter fosgen eller nitrösa gaser. Observera att inhalationsbehandling med steroider i sig kan ge viss retning och är svår att genomföra vid uttalade retsymtom. Behandlingen ges efter inhalation av en beta-2-agonist för att förebygga bronkonstriktion.
- Inhalationsbehandling.** Vid inhalation av steroider bör en potent och lätthanterlig beredning/apparatur väljas, t ex Pulmicort Turbuhaler 400 mikrog/dos. Det finns även speciell inhalationsrustning med nebulisator som drivs med oxygen.
- Dosering.** Initialt ges 10 effektiva inhalationer (till barn halveras vuxendosen). Efter varje inhalation bör man hålla andan i ca 10 sekunder. Nästa inhalation görs efter ett par normala andetag. Vid massiv exponering eller om uttalade retsymtom föreligger, eller förelegat, upprepas inhalationsbehandlingen med 4–5 inhalationer 1–2 gånger den närmaste timmen och eventuellt vid ytterligare 2–3 tillfällen det första dygnet.
- Administrering av steroider via nebulisator.** Budesonid suspension för nebulisator 0,5 mg/ml.
- Dosering.** Initialt 4 ampuller (barn 2 ampuller) à 2 ml (0,5 mg/ml) tillsätts behållaren och inhaleras. Halva denna dos upprepas sedan 2–3 gånger under den närmaste timmen till timmarna och eventuellt vid ytterligare 2–3 tillfällen under det första dygnet.
6. Assisterad, kontrollerad andning vid behov.
7. Vid lungödem övertrycksandning med CPAP (continuous positive airway pressure) eller respiratorbehandling med PEEP (positive end expiratory pressure). Diureтика är inte av värde.
8. Vid kraftig exponering för retande gaser bör antibiotika sättas in, pga utbredd slemhinneskada och därmed ökad infektionsrisk.

### Senapsgas

#### Huvudrisker

Svåra och långdragna lokala ögon- och hudskador (efter latens) samt gastrointestinala symtom (diarré, kräkningar), benmärgsdepression (radiomimetisk effekt) efter hudkontakt och inhalation. Inhalation medför risk för toxiskt lungödem.

#### Motgift

Klorkalk + magnesiumoxid, **Första hjälpen – senapsgas** (Personsaneringsmedel 104) saneringspulver (två tredjedelar klorkalk, en tredjedel magnesiumoxid) 3 x 67 g/förpackning (1 förpackning).

#### Kutan exponering

Sanering av huden påbörjas snarast och bör ske utomhus. Använd skyddsutrustning.

1. Ta av (eller skär bort) förorenat tyg, ringar, klockor etc, utan att vidröra senapsgasen. Lägg förorenade kläder m m i dubbla plastsäckar.
2. Skrapa försiktigt bort förtjockad, kletig senapsgas med träspatel, kniv eller liknande. Undvik att därvid gnida in senapsgasen i huden. Lätflytande senapsgas bör försiktigt absorberas med kompressor eller annat uppsugande material.
3. Pudra Personsaneringsmedel 104 över kontaminerade hudområden. Massera in saneringsmedlet försiktigt och borsta därefter bort det efter någon minut.
4. Skölj sedan huden med vatten. Om saneringspulver blir kvar, särskilt på fuktig

- hud, kan uttalad hudirritation uppkomma.
5. Avsluta med noggrann tvättning av hela kroppen med tvål och vatten.
  6. Sedvanlig brännskadebehandling. Eventuella blåsor ska inte punkteras.
  7. Rehydrering.
  8. Övrig symptomatisk behandling. Observera risken för benmärgsdepression med åtföljande blödningsbenägenhet och infektionskänslighet.

#### Inhalation

Oxygen, strikt vila. Se för övrigt Retande gaser, s 74, samt Kutan exponering 8 ovan.

#### Ögonstänk

Spola omgående och ihållande med mjuk vattenstråle i minst 15 minuter. Slut därefter ögonlocken och rengör ögonregionen försiktigt med tvål och vatten. Saneringspulver får inte användas i eller omkring ögonen.

#### Serotonergt syndrom

Serotonergt syndrom kan uppkomma när flera serotoninaktiva läkemedel kombinerats, men kan även ses vid monoterapi.

#### Huvudrisker

Olika förekomst och grad av följande fynd: Relativt snabbt insättande hyperreflexi, myoklonus, ataxi, tremor, muskelrigiditet, förvirring, fluktuerande medvetandegrad, svettning, takykardi, hypertermi och mydriasis.

#### Motgift

Cyproheptadin, **Periactin** (licens) tablett(er) 4 mg.

#### Handläggning

1. Utsätt utlösande preparat.
2. Mentala och muskulära symptom kan dämpas med bensodiazepiner.
3. Vid påtagliga symptom ges serotoninantagonisten cyproheptadin peroralt eller i ventrikelsond. **Vuxna:** 12 mg initialt därefter 2 mg varannan timme till en maximal dygnsdos på 32 mg. **Barn:** 0,25 mg/

kg kroppsvikt/dygn till en maximal dygnsdos på 12 mg.

4. Total muskelrelaxering och respiratorbehandling kan bli aktuell vid allvarlig muskelrigiditet och hypertermi > 39 °C.

#### Superwarfariner

##### Huvudrisker

Förtäring av råttigiftinnehållande superwarfariner innehåller långvarig risk för blödningskomplikationer (6–8 veckor).

#### Motgifter

- Fytomenadion (vitamin K<sub>1</sub>, **Konakion Novum** injektionsvätska 10 mg/ml (5 x 5 x 1 ml)
- Koagulationsfaktorkoncentrat, **Ocplex** injektionssubstans 500 IE (5 x 1 x 20 ml)  
**Confidex** pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 500 IE (5 x 1 x 20 ml)

#### Peroral exponering

Eventuellt ventrikeltömning. Kol.  
**Dosering.** **Vuxna**, 50 g. **Barn**, 25 g.

1. Kontroll av koagulationsstatus (PK) dagligen (initialt 2 gånger/dygn) i 3–4 dygn, även i de fall symptom saknas. Om PK stiger signifikant på ett dygn indikerar detta att allvarlig påverkan kan förväntas, men om PK är opåverkat 48 timmar efter intaget kan förgiftning uteslutas (under förutsättning att antidot inte tillförlits).
2. Korrigering av koagulationsstatus.
- 2a. Fytomenadion (Vitamin K<sub>1</sub>). Effekt inträder efter 6 timmar och är maximal efter 24 timmar. Dosering efter PK. Fytomenadion kan behöva ges under lång tid (veckor till månader). Fytomenadion ges intravenöst initialt varefter samma injektionslösning kan tillföras peroralt.
- Dosering.** **Vuxna**, 10–20 mg 2–4 gånger per dygn. **Barn**, 5–10 mg 2–4 gånger dygn. Profylaktisk tillförsel av fytomenadion rekommenderas inte eftersom man då riskerar att få en "maskerad påverkan" vilket föranleder att koagulationsstatus måste följas i 7–10 dagar.

#### Sökord

#### Innehåll

2b. Koagulationsfaktorer. Vid blödning ges alltid koagulationsfaktorer. Man strävar efter ett PK < 1,5. Vidare diskussion kan föras med koagulationsexpertis i Göteborg (Sahlgrenska Universitetssjukhuset), Malmö (Skånes universitetssjukhus) eller Stockholm (Karolinska Universitetssjukhuset, Solna) som nås via sjukhusväxlarna.

### Svampar

#### Muskarinhaltiga svampar

Bland annat vissa tråd- och trattskivlingar (släktena *Inocybe* och *Clitocybe*)

#### Huvudrisk

Överstimulering av kolinerga receptorer. Symtom som buksmärkor, svettning, salivation, tårflöde och mios.

#### Motgift

Atropin, **Atropin Mylan** injektionsvätska 0,5 mg/ml (1 x 10 x 1 ml).

#### Peroral exponering

- Eventuellt ventrikeltömning. Kol.  
**Dosering.** *Vuxna*, 50 g. *Barn*, 25 g.
- Atropin (hämmar giftet på receptornivå).  
**Dosering.** *Vuxna*, 1–2 mg (sic!) intravenöst eller intramuskulärt. *Barn*, 0,02 mg/kg kroppsvikt intravenöst eller intramuskulärt. Dosen titreras fram till önskad effekt.

#### Stenmurkla

#### (*Gyromitra esculenta*)

#### Huvudrisker

Inducerar pyridoxinbrist (CNS-påverkan). Cellskada (gastrointestinalkanalens slemhinnor, lever och njurar). Hemolys.

#### Motgift

Pyridoxin, **Pyridoxin APL** injektionsvätska 150 mg/ml (5 x 10 x 2 ml).

#### Peroral exponering

Eventuellt ventrikeltömning. Kol.  
**Dosering.** *Vuxna*, 50 g. *Barn*, 25 g. Vidare:

- Rehydrering och acidoskorrigering.

## 2. Pyridoxin.

**Dosering.** *Vuxna och barn*: 25 mg/kg kroppsvikt intravenöst (späds med steril vatten 1 + 4 för att undvika kärlretning). Upprepas vid behov.

## 3. Alkalisering av urinen vid hemolys.

#### Inhalation

Se ovan, Peroral exponering 1–3.

#### Vit flugsvamp,

#### lömsk flugsvamp och gifthätting

(*Amanita virosa*,

*A. phalloides*, *Galerina marginata*)

#### Huvudrisker

Cellskada (i första hand i gastrointestinal-kanalens slemhinnor, lever och njurar).

#### Motgifter

- Silibinin, **Legalon SIL** (licens) injektionssubstans 350 mg/torrampull (3 x 4 x 350 mg)
- Acetylcysteine, **Acetylcystein Meda** lösning för nebulisator 200 mg/ml (4 x 10 x 10 ml)

#### Peroral exponering

- Eventuellt ventrikeltömning. Kol.  
**Dosering.** *Vuxna*, initialt 50 g (*barn* 25 g), därefter 25 g (*barn* 10 g) var 4:e timme (enterohepatisk recirkulation). Upprepade doser kol ges tills 3 dygn förrutit sedan svampintaget.
- Rehydrering och acidoskorrektion. Riklig glukostillförsel.
- Väsentligt att upprätthålla en ökad diures, ca fördubblad, under de första 1–2 dygnen.
- Silibinin anges förhindra toxinupptag i levercellerna.  
**Dosering.** *Vuxna och barn*: 5 mg/kg kroppsvikt som intravenös infusion under 1 timme följt av kontinuerlig infusion motsvarande 20 mg/kg kroppsvikt/dygn. Erforderlig dos späds med glukos 50 mg/ml eller natriumklorid 9 mg/ml till en koncentration av ca 2 mg/ml. Behandlingen ges under 3 dygn efter förtäringen eller längre.

5. Acetylcystein insätts tidigt. Dosering som vid paracetamolförgiftning, se [Fass](#).
6. Hemodialys/hemoperfusion är inte aktuellt som eliminationsbefrämjande åtgärd, men kan vara indicerat vid känd njurfunktionsnedsättning.
7. Man ska inte försöka stoppa diarrén, eftersom diarré också tömmer tarmen på toxiner. I extremfall kan levertransplantation bli aktuell.

## Svavelväte

### Huvudrisker

Hämning av cellandningen. CNS-depression, kramper, respirations- och cirkulationspåverkan. Uttalad metabolisk acidosis. Retande på luftvägarnas slemhinnor (toxiskt lungödem).

### Inhalation

Se Retande gaser, s [74](#).

100% oxygen omedelbart och fortlöpande tills det kritiska skedet passerats. Kontrollerad andning vid behov. Korrektion av metabolisk acidosis.

## Tårgaser

### Huvudrisker

Inhalation av höga koncentrationer kan innebära risk för toxiskt lungödem. Exponering direkt i ögon och på hud innebär frätskaderisk. Tårgas kan vara såväl gas som pulver.

### Inhalation

Se Retande gaser, s [74](#).

### Kutan exponering

Förorenade kläder och skor tas av. Tvätta huden och håret noggrant med tvål, respektive schampo. Sörj för god ventilation. När tårgasbelagd hud och hårbottnen sköljs med vatten kan en intensiv sveda och rodnad uppstå, även lång tid efter exponeringen. Hudsymtomen klingar i regel av inom ett dygn.

### Ögonexponering

Spola några minuter med mjuk vattenstråle. Vid exponering direkt i ögon, särskilt av

pulver, spola i minst 15 minuter. Vid kvarvarande symtom behandling av ögonläkare.

---

## Referenser

---

### För vidare läsning

Se kapitlet Akutmedicin på vårdcentral, s [27](#).

---

# Sjukdomar i matstrupe, magsäck och tolvfingertarm

Folke Johnsson, Kirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset, Lund  
Lars Agréus, Centrum för allmänmedicin, Karolinska institutet, Huddinge

## Inledning

**Symtom från övre mag-tarmkanalen är vanliga. En fjärdedel av Sveriges befolkning har periodvisa eller konstanta besvär, men det är enbart en mindre del som söker läkare.** Symtom från övre mag-tarmkanalen är orsaken till ungefär 3% av konsultationerna i öppenvård.

Om symtombilden domineras av halsbränna och/eller sura uppstötningar definieras besvären som gastroesophageal reflux, och om symtombilden domineras av besvär i epigastriet, som dyspepsi. Det går ofta, men tyvärr inte alltid, att anamnestiskt särskilja tillstånden med klinisk acceptabel säkerhet, eftersom en mindre del av dem som besväras av reflux förlägger besvären till epigastriet. Inte så sällan förekommer tillstånden dessutom samtidigt.

Om symptom från övre delen av buken är relaterade till ändrade avföringsvanor eller lindras av tarmtömning kan patienten mycket väl i stället besväras av colon irritabile (irritable bowel syndrome, IBS), se kapitlet Tarmkanalens funktionsrubbningar, Tabell 1, s 131.

## Gastroesophageal refluxsjukdom

Gastroesophageal refluxsjukdom, GERD (gastroesophageal reflux disease), definieras som ett tillstånd när reflux från ventrikeln till esofagus ger upphov till besvärande symptom eller skador (1). Etiologin är okänd även om vi vet en del om de patofisiologiska

mekanismerna. Patienter med GERD är en heterogen grupp. Hos många är diagnosiken enkel och symptomen tacksamma att behandla med syrahämmande läkemedel. Å andra sidan kan symptom vara atypiska och diagnosen svår att ställa. Sjukdomen är hos majoriteten av patienter stabil och ändrar sig inte över tiden även om fluktuationer förekommer.

## Symtom

De typiska symptomen vid GERD är halsbränna och sura uppstötningar. Dessa symptom har i förhållande till andra gastrointestinala symptom god korrelation med sjukdomen ifråga. Dysfagi förekommer hos ca en tredjedel av patienterna. Andra, atypiska symptom är bröstmärta, epigastralgi, besvär från svalget och luftvägsbesvär.

## Diagnostik

Patienter med typiska refluxsymtom utan dysfagi, dvs sväljningsbesvär, eller andra alarmsymtom behöver inte utredas, utan behandling kan ges baserad på symtombilden. Det är dock viktigt med en noggrann analys av symptommen så att man inte förväxlar refluxbesvär och dyspeptiska besvär. Vid gastroskopi kan man diagnostisera esofagit och hiatushernia samt svårare komplikationer till GERD som ulcus, striktur och Barretts esofagus. Gastroskopi ska göras vid förekomst av dysfagi, andra alarmsymtom, atypiska symptom eller vid dålig effekt av en normaldos med protonpumpshämmare (PPI), motsvarande 20 mg omeprazol.

## Sökord

## Innehåll

**Tabell 1.** Behandling av gastroesophageal refluxsjukdom hos vuxna

Behandling	Evidens <sup>a</sup>	Rekommendation <sup>b</sup>
Livsstilsförändringar	Saknas	C
Påbörja behandling med PPI	1	A
Kontinuerlig behandling med PPI vid esofagit	1	B
PPI vid behov vid GERD utan esofagit	1	B
Kirurgi endast vid medicinsvikt	2	A

a. Evidensgrad 1: Starkt vetenskapligt underlag.

Evidensgrad 2: Måttligt starkt vetenskapligt underlag.

Evidensgrad 3: Begränsat vetenskapligt underlag.

För detaljerade definitioner, se Dyspepsi och reflux, SBU-rapport.

b. Rekommendationsgrad A: Det finns stark evidens för handläggningen.

Rekommendationsgrad B: Vid en samlad bedömning rekommenderas handläggning med försiktighet.

Rekommendationsgrad C: Evidens saknas eller är otillräcklig eller motstridig, handläggning rekommenderas genom konsensus.

Vid atypiska eller oklara symtom kan man också gå vidare med pH-mätning i esofagus om diagnosen är oklar efter gastroskopi. Det finns dock en betydande variation i gastroesophageal reflux med tiden, varför resultaten bör tolkas med försiktighet. Denna undersökning ska alltid göras inför kirurgisk behandling. Vid misstanke om motorik-rubbning i esofagus kan också esofagusmanometri göras.

### Behandling

I första hand ska man gå igenom de livsstilsfaktorer som påverkar sjukdomen negativt. Det rör sig bl a om att undvika livsmedel och läkemedel som är lokalirriterande eller försämrar distala esofagussfinkterns funktion, se Faktaruta 1. Det finns inte någon evidens för att information om dessa livsstilsfaktorer har någon effekt men de stöds av epidemiologiska data. Informationen måste därför individualiseras.

Många patienter har provat olika receptfria preparat innan de söker läkare. PPI är effektivast för behandling av esofagit och vid utredda refluxbesvär och är förstahandspreparat. Det är viktigt med en uppföljande kontakt efter 2–3 veckor för att utvärdera effekten av medicineringen. Vid tveksam effekt ska diagnosen ifrågasättas. Eftersom GERD hos de allra flesta är en kronisk sjukdom måste man ha en strategi för framtida behandling. Vid påvisad esofagit rekommenderas fortsatt ständig behandling med en lägsta dos av PPI som ger symptomfrihet.

### Gastroesophageal refluxsjukdom

#### – livsstilsförändringar

- Viktnedgång
- Minska på fet och kryddad mat
- Undvik rökning, koffein och alkohol
- Undvik antikolinergika, teofyllin, kalcium-blockerare, bensodiazepiner, beta-2-stimulerare
- Undvik måltid 3 timmar före sänggående och höj huvudändan på sängen

Hos patienter med GERD utan esofagit är behandling med PPI vid behov ett attraktivt alternativ för många patienter. Det blir i praktiken ett alternativ även för dem som aldrig uppfyller indikationerna för gastroskopi, där man således inte vet om de har en esofagit eller inte! Hos vissa patienter kan man också se effekt av histamin-2-receptorblockerare ( $H_2$ -blockerare). Även här gäller att målsättningen med behandlingen är att använda lägsta möjliga dos som ger symptomfrihet. I denna patientgrupp bör man också överväga om patientens symtom påverkar livskvaliteten innan medicinering sätts in.

Kirurgi mot GERD är behäftad med en hög frekvens biverkningar och viss mortalitet och ska reserveras för de patienter som har kvarstående regurgitationsbesvär trots maximal dos PPI (2). Se också Tabell 1.

### Barretts esofagus

Hos vissa patienter med svår refluxsjukdom kan Barretts esofagus utvecklas, dvs meta-

plastisk körtelEpitel återfinns i slemhinnan i distala esofagus, som ju annars består av skivepitel. Tillståndet innebär en ökad risk att utveckla adenokarcinom i esofagus. Det är omdebatterat om det finns skäl att endoskopiskt kontrollera patienter med Barretts esofagus och litteraturen ger ingen vägledning.

Behandlingen av patienter med Barretts esofagus ska vara likadan som till andra patienter med refluxsjukdom, dvs riktas mot symtomen.

### GERD hos barn

Se även vårdprogrammet för gastroesophageal refluxsjukdom hos barn och ungdomar ([www.blf.net](http://www.blf.net)). Dagliga kräkningar förekommer hos 30–60% av friska spädbarn, men avtar redan vid 6–7 månaders ålder och det är svårt att dra en skarp gräns mellan fysiologisk och patologisk reflux. Ospecifika symptom som irritabilitet, kolik, långvarig gråt eller sömnproblem kan ses hos spädbarn, men endast frekvens och volym av kräkningarna är korrelerade till diagnosen GERD. Bronkitliknande besvär pga aspiration förekommer också. Hos dessa barn ses ofta en avplanad viktkurva. Skolbarn har mestadels symptom som vuxna, ofta med inslag av mycket kraftiga smärtor i epigastriet. Barn med cerebrale skador har en klart ökad frekvens av GERD (3).

#### *Behandling av barn*

Vid behandling av små barn bör man pröva små och tätta måltider. Höjd huvudända någon timme efter måltid kan hjälpa. Esofagit behandlas med omeprazol. Starta med 1 mg omeprazol/kg Kroppsvikt/dygn (en dos på morgonen) och öka vid behov till max 3 mg omeprazol/kg Kroppsvikt/dygn. Vid högre doser än 2,5 mg/kg Kroppsvikt kan man testa att dela upp dosen och ge vid två tillfällen. Maximal dygnsdos är 80 mg omeprazol (3). I mycket besvärliga fall, särskilt hos barn med CP, kan operation bli nödvändig.

### Dyspepsi

Dyspepsi definieras som smärta eller någon form av obehag i övre delen av buken. Den senaste s k Rome-definitionen anger fyra olika kardinalsymtom (se Faktaruta 2). Dock

### Dyspepsi – definition

Dyspepsi definieras som förekomsten av ett eller flera av nedanstående symptom när de bedöms ha gastro-duodenalt ursprung. För studieändamål ska besvären ha funnits de sista 3 månaderna, och debuterat för mer än 6 månader sedan. I klinisk praxis är det mer graden av besvär och det faktum att patienten söker som avgör om man sätter en diagnos.

- Besvärande "uppkördhet" efter måltid
- Tidig mättnadskänsla
- Smärta/ont i övre maggropen
- Bränande känsla/smärta i övre maggropen

kan inte typen av symptom enligt denna uppdelning med klinisk acceptabel säkerhet användas för att skilja de med påvisbar organisk sjukdom från de med s k funktionell dyspepsi.

Tidigare använda definitioner, som ligger till grund för evidensbaseringen av vårdprogram etc, är tyvärr inte samstämmiga. Uppdelningen i GERD och dyspepsi stöds av Rome-kriterierna (se Faktaruta 2) som Sverige och större delen av västvärlden anser relevant, men många av de bästa studierna som även vi lutar oss mot (2) är gjorda i Storbritannien och Kanada, där båda tillstånden rymms under definitionen dyspepsi.

#### Definitioner

- Outredd (uninvestigated) dyspepsi betyder i praktiken att patienten vare sig är gastroskoperad eller har genomgått Helicobacter pyloritest eller andra laboratorieundersökningar.

#### *Hos undersökt patient*

- Organisk dyspepsi. Man har vid någon form av undersökning, oftast gastroskopi, funnit en förklaring. Vanligast är sår i magsäck eller tolvfingertarm, esofagit eller någon gång cancer. Dyspepsin kan naturligtvis ibland efter utvidgad undersökning förklaras av sjukdomar i lever eller bukspottkörtel, celiaki eller laktosintolerans m m.
- Funktionell dyspepsi. Symtom där man med rutinundersökningar (i tillämplig omfattning) inte kunnat påvisa organisk förklaring. Kallas ibland även non-

ulcer dyspepsia (NUD), och man måste skilja på detta tillstånd och s k ounder sökt dyspepsi. En majoritet av de med dyspepsi som undersöks får diagnosen funktionell dyspepsi.

- Alarmsymtom och anamnes. Sväljningsbesvär, avmagring, ikterus, bukresistens, blod i avföringen eller anemitecken ökar risken för cancer, och är absolut indikation för gastroskop. Intag av NSAID och ASA, även i lågdos, är ett observandum.

#### Sjukdomsorsaker

- Funktionell dyspepsi har ingen fastställd etiologi. Tillståndet anses troligast bero på en kombination av motorikstörning och ökad smärtkänslighet i magsäcken, i periféra eller centrala nervsystemet. Funktionell dyspepsi har inte samband med *H. pylori*-infektion eller graden av saltsyraproduktion.
- Duodenalsår orsakas till 95% av *H. pylori*-infektion.
- Ventrikelsår orsakas till ca 70% av *H. pylori*-infektion. NSAID eller ASA anses orsaka resterande 30%. År man infekterad och intar NSAID eller ASA har man en adderad risk. Kortikosteroider anses inte vara ulcerogena.
- Ventrikelcancer är associerad med *H. pylori*-infektion i 70–90% av fallen (4). Ungefär 900 personer insjuknar årligen i ventrikelcancer i Sverige, varav ca 45 personer är yngre än 50 år. Av dessa söker endast ett fåtal, med en fortfarande botbar cancer, med enbart dyspeptiska besvär.
- Livsstil och dyspepsi. Man har ofta velat relatera dyspeptiska besvär till livsstil och psykosociala faktorer inklusive alkohol och rökning, men i översiktartiklar (review-artiklar) finner man inga säkra samband (2). (Rökning är dock en riskfaktor för att utveckla magsår.) Patienter med funktionell dyspepsi har en större risk för mental och även upplevd annan somatisk ohälsa. Det kan troligen mer vara en del av sökbeteendet än av etiologin till dyspepsin, och måste vägas in i omhändertagandet. Andelen infekterade

med *H. pylori* är större i länder med lägre socioekonomisk standard, vilket man bör ha i åtanke vid omhändertagandet av patienter från sådana områden.

För behandling av funktionell dyspepsi, se s 84.

#### Magsäck och duodenum

##### *Helicobacter pylori*

*Helicobacter pylori*-infektion är tillsammans med NSAID- och ASA-konsumtion och rökning orsak till merparten av sjukdomstillstånden i magsäck och duodenum. Själva infektionen är kronisk och ger inga symtom, och man räknar således med att ungefär 80% av de infekterade aldrig får några subjektiva besvär, men ca 20% får någon gång sår i tolvfingertarmen (bulben) eller magsäcken.

De allra flesta infekteras som barn, fler ju sämre levnadsstandarden är. I Sverige är ca 30% infekterade, bland de yngsta kanske 15%, bland de äldsta > 50%, och skillnaden beror förmöjligen på högre levnadsstandard i barndomen på senare år. I vissa läginkomstländer kan > 90% vara infekterade, vilket man måste ha i åtanke vid handläggning av utlandsfödda.

En behandling, eradicering, av infektionen lyckas i 70–90% av fallen vid första försöket. Endast någon procent smittas igen i vuxen ålder.

Infektionen startar i den distala delen, antrum, och med åren engageras även den proximala delen, corpus och fundus. Infektionen orsakar hos en del med åren (från 45–50 år) slemhinneförändringar som leder till atrofi och även till s k intestinal metaplasi, dvs förekomst av mer tarmlik slemhinna. Atrofi och intestinal metaplasi anses vara en förutsättning för den vanligaste formen av magsäckscancer. Om infektionen behandlas innan dessa förändringar uppstår, normaliseras slemhinnan, men när atrofin och metaplasin uppstått förefaller denna inte påverkbar på samma sätt, dvs cancerrisken består förmöjligen trots behandling av infektionen ("the point of no return").

Infektionen har även visats kunna "trigga" s k autoimmun gastrit eller typ A-gastrit. Ungefär hälften av typ A-gastriterna tros ha detta samband.

### Autoimmun gastrit

Den autoimmuna gastriten, typ A-gastrit, skiljer sig histologiskt från *H. pylori*-orsakad gastrit, även om den senare alltså även kan utlösa tillståndet. Man får en minskad produktion av intrinsic factor (IF) och risk för perniciös anemi. Parietalcellsantikroppar kan påvisas, och liksom vid ren *H. pylori*-gastrit kan höjda gastrin- och sänkta pepsinogenivärer i blodet påvisas.

### Ulcus

#### Duodenalt ulcus

Duodenalt ulcus orsakas i praktiken alltid av en *H. pylori*-relaterad canalogastrit, som via ökad gastrinfriättning ger upphov till en ökad syrasekretion, och en gastrisk metaplasie med *H. pylori*-infektion i anslutning till såret i bulben eller proximala duodenum. Man behöver inte vid gastroskopin testa för *H. pylori* före behandling av duodenalt ulcus, då praktiskt taget alla är orsakade av *H. pylori*.

Några könsskillnader finns inte idag. Observera att risken för duodenalt ulcus kan förväntas vara högre för vissa utlandsfödda pga en högre andel *H. pylori*-infekterade.

#### Ventrikulucus

Liksom vid duodenalt ulcus föreligger inga könsskillnader, och även vid ventrikulucus kan sårisken förväntas vara högre för vissa utlandsfödda pga en högre andel *H. pylori*-infekterade hos dessa. Cirka 70% av patienterna med ventrikulucus är infekterade, och drabbar dem som av infektionen utvecklat en pangastrit. Eftersom pangastritten utvecklas med åren är patienterna ofta äldre. Så småningom kan en atrofisk gastrit utvecklas med minskad syrasekretion pga att de syraproducerande parietalcellerna i magsäckens övre del skadas.

Liksom vid duodenalsår är det okänt varför vissa får sår och andra inte. Sannolikt har genetiska skillnader hos såväl bakterie som värd betydelse, liksom en rubbning av slemhinnan och slemnets skyddande faktorer. Detta har förmodligen en än större betydelse för de ca 30% av ventrikelsåren som orsakas av NSAID och ASA. Var tredje patient som står på kontinuerlig NSAID-behandling utvecklar endoskopiskt påvisade ulcerationer. Det finns dock en betydande skillnad

mellan symptom och fynd. Studier på patienter med akut gastrointestinal blödning har visat att NSAID/ASA-behandling är drygt dubbelt så vanlig i denna patientgrupp. Kombinationen *H. pylori*-infektion och NSAID-konsumtion anses än mer patogen.

Skadan av NSAID/ASA på magslemhinnan beror dels på en direkt skadlig effekt av läkemedlen på slemhinnan, dels på en hämning av prostaglandinsyntesen via cyklooxygenas (COX-1). Risken för NSAID-gastropati minskar signifikant, men elimineras inte, med COX-2-hämmare (5). Rapporter om kardiovaskulära biverkningar har dock medfört att behandlingen med på marknaden kvarvarande COX-2-hämmare bör begränsas till korta perioder och inte ges till patienter med påvisad eller misstänkt kardiovaskulär sjukdom. Även konventionella NSAID kan öka risken för hjärt-kärlbiverkningar, se avsnittet om NSAID/COX-hämmare i kapitlet Reumatiska sjukdomar, s 859, i olika grad för olika preparat. Ökad komplikationsrisk har också visats vid samtidig användning av andra läkemedel, bl a kombinationen med serotoninåterupptagshämmare (SSRI), som dock inte ensamma är ulcerogena, samt spironolakton, kortikosteroider och antikoagulantia.

Gastrinproducerande tumörer kan ge upphov till ventrikul- och duodenalulcus (Zollinger-Ellisons syndrom). Det är då inte ovanligt med multipla ulcus. Hos patienter med duodenal- eller ventrikulucus som recidiverar efter eradikering eller som recidiverar trots PPI-behandling bör man överväga möjligheten av gastrinproducerande tumor.

Den vanligaste komplikationen till obehandlad ulcussjukdom är blödning, medan perforation förekommer hos en mindre andel av patienterna. Både perforation och blödning kan vara första symtom på ulcussjukdom, medan pylorusstenos är en komplikation som ses efter många års kronisk eller recidiverande sjukdom. Man har trots minskande incidens i ulcussjukdom pga sjunkande *H. pylori* prevalens samt effektivare ulcusbehandling, inte kunnat påvisa att dödigheten i ulcusblödning minskat, sannolikt beroende på att andelen äldre multisjuka patienter som drabbas har ökat. Patienter med misstänkt blödande ulcus ska remitteras akut till sjukhus för gastroskopi och behandling.

### Sökord

### Innehåll

**Absoluta indikationer för gastroskopi  
(inom 1–2 veckor) vid dyspepsi**

- Debut av symptom efter 50 års ålder
- Debut av symptom före 50 år där alternativ strategi inte tillämpas
- Dysfagi
- Smärta vid sväljning
- Upprepade kräkningar
- Anamnes på gastrointestinal blödning (positivt F-Hb-test)
- Positiv non-invasiv H. pylori-diagnostik (där "Test&Scope" tillämpas)
- Malignitetsmisstanke
  - Anemi
  - Viktnedgång
  - Ikterus
  - Palpabel resistens

**Relativa indikationer**

- NSAID-/ASA-behandling
- Orolig patient som vill gastroskoperas

## Utredning

När en patient söker första gången för dyspepsi är denna per definition "oundersökt", dvs vi vet inte om det finns en organisk orsak eller om det är en s k funktionell dyspepsi.

Oavsett ålder bör blodvärdet (Hb) kontrolleras, och efter övervägande kan även prov tas på blod i avföringen. (Obs de moderna immunologiska F-Hb-testerna har dock dålig känslighet för ventrikulär blödning vid bibeckan syraproduktion.) Leverprover, celiakiantikroppar och ESR är ibland rimliga att ta.

Om patienten är > 50 år eller < 50 år och har "alarmssymtom, anamnes" (se s 82) eller har anemi så ska patienten gastroskoperas, och detta bör även övervägas vid dyspepsi-debut under NSAID- eller ASA-behandling. (Faktaruta 3).

Vid gastroskopi bör man alltid ta biopsi från ulcuskanterna vid ventrikululcus (alla ulcus proximalt om pylorus). Vid duodenalulcus behöver man inte ta någon biopsi. Patienter med ventrikululcus måste sedan följas med gastroskopi med biopsier tills såret är läkt för att utesluta malignitet. Där emot behöver man inte följa upp patienter med pyloralt eller duodenalt ulcus. Ett undantag är patienter med komplikationer till ulcussjukdomen (blödning eller perfora-

tion), se vidare avsnittet Akut övre gastrointestinal blödning, s 87.

Om patienten är < 50 år och saknar varningssignaler i form av alarmsymtom, anemi, NSAID eller ASA har man i praktiken fyra olika handläggningsalternativ att välja mellan (Faktaruta 4, s 85). Alternativen har alla stöd i litteraturen (2,6) sättligen att symptomlindringen för patienterna är jämförbara. Ett femte alternativ till handläggning, lugnande besked och expektans, finns överhuvudtaget inte studerat. Vi ska här ha i åtanke att i denna grupp är högst 30% infekterade med H. pylori (hos födda svenskar), och av dessa har endast (högst) var 5:e ett magsår. Förutom hos de senare samt hos en del med epigastralgier orsakade av gastroesophageal reflux kan syrasekretionshämning inte förväntas ha någon effekt. I Stockholm visade en utredning 2003 att endast var fjärde patient som sökte för dyspepsi gastroskoperas.

Gastroskopi rekommenderas av tradition i Sverige, men detta förutsätter att väntetiden är kort, 7–10 dagar, att inte självmedicinering och naturalförlopp gör att eventuellt synlig patologi försvunnit, och undersökningen därmed riskerar att bli falskt negativ. Ofta prioriteras dock fall med "enkelt" dyspepsi lägst, med åtföljande nedsatt kvalitet på utfallet. I detta läge talar inte bara hälsoekonomiska beräkningar utan även upprätthållande av evidensbaserad medicinsk handläggning för mer frikostig tillämpning av "Test&treat"-strategin, förutsatt att utredande läkare är bekant med metoderna, samt att resistensläget monitöreras, se vidare under Behandling vid ulcus, s 86.

Även vid kort väntetid för gastroskopi är, efter diskussion med patienten, "Test&treat" ett evidensbaserat alternativ.

Alternativen för H. pyloritesting framgår av Faktaruta 5, s 86. Observera att endast ett prov på pågående infektion (dvs inte blodprov) kan ligga till grund för evenuell eradikering.

## Behandling vid funktionell dyspepsi

För patienter med dyspepsi utan organisk påvisbar sjukdom finns ingen effektiv behandling. Den effekt av PPI som påvisats

## Strategier för handläggning av ountersökt dyspepsi

- Empirisk behandling** med syrahämmande medel, dvs man skriver ut PPI på prov vid första besöket. Resultatet vad gäller symtomlindring är jämförbart med handläggning med gastroskopi (6) (evidensstyrka 3, SBU (2)), och ofta i praktiken använt. Empirisk behandling rekommenderas ändå inte då det i övervägande antalet fall inte kan förväntas ha någon effekt, och risken för s k rebound-effekt inte helt kan uteslutas. Om man ändå väljer att "provbehandla" måste man även ta ansvar för att utvärdera effekten.
- Gastroskopi** är rekommenderad förstahands-metod (och enda!) på många håll i Sverige, även där väntetiden är längre än de rimliga 7–10 dagarna. Metoden medför kausal behandling av sjukdomen (men inte av riskfaktorerna), men det är visat att man ändå missar upp till 10% av de med ulcussjukdom (8,9), säkerligen fler vid längre väntetid.

För att maximera utbytet av en gastroskopi bör patienten inför undersökningen vara utan behandling med PPI eller H<sub>2</sub>-blockerare under några veckor, då sådan behandling försvarar diagnos av esofagit och ulcussjukdom. Även säkerheten vid H. pylori-odlning minskar. Samtidigt tunntarmsbiopsi bör utföras om man inte hittar någon förklaring till patientens symptom makroskopiskt (och inte serologi för celiaki tagits). I Sverige är histologisk diagnostik av makroskopiskt normal slemhinna inte standard.

(number needed to treat (NNT) ca 10 för effekt på 1 patient) (7) beror sannolikt på att patienter med samtidiga symptom på GERD (halsbränna och sura uppståtningar) ingick i studierna. Det finns därför all anledning till att vara restriktiv med behandling. Om man av kliniska/differentialdiagnostiska skäl vill provbehandla måste utvärdering ske inom 2–3 veckor. Hos patienter utan symptom på GERD är effekten av syrasekretionshämmare således sannolikt i nivå med placebo (2). För antacida finns heller ingen signifikant effekt.

Likaså har en liten men ändock signifikant effekt av H. pylori-eradikering observerats hos infekterade patienter med funktionell dyspepsi (NNT-värde 14) (evidensstyrka 3, SBU) (2,10). Ändå anses inte strate-

## Strategier för handläggning av ountersökt dyspepsi forts

- "**Test & treat**", dvs man testar för riskfaktorn H. pylori (se Faktaruta 5, s 86) och behandlar dem som har bakterien. Metoden är jämförbar avseende symtomutfall med gastroskopi (6) (evidensstyrka 2, SBU (2)), och rekommenderas i samstämmiga utländska utredningsrekommendationer (11). Anledningen är att man får samma patienteffekt men till en betydligt lägre kostnad, mellan en fjärdedel och två tredjedelar av priset (6). Patienten slipper dessutom obehaget av gastroskopin och en potentiell cancerogen faktor elimineras. Den största nackdelen är en ökad antibiotikaförskrivning, med framför allt sekundär klaritromycinresistens, men en beräkning efter svenska förhållanden (12) visar på en ringa påverkan. SBU (2) drar dock i sin rapport "Dyspepsi och reflux" slutsatsen att de hälsokonomiska beräkningarna inte självklart är överförbara till svenska förhållanden. Studerar man bakgrundssdata är dock detta mycket troligt, och en SBU-analys visar också på likartad hälsokonomisk vinstd för svenska förhållanden (13).
- "**Test & scope**", dvs man testar för riskfaktorn H. pylori och sänder dem med infektion till gastroskopi för diagnos och kausal behandling. "Leta efter sjukdom hos de med risk för den". Metoden är med avseende på symtomutfall jämförbar med gastroskopi (6), och används i en del landsting med motiveringen att korta köerna till gastroskopi. SBU har bedömt studierna som undermåliga (2) och kunde inte påvisa någon hälsokonomisk vinstd.

gin medicinskt lämplig eftersom patienten ju per definition inte har någon sårsvaga. Effekten i studierna anses i själva verket bero på ej upptäckta "sårpatienter" i studiematerialet (gastroskopisterna kan vid skopi missa ulcusdiagnosen hos upp till 10% av alla med sjukdomen).

Motorikstimulerande behandling ("prokinetika") förefaller i varje fall för vissa patienter etiologiskt tilltalande, men saknar övertygande evidens för effekt. I svåra fall kan licenspreparatet domperidon (Motilium-tabletter 10 mg, suppositorier 10, 30, 60 mg) prövas.

Sammanfattningsvis är funktionell dyspepsi således den vanligaste diagnosen efter utredning, ofta återkommande, och utan

### Tester för Helicobacter pylori

#### Non-invasiva tester (utan gastroskopi)

Samtliga tester kan tas på en vårdcentral men, förutom (det ej rekommenderade) helblodstestet, måste de skickas iväg för analys.

#### A: Tester för pågående eller genomgången infektion

- **Helblodtest med ELISA-teknik.** Testet kan tas på mottagningen med ”svar direkt” vilket är en logistisk fördel. Hög andel falska positiva resultat av såväl ”äkta” falska positiva som sådana som utgör ”serologiska ärr” efter utläkt infektion. Eftersom testet överlag har dålig prestanda rekommenderas det inte.
- **Serologi för påvisande av H. pylori-antikroppar.** Bra sensitivitet, men sämre specificitet med upp till 30% falskt positiva resultat, av samma skäl som för helblodstestet. Testet påverkas inte av samtidig behandling med syrasekretionshämmare. Det kan användas för att med rimlig säkerhet utesluta en infektion (få falskt negativa resultat, ett negativt svar är ju det troligaste för patienter födda i Sverige), men ett positivt svar måste kompletteras med ett test för pågående infektion (se nedan). Metoden är inte pålitlig för att undersöka om en infektion är utläkt (Immunoblot är en ännu bättre teknik, men ej tillgänglig för klinisk praxis).

#### B: Tester för pågående infektion

- **Urea-utandningstest** bygger på H. pylori-bakteriens förmåga att fermentera urea till ammoniak. Bra sensitivitet och specificitet, ca 95% vardera. Det finns dock risk för falskt negativa resultat om patienten har behandling med syrasekretionshämmare. Testet kan göras på en vårdcentral eller sjukhusmottagning. För viss metod kan även analys genomföras direkt på mottagningen.
- **H. pylori-antigen i feces.** Likvärdig sensitivitet och specificitet som urea-utandningstest. Även här finns det risk för falskt negativa resultat om patienten har behandling med syrasekretionshämmare. Prov kan tas på en vårdcentral men skickas iväg för analys. För vissa metoder kan även analys genomföras på mottagningen.

någon effektiv behandling, och därfor en pedagogisk utmaning för behandlande läkare där det gäller att göra ”en otrygg symtomatiker trygg”. Detta gäller även andra funktionella rubbningar i mag-tarmkanalen, se

### Tester för Helicobacter pylori

#### Invasiva tester

##### (i samband med gastroskopi)

- **CLO-test** på antral biopsi. Testet bygger på samma princip som urea-utandningstest. Bra sensitivitet och specificitet. Risk för falskt negativa resultat vid samtidig behandling med syrasekretionshämmare.
- **Odling och histopatologisk undersökning** av biopsimaterial. Hög sensitivitet och specificitet. Gyllene standard för utvärdering av andra test. Resultatet kan påverkas om patienten har behandling med syrasekretionshämmare.

kapitlet Tarmkanalens funktionsrubbningar, Faktaruta 1, s 129.

### Behandling vid ulcer

Vid duodenalt ulcer ges eradikeringsbehandling (se Terapirekommendationerna, s 87). Man behöver bara kontrollera om infektionen är läkt vid ett eventuellt symptomrecidiv.

Ventrikululcus med påvisad H. pylori-infektion ska också behandlas med eradikeringsterapi. Även patienter som tidigare har behandlats för duodenalulcus med syrasekretionshämmare kan erhålla eradikeringsterapi. Samma principer bör också tillämpas vid behandling av H. pylori-infekterade patienter som står på kontinuerlig behandling med syrasekretionshämmare för ulcus-sjukdom. H. pylori-infekterade patienter med ulcer vid NSAID- eller ASA-behandling ska erbjudas eradikeringsterapi oavsett om NSAID-/ASA-behandlingen kan avbrytas eller inte. För samtliga patienter med ventrikululcus gäller att PPI-behandling ska fortsätta tills sårsläkning konstaterats endoskopiskt efter 4–8 veckor.

Med de antibiotikaregimer som föreslås är eradikeringsfrekvensen > 90% i läkemedelsprövningar, men neråt 70% i rutinsjukvård. Vid ett eventuellt recidiv efter eradikering bör man odla på biopsimaterial och behandla enligt resistensmönstret. Upp till 40% av patienterna har en H. pylori-infektion som är in vitro-resistant mot metronidazol och i ca 5% mot klaritromycin. Den

**Terapirekommanderationer – Eradikering av Helicobacter pylori**

<b>Indikationer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Akut eller kroniskt duodenalt ulcus</li> <li>H. pyloripositivt ventrikululcus</li> </ul>
<b>Behandlingskombinationer för 7 dagars behandling</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Protonpumpshämmare (PPI) 20–40 mg (beroende på preparat) x 2</li> <li>PPI kombineras med 2 antibiotika enligt följande:</li> <li>Amoxicillin<sup>a</sup> 1 g x 2 + klaritromycin 500 mg x 2 eller</li> <li>Klaritromycin 250 mg x 2 + metronidazol 400 mg x 2 eller</li> <li>Amoxicillin<sup>a</sup> 1 g x 2 + metronidazol 400 mg x 2</li> </ul> <p>Om kombinationspreparat med PPI och antibiotika (Nexium HP) används bör kostnadsaspekten beaktas.</p>

a. Kombinationer med amoxicillin ska inte användas vid känd penicillinallergi.

kliniska effekten av metronidazol vid infektion med resistenta stammar är dock ofta bra.

Patienter med H. pylori-negativa ulcus kan lämpligen behandlas med PPI, och om möjligt utsättning av samtidig NSAID-/ASA-behandling.

Om man inte kan sätta ut en NSAID-/ASA-behandling, och om patienten har haft komplikationer till sitt ventrikululcus såsom blödning eller perforation, är kontinuerlig behandling med PPI indicerad. Detta gäller även efter lyckad eradikeringsterapi hos H. pylori-infekterade patienter. Det finns ingen evidens för att stress, tobak, kaffe eller annat försämrar sår läkningen med de effektiva moderna behandlingarna. Rökning ökar emellertid återfallsrisken för magsår.

För kunskapsläget om blödande magsår se SBU:s systematiska litteraturöversikt (14).

**Akut övre gastrointestinal blödning**

Akut gastrointestinal blödning drabbar ca 125 personer/100 000 invånare/år och av dessa är 4/5 blödningar från övre gastrointestinalkanalen. De viktigaste blödningsorsakerna är ulcusblödning, som står för ca hälften av fallen, samt blödning från varicer (ca 10%). Övriga blödningskällor är esofagit, erosiv gastrit, Mallory-Weissblödningar, blödningar från maligniter m m. Incidensen ulcusblödning ökar starkt med stigande ålder. I åldersgruppen > 70 år är ulcusblödning orsaken i mer än 80% av fallen. I denna grupp finner man också de allvarligaste blödningarna. Mortaliteten i övre gastrointestinal blödning beräknas i västeuropeiska undersökningar ligga på mellan 8

och 14% och ökar starkt med stigande ålder, i internationella material > 20% hos de > 80 år. Riskfaktorer för dödlig utgång är förutom hög ålder annan allvarlig sjukdom, cirkulatorisk påverkan och reblödning.

Det finns en hel del riskfaktorer för att utveckla blödning från magsår. Förutom H. pylori och tidigare magsårsblödning, utgör behandling med ASA eller NSAID, antikoagulantia, och SSRI-preparat de viktigaste orsakerna. Kortikosteroider anses inte ensamma utgöra en riskfaktor, men kan potentiera andra sådana. NSAID och ASA (även lågdos) är de läkemedel som orsakar mest problem och av de patienter som kommer in med gastrointestinal blödning har 50–70% intagit någon av dessa droger. Vid akut övre gastrointestinal blödning ska patienten akut remitteras till sjukhus. Behandlingen består av högdos PPI intravenöst samt endoskopisk behandling, i undantagsfall operation.

Patienter som har haft blödande eller perforerat magsår utgör en högriskgrupp för en ny komplikation till ulcus. Efter en vård-episod för blödande ulcus är det av stor vikt att alla patienter får eradikationsbehandling av H. pylori, och att man med endera utandnings- eller fecesantigentest kontrollerar att bakterien verkligen har avlägsnats. Man bör också se över indikationen för eventuell ASA-medicinering, och om denna medicinering anses nödvändig bör förutom eradikering av H. pylori profylaktisk behandling med PPI ges så länge ASA-medicineringen pågår. NSAID-behandling utgör en mycket stor risk för förfrynd blödning och bör helst inte användas. Även behandling med COX-2-hämmare är behäftad med en ökad risk för ulcus och ny ulcuskomplikation. I de fall behandling med antiflogistika

är nödvändig i denna patientgrupp bör, förutom H. pylori-eradikering, profylaktisk behandling med högdos PPI erbjudas.

### **Ulcus hos barn**

Ulcus hos barn har fått en ökad uppmärksamhet i och med att även barn endoskoperas i ökande omfattning. Incidensen är som hos vuxna beroende av prevalensen H. pylori-infektion. Provtagnings för H. pylori på barn med ”enklare” dyspeptiska symtom är inte indicerad. Föreligger allvarligare symtom som nattliga smärtor, kräkningar, hematemes eller viktnedgång bör i stället endoskopi genomföras, inte minst för att utesluta andra orsaker till besvären som esofagit eller celiaki. Alternativt kan man här undersöka förekomsten av H. pylori med fecesantigen. Vid positivt test ges eradikationsbehandling med omeprazol 1–2 mg/kg kroppsvikt (max 40 mg) 1 gång/dag, amoxicillin 25 mg/kg kroppsvikt (max 1 g) 2 gånger/dag och klaritromycin 10 mg/kg kroppsvikt (max 500 mg) 2 gånger/dag i 7 dagar. Vid penicillinallergi ges metronidazol 10 mg/kg kroppsvikt (max 500 mg) 2 gånger/dag tillsammans med klaritromycin 10 mg/kg kroppsvikt (max 500 mg) 2 gånger/dag.

### **Malignitet i esofagus – ventrikels**

#### **Esofaguscancer**

Det diagnostiseras ca 400 fall av esofaguscancer årligen i Sverige. Det rör sig om skivepitelcancer och adenokarcinom. De senare är relaterade till Barretts esofagus och blir allt vanligare. Riskfaktorer för utveckling av skivepitelcancer är rökning, alkohol, tidigare lutskada i esofagus och akalasi.

Sväljningsbesvärs, dysfagi, är det dominerande symtomet och indicerar gastroskopisk undersökning.

Behandlingen är kirurgisk, eventuellt kombinerad med strålbehandling och/eller cytostatika.

#### **Ventrikels**

Den årliga incidensen av ventrikels är knappt 1 000 fall, men incidensen minskar huvudsakligen pga sjunkande andel H. pylori-infekterade i befolkningen.

Risken för cancerutveckling vid atrofisk gastrit anses inte så stor att det finns indikation för profylaktisk H. pylori-eradikering, eller regelbunden gastroskopisk uppföljning där en atrofi är känd. Patienter som tidigare har genomgått ventrikelsektion har en ökad risk, men detta föranleder inte heller regelbunden endoskopisk uppföljning.

Lymfom i ventrikeln är en viktig differentialdiagnos till adenokarcinom. En sällsynt men intressant typ är det H. pylori-relaterade MALT-lymfomet (mucosa associated lymphoid tissue lymphoma) som i tidiga stadier framgångsrikt kan behandlas med eradikering av H. pylori.

Symtomen på ventrikels är yttrar sig inte sällan som ”vanlig” dyspepsi, dvs utan alarmsymtom, så länge den är botbar.

Behandlingen av ventrikels är kirurgisk och onkologisk (strålbehandling/cytostatika), medan behandlingen av lymfom främst sker med cytostatika och skräddarsys efter typ och stadieindelning. Femårsöverlevnaden är ca 20%.

### **Läkemedel**

#### **Saltsyranutraliseraende medel**

Antacida ger symptomatisk lindring vid ulcussjukdom, refluxesofagit och syrabetingade epigastralgier. Antacida innehåller olika kombinationer av syraneutralisande basiska salter, vilka kortvarigt neutralisera ventrikelinnehållet.

Biverkningar, främst ökad förekomst av diarré vid hög dosering, är ytterst sällsynta och saknas vid korttidsbehandling. Vid långvarig medicinering med kalciumbikarbonat har hyperkalcemi rapporterats (mjölk-alkali-syndromet). Aluminium- och magnesiumhydroxid försämrar absorptionen av järnpreparat, tetracykliner och kinoloner och kan orsaka hypermagnesemi och hyperaluminemi vid njurinsufficiens.

Alginsyra, vars natriumsalt (alginat) ger upphov till en kolloidgel som skikts ovanpå ventrikels innehåll, kan mekaniskt minska refluxbenägenheten. Alginatet är dessutom ett svagt antacidum och kan i esofagus neutralisera regurgiterad saltsyra.

Antacida och alginsyra säljs receptfritt.

### **Sökord**

### **Innehåll**

## Lokal mukosaprotektion

Sukralfat är ett icke-absorberbart basiskt aluminiumsalt av sackaros som övergår i aktiv form efter dissociation i sur miljö. Verkningsmekanismen är inte helt klarlagd, men effekten är lokal. Absorptionen från mag-tarmkanalen är försumbar. Den vanligaste biverkningen är förstopning, vilken kan förklaras av ospecifik bindning av gallsyror. Sukralfat är inte aktuellt vid behandling av magsår även om indikationen formellt finns kvar.

## Hämning av saltsyrsekretionen

### $H_2$ -blockerare

$H_2$ -blockerarna famotidin och ranitidin hämmar magsäckens basala och stimulerade syrasekretion. Effekten är selektiv på den syraproducerande parietalcellens  $H_2$ -receptorer och substanserna påverkar i konventionella doser inte gastrinreceptorn i plasma eller sekretionen av intrinsic factor. Preparat med bikarbonat (ranitidin brustabletter) har fördelen av en snabbt insättande effekt beroende på bikarbonattillsatsen, som är en fördel vid behovsmedicinering.

$H_2$ -blockerare är godkända för behandling av duodenal- och ventrikululcus samt för långtidsbehandling (underhållsbehandling) för att minska recidivrisken.

De olika  $H_2$ -blockerarna tycks vara likvärdiga ur behandlingssynpunkt. Biverkningar som rapporteras är förvirringstillstånd hos äldre och patienter med nedsatt njurfunktion, övergående diarré, yrsel, gynekomasti, övergående stegring av P/S-kreatinin, reversibel leverpåverkan och trötthet.

Genom interaktion mellan läkemedelslevermetabolism kan  $H_2$ -blockerare påverka effekten av andra läkemedel. Framför allt är interaktion med antikoagulantia, teofyllin och antiepileptika av klinisk betydelse. Ranitidin och famotidin tycks uppvisa mindre risk för läkemedelsinteraktioner än det nu avregistrerade cimetidin.

Dosreduktion av  $H_2$ -blockerare bör ske vid behandling av äldre och vid nedsatt njur- eller leverfunktion. Användning av  $H_2$ -blockerare under graviditet kräver en noggrann nyttar-/riskavvägning.  $H_2$ -blockerare bör inte användas under amning.

$H_2$ -blockerare, med eller utan bikarbonattillsats, finns i små förpackningar receptfritt.

## Protonpumpshämmare (PPI)

I Sverige finns fem godkända substituera- de benzimidazoler: esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol och rabeprazol. Substanserna hämmer irreversibelt  $H^+/K^+$ -ATPas, den energikrävande protonpumpen i parietalcellens sekretoriska membran. Ef- fekten är beroende på graden av syrasekretionshämning varför ökad dosering kan krävas vid behandling av svårare grader av esofagit samt vissa ventrikululcus.

PPI har i kombination med två antibiotika visats eradicera infektion med *H. pylori* hos > 90% av patienterna (se Terapirekom- mendationerna, s 87). Den biologiska till- gängligheten av PPI ökar vid nedsatt lever- funktion varför dosen bör sänkas i sådana fall.

Som en direkt konsekvens av ett förhöjt pH i ventrikeln föreligger ofta lätt förhöjda gastrinreceptornivåer. Biverkningsprofilen för PPI är gynnsam men diarré, förstopning, illa- mäende, huvudvärk och hudutslag har rap- porterats. Eventuell klinisk relevans av s k rebound-effekt vid utsättning av PPI, dvs att behandlingen i sig kan orsaka dyspe- tiska besvär vid utsättandet (pga kvarvar- rande effekt utan PPI-inhibering på gastrin – parietalcell – saltsyracykeln) är omdiskuterad, men har inte setts vid behandling upp till 4 veckors längd.

På senare tid har risken för interaktion mellan vissa PPI (omeprazol och esomeprazol) och klopidogrel uppmärksammats och Läkemedelsverket har manat till försiktigkeit (15). En metaanalys på randomiserade kontrollerade studier ger dock inget stöd för ökad kardiovaskulär risk vid samtidig an- vändning (16).

Esomeprazol, omeprazol och lansoprazol har som godkänd indikation profylaktisk behandling av NSAID-/ASA-gastropati.

Det finns vissa hållpunkter för att PPI-behandling hos multisjuka och äldre kan öka risken för bl a gastrointestinala infek- tioner, malnutrition och frakturer. Detta understryker vikten av noggrann indika- tion och undvikande av slentrianmässig för- skrivning (17,18).

Användning av esomeprazol och omepra- zol under graviditet kräver en noggrann nyttar-/riskavvägning. Övriga PPI-preparat bör inte användas under graviditet. Användning

av omeprazol och lansoprazol under amning kräver en noggrann nyttariskavägning. Övriga PPI-preparat bör inte användas under amning.

Man bör observera aktuella prisskillnader och eventuella inskränkningar i subventionen för vissa preparat.

PPI finns i små förpackningar receptfritt.

### Prostaglandinanaloger

En syntetisk prostaglandin-PGE<sub>1</sub>-analog, misoprostol, finns godkänd för behandling av och profylax mot ventrikulcus inklusive de som orsakats av NSAID/ASA. Däremot har man inte sett någon minskad risk för utveckling av duodenalulcus. Misoprostol har huvudsakligen en mukosaprotektiv verkan för att skydda ventrikels- och duodenalslemhinnan.

En vanlig biverkning av misoprostol är diarré och misoprostol används, pga biverkningar och effektiva PPI-alternativ, endast i ringa omfattning. Medlet är kontraindicerat vid graviditet. Det finns även som kombination med NSAID, med samma biverkningsprofil.

### Prokinetiska läkemedel

Metoklopramid<sup>1</sup> används för tillfälligt bruk vid postoperativt illamående, vid gastropares, efter strål- och cytostatikabehandling samt hos uremiker. Läkemedlet är en dopaminantagonist med centralnervösa effekter på kräkningscentrum och med perifera effekter på gastrointestinalkanalen där den propulsiva motoriken synkroniseras. Metoklopramid kan ges intravenöst eller rektalt i form av stolpiller vid illamående om snabb effekt är önskvärd. Det kan även ges peroralt som tablettter.

### Antiemetika

Illamående och kräkningar är vanliga symptom bl a vid sjukdomar i övre mag-tarmkanalen. Ibland krävs symptomatisk behandling med centralt verkande antiemetika.

1. Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA rekommenderade nyligen ändringar i användningen av metoklopramid. För att minimera risken för neurologiska och andra biverkningar ska metoklopramid bara förskrivas för korttidsanvändning (upp till 5 dagar). Dessutom rekommenderas lägre normaldos än tidigare samt vissa inskränkningar vad gäller indikationerna, se [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

Dessa läkemedel återfinns bland antihistaminika (H<sub>1</sub>-receptorblockerare) och bland neuroleptika. Risken för tardiva dyskinesier minskar dock neuroleptikagruppens lämpighet för längre tids behandling.

### Substitutionsmedel vid ventrikelsjukdomar

Substitution med vitamin B<sub>12</sub> i tablettsform alternativt injektionsform är indicerad vid bortfall av intrinsic factor-produktion pga atrofisk gastrit och efter ventrikelsektioner. Se vidare i kapitlet Anemier, avsnittet Makrocytär anemi, s 256.

### Andra läkemedel vid ulcussjukdom

#### Analgetika

Då NSAID och ASA kan orsaka dyspepsi, såväl med som utan ulcussjukdom, bör dyspepsibenägna patienter informeras om detta och utrustas med analgetika av annan typ. Lämpliga ersättningsanalgetika är paracetamol, vid svårare smärttillstånd i kombination med kodein eller tramadol.

#### Antibiotika

Rekommendationerna för eradikeringstillstånd av H. pylori redovisas i Terapirekommendationerna, s 87.

### Referenser

- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1900–20.
- SBU. Dyspepsi och reflux. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2007. SBU-rapport nr 185. ISBN 9789185413171. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
- Vårprogram för gastroesophageal refluxsjukdom hos barn och ungdomar. [www.blf.net](http://www.blf.net)
- Ekström AM, Held M, Hansson LE, Engstrand L, Nyrén O. Helicobacter pylori in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology.* 2001;121:784–91.
- Lazzaroni M, Bianchi Porro G. Gastrointestinal side-effects of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and new formulations. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20 Suppl 2:48–58.

6. Delaney B, Moayyedi P, Ford AC, Forman D. Initial management strategies for dyspepsia.  
*Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4) CD001961.
7. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia.  
*Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD001960.
8. Sipponen P, Varis K, Fraki O, Korri UM, Seppala K, Siurala M. Cumulative 10-year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with or without chronic gastritis. A clinical follow-up study of 454 outpatients.  
*Scand J Gastroenterol.* 1990;25:966–73.
9. Hsu PI, Lai KH, Lo GH, Tseng HH, Lo CC, Chen HC, et al. Risk factors for ulcer development in patients with non-ulcer dyspepsia: a prospective two year follow up study of 209 patients.  
*Gut.* 2002;51:15–20.
10. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia.  
*Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD002096.
11. Talley NJ, Vakil N, Delaney B, Marshall B, Bytzer P, Engstrand L, et al. Management issues in dyspepsia: current consensus and controversies.  
*Scand J Gastroenterol.* 2004;39:913–8.
12. Storskrubb T, Aro P, Ronkainen J, Wreiber K, Nyhlin H, Bolling-Sternevald E, et al. Antimicrobial susceptibility of Helicobacter pylori strains in a random adult Swedish population.  
*Helicobacter.* 2006;11:224–30.
13. Agréus L, Borgquist L, Lööf L, Norlund A, Marké L-Å, (SBU). "Test and Treat" jämfört med "Scope Them All" – en hälsoekonomisk analys för första omhändertagande – ett SBU arbete.  
*Gastrokuriren* 2008;13:Abstract PO-19.
14. SBU. Blödande magsår. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2011. SBU-rapport nr 206. ISBN 9789185413423. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
15. Läkemedelsverket. Interaktion mellan vissa PPI och klopidogrel. 2010-06-21.  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
16. Gerson LB, McMahon D, Olkin I, Stave C, Rockson SG. Lack of significant interactions between clopidogrel and proton pump inhibitor therapy: meta-analysis of existing literature.  
*Dig Dis Sci.* 2011;57:1304–13.
17. Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy.  
*Dig Dis Sci.* 2011;56:931–50.
18. FDA. FDA Drug Safety Communication: Clostridium difficile-associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs). [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

**För vidare läsning**

19. Hultcrantz R, Bergquist A, Lindgren S, Simrén M, Stål P, Suhr O. *Gastroenterologi och hepatologi.* Liber AB; 2011. ISBN 9789147093861.
20. Nyhlin H. *Medicinska mag- och tarmsjukdomar.* Studentlitteratur; 2008. ISBN 9789147908455.

# Leversjukdomar

Rolf Hultcrantz, GastroCentrum Medicin,  
Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm  
Olle Reichard, Infektionskliniken,  
Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

## Inledning

Terapin vid leversjukdomar har förbättrats avsevärt de senaste decennierna och omfattar allt från diet till läkemedel och mycket avancerad kirurgi. Diagnostiken har förbättrats betydligt vad gäller serumprover och radiologisk teknik. Trots detta bygger en del av diagnostiken fortfarande på leverbiopsi.

Patienter med leversjukdomar utvecklar symtom sent i sjukdomsförloppet och vi upptäcker dem ofta därför att leverprover ingått som ett led i en annan utredning. De prover som vanligen används (aminotransferaser) indikerar endast att en skada föreligger men inte vilka sjukdomar som orsakar skadan. I vårt land är det relativt få sjukdomar som ger allvarlig leverskada och i kapitlet finns ett förslag till utredningsgång för att snabbt kunna identifiera dessa.

## Utredning av förhöjda leverprover

För att detektera leversjukdomar undersöker man aktiviteten av aspartataminotransferas (ASAT) och alaninaminotransferas (ALAT), alkaliska fosfataser (ALP) och glutamyltransferas (GT) i serum. Övriga prover som indikerar skada, t ex laktatdehydrogenas (LD), tillför ingen ytterligare information.

I samband med infektioner eller läkemedelsbiverkningar är tillfälliga höjningar av aminotransferaser vanligt och dessa bör endast utredas om patienten är allmänpåver-

### Allmänna synpunkter

- Opåverkade patienter med enbart måttlig stegring av aminotransferaser behöver inte utredas omedelbart.
- De vanligaste orsakerna till stegring av aminotransferaser är fettlever pga alkohol eller övervikt, hepatit C, läkemedel och hemokromatos. Dessa utgör ca 95% av alla fall. Om proverna inte stiger kan man avvaka upp till 6 månader med mer omfattande utredning.
- Alla patienter med förhöjda alkaliska fosfataser och aminotransferaser bör utredas omgående. Dessa patienter kan ha tumörer i lever eller gallvägar, läkemedelsskador, primär skleroserande kolangit eller primär biliär cirros. Patienterna bör undersökas omgående enligt schema i Figur 1, s 94.
- Patienter med ikterus undersöks alltid med ultraljud om de har förhöjda levervärden.

kad eller om värdena stiger oavbrutet. En allmän regel är att om patienten är opåverkad och aminotransferaserna är < 5 gånger övre normalvärdet kan man avvaka och endast följa patienten i 6 månader innan man utreder vidare, Faktaruta 1.

Om det finns andra indikationer på specifik sjukdom ska detta givetvis utredas. Erfarenheten har visat att patienter med förhöjda leverprover kan delas in i de som har enbart aminotransferasstegring och de som dessutom har en stegring av ALP (se Faktaruta 2, s 93 och Figur 1, s 94). GT är oftast förhöjt vid leversjukdomar. Om GT inte är högt beror ALP-stegring inte på leversjukdom utan orsaken ska sökas i and-

Sökord

Innehåll

## Sjukdomar som kan vara orsaken till förhöjda levervärden

(I Figur 1, s 94, anges hur detta utreds)

### Parenkymatösa leversjukdomar

- Aminotransferaser och GT
  - Fettlever
    - Alkoholinducerad
    - Övervit
  - Kronisk hepatit pga
    - Hepatit C
    - Hepatit B
  - Autoimmun hepatit
  - Hemokromatos
  - Alfa-1-antitrypsinbrist
  - Läkemedel inkl hälsokostpreparat
- Aminotransferaser samt ALP och GT
  - Primär biliär cirros
  - Läkemedelsskador
  - Akut virushepatit

### Fokala förändringar

- Aminotransferaser samt oftast ALP och GT
  - Hemangioma<sup>a</sup>
  - Cystor<sup>b</sup>
  - Fokal nodulär hyperplasi
  - Adenom
  - Hepatocellulär cancer
  - Metastaser

### Gallvägssjukdomar

- Aminotransferaser samt ALP och GT
  - Koledokussten
  - Gallgångscancer
  - Pankreascancer
  - Primär skleroserande kolangit

- a. Hemangiom ger inte förhöjda leverprover utan upptäcks som bifind vid ultraljud eller datortomografiundersökning.
- b. Cystor kan ses med eller utan förhöjda levervärden. Ultraljud ger god vägledning om typen av cysta.

ra organ, t ex skelettet. Patienter med förhöjt ALP (dvs över normalvärdet) bör utredas snabbare, då det ibland rör sig om sjukdomar som ska utredas omgående, se Faktaruta 2.

Tillfälliga fynd av isolerad stegring av aminotransferaser hos barn i åldern 0–2 år är inte ovanligt. Oftast normaliseras värdena inom något år och om barnet för övrigt är friskt och kolestas inte föreligger, kan dessa barn trotsigtvis följas konservativt även om i initialskeendet en barnläkarkontakt är indicerad. Det finns dock hos

barn två typer av tidigt debuterande leversjukdom med upphävt gallflöde till tarmen (neonatal kolestas), gallvägsatresi respektive Byles sjukdom. Kirurgisk åtgärd kan vara indicerad redan före 8 veckors ålder.

### Anamnes

Alkohol är den vanligaste orsaken till allvarlig leverskada i västvärlden. Se även kapitlet Alkohol – riskbruk, missbruk och beroende, avsnittet Mätmetoder och laboratorieprover, s 1113. Anamnes är den mest sensitiva metoden för att finna dessa patienter och en patient med förhöjda levervärden ska därför tillfrågas om sin alkoholkonsumtion. Mer än 60 g alkohol/dag hos män och 20 g/dag hos kvinnor anses kunna ge upphov till leverskada. Ett glas (motsvarande 4 cl starkspirit, 15 cl vin eller 30 cl starköl) innehåller ca 15 g alkohol.

En av de vanligaste orsakerna till aminotransferasestegring är fettlever pga övervit, varför man även bör ta upp en kostanamnes och fråga om viktuppgång. Buksmärtor och viktnedgång indikerar malign sjukdom. Epidemiologin för hepatitis B och C beskrivs nedan. Den vanligaste ärliga leversjukdomen är hemokromatos.

### Status

Spider naevus och palmarerytem indikerar att patienten har cirros. Bukpalpation kan avslöja leverförstoring och om levern är ojämn och knölig, som vid cirros eller tumör. Med bukpalpation kan man påvisa ascites.

Övervit bör noteras då det är en orsak till fettlever. Ökad hudpigmentering och svullna metakarpofalangealeder ses vid hemokromatos.

### Laboratorieprover

Förhöjda aminotransferaser orsakas av att dessa enzymer läcker ut till blodet pga cellskada. Det finns en korrelation mellan den pågående skadans storlek och hur höga värdena är. Vid en kronisk skada är värdena oftast relativt låga, medan de är skyhöga vid en akut intoxikation med paracetamol.

Vid gallstas ses förhöjda värden av ALP, pga induktion av enzymet, vilket leder till en ökad intracellulär produktion och en ökad aktivitet i serum. Den ökade serumaktiviteten beror således inte på en cell-

skada. GT bildas på samma ställe i cellen som ALP och kommer att stiga i serum om ALP stiger. Stegning av GT förekommer däremot ofta utan att ALP stiger. Många sjukdomar ger enbart stegning av aminotransferaser och ibland GT, medan vissa sjukdomar alltid ger en stegning av ALP/GT (se Faktaruta 2 s 93). Relativt få prover ger information om etiologi. För diagnostik av hepatiter, se Tabell 2, s 96. Vid kronisk högersidig hjärtsvikt ses ibland en måttlig förhöjning av aminotransferaser och alkaliska fosfataser/GT. Vid akut påkommende "forward failure" får patienten ofta kraftigt stegrade aminotransferaser (> 50 gånger) under något dygn, dessa normaliseras dock snabbt.

S-ferritin och järnmättnad ger upplysning om hemokromatos, alfa-1-antitrypsin om alfa-1-antitrypsinbrist och förekomst av antikroppar mot glatt muskel och mitokondrier ses vid autoimmun hepatitis respektive primär biliär cirros.

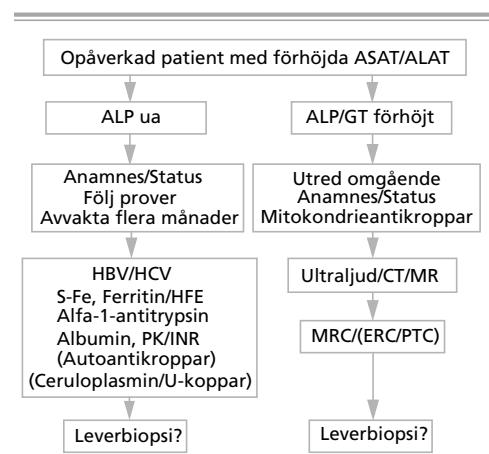
Leverfunktion speglas av albumin och PK/INR. Dessa är relativt okänsliga och förändras först då funktionen är avsevärt påverkad. Bilirubin stiger både vid gallstas och leversvikt och är därför svårt att värdera som funktionsprov.

### Radiologi

Fettlever kan diagnostiseras med ultraljud, men inte inflammation och fibros/cirros. Patienter med fokala förändringar har vanligen förhöjt ALP och på dessa ska man göra ultraljud eller CT. År ultraljudet normalt på patienter med förhöjt ALP undersöks gallvägarna med MRC (magnetkamerakolangiografi) för att utesluta gallvägshinder, såsom sten och tumörer (se Figur 1). ERC (endoskopisk retrograd kolangiografi) och PTC (perkutan transhepatisk kolangiografi) används numera endast för att utföra terapeutiska ingrepp.

### Leverbiopsi

Leverbiopsi utförs för att diagnostisera och stadioindela sjukdomar i levern, dvs kartlägga graden av fibros och inflammation. Alla patienter där man är osäker på diagnos och prognos bör leverbiopseras, eftersom ingen metod ännu kan ersätta histologi för att klarlägga graden av fibros och inflammation. En ny metod, Fibroscan, har nyli-



**Figur 1.** Utredning av opåverkad patient med förhöjda ASAT/ALAT-värden

gen introducerats, som kan mäta fibrosgraden i levern framför allt vid hepatitis C. Fibroscan kan genom att skicka in tryckvågor i levern mäta elasticiteten och därmed mängden fibros. Detta fungerar utmärkt vid kroniska infektiösa leversjukdomar, dock inte vid fettlever med fibros. Denna och vissa serumtester kan leda till att behovet av leverbiopsier minskar.

### Utredning av ikterus

Flödesschemat i Figur 1, kan användas vid utredning av ikterus. Patienter med ikterus ska alltid utredas omedelbart. Om den lätta ikteriske patienten har normala levervärden är det troligt att det rör sig om Gilberts syndrom. Gilberts syndrom innebär intermittent okonjugerad hyperbilirubinem och beror på en minskad konjugeringsförmåga hos levercellerna. Sjukdomen är vanlig, ofarlig och ger inga symtom. Bilirubinvärdena är vanligen < 50 mikromol/L. Differentialdiagnostiskt bör man tänka på hemolytisk anemi.

Parenkymatös ikterus orsakas vanligen av alkohol, virushepatiter, läkemedel eller andra toxiska ämnen, medan ikterus pga gallvägshinder orsakas av koledokussten, gallvägs- eller pankreas cancer. Patienten remitteras akut för ultraljudsundersökning av lever och gallvägar. Om undersökningen visar vidgade gallvägar sker fortsatt utred-

**Tabell 1.** Allmänt om virushepatiter

Hepatit	Förekomst	Smittvägar	Inkubationstid	Sjukdomsbild	Kronicitet
Hepatit A	Vanlig (utvecklingsländer)	Fekal–oral (kontaminerad föda/dryck)	2–6 veckor	Klinisk hos vuxna, ofta subklinisk hos barn	Nej
Hepatit B	Vanlig (global)	Kroppsvätskor, fr a blod och sexuellt	2–6 månader	Ofta sub- klinisk även hos vuxna	3–5%, vanlige hos barn och immun- supprimerade
Hepatit C	Vanlig (global)	Blod (intravenöst missbruk). Sexuell smitta ovanlig.	1–3 månader	Oftast sub- klinisk	70–80%
Hepatit D	Ovanlig (medelhavsområdet)	Blod	4–6 veckor	Oftast sub- klinisk	Ja
Hepatit E	Ovanlig (Asien, Afrika, Sydamerika)	Fekal–oral	2–9 veckor	Oftast klinisk	Nej

ning av gallvägar med MRC och ERC. Om gallvägarna är normalvida talar det för parenkymatos lever sjukdom. Om dessa patienter visar tecken på lever svikt med stigande PK/INR-värden och sjunkande albumin bör man ta kontakt med ett levertransplantationscentrum.

### Virushepatiter

Det finns idag 5 kända virushepatiter – hepatit A–E, varav hepatit A, B och C är viktigast. Virushepatiter klassas som allmänfarliga sjukdomar och varje nydiagnostisering fall ska anmälas enligt Smittskyddslagen. Hepatit A och E smittar fekalt–oralt, medan hepatit B, C och D smittar via kroppsvätskor. Hepatit C är mycket vanligt förekommande hos personer med intravenöst missbruk. Anmälande läkare ska ge råd angående smittskydd och påbörja smittspårning.

Förutom ovan nämnda egentliga hepatitisvirus kan även andra virus, såsom Epstein–Barrvirus och cytomegalovirus, ge upphov till leverpåverkan och i sällsynta fall också klinisk hepatitis.

En akut virushepatit kan förlöpa kliniskt eller subklinskt. Vid klinisk akut hepatitis föreligger först allmänsymtom såsom tröttethet, feber, matleda och muskelvärk. Därefter kan ikterus tillstöta varvid allmänsymtom-

en minskar. Urinen blir mörk och avföringen ljus. Akut hepatitis B och C kan, oavsett klinisk bild, övergå i en kronisk form. En kronisk hepatitis förlöper smygande och är oftast asymptomatisk. Först vid avancerad lever skada uppträder symptom såsom allmän trötthet och tyngdkänsla under höger arcus. Kronisk hepatitis kan leda till levercirros och primär levercancer. För de olika hepatitisformerna anges förekomst, smittvägar, inkubationstid, sjukdomsbild och risker för utveckling av kronicitet i Tabell 1.

Laboratoriemässigt ser man vid viral hepatitis förhöjda aminotransferaser där ALAT normalt är högre än ASAT. Vid akut hepatitis kan aminotransferaserna, liksom bilirubin (konjugerat), vara kraftigt stegrade, medan ALP och GT är lätt till måttligt förhöjda. PK/INR-värdet är stegrat. Majoriteten av patienterna med akut hepatitis följs i öppen vård – initialt ca 1 gång/vecka med kontroll av blod- och leverstatus samt PK/INR. Vid risk för fulminant hepatitis läggs patienten in för observation. Ett laboratoriemässigt ungefärligt riktmärke för inläggning kan vara PK/INR > 1,7. Vid kronisk hepatitis är aminotransferaserna oftast endast lätt stegrade och ibland helt normala. Det går inte att särskilja de olika hepatitiserna på den kliniska bilden eller på biokemiska

**Tabell 2.** Diagnostik av virushepatit

Hepatit	Akut	Utläkt	Kronisk	Vaccinerad
Hepatit A	Anti-HAV IgM positiv	Anti-HAV IgM negativ Anti-HAV IgG positiv	–	Anti-HAV IgG positiv
Hepatit B	HBsAg positiv Anti-HBc IgM positiv	HBsAg negativ Anti-HBc positiv Anti-HBs positiv	HBsAg positiv Anti-HBc positiv Anti-HBc IgM negativ	Anti-HBs positiv
Hepatit C	Anti-HCV positiv HCV RNA positiv	Anti-HCV positiv HCV RNA negativ	Anti-HCV positiv HCV RNA positiv	–
Hepatit D	Anti-HDV positiv	Anti-HDV positiv	Anti-HDV positiv HDV RNA positiv	–
Hepatit E	Anti-HEV positiv	Anti-HEV positiv	–	–

parametrar. Etiologin fastställs via serologiskt prov och PCR. För diagnostik av akut, kronisk och utläkt virushepatit, se Tabell 2.

Patienter med akut hepatit kan äta normal kost. Alkohol och läkemedel bör undvikas. Immunprofylax bör ges till de personer i omgivningen som kan ha utsatts för smitta. Specifik antiviral terapi ges inte – eventuellt med undantag för akut hepatit C-infektion. Vid kronisk hepatit B och C bör däremot specifik antiviral terapi alltid övervägas (Terapi- och profylaxrekommendationer, s 97).

### Hepatit A

Hepatit A smittar fekalt–oralt, främst via avloppsförorenat vatten. I utvecklingsländer med dålig hygienisk standard är hepatit A en vanlig sjukdom. Årligen rapporteras 50–100 fall i Sverige, varav de flesta har blivit smittade utomlands. Inhemsk sekundärfall förekommer. Smittsamheten är störst strax före och vid ikterusdebut och avtar veckorna därefter.

Inkubationstiden är 2–6 veckor. Barn i skolåldern får lindriga eller inga symtom. Äldre patienter får en allvarligare sjukdomsbild. Ikterusen föregås inte sällan av en influensaliknande sjukdomsbild. Majoriteten är återställda inom 3 månader. Fulminant hepatit A-sjukdom med dödlig utgång är ovanlig men förekommer. I övrigt läker hepatit A alltid ut med kvarstående livslång immunitet.

För diagnostik, se Tabell 2. Terapi/profylax framgår av Terapi- och profylaxrekommendationer, s 97.

### Hepatit B

Hepatit B smittar parenteralt, framför allt via blod, sexuellt och vid partus från mor till barn. Kroniska hepatit B-bärare utgör en reservoar för smittspridning. Sjukdomen är mycket vanlig i utvecklingsländer. I Sverige sprids hepatit B framför allt vid intravenöst missbruk eller sexuellt. Smittbärare ska informeras om risken för blodsmitta samt om risken för smitta vid oskyddade samtag. Smittbärare måste också vid kontakt med sjuk- eller tandvård informera om sin smittsamhet. Till Smittskyddsinstitutet anmäls årligen 150–300 fall av akut hepatit B och 1 000–2 000 fall av kronisk hepatit B.

Inkubationstiden är 2–6 månader. Majoriteten, framför allt barn, får en subklinisk infektion. Den preikteriska fasen kan domineras av serumsjukeliknande symtom såsom hudutslag och ledbesvär. Majoriteten är kliniskt återställda inom 1–3 månader samt laboratoriemässigt återställda och serologiskt utläkta inom 6 månader.

Kroniskt bärarskap, definierat som kvarstående HBsAg > 6 månader, utvecklas hos ca 5%. Risken för bärarskap är större hos små barn och hos immunsupprimerade. Kroniska bärare har som regel inga symptom, men risk för levercirros och primär levercancer föreligger på sikt.

För diagnostik, se Tabell 2. Terapi/profylax framgår av Terapi- och profylaxrekommendationerna, s 97.

### Behandling

Behandling av hepatit B sker av eller i samråd med specialist. Behandling av kro-

**Terapi- och profylaxrekommendationer – Virushepatiter**

Hepatit	Terapi	Profylax
Hepatit A	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>Preexposition: Vaccination (Gammaglobulin)</li> <li>Postexposition: Gammaglobulin</li> </ul>
Hepatit B (1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interferon alfa, tenofovir, entecavir, lamivudin, telbivudin eller adefovir vid kronisk progressiv sjukdom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Preexposition: Vaccination</li> <li>Postexposition: Vaccination, specifikt immunoglobulin</li> </ul>
Hepatit C (2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interferon alfa vid akut sjukdom</li> <li>Interferon alfa, ribavirin, telaprevir och boceprevir vid kronisk progressiv sjukdom</li> </ul>	–
Hepatit D	<ul style="list-style-type: none"> <li>(Interferon alfa)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Preexposition: Vaccination mot hepatitis B</li> </ul>
Hepatit E	–	–

nisk hepatitis B begränsas till patienter med fortgående aktiv infektion, dvs framför allt patienter i s k immunaktiveringsfas med förhöjda aminotransferaser, höga HBV-DNA-nivåer och måttlig eller uttalad leverfibros (1). Det är framför allt dessa patienter som på sikt riskerar att utveckla levercirros och/eller levercancer. Behandlingen är ofta livslång och ges mestadels som tabletter med en s k nukleos(t)id-analog. Under behandlingen följs patienten 2–4 gånger/år med kontroll av blod-/lever-/njurstatus samt monitorering av HBV-DNA-nivåer (1). Biverkningarna är få.

I Sverige har man valt att selektivt vaccinera mot hepatitis B de personer som löper hög risk att smittas, t ex intravenösa missbrukare samt kroniska bärares familjemedlemmar och sexuella kontakter. Socialstyrelsen har föreslagit att vaccin mot hepatitis B införs i det allmänna vaccinationsprogrammet, men ett definitivt beslut ska fattas av regeringen enligt den av riksdagen i juni 2012 fattade beslutsordningen.

Vaccinet mot hepatitis B kan också ges som postexpositionsprofylax till personer som just utsatts för smitta. Ofta används då en snabb vaccinationsserie, t ex 0, 2 och 4 veckor, i syfte att snabbt aktivera antikroppssvaret. En speciell och viktig postexpositionsprofylaxsituation är nyfödda barn till kvinnor med hepatitis B. Dessa nyfödda barn ska alltid vaccineras. Vid stor smittrisk kan vaccinet kombineras med specifikt immunoglobulin (licenspreparatet Hepatitis B-Immunglobulin, injektionsvätska 200 IE/ml).

Profylax med vaccin, med eller utan specifikt immunglobulin, ska alltid övervägas till nära kontakter kring ett indexfall.

**Hepatit C**

Hepatitis C är den vanligaste hepatitisformen i Sverige. Smittvägen är via kroppsvätskor, framför allt blod. År 1991 infördes allmän blodgivarscreening för hepatitis C. Nyinsjukanet har därefter minskat, men fortfarande anmäls 2 000–3 000 nydiagnostiserade fall/år till Smittskyddsinstitutet. Majoriteten av dessa är smittade via intravenöst missbruk. Andra mindre vanliga smittvägar är sexuell och nosokomial smitta. Hos 10–20% av de smittade kan ingen säker smittväg anges. Smittbärare ska informeras om risken för blodsmitta samt om risken för smitta vid oskyddade samlag. De måste också vid kontakt med sjuk- eller tandvård informera om sin smittsamhet.

Inkubationstiden är 1–3 månader. Majoriteten får en subklinisk eller mycket lindrig akut infektion, men ca 80% av de smittade blir kroniska bärare. En kronisk bärare har som regel inga symtom, men utgör en smittrisk för omgivningen och riskerar på sikt att utveckla levercirros och levercancer. Naturlärförloppet är mycket varierande och svårt att förutsäga i det enskilda fallet.

Alla patienter med hepatitis C behöver inte antiviral terapi. Det övergripande medicinska behandlingsmålet är att förhindra allvarlig leversjukdom. I många fall kommer emellertid sjukdomen inte att påverka patientens livslängd eller livskvalitet. Eftersom dagens behandling inte leder till utläkning i

**Sökord****Innehåll**

ca 25% av fallen, samtidigt som den är behäftad med avsevärda biverkningar och är mycket dyr, är det viktigt att väga möjliga fördelar mot potentiella risker i varje enskilt fall (2). Många patienter kan idag rådas att avvänta med behandlingen eftersom eventuellt försämringen av sjukdomen sällan sker snabbt. Flera nya och effektivare läkemedel med färre biverkningar är under utveckling och förväntas vara tillgängliga inom några år.

För diagnostik, se Tabell 2, s 96. Terapi/profylax framgår av Terapi- och profylaxrekommendationerna, s 97. Behandling av hepatitis C sker av, eller i samråd med, specialist.

### Hepatitis D

Hepatitis D (deltahepatit) smittar via kropps-vätskor, framför allt blod. Hepatitis D-viruset behöver HBsAg som hölje för sin egen virusreplikation och kan därmed endast infektera individer som samtidigt är infekterade med hepatitis B. Två olika smittesituationer föreligger – antingen smittas individen med båda virustyperna samtidigt (co-infektion) eller med hepatitis D överlagrat ett tidigare hepatitis B-bärarskap (superinfektion). Endast ett fåtal fall rapporteras varje år i Sverige.

### Hepatitis E

Hepatitis E smittar fekalt–oralt, främst via förorenat vatten och livsmedel. Epidemier finns beskrivna från Asien och Afrika samt Syd- och Mellanamerika. I Europa förekommer enstaka importfall.

## Övriga leversjukdomar

### Fettlever

Fettlever orsakas vanligen av övervikt, alkohol eller en kombination därav. Anamnes och status kan ge vägledning till korrekt diagnos, men det är svårt att särskilja dessa två med blodprover eller leverbiopsi.

#### Fettlever pga t ex övervikt

Under senare år har man funnit att personer med metabolt syndrom (övervikt, hypertoni, typ 2-diabetes och hyperlipidemi) ofta har fettlever. En del patienter utvecklar en allvarligare form av fettlever med in-

flammation, som kan leda till cirros. Detta kallas non-alcoholic steato-hepatitis (NASH), svensk benämning saknas. I USA har denna sjukdom blivit allt vanligare och man räknar med att flera procent av befolkningen lider av den.

### Diagnostik

Anamnesen är viktigast för att utesluta alkohol som orsak till fettlever. Patienten ska dricka mindre än motsvarande 30 g absolut alkohol/dag för att man ska kunna fastställa att sjukdomen inte är alkoholinducerad. I status finner man ofta bukfetta. ALAT är oftast högre än ASAT, vid svårare former kan ASAT bli högre än ALAT, något som också ses vid alkoholhepatit (se kapitlet Alkohol – riskbruk, missbruk och beroende, avsnittet Mätmetoder och laboratorieprover, s 1113). Ultraljud är bra för att upptäcka fettlever men inte inflammation eller fibros.

### Behandling

Patienten bör behandlas som andra patienter med metabolt syndrom med instruktion om viktreduktion, motion, diet etc. Någon specifik verksam medicinsk behandling finns inte dokumenterad ännu. Såväl metformin som glitazoner har prövats i små icke konklusiva studier. Nyligen har man dock visat att inflammationsgraden minskar hos patienter med NASH efter behandling med vitamin E. Viktreducerande kirurgi minskar inflammation och fett i levern. Alkoholabstinens har positiv effekt vid alkoholinducerad fettlever.

### Prognos

Patienterna kan utveckla leverfibros, ibland cirros och leversvikt och vissa behöver levertransplanteras.

### Alkoholhepatit

Vid långvarigt alkoholmissbruk utvecklas alkoholhepatit hos 15–20% av alla missbrukare. Det krävs ett dagligt bruk under lång tid för att man ska få en kronisk skada (> 80 g alkohol/dag). Efter ett stort intag i > 10–20 år utvecklas cirros hos 15–20% av alla alkoholister. Det är osäkert varför endast vissa patienter utvecklar fibros och cirros. Man bör alltid kontrollera att det inte dessutom före-

### Sökord

### Innehåll

ligger annan genes till leversjukdom (t ex hepatit C eller hemokromatos).

#### *Symtom*

Patienterna insjuknar med trötthet, feber och ikterus.

#### *Diagnostik*

Anamnesen är mycket viktig. Patienterna har ikterus, ofta spider naevus och palmarerytem, och förhöjda levervärdet med relativt låga aminotransferaser, där ASAT är högre än ALAT. ALP och GT är mycket höga. Patienterna har också hög CRP och stegrade LPK. Ultraljud visar leverförstoring med fettinlagring. Tillståndet kan leda till leversvikt. Mortaliteten är 30–50%. Patienter som även utvecklar njurinsufficiens (hepatorenalt syndrom) har sämst prognos.

#### *Behandling*

Abstinens. Allvarlig alkoholhepatit behandlas med prednisolon, initialt 40 mg/dag i 4 veckor som sedan reduceras med 5 mg/vecka. Sedvanlig behandling av alkoholism med B-vitamin och nutrition ska givetvis ges (se kapitlet Alkohol – riskbruk, missbruk och beroende, avsnittet Behandling, s 1115). Uppföljande behandling av patientens alkoholmissbruk är mycket viktig när inflammationen gått tillbaka. Patienter med leversvikt, pga alkohollevercirros, kan behandlas med levertransplantation om de har helt avstått från alkohol i mer än 6 månader.

#### *Prognos*

Mortaliteten anges vara 30–50%. Långtidsprognosens för dessa patienter är också usel, om de inte upphör med alkoholmissbruket, (70–80% mortalitet inom 5 år).

#### **Autoimmun hepatit**

Autoimmun hepatit (AIH) är en ovanlig autoimmun sjukdom som framför allt drabbar kvinnor i tonåren eller i åldern 40–50 år. AIH ger en parenkymatös leverskada pga lymfocytangrepp på hepatocyter.

#### *Symtom*

Tonåringar insjuknar ofta med ikterus medan äldre personer har ospecifika symptom, t ex trötthet, eller är helt symptomfria.

#### *Diagnostik*

Patienten har hög SR/CRP, förhöjda aminotransferaser, högt IgG och antikroppar mot glatt muskel (AIH typ 1). Hos patienter från andra länder ses förhöjda antikropstitrar mot andra antigen t ex, LKM 1 (liver kidney microsomes; AIH typ 2) och SLA (soluble liver antigen; AIH typ 3). Leverbiopsi visar en kronisk hepatit som kan vara alltför lindrig till aktiv med helt utvecklad cirros.

#### *Behandling*

Sjukdomen behandlas med kortison, vilket dämpar inflammationen och förhindrar fibrosutveckling. Startdosen är 30 mg peroralt prednisolon/dygn. En sänkning av aminotransferaserna ses oftast inom 1 vecka, men kan komma betydligt längsammare hos tonåringar. Dosen trappas ned med 5 mg/vecka till 10 mg/dygn. Därefter sänks dosen långsamt till 7,5 mg/dygn och ibland 5 mg/dygn. Det är nu visat att budesonid i dosen 3 mg peroralt 2 gånger/dygn är effektivt hos patienter med fibrosgrad I-II (3). Azatioprin, 1–2 mg/kg kroppsvikt/dygn, läggs till i kortisonsparande syfte. Patienter som tål azatioprin kan ha en mycket låg dos kortison som ibland kan sättas ut helt. Terapin ska pågå i många år, ofta hela livet. Omkring 5–10% av patienterna tål inte azatioprin och de behöver ofta högre doser av prednisolon och får tätare skov. Man bör kontrollera aminotransferaserna 2–4 gånger/år och vid skov höjs dosen prednisolon temporärt igen. Man bör kontrollera att patienterna inte utvecklar osteoporos och ofta behandlas dessa patienter med osteoporosprofylax, se kapitlet Osteoporos och frakturprevention, avsnittet Farmakologisk behandling, s 619.

Det finns rapporterat att dessa patienter kan utveckla cirros även om behandlingen sköts väl och därfor rekommenderas att man ska följa patienterna med leverbiopsi vart 3:e–5:e år.

#### **Alfa-1-antitrypsinbrist**

Alfa-1-antitrypsinbrist är autosomalt, recessivt ärftlig och förekommer hos ca 1/2 000 personer i Sverige. Den leder framför allt till emfysem och risk för KOL, men också till leverskada hos 20%. Ett mindre antal patienter får leversjukdom före 4 års ålder,

medan resten insjuknar i leversvikt och ibland hepatocellulär cancer i medelåldern. Sjukdomen lämpar sig utmärkt för levertransplantation.

#### Hemokromatos

Hemokromatos, som leder till järninväxling, är autosomalt, recessivt ärfligt och orsakas av en störning i HFE-genen. Homozygot mutation finns hos ca 1/200 invånare i västvärlden, men endast 75% utvecklar hemokromatos. Några procent får allvarliga skador på framför allt lever och ledar.

#### Symtom och kliniska fynd

Leverskador, ledbesvär (framför allt hos män) och diabetes mellitus.

#### Diagnostik

Högt serumjärn och hög järnmättnad. Mutationen i HFE-genen analyseras (C282Y+/+). Ferritinvärde är inte diagnostiskt utan reflekterar endast hur mycket järn som patienten hunnit lagra in.

#### Terapi

Behandling sker med venesectio, varvid det upplagrade järnet används för nybildning av blod. Prognosen är mycket god om patienterna upptäcks innan de utvecklat cirros.

#### Wilsons sjukdom

Wilsons sjukdom har en incidens på 1/30 000. Det föds således 3–4 sådana patienter/år i Sverige. Var 3:e debuterar med leversjukdom, vanligen i åldern 6–20 år. Patienterna utreds initialt med U-koppar och S-ceruloplazmin.

#### Läkemedelsinducerad leverskada

En stor del av all läkemedelsmetabolism sker i levern. Leverpåverkan av läkemedel är en av de mest rapporterade biverkningarna. Dessa kan delas in i förutsägbara, typ A-biverkningar, och icke förutsägbara, typ B-biverkningar (se kapitlet Läkemedelsbiverkningar, avsnittet Orsaker och mekanismer, s 1241). Den första typen innebär att en viss dos av ett läkemedel alltid ger en viss skada, t ex paracetamol, som alltid ger massiv cellnekros efter en viss dos. En icke förutsägbar reaktion innebär att en normal

dosis av ett läkemedel ibland ger upphov till skada pga överkänslighet.

#### Förutsägbara reaktioner

Den vanligaste är överdosering av paracetamol som kan leda till fulminant leversvikt och död. Om patienten har en kronisk överkonsumtion av alkohol kan även några dagars intag av normaldos ge levercellsnekros. Leverskadan kommer efter något dygn.

#### Behandling

Acetylcystein i dropp. Detta är en accepterad metod och behandlingen anses kunna vara av nytta även några dygn efter intaget av paracetamol (se Fass/produktresumé). Om patienten går in i progressiv leversvikt ska han/hon transplanteras. Detta är ovanligt i Sverige.

#### Icke förutsägbara reaktioner

Ett stort antal läkemedel kan ge upphov till leverskada. Alla sorters reaktioner finns rapporterade: enbart aminotransferasstegring, kolestatisk bild, tumörer eller kärlförändringar. Även om ett visst läkemedel ofta ger en typisk skada går det inte att skilja den laboratoriemässiga och histologiska bilden av t ex kronisk inflammation pga ett läkemedel från kronisk inflammation av annan genes.

#### Diagnos

Oförutsägbara reaktioner går endast att diagnostisera genom fastställande av ett tidssamband mellan intaget av läkemedlet och skadans uppkomst, samt uteslutande av annan genes till skadan.

#### Behandling

Den mest effektiva terapin är att sätta ut läkemedlet. Klådstillande medel kan användas vid långvariga kolestatiska reaktioner enligt samma strategi som beskrivs för primär biliär cirros och primär skleroserande kolangit, s 101.

#### Prognos

Aminotransferasstegringar går vanligen över snabbt. Kolestatiska reaktioner kan pågå betydligt längre och de kan ibland leda till allvarlig kronisk leverskada, t ex av vissa penicilliner (flukloxacillin m fl.).

#### Sökord

#### Innehåll

**Läkemedel vid leverskada**

Levern kan vara känsligare för paracetamol vid samtidig alkoholöverkonsumtion då leverns glutationreserver är låga, dock ej vid annan leverskada. Man ska undvika NSAID-preparat till patienter med allvarlig leverskada. I övrigt anses inte en sjuk lever ha högre risk att drabbas av icke förutsägbbara leverskador än en normal lever.

**Primär biliär cirros**

Primär biliär cirros är en ovanlig, autoimmun sjukdom som drabbar framför allt kvinnor i medelåldern. Gallgångsceller bryts ned av antikroppar och T-celler riktade mot strukturer liknande ett mitokondriellt enzym som av oklar anledning exponeras på utsidan av gallgångscellen. Sjukdomen är inte alltid allvarlig, men kan leda till cirros och utgör en av de vanligaste orsakerna till levertransplantation.

**Symtom**

Patienten får ibland klåda, som kan vara svår, och i slutstadiet ikterus.

**Diagnostik**

Kolestatiska levervärden (högt ALP, GT), högt IgM och antikroppar mot mitokondrier, typ M2. Leverbiopsi visar en typisk bild med destruktion av gallgångar och ofta fibrosutveckling.

**Behandling**

Under 1990-talet har flera stora behandlingsstudier med ursodeoxicholsyra gjorts. Flera stora väl genomförda studier har visat goda resultat, medan andra varit negativa med avseende på överlevnad och behov av transplantation. En publicerad metaanalys visade ingen säker effekt på dessa parametrar (4). Patienterna uppnår dock symptomlindring och förbättrade levervärden och läkemedlet används därför ofta. Patienterna har ibland fettmalabsorption och behandlas därför med D- och K-vitamin.

Klåda behandlas med kolestyramin, naltrexon och, om den blir svår, med rifampicin. Den senare ska användas med försiktighet då den kan utlösa leverskada. Kolestyramin ökar risken för fettmalabsorption. Patienternas skelett bör undersökas och

osteoporos ska tidigt behandlas på sedvanligt sätt.

Levertransplantation visar goda resultat.

**Primär skleroserande kolangit**

Primär skleroserande kolangit är en ovanlig sjukdom. Den förekommer något oftare hos män och 80% av patienterna har ulcerös kolit. De större gallgångarna inflammeras och blir fibrotiska och strikturerade. Orsaken är, liksom vid ulcerös kolit, okänd. Många utvecklar aldrig någon signifikant sjukdom, men prognosstudier i Sverige har visat att ca 50% av alla patienter kommer att levertransplanteras eller avlida inom 12 år. Patienterna har en årlig risk på 1% att utveckla gallgångscancer.

**Symtom**

Patienterna har ibland klåda och attacker av kolangit (värk under höger arcus, feber och ikterus). Många patienter är helt asymptotiska.

**Diagnos**

Kolestatiska leverprover. MRC/ERC visar strikturer i gallvägarna. Leverbiopsi visar gallvägsinflammation och olika grader av fibros.

**Behandling**

Ursodeoxicholsyra har sedan länge använts vid primär skleroserande kolangit. Klådan minskar och levervärdena förbättras. Flera studier inklusive en stor skandinavisk studie har dock inte kunnat visa effekt på överlevnad eller behov av levertransplantation.

För behandling av klåda för övrigt, se Primär biliär cirros, ovan.

Mycket goda resultat har uppnåtts med levertransplantation.

**Levercirros och dess komplikationer**

Cirros är det slutstadium som vid alla former av kronisk leversjukdom leder till fibrosbildning. Leverns funktionsgrad kan vara allt från normal till mycket dålig hos cirrospatienter och graderas enligt Child-Pugh-skala. Kollagen lagras in i levern pga inflammation. Hos vuxna tar det vanligen lång tid att utveckla cirros (10–20 år). Cir-

## Terapirekommendationer

### Behandling av blödning från esofagusvaricer

- Övervakning på intensivvårdsavdelning: puls, blodtryck och andning. Vätska intravenöst och blod (Hb ska vara ca 80 g/L) ges efter behov.
- Oktreotid 25 mikrog/timme intravenöst i infusion medan blödning pågår. Alternativt terlipressin 2 mg intravenöst var 4:e timme.
- Akut gastroskopi för diagnostik och bandligering, alternativt sklerosering.
- Profylaktisk antibiotikabehandling med cefotaxim, 1 g intravenöst 2 gånger/dag.

### Behandling av ascites

- Vätskerestriktion: 1 500–2 000 ml/dygn.
- Saltrestriktion vid spänd ascites.
- Spironolakton 50–400 mg/dag, furosemid 40–160 mg/dag.
- Laparocentes: Om det tömmer sig mer än 3 L ascites, substituera med albumin intravenöst (8 g/L ascites).
- Transjugular intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS) används i utvalda diuretikaresistenta fall.

### Behandling av portosystemisk encefalopati

- Vaken patient: Laktulos 10–30 ml 2–3 gånger/dygn. Patienten ska ha 2 halvfasta avföringar/dygn.
- Påverkad somnolent eller medvetrlös patient: Uteslut annan orsak till medvetandepåverkan. Laktulos 30 ml i ventrikelsond upprepade gånger tills patienten får avföring.
- Laktuloslavemang (100 ml laktulos + 900 ml vatten), om inte peroral administration ger effekt.
- Metronidazol peroralt, 400 mg 2–3 gånger/dag.
- Rifaximin kan ges som profylax i upp till 6 månader i dosen 550 mg 2 gånger/dag (se produktresumé/Fass).

ros leder till komplikationer i form av portal hypertension med esofagusvaricer, ascites samt encefalopati. För en översikt av behandlingarna, se Terapirekommendationerna ovan.

### Portal hypertension

Portal hypertension ger upphov till varicer bl a i esofagus. Dessa kan brista och börja blöda, vilket är en komplikation med hög mortalitet. Risken att utveckla varicer är ca 5% per år, varför patienter med cirros bör endoskoperas årligen för att kontrollera om varicer utvecklats.

#### Symtom

Cirka en tredjedel av alla patienter med varicer kommer att blöda.

#### Behandling

Primärprofylax, dvs innan patienten börjar blöda, är propranolol i dos som ger 20–25% pulsreduktion (20–40 mg 2–3 gånger/dag). Många patienter upplever dock att biverkningarna är för svåra och slutar med behandlingen. Endoskopisk ligering av varicer kan övervägas som primärprofylax om varicerna är stora.

Vid akut blödning behandlas patienten på intensivvårdsavdelning. Se Terapirekommendationerna ovan.

Medicinsk sekundärprofylax är densamma som primärprofylax, dvs propranolol. Varicer ska behandlas med bandligering eller sklerosering tills de är eradikerade. Patienterna ska sedan kontrolleras med gastroskopi och återkommer varicerna ska de ånyo behandlas.

### Ascites

Ascites uppkommer pga portal hypertension i kombination med en störning i renin-angiotensinsystemet (5).

#### Symtom

Patienterna har subjektiva besvär av ascites, vilket är ofarligt om det inte ger andningspåverkan. Ascites kan vara måttlig, spänd eller diuretikarefraktär.

#### Diagnostik

Palpation/perkussion är en tillförlitlig metod för att upptäcka ascites – fynden kan dock vara svårvärderade vid samtidig obesitas. Ultraljud, som är den säkraste och mest känsliga metoden, är ofta onödigt. Diagnostisk laparocentes ska alltid utföras vid misstanke på ascites, varvid man bestämmer LPK (poly/mono), albumin och odling. Vid misstanke om malignitet görs cytologi på vätskan.

**Behandling**

Patienterna ska ha saltrestriktion, vid uttalat sänkt serumnatrium även vätske- restriktion. I övrigt, se Terapirekommendationerna, s 102.

**Spontan bakteriell peritonit**

I vissa fall kan patienten utveckla spontan bakteriell peritonit (SBP), ett tillstånd med relativt ospecifika symtom som allmänpåverkan och feber. Patienterna har inte peritonitstatus.

**Diagnostik**

LKP i ascites ( $> 0,25 \times 10^9$  celler, varav  $> 80\%$  polymorfkärniga). Man ska alltid ta odling, men denna är sällan positiv och LPK-bestämning anses säkrare.

**Behandling**

SBP behandlas på basen av LPK-svaret med intravenöst antibiotikum, t ex cefotaxim i sedvanlig dos.

**Hepatorenalt syndrom**

Indelas i typ I (akut påkommande) och typ II (kronisk) och ses framför allt hos patienter med refraktär ascites och vid leversvikt.

**Behandling**

Patienterna kan behandlas med terlipressin och albumin. Detta sker i tät kontakt med hepatolog.

**Portosystemisk encefalopati**

Portosystemisk encefalopati (PSE) beror på att blod som kommer från vena porta inte kommer i kontakt med leverceller utan shuntas förbi levern. Encefalopati ses inte bara vid cirros utan också vid fulminant leversvikt pga att levern då är helt utslagen. Genesen är oklar men tillförsel av protein till tarmen, t ex vid stor gastrointestinal blödning, kan utlösa tillståndet.

**Symtom**

Patienterna blir allt ifrån förvirrade (stadium 1) till helt komatösa (stadium 4). En del patienter har kronisk encefalopati, vilket är mycket handikappande.

**Behandling**

Tillståndet har tidigare behandlats med proteinfattig diet, men pga dålig effekt ges numera normal kost. Se Terapirekommendationerna, s 102.

**Primär levercancer**

Primär levercancer delas in i gallgångscancer och hepatocellulär cancer (HCC). Gallgångscancer behandlas enbart med kirurgi och har mycket dålig prognos.

HCC ses hos äldre personer med tidigare normal lever men framför allt hos patienter som har cirros. I Sverige är incidensen 5 fall/100 000 invånare, medan den i vissa delar av världen är mycket högre (100 fall/100 000 invånare). Detta är en av de vanligaste tumöerna i världen. Patienter med levercirros, pga hepatitis B eller C, utgör riskgrupper och har en årlig risk att utveckla HCC på 1–3%.

**Behandling**

Lokala injektioner med etanol, RFA (Radio Frequency Ablation) och dessutom intrahepatisk infusion av cytostatika via leverarterna. Om tumören är begränsad tillämpar man kirurgisk behandling med antingen resektion eller levertransplantation. Prognos är dålig, om inte tumören hittas tidigt. Om man kan behandla patienter med levertransplantation medan tumören är mindre än 5 cm är 5-årsöverlevnaden 80%, medan den är 20–50% med andra behandlingsmetoder.

De senaste åren behandlas mer uttalad HCC med läkemedlet sorafenib (Nexavar), som i vissa fall förlänger överlevnaden.

**Levertransplantation**

Levertransplantation är en framgångsrik metod med en 1-årsöverlevnad på 80–90% och en 5-årsöverlevnad på > 60%. Cirka 100 levertransplantationer/år utförs i Sverige. Indikationerna för levertransplantation är kronisk leversjukdom och levertumörer. Dessa utgör majoriteten av alla fall, medan fulminant leversvikt utgör ca 10% av alla transplantationsfall i Norden.

De vanligaste bakomliggande sjukdomarna i Sverige är primär biliär cirros, primär skleroserande kolangit, hepatitis B och C

**Sökord****Innehåll**

samt autoimmun hepatitis. Patienter med hepatocellulär cancer transplanteras endast om canceren upptäcks tidigt och inte har spridit sig. De vanligaste orsakerna till fulminant leversvikt är förgiftningar med läkemedel samt infektioner med hepatitis A, B och C.

Efter operationen får alla patienter behandling med avstötningshämmande medel som prednisolon, azatioprin, ciklosporin och takrolimus. Dessa är helt nödvändiga, men de har biverkningar i form av diabetes mellitus, hypertoni, njurskador och viktuppgång.

---

## Referenser

---

1. Lindh M, Uhnoo I, Bläckberg J, Duberg AS, Friman S, Fischler B, et al. Treatment of chronic hepatitis B infection: an update of Swedish recommendations. *Scand J Infect Dis.* 2008;40: 436–50.
2. Läkemedelsbehandling av hepatitis C-virusinfektion hos vuxna och barn – uppdaterad rekommendation. Information från Läkemedelsverket 6:2011. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
3. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology.* 2010;139:1198–206.
4. Crosgignani A, Battezzati PM, Invernizzi P, Selmi C, Prina E, Podda M. Clinical features and management of primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2008;14:3313–27.
5. Runyon BA; AASLD. Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology.* 2009;49:2087–107.

### För vidare läsning

6. Weiland O. Hepatiter. I: Iwarson S, Norrby R, red. Infektionsmedicin – epidemiologi, klinik och terapi. 5:e uppl. Sävedalen: Säve förlag; 2011. s 204–20.
7. Hultcrantz R, Bergquist A, Lindgren S, Simrén M, Stål P. Gastroenterologi och hepatologi. Stockholm: Liber; 2011. ISBN 9147103647.

# Gallvägs- och pankreassjukdomar

Gert Lindell, Kirurgkliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund  
Anders Lundqvist, Vårdcentralen Näsby, Kristianstad

## Inledning

Symtom från gallvägar och pankreas presenterar sig på många olika sätt, vilket ibland kan leda till differentialdiagnostiska svårigheter i primärvården. Ibland kan akut handläggning vara nödvändig, men många gånger finns tid att bedriva rationell diagnostik steg för steg.

Det okomplicerade gallstensanfallet kan oftast behandlas i primärvården, där behandling med smärtstillande medel, t ex diklofenak, kan ges som injektion eller suppositorium. Patienter som är i behov av upprepad akut behandling eller med tecken på komplikation (feber, ihållande smärta eller ikterus), bör remitteras för eventuell inläggning.

Den akuta pankreatiten (gallstensrelaterad eller ej) kan vara svår att skilja från annan akut bukåkomma, och såväl diagnostik som behandling bör anpassas efter svårighetsgraden. Oftast sker även detta bäst inneliggande på sjukhus då förloppet är svårt att förutse. Vid kronisk pankreatit är smärtproblematiken central tillsammans med exo- eller endokrin funktionsnedsättning. Dessa patienter kan till största delen behandlas i öppenvård, i okomplicerade fall i primärvården. Det är angeläget att få patienten att sluta dricka alkohol och rökstopp rekommenderas. Kontinuitet i läkarkontakten är därför viktig. Enstaka patienter kan ha nytta av endoskopisk eller kirurgisk åtgärd.

Cancer i gallvägar och pankreas startar ofta med diffusa symptom (diffus buk-, ryggsmärta eller matleda) eller tyst ikterus. Diagnostiskt är ultraljudsundersökning av central betydelse där antingen tumören kan visualiseras direkt eller indirekt, vanligen genom dilatation av gallvägarna. En mindre del (ca 20%) av såväl gallvägs- som pankreascancer är tillgänglig för kurativt syftande kirurgi, öräknat de tidiga gallblåsecancrar som upptäcks accidentellt i samband med kolecystektomi för gallstenssjukdom. Ingreppen är omfattande och innebär lever- eller pankreasresektion. En del patienter kan ha nytta av medicinsk onkologisk behandling, men allra viktigast är de palliativa insatserna. Dessa patienter är inte akutfall, men bör i de flesta fall bedömas av sjukhusspecialist(er), idag vanligen i multidisciplinärt forum.

## Gallsten

Gallstenssjukdomen är vanlig i Sverige. I yngre åldrar är det vanligare med gallsten hos kvinnor och det finns en viss ärflikhet. Över 40 års ålder finns gallsten hos omkring 30% av män och 50% av kvinnor, medan könsfördelningen tenderar att jämnas ut i högre åldersgrupper. Det finns också skillnader mellan olika delar av landet med högre incidens i söder än i norr. De allra flesta som har gallsten är symptomfria (80%) och ska inte åtgärdas men hos dem med symptom eller komplikationer utförs > 10 000 kolecystektomier/år i Sverige (1).

### Etiologi

Gallstenar bildas vid obalans mellan gallans beståndsdelar kolesterol, gallsalter och lecitin, eller vid försämrad motilitet och gallblåsetömning. De består huvudsakligen av kolesterol, bilirubin eller kalcium och riskfaktorer för gallsten är förutom ålder, kön och hereditet även högt BMI, förhöjda S-triglycerider, graviditet och kraftig viktnedgång. Det absoluta flertalet gallstenar bildas i gallblåsan (> 95%) varifrån stenar i 10–15% av fallen migrerar till koledokus. Stenar i gallblåsan kan ge gallstenskolik eller kolecystit, medan stenar i koledokus innebär risk för pankreatit eller kolangit.

### Symtom

En mindre del av alla gallstenar ger symptom. Vanligast är gallstensanfall som ses hos ungefär 20% under en 10-årsperiod (2). Ett gallstensanfall uppstår då en sten kilas in i gallblåsehalsen med ökad muskelaktivitet och intraluminalt tryck som följd. Klassiskt anses ett typiskt gallstensanfall utlösas av rökt eller fet mat, lök, äpple och grön paprika men i verkligheten är bilden mer varierad.

Den typiska gallstensmärtan brukar beskrivas som krampartad under höger revbensbåge med utstrålning till rygg eller höger skulderblad. Ofta följs symptomen av illamående och någon gång av kräkning, och sitter i några timmar till en halv dag. Besvären är ibland mer diffusa och kan vara svåra att särskilja från andra symptom relaterade till exempelvis dyspepsi (se kapitlet Sjukdomar i matstrupe, magsäck och tolvfingertarm, avsnittet Dyspepsi, s 81) eller Irritable Bowel Syndrome, IBS (se kapitlet Tarmkanalens funktionsrubbningar, s 129).

En del patienter har typiska gallkolikbesvär utan att man kan påvisa stenar. Vissa anser att besvären i dessa fall utlöses av gallvägdsdyskinesi men diagnostiken är i detta avseende svår, patofysiologin kontroversiell och effektiva behandlingsstrategier begränsade.

I de fall stenen förblir inkilad i gallblåsehalsen aktiveras fosfolipaser, och man får en slemhinneskada med samtidig aktivering av prostaglandinsyntesen och det inflammatoriska systemet. Kolecystiten är alltså inte bakteriell initialt. I denna situation går

smärturna inte över utan får en mer molande karaktär, och feber tillkommer.

Symtomen vid koledokussten är främst gallkolik vilket ses hos ungefär hälften av patienterna, men om stenen inte passrar ut i tarmen kan gallavflödet försvåras med ikterus och eventuellt kolangit som följd. Mindre än hälften av patienterna med akut kolecystit har bakterier i gallblåsan, medan man räknar med att alla med koledokuskonkrement är koloniserade. En sten som blockerar bukspottkörtelns utförsgång kan orsaka pankreatit.

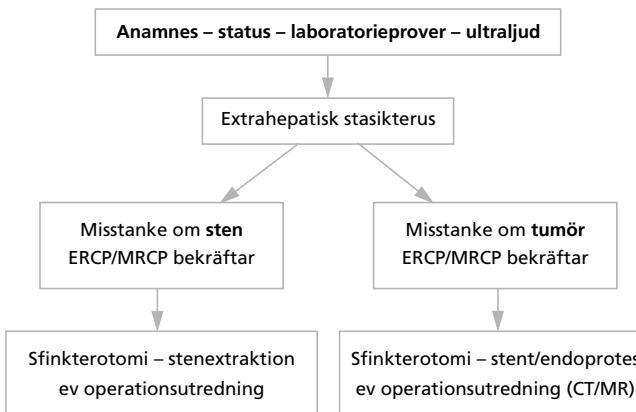
### Diagnos

I status finner man palpatorisk ömhet/dunk-/släppömhett under höger revbensbåge av varierande grad beroende på när i sjukdomsförloppet undersökningen utförs. En patient med gallstensanfall har ingen peritonitretning eller feber. Vid kolecystit har man en ömmande, ibland palpabel resistens och varierande grad av lokal peritonitretning, medan en perforerad kolecystit kan ge generell peritonit. Leverprover (aminotransferaser, alkaliska fosfataser, bilirubin och amylas) är oftast normala eller lätt förhöjda både vid gallstensanfall och tidig kolecystit men kan vara ospecifikt förhöjda vid mer uttalad inflammation. CRP stiger successivt vid kolecystit, och vid förhöjt bilirubin och/eller alkaliska fosfataser bör man misstänka koledokussten.

Ultraljud är den enklaste och bästa metoden att fastställa förekomsten av sten i gallblåsan, och vid den akuta kolecystiten är den typiska bilden en utspänd gallblåsa, som ömmar när ultraljudsproben läggs mot gallblåsan, med förtjockad ödematos vägg. Såväl den radiologiska som den kliniska bilden kan vara svårtolkad hos patienter som sedan mer än några dagar medicinerat med antiflogistika. Ultraljud är inte lika bra på att påvisa koledokussten (ca en tredjedel missas), men vid mekaniskt hinder och ikterus finns i princip alltid indirekta tecken i form av gallvägsdilatation. En säkrare diagnostik erhålls med hjälp av MRCP (magnetisk resonanskolangio-pankreatografi) medan ERCP (endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi) endast bör användas i terapeutiskt syfte. Se Figur 1, s 107.

### Sökord

### Innehåll



**Figur 1.** Utredning och behandling av extrahepatisk ("kirurgisk") ikterus

### Behandling

Terapirekommendationerna, s 109.

Ett akut okomplicerat gallstensanfall kan oftast behandlas i primärvården. I de flesta fall är smärtstillande medel, t ex diklofenak 50 mg givet intramuskulärt, effektivt (3). Detta kan upprepas en gång efter 30 minuter om effekten är otillräcklig men i svårare fall krävs tillägg av opioider (t ex ketobemidon 5–7,5 mg givet som subkutan injektion), och då bör man överväga inläggning på sjukhus. Om smärtorna inte återkommer inom någon timma är anfallet oftast okomplicerat och kan betraktas som avklarat. Då risk finns för ett nytt anfall bör patienten erhålla recept på t ex suppositorier diklofenak eller Spasmofen (kodein, metylskopolamin, morfin, noskapin och papaverin).

Vid upprepade anfall eller kontinuerlig smärta som kräver medicinering flera dagar i följd uppmanas patienten att återkomma då risk finns att medicineringen döljer en uppseglande (fulminant) kolecystit. Patienten bör remitteras till sjukhus för inläggning vid tecken på komplikation såsom feber (kolecystit), patologiska leverprover eller ikterus (koledokussten), amylasstegning (pankreatit) eller svårigheter att få i sig föda. Hos patienter utan känd gallstenssjukdom där diagnosen ställts kliniskt bör alltid remiss utfärdas för efterföljande ultraljudsdiagnostik.

För att minska risken för nya anfall uppmanas patienten att undvika intag av födo-

ämnen som tidigare utlöst en attack och data finns även som talar för att motion kan minska risken för förnyade besvärs (4,5).

### Kolecystektomi

Kolecystektomi utförs idag vanligen laparoskopiskt (titthålskirurgi). För patienten innebär det fyra små sår efter instrumenten i stället för ett stort operationssår under revbensbågen, vilket har inneburit att sjukskrivningstiden minskat från flera veckor till mindre än en vecka (6). Det kosmetiska resultatet är också bättre och lindrigare komplikationer såsom sårinfektion eller ärrbråck har minskat, medan mera allvarliga komplikationer i form av gallvägsskador ökat något och förekommer hos 0,3–0,5%.

Operation bör göras vid komplikation till gallstenssjukdomen såsom akut kolecystit, gallstenspankreatit eller koledokussten. Andra starka indikationer är gallblåsepolypar > 1 cm (malignitetspotential), eller generell förkalkning i gallblåseväggen (s k porslinsgallblåsa) där risken för att utveckla malignitet är så hög som 20%.

Var tionde patient som har gallstenskolik utvecklar akut kolecystit, inte sällan som debutsymtom, och av dessa har ca en tredjedel återkommande besvärs. I flertalet fall går kolecystiten i regress på konservativ behandling (fasta någon/några dagar), men kan ibland progrediera och ge lokal peritonit eller bli gangränös, med perforation och generell peritonit som följd. I de lindrigare

fallen som går tillbaka har man ofta låtit inflammationen läka ut, varefter gallblåsan opererats bort efter 6–8 veckor. En del patienter hinner då komma tillbaka med nya besvär före den planerade operationen. Idag är de flesta överens om att tidig eller akut operation (inom 4–5 dagar) är att föredra både ur patientsynpunkt och av hälsoekonomiska skäl (7).

Patienter med koledokussten har nästan alltid sten i gallblåsan, och omvänt uppskattas 10–15% av patienter med sten i gallblåsan samtidigt ha stenar i koledokus. Det är vanligare med koledokussten hos äldre. Större stenar i koledokus kan ge upphov till avflödshinder med ikterus och i en mindre del kolangit som följd, medan framför allt små stenar anses kunna utlösa pankreatit genom att obstruera även pankreasgångens utflöde helt distalt vid papilla Vateri. Kolezystektomi är i detta fall att betrakta som sekundärprevention för att undvika nya sjukdomsepisoder, men ingreppet görs ofta samtidigt med eller i anslutning till att stenarna i de djupa gallvägarna avlägsnas, antingen med öppen eller laparoskopisk kirurgisk teknik eller endoskopiskt (ERCP, se nedan).

I selekterade fall kan man välja att enbart avlägsna befintliga stenar i koledokus och att underlätta för eventuella framtida stenar att avgå spontant, genom att göra sfinkterotomi på papillen. Vid koledokussten med kolangit, som kan vara livshotande, är ERCP förstahandsalternativet och man bör då undvika samtidig operation. I stället bör man inrikta sig på att dränara gallvägarna och antibiotikabehandla infektionen med t ex piperacillin, ciprofloxacin eller imipenem.

Även vid symptomatiska gallstenar utan komplikationer är de flesta överens om att man bör operera bort gallblåsan, i alla fall hos yngre och medelålders personer som i övrigt är friska. Hos äldre patienter bör man vara mer selektiv med tanke på ökad komplikationsrisk. De flesta som har gallstensbesvär får återkommande besvär. Definitionen för symptomatiska gallstenar är inte enhetlig, men många kirurger kräver återkommande besvär under en begränsad tidsperiod (t ex 2 respektive 3 anfall de senaste 3 månaderna respektive året).

I en svensk studie (2) fann man att nästan var tionde person med asymptomatiska gallstenar utvecklade symtom eller komplikationer som krävde behandling inom 5 år. På längre sikt anses att 20–30% av alla med gallsten utvecklar symtom eller komplikationer vilket avspeglas i frekvensen kolezystektomier. Hos patienter med typiska symtom är kolezystektomi oftast effektivt då mer än 90% blir besvärsfria. Prognosen för dem som har mer diffusa symtom är dock avsevärt sämre med kvarvarande symtom hos var fjärde patient (8). Besvären kan då ha berott på något annat än gallblåssten, t ex dyspepsi, gastroesophageal refluxsjukdom, GERD (se kapitlet Sjukdomar i matstrupe, magsäck och tolvfingertarm, avsnittet Gastroesophageal refluxsjukdom, s 79) eller Irritable Bowel syndrome, IBS (se kapitlet Tarmkanalens funktionsrubbningar, s 129) och det finns data som antyder ett direkt samband mellan gallstenssjukdom och IBS (9). Det är viktigt att patienten informeras om detta, men också att det finns risk för framtida komplikationer om man lämnar kvar en sjuk gallblåsa.

Hos äldre patienter (> 70 år) med koledokussten eller pankreatit kan man överväga möjligheten att näja sig med att endoskopiskt (ERCP) avlägsna stenen i de djupa gallvägarna, respektive att göra en profylaktisk sfinkterotomi av papilla Vateri för att undvika recidiverande gallstenspankreatiter.

Efter kolezystektomi saknar man reservoarfunktion för gallan, som i stället kontinuerligt tömmer sig med några droppar i minuten till tunntarmen, vilket ur metabol synvinkel inte innebär några nackdelar.

## ERCP

Vid endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi (ERCP) identifieras gallgångens utflöde i tunntarmen (papilla Vateri), varpå gallgången kanyleras med ledare och katter, och kontrast injiceras i gallgången. Samma diagnostik kan uppnås med MR-teknik men vid ERCP kan man avlägsna stenar från de djupa gallvägarna efter att ha öppnat sfinktern vid papillen med diatermi. Detta underlättar samtidigt för eventuella kommande koledokusstenar att avgå till tarmen spontant, och förebygger därmed se-

## Sökord

## Innehåll

**Terapirekommanderationer – Behandling av gallsten och komplikationer**

<b>Okomplicerat gallstensanfall</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Analgetika, t ex suppositorier diklofenak 50 mg x 1–3</li> </ul>
<b>Kraftigt gallstensanfall</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diklofenak 50–75 mg intramuskulärt <i>alternativt</i> ketobemidon 5–7,5 mg intramuskulärt eller subkutant</li> </ul>
<b>Akut kolecystit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Analgetika, fasta, intravenös vätsketillförsel, oftast sjukhusfall</li> <li>Vid svårt eller långvarigt förlopp med sepsis – antibiotika, exempelvis piperacillin/tazobactam, metronidazol + ciprofloxacin alternativt cefotaxim intravenöst</li> </ul>
<b>Kolangit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sjukhusfall, ERCP med gallvägsdränage, antibiotika enligt ovan</li> </ul>
<b>Pankreatit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sjukhusfall, analgetika, intravenös vätsketillförsel</li> <li>Antibiotika endast vid påvisad sekundärinfektion</li> <li>ERCP med sfinkterotomi och stenextraktion vid gallstensetiologi och gallstas</li> </ul>
<b>Svår pankreatit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IVA-fall, organunderstödjande terapi (respirator, dialys vb), vätsketerapi</li> <li>Antibiotika (karbapenem, piperacillin/tazobactam eller ciprofloxacin + metronidazol) vid sekundärinfektion/sepsis (om möjligt efter odling)</li> <li>Eventuellt ERCP (se ovan), ej kirurgi i akutfasen</li> </ul>
<b>Kronisk pankreatit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alkohol- och rökstopp</li> <li>Substitutionsterapi med pankreasenzym (Creon, Combizym) mot steatorré</li> <li>Analgetika – paracetamol + tramadol (undvik morfinpreparat)</li> <li>ERCP vid strikturer i gallgång/pankreasgång</li> <li>Kirurgi i utvalda fall för smärtlindring</li> </ul>

kundära komplikationer (ikterus, kolangit, pankreatit).

Risken för komplikationer är 5–8%, varav pankreatit är vanligast medan blödning och perforation ses i enstaka procent. Ingreppet utförs vanligen i sedering eller lätt narkos, men kan även utföras i anslutning till kolecystekтомин, varigenom man kan minska operationens omfattning vid samtidig koledokussten.

### Pankreatit

Akut pankreatit drabbar 20–30 per 100 000 invånare och definieras som en inflammatorisk process i pankreas, som i varierande grad kan leda till störningar i såväl närliggande som mer avlägsna organ (10). Oavsett orsak är förllopet likartat sedan den inflammatoriska processen aktiverats. I de flesta fall begränsas inflammationen och går tillbaka efter 3–5 dygn, men i en del fall (10–20%) har akut pankreatit ett allvarligt förlopp med (multipel) organsvikt och behov av intensivvård.

### Etiologi och symptom

De två vanligaste orsakerna till akut pankreatit är gallsten och alkohol som är orsak

till hälften respektive en tredjedel av fallen. Se vidare Faktaruta 1, s 110. Patogenesen bakom akut pankreatit är en kombination av proteasaktivering, mikrocirkulatoriska störningar och leukocytberoende kaskadaktivering. Vid gallstenspankreatit obstrueras pankreasflödet med förhöjt tryck och enzymaktivering som resultat. Motsvarande mekanismer ses delvis sekundärt vid alkoholpankreatit sedan alkohol stimulerat sekretionen, samtidigt som vilotrycket i sfinkter Oddi ökat. Den inflammatoriska processen ger upphov till en snabbt insättande smärta i epigastriet, ibland med utstrålning till ryggen. Sekundärt till den inflammatoriska processen får man en tarmparalys med illamående och kräkningar som följd. Vid bukpalpation är patienten ömmande i epigastriet och inflammationen höjer kroppstemperaturen (subfebrilitet/febrilitet). I allvarligare fall ses en tidig cirkulationspåverkan pga kapillärläckage med hypovolemi/hypotonii som följd. Bilden är inte alltid entydig utan kan likna ulcus-, gallstenssjukdom, rupturerat aortaaneurysm, hjärtinfarkt, basal lunginflammation eller ileus.

Laboratoriestatus är diagnostiskt i form av signifikant amylasstegring (> 3 gånger normalvärdet) och samtidig leverpatologi

### Orsaker till akut pankreatit

- Gallsten
- Alkoholintag
- Hypertriglyceridemi
- Hyperkalciemi (hyperparathyreoidism)
- Ärftliga pankreatiter inkl cystisk fibros
- Iatrogena orsaker (postoperativt, post-ERCP, bukttrauma)
- Benign pankreasgångobstruktion (papillstenos, pancreas divisum, sfinkter Oddi-dyskinesi)
- Malign pankreasgångobstruktion (papill-, pankreasgång-, pankreas-, gallgångstumor)
- Ischemi (hypotension, tromboembolism)
- Läkemedelsbetingad (exempelvis steroider, immunsuppressiva medel)
- Autoimmun (inkl SLE, vaskuliter, Mb Crohn)
- Infektioner
- Duodenalobstruktion
- Idiotiska

talar för gallstensgenes. Gallstensförekomst konfirmeras med ultraljudsundersökning. I de fall diagnosen är oklar har man nyttा av CT som brukar visa en typisk bild med olika grad av inflammation i och omkring buksottkörteln.

### Lindrig akut pankreatit

I de allra flesta fall är sjukdomen självbegränsande och klingar av efter ett par dagar. Pankreatiten läker då ut utan bestående funktionsnedsättning. I de övriga fallen kan sjukdomen antingen successivt försämras, eller ha ett mera fulminant förlopp. Initialt finns inga pålitliga prediktorer för att avgöra om det blir en lindrig eller svår pankreatit varför alla patienter bör sjukhusvårdas, där man i inledningsskedet har fokus på smärtlindring och vätsketerapi. Graden av amylasestegring ger ingen information om svårighetsgraden, men efter några dagar har man viss nyttå av att följa CRP. I övrigt kontrolleras leverprover, elektrolyter, P-glukos och S-kalcium.

Det finns ingen specifik orsaksrelaterad terapi vid akut pankreatit, utan åtgärderna syftar till att stödja kroppens egna funktioner, vilket även innefattar effektiv smärtlindring. I de flesta fall fungerar det bra med morfin, ketobemidon, petidin eller liknande, medan man i refraktära fall kan

överväga epiduralanalgesi. En del patienter mår illa och kräks pga sekundär tamponad, och bör då avlastas med ventrikel-/duodenalsond och nutreras parenteralt. Rutinmässig fasta har på senare tid ifrågasatts och man har prövat att tidigt låta patienten äta och dricka efter formåga, utan att detta förvärrat sjukdomen (11).

I de fall där man har samtidig kolestas bör man överväga tidig ERCP om pankreatiten är gallstensrelaterad, men det finns inga belägg för att rutinmässigt genomföra ERCP i det tidiga förloppet (12). Efter avklingad gallstenspankreatit rekommenderas i normalfallet kolecystektomi, då risken för återfall annars är stor. Allra bäst är om operationen kan utföras under samma vårdtillfälle när den akuta inflammationen avklingat (7). Vid alkoholutlöst pankreatit bör man givetvis försöka hjälpa patienten ur ett eventuellt missbruk.

### Svår akut pankreatit

I 10–20% av fallen progredierar den inflamatoriska processen och leder till en svår akut pankreatit med sekundär organsvikt och/eller utvecklandet av pankreasnekros, abscesser eller pseudocystor. Patienten blir allmänpåverkad och utvecklar peritonit och chock/prechock. Sekundärt ses andningsinsufficiens och njursvikt, och dessa patienter bör vårdas på intensivvårdsavdelning. Förloppet kan vara mycket snabbt, och ofta är det första pankreatitinsjuknandet det svåraste, vilket innebär att diagnosen initialt kan vara oklar. Vid oklar diagnos bör kontrastförstärkt CT utföras och denna undersökning upprepas senare i förloppet vid misstanke om komplikation enligt ovan.

Mortaliteten är trots avancerad intensivvård fortfarande så hög som 15–20%, och dödsfallen inträffar antingen i den initiala fasen eller efter ett par veckor till följd av nekros- och abscessutveckling.

Antibiotikaprofylax är inte indicerad i det tidiga förloppet utan bör begränsas till behandling av etablerade infektioner (13), för att undvika selektion av resistenta stammar respektive sekundär svampinfektion. De antibiotika som bäst penetrerar in i pankreasvävnad är karbapenem, piperacillin/tazobactam och kinoloner, liksom tredje generationens cefalosporiner.

### Sökord

### Innehåll

Hos patienter som utvecklar infekterade nekroser eller abscesser kan det bli aktuellt med radiologiskt inlagda percutana dränage, och i enstaka fall tvingas man operera med öppen eller minimalinvasiv teknik. Patienter som drabbas av svår akut pankreatit riskerar bestående funktionsnedsättning i form av diabetes och/eller exokrin svikt.

### Kronisk pankreatit

En mindre del av de patienter som insjuknar i akut pankreatit får återkommande attacker och utvecklar efterhand ett kroniskt sjukdomsförlopp som karaktäriseras av bindvävs- och fibrosbildning av körtelvävnaden. Den totala incidensen är 5–6/100 000 invånare och förändringarna är irreversibla. I nästan 80% av fallen är det alkohol som är den bakomliggande orsaken men även anläggningsrubbning (pancreas divisum) eller läkemedelsutlöst (t ex syrahämmare, antiepileptika och kemoterapeutika) pankreatit förekommer (14). Omvänt är det bara 5–10% av personer som överkonsumrar alkohol som drabbas av kronisk pankreatit. På senare tid har speciellt intresse ägnats åt hereditära former av kronisk pankreatit (ca 1% av fallen) och autoimmun pankreatit (2–4%), och sannolikt kommer vi i allt fler fall att kunna identifiera den bakomliggande etiologin framöver. Rökning spelar roll både tillsammans med alkohol och som oberoende faktor.

I den vanligaste situationen med alkoholrelaterad, kronisk pankreatit har patienten periodiskt återkommande smärta eller, vilket ofta ses senare i förloppet, en mer konstant kronisk smärtsbild. Smärtan, som kan vara svår, är oftast lokaliseras till epigastriet men kan stråla ut i flanker eller rygg och utlöses ibland av födointag. Smärtanalysen är ofta komplex då samtidigt missbruk och psykiatrisk problematik (framför allt depression) är vanligt. Besvärrens svårighetsgrad är hos den enskilda individen relaterad till storleken på alkoholintaget, men känsligheten varierar från person till person.

Förutom smärtan tillkommer successivt både exo- och endokrin pankreasdysfunktion resulterande i diabetes och steatorré (30–40% av patienterna vid diagnos). Stea-

torréen beror på lipasbrist med fettmalabsorption och karaktäriseras av voluminösa, grötlika avföringar som kan vara svåra att spola ner. Samtidig viktnedgång är vanligt i senare stadier, där den kliniska bilden kan likna den vid malignitet.

### Diagnos

Diagnosen ställs huvudsakligen på klinisk och radiologisk bild. Laboratoriemässigt ser man oftast ett lågt S-amylasvärd, och man kan med olika tester påvisa nedsatt exokrin funktion, men sådana tester används inte rutinmässigt. Däremot bör FP-glukos och eventuell glukosbelastning ingå vid misstanke om kronisk pankreatit. Den radiologiska bilden är i uttalade fall typisk med parenkymundergång, dilaterat gångsystem, cystor och i en tredjedel av fallen förkalkningar.

I tidiga fall kan bilden vara svårtolkad och bästa undersökningen är MR/MRCP med en sensitivitet och specificitet på 80–90%. I uttalade fall är datortomografi väl så bra och båda undersökningarna ger samtidig information om eventuell malignitet. Även ultraljud kan användas, framför allt vid cystdiagnostik, men är användarberoende och inte så bra i övrigt.

### Medicinsk behandling

Åtgärderna är inriktade på smärta, funktionsbrist och eventuella sekundära komplikationer (15). Vid alkoholrelaterade besvär är total abstinens en förutsättning för framgångsrik behandling, och rökavvänjning bör initieras.

Smärtan står vanligtvis i centrum. Några systematiska studier som hjälper vid val av terapi finns inte, men vanligtvis rekommenderas att man börjar med paracetamol i kombination med tramadol eller NSAID (observera att ulcussjukdom är överrepresenterad hos dessa patienter), och att man försöker undvika morfinpreparat. I sammanhanget kan även antidepressiv medicinering vara aktuell. En del patienter upplever smärtlindring av pankreasenzymsubstitution, vilket därför bör prövas. Vanligtvis rekommenderas en hög dos (t ex Creon 25 000 eller Combizym 1–2 kapslar 3 gånger/dygn) under en 3-månadersperiod för utvärdering.

Huvudmålet med nutritionsbehandling är att minska steatorrén och motverka eventuell viktminskning. Mindre men tätare måltider rekommenderas liksom en viss restriktivitet med fett. Dietistkontakt kan vara av värde. Patienter som utvecklar diabetes blir oftast insulinkravande och behandlingen följer här gängse rutiner.

Med tanke på den komplexa problematiken och att sjukdomstillståndet är kroniskt, ofta med ett livslångt behov av medicinering, är det angeläget att etablera en fast läkarkontakt. Behandlingen kan till största delen ske i primärvården men specialistkonsultation bör övervägas i anslutning till diagnos och vid eventuella komplikationer.

### Kirurgisk behandling

Vid fall där smärtan inte svarar på medicinsk behandling kan kirurgi eller endoskopisk åtgärd övervägas. Ett bra resultat förutsätter att det finns ett morfologiskt underlag för smärtan, t ex en signifikant striktur i pankreasgången med förhöjt tryck och gångdilatation. Man kan då överväga endoskopisk avlastning eller dränerande operation. Även större pseudocystor kan underhålla smärtan, och kan dräneras till tarm eller magsäck med endoskopisk eller kirurgisk teknik. I fall med mer lokaliseras inflammatörisk process radiologiskt (med eller utan malignitetsmisstanke), kan resektionskirurgi bli aktuell. Inför kirurgi är sex månaders alkoholabstinenens önskvärt, och man kan då hos rätt utvalda patienter uppnå smärtfrihet hos 75% efter operation.

Sammanfattningsvis kretsar problematiken ofta kring smärta och fortsatt missbruk, både avseende alkohol och tablett(er). Kan man få patienten att sluta dricka är förutsättningarna för framgångsrik terapi relativt goda, annars inte. Dessa patienter har som grupp en klart ökad dödlighet inom 10–15 år efter diagnos, och även detta är relaterat till missbruk.

## Gallblåse- och gallgångscancer

### Gallblåsecancer

Risken att insjukna i gallblåsecancer har minskat den senaste 20-årsperioden. I Sverige drabbas ca 200 personer/år. Vanligast

är att man insjuknar i 70–75-årsåldern (16). Sjukdomen är 2–3 gånger vanligare hos kvinnor och prognoserna är vid avancerad sjukdom dålig med en medelöverlevnad på mellan 3 och 6 månader.

### Symtom

Symtom på gallblåsecancer kommer ofta sent och är ospecifika. Inte sällan söker patienten med buksmärter och viktnedgång, och sjukdomen är då oftast avancerad, liksom då patienten utvecklat ikterus. Hos patienter där gallblåsecancer upptäcks tidigare, t ex accidentellt i samband med utredning eller kolezystektomi pga gallstenssjukdom (0,3–1,5%), är prognoserna avsevärt bättre.

### Behandling

Den enda möjligheten att bota gallblåsecancer är med operation och detta bör därfor övervägas i de fall tumören inte har spridit sig. Ingreppet är omfattande och innefattar förutom att gallblåsan avlägsnas, även leverresektion och utrymning av lymfkörtlar i området.

I de fall operation inte är möjlig är åtgärderna palliativt inriktade, och kan förutom smärtlindring och nutritionsstöd innefatta stentavlastning av gallvägarna endoskopiskt eller percutant vid ikterus. Kombinationsbehandling med cytostatika kan i vissa fall ge en begränsad överlevnadsvinst, vilket måste vägas mot biverkningarna.

### Gallgångscancer

Gallgångscancer förekommer både i och utanför levern och incidensen är i nivå med gallblåsecancer. Ett predilektionsställe är precis i utgången från levern i delningen mellan de två huvudgrenarna, s k Klatskin-tumör. Risken att utveckla tumörer är påtagligt ökad vid ulcerös kolit eller skleroserande kolangit.

Gallgångscancer utanför levern ger ikterus som kardinalsymtom – tumörer i levern ger mer diffusa symptom – och är ofta relativt stora vid upptäckt. Vid tumörer i levern är dessa i större utsträckning tillgängliga för kirurgi, medan övriga endast går att resektera i 15–20% av fallen, trots att de alltså upptäcks tidigare. Kurativt syftande kirurgi innebär vanligtvis omfattande lever- eller pankreas kirurgi.

## Sökord

## Innehåll

Palliation med inriktning på ikterus, smärta och nutrition blir vanligen den enda möjliga behandlingen. Gallvägarna avlastas med metallstentar antingen endoskopiskt (ERCP) eller perkutant (PTC = perkutan transhepatisk kolangiografi). I en del fall kan kombinationsbehandling med cytostatika ge en begränsad överlevnadsvinst men biverkningarna kan vara besvärande.

### Pankreascancer

Den vanligaste formen utgörs av duktal cancer (90%) och tyvärr har denna också sämst prognos. En del tumörer är cystiska och dessa har bättre prognos. Omkring 10 personer/100 000 invånare insjuknar årligen i Sverige (17). Rökning ger en 2–4 gånger ökad risk att insjukna, och kronisk pankreatit och diabetes är riskfaktorer. Vart fjärde fall anses relaterat till rökning och i en betydande del (5–10%) finns hereditära faktorer. De flesta patienter med pankreascancer kommer sent till diagnos och hos endast ett fåtal är det möjligt att avlägsna tumören kirurgiskt (< 20%).

Det vanligaste debutsymtomet är tyst ikterus vid resekabel tumör (50%) och smärta (80%) vid avancerad sjukdom. Den typiska smärtan sitter i övre delen av buken med utstrålning till ryggen, och det är inte helt sällsynt att patienten först söker för ryggont. Övriga symptom är matleda, tidig mättnadskänsla och viktnedgång.

### Diagnos

När patienten söker med ikterus är ultraljudsundersökning förstahandsalternativet. Med ultraljud ser man oftast tumören men annars indirekta tecken i form av gallvägsdilatation, varvid man kan bestämma nivån för hindret. Dessutom kan man med ultraljud se eventuella lymfkörtel- eller levermetastaser. Patienten bör remitteras till sjukhus (akut remiss vid uttalad ikterus med S-bilirubin > 100 mikromol/L) för kompletterande detaljdiagnostik med fleras CT-undersökning eller MR, och man undersöker även lungorna avseende metastaser. I oklara fall kan man ha nytta av endoskopiskt ultraljud, men tillgängligheten är ännu så länge begränsad.

Cytologisk verifikation används inte rutinmässigt preoperativt.

### Behandling

I de fall tumören bedöms resekabel kan det bli aktuellt med pankreatikoduodenektomi (Whipples operation), som är ett omfattande kirurgiskt ingrepp, och man bör där för väga in även andra faktorer såsom biologisk ålder och övriga sjukdomar. Vid radical operation ges idag ofta kompletterande adjuvant cytostatikabehandling (t ex gemcitabin), varefter upp till var fjärde patient lever efter fem år (18).

I de flesta fall är dock kurativt syftande kirurgi inte möjlig pga metastasering, eller överväxt på de stora blodkärlen (v. porta/ a. mesenterica superior). Åtgärderna blir då palliativa men kan innefatta både kirurgi och cytostatika. Flera studier talar för att cytostatika ökar medianöverlevnaden med 3–9 månader (19), vilket bör vägas mot biverkningarna av medicineringen. Innan man påbörjar cytostatikabehandling ska tumören vara cytologiskt säkerställd. Vanligtvis kan gallväghinder avlastas antingen endoskopiskt (ERCP) eller perkutant (PTC), och även duodenalobstruktion behandles i allt större utsträckning med stenting.

Duktal pankreascancer växer perineuralt och kan ge uttalad smärta som oftast kan kuperas med kombinationer av perifert verkande analgetika (paracetamol/NSAID) och långverkande morfinpreparat eller fentanylplåster, med tillägg av kortverkande bemedling vid behov. Vid terapirefraktär smärta bör specialiserad smärtenhet konserteras.

Mest svårbehandlat är vanligtvis matleda, och ibland illamående med kräkningar som ses hos 30–50%. Ofta föreligger en svårbehandlad motorikrubbningsmed försämrad ventrikeltömning. Prokinetika (metoklopramid<sup>1</sup>) och ondansetron hjälper ibland, det senare är även effektivt vid cy-

1. Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA rekommenderade nyligen ändringar i användningen av metoklopramid. För att minimera risken för neurologiska och andra biverkningar ska metoklopramid bara föreskrivas för korttidsanvändning (upp till 5 dagar). Dessutom rekommenderas lägre normaldos än tidigare samt vissa inskränkningar vad gäller indikationerna, se [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

tostatikautlöst illamående. I svårbehandlade fall kan även steroider (exempelvis prednisolon 10 mg 2 gånger/dygn som trappas ned efter några dagar) vara av värde.

## Referenser

1. GallRiks. [www.ucr.uu.se/gallriks](http://www.ucr.uu.se/gallriks)
2. Halldestam I, Enell E-L, Kullman E, Borch K. Development of symptoms and complications in individuals with asymptomatic gallstones. *Br J Surg.* 2004;91:734–8.
3. Basurt OX, Robles PL. Anti-inflammatory drugs for biliary colics: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;1:1–7.
4. Leitzmann MF, Giovannucci EL, Rimm EB, Stampfer MJ, Spiegelman D, Wing AL, et al. The relation of physical activity to risk for symptomatic gallstone disease in men. *Ann Intern Med.* 1998;128:417–25.
5. Storti KL, Brach JS, FitzGerald SJ, Zmuda JM, Cauley JA, Kriska AM. Physical activity and decreased risk of clinical gallstone disease among postmenopausal women. *Prev Med.* 2005;41:727–7.
6. Wenner J, Lindell G, Graffner H. A financial analysis of laparoscopic and open cholecystectomy. *Surg Endosc.* 1995;9:702–5.
7. Gurusamy K, Samraj K, Gluud C, Wilson E, Davidson BR. Meta-analysis of randomized controlled trials on the safety and effectiveness of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg.* 2010;97:141–50.
8. Halldestam I, Kullman E, Borch K. Defined indications for elective cholecystectomy for gallstone disease. *Br J Surg.* 2008;95:620–6.
9. McNally MA, Locke GR, Zinsmeister AR, Schleck CD, Peterson J, Talley NJ. Biliary events and an increased risk of new onset irritable bowel syndrome: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28:334–43.
10. Ihse I, Andersson R, Blind J, Borgström A, Gasslander T, Haglund U, et al. Riktlinjer för handläggning av patienter med akut pankreatit. *Läkartidningen.* 2000;18:2216–23.
11. Eckerwall GE, Tingstedt BB, Bergenstaun PE, Andersson RG. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery – a randomized clinical study. *Clin Nutr.* 2007;6:758–63.
12. Ayub K, Imada R, Slavin J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18;(4):CD003630.
13. Jafri NS, Mahid SS, Idstein SR, Hornung CA, Galanduiuk S. Antibiotic prophylaxis is not protective in severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Surg.* 2009;6:806–13.
14. Tenner S. Drug induced acute pancreatitis: underdiagnosis and overdiagnosis. *Dig Dis Sci.* 2010;55:2706–8.
15. Ihse I, Andersson R, Albiin N, Borgström A, Danielsson Å, Hammarström LE, et al. Riktlinjer för handläggning av patienter med kronisk pankreatit. *Läkartidningen.* 2003;100:2518–25.
16. Shabo I, Nordenskjöld K, Svanvik J. Incidensen av gallblåsecancer i Sverige har minskat. *Läkartidningen.* 2001;98:4584–9.
17. Ihse I, Permert J, Andersson R, Borgström A, Dawiskiba S, Enander LK, et al. Riktlinjer för handläggning av patienter med pankreas cancer. *Läkartidningen.* 2002;99:1676–85.
18. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:1200–10.
19. Lideståhl A, Permert J, Linder S, Bylund H, Edsborg N, Lind P. Efficacy of systemic therapy in advanced pancreatic carcinoma. *Acta Oncol.* 2006;45:136–43.

## För vidare läsning

20. Hultcrantz R, Bergquist A, Lindgren S, Simren M, Stål P, Suhr OB. *Gastroenterologi och hepatologi.* 1 uppl. Stockholm: Liber; 2011. ISBN 9789147103645.
21. Jeppsson B, Naredi P, Nordenström J, Risberg B. *Kirurgi.* 3:e uppl. Studentlitteratur AB; 2010. ISBN 9789144057149.

# Inflammatoriska tarmsjukdomar

Erik Hertervig, VO Gastroenterologi och Nutrition,  
Skånes Universitetssjukhus, Lund  
Rickard Ekesbo, Dalby vårdcentral, Dalby

## Inledning

Kroniska inflammatoriska tarmsjukdomar kan grovt indelas i makroskopiska inflammationer (ulcerös kolit och Crohns sjukdom) och mikroskopiska koliter (kollagen och lymfocytär kolit). Det engelska samlingsbegreppet IBD (Inflammatory Bowel Disease) har blivit ett vedertaget samlingsbegrepp för dessa sjukdomar.

IBD är betydligt vanligare i den industrialisade västvärlden med en prevalens som närmar sig 1%, men ökar också starkt i länder där det skett en snabb ökning av levnadsstandarden. Prevalensen för mikroskopiska koliter och Crohns sjukdom ökar, medan prevalensen för ulcerös kolit tycks ligga still. Insjuknandet är vanligast i 20–30-årsåldern för Crohns sjukdom och ulcerös kolit medan mikroskopiska koliter företrädesvis drabbar kvinnor i medelåldern.

## Etiologi

Etiologin är fortfarande okänd, men det finns en genetisk predisposition. Var 10:e individ som insjuknar i IBD har en förstagradsförälder med samma sjukdom. Av exogena faktorer har rökning visat sig vara den hittills enskilt viktigaste faktorn. Ulcerös kolit drabbar framför allt icke-rökare och ex-rökare, medan Crohns sjukdom är vanligare bland rökare.

## Behandling av IBD

Behandlingen av framför allt svårare fall av IBD har förbättrats avsevärt, främst beroende på framsteg inom immunmodulerande terapi och en mer samordnad kirurgisk-medicinsk behandlingsstrategi. Många sjukhus har för ändamålet etablerat speciella IBD-enheter eller mottagningar, som inneburit ökad kvalitet i omhändertagandet av den enskilde IBD-patienten. Av stor vikt är ett välfungerande samarbete mellan primärvårdsläkare och gastroenterolog, då de flesta IBD-patienter upptäcks i primärvården.

På grund av de framsteg som gjorts inom läkemedelsbehandling av IBD, har Läkemedelsverket i samverkan med nationella experter tagit fram en ny behandlingsrekommendation (1). Parallelt har också, på uppdrag av Svensk Gastroenterologisk Förening, riklinjer för läkemedelsbehandling vid Crohns sjukdom tagits fram (2).

## Ulcerös kolit

### Symtom

Vid ulcerös kolit är inflammationen lokaliseras till mukosan. Sjukdomen involverar nästan alltid rektum och engagerar i variabel grad proximala delen av kolon. Kardinalsymtomen är lösa, tunna, slem- och blodtillblandade tarmtömningar. Buksmärta är inte något framträdande symptom men smärtsamma kramper i vänster fossa (tenesmer), som lättar efter defekation, är vanliga.

Sjukdomens svårighetsgrad bedöms med enkla kliniska parametrar och laboratorie-

prover. Man skiljer principiellt på milt, medelsvårt och svårt skov (se Terapirekommandationerna, s 117). Ett milt skov kännetecknas av diarré med < 4 tarmtömningar/dygn. Avföringen är endast obetydligt eller inte alls blodtillblandad. Vid medelsvårt skov har patienten 4–6 blodtillblandade tarmtömningar/dygn men inte någon påtaglig påverkan på blodparametrar. Lätta allmänsymtom kan förekomma. Patienter med svåra skov kännetecknas av > 6 blodiga diarréer/dygn, anemi, hypoalbuminemi samt allmänpåverkan med feber, takykardi, dehydrering och elektrolytrubbningsar.

Det vanligaste förloppet är att sjukdomen går i akuta skov med perioder av besvärsfrihet (remission), men i ca 15% av fallen förlöper koliten kontinuerligt.

Både vid ulcerös kolit och Crohns sjukdom är extraintestinala manifestationer vanliga. Förekomsten av sådana symtom bör aktivt efterfrågas vid första besöket och stärker misstanke om IBD. Symtomen härrör från leder (artralgi, artrit, sakroiliit, pelvospondylit), hud (erythema nodosum, pyoderma gangrenosum), ögon (irit, uveit, episklerit) och lever/gallvägar (primär skleroserande kolangit). De extraintestinala symptomen är vanligast hos patienter med utbredd kolit och vanligast när tarmsjukdomen är aktiv.

Leversjukdomen primär skleroserande kolangit (PSC) drabbar ungefär 5% av ulcerös kolitpatienter och ofta är koliten ganska stillsam i dessa fall. (Se kapitlet Leversjukdomar, avsnittet Primär skleroserande kolangit, s 101.)

### Diagnostik och differentialdiagnostik

Allmänläkaren identifierar ofta nydebuterade patienter med IBD, då de flesta initialt söker i primärvården. Framför allt vid debut av kolit med blodiga diarréer är det väsentligt med snabb diagnos. En sen diagnos är förenad med ökad risk för kolektomi! Blodiga diarréer bör föranleda en akut remiss eller akut telefonkonsultation med gastroenterolog.

Rektoskopi bör utföras vid första besöket. Fynd av svullen, rodnad sleminna med sår, petekiala blödningar, sleminna som blöder vid kontakt med rektoskopet eller spontant blod i lumen stärker misstanke om IBD. I regel gör specialisten koloskopi eller åt-

### Orsaker till blodig diarré

#### Inflammatorisk kolit

- Ulcerös kolit
- Crohns kolit

#### Infektiös kolit

- Campylobacter
- Salmonella
- Shigella
- Enterohemorragiska E. coli
- Entamöba histolytica

#### Neoplastisk

- Kolorektal cancer

#### Vaskulär

- Ischemisk kolit

#### Iatrogen

- Strålning
- Antibiotika (Clostridium difficile)
- NSAID

minstone sigmoidoskopi på alla nydebuterade koliter. Det är den bästa metoden att utvärdera inflammationens intensitet och utbredning, och därmed beslutsunderlag för fortsatt terapi. Även svåra koliter kan koloskoperas försiktigt utan ökad risk. Röntgen buköversikt bör utföras vid misstanke om svårt skov. Den ger information om förekomsten av tarmdilatation, ett tecken på mer fulminant kolit, samt även en uppfattning om inflammationens utbredning. Observera att unga mäniskor kan vara relativt opåverkade trots svår kolit.

Laboratorieprover kan ge en viss vägledning, men kan vara falskt normala. Ett Hb inom normalområdet taget under dehydrering kan maskera en anemi. Albuminvärdet kan av samma anledning också vara falskt normalt. CRP är oftast förhöjt vid svårt skov men kan också vara normalt! I sådana situationer får parametrar som takykardi i vila, ömhet vid bukpalpation och subfebrilitet stor valör i den kliniska handläggningen. En känslig markör är leukocytproteinet kalprotektin, som inte bryts ner i tarmkanalen, och mängden i feces ger ett mått på inflammatorisk aktivitet. F-kalprotektin är vid akuta koliter kraftigt förhöjt (övre referensvärde x 20–100) oavsett genes.

Det är viktigt att differentialdiagnostisera mot infektiösa koliter/enteriter. Allmänt

### Sökord

### Innehåll

**Terapirekommendationer – Behandlingsstege vid ulcerös kolit**

Skov grad	Symtom	Behandling
Milt	< 4 avföringar/dygn Obetydligt blod Inga allmänsymtom	Insättning av eller doshöjning av ett sedan tidigare insatt 5-ASA-preparat med eller utan samtidig rektal 5-ASA
Medelsvårt	4–6 avföringar/dygn Blodtillblandade Lätta allmänsymtom	Prednisolon 30–40 mg/dygn
Svårt	> 6 avföringar/dygn Blodtillblandade Påverkan på laboratorievärden Feber Takykardi	Inneliggande vård Betametason 4 mg 2 gånger/dygn intravenöst, alternativt prednisolon (Percortalon aquosum) 50–75 mg/dygn intravenöst Total parenteral nutrition Vid bristande behandlingssvar: infliximab, eventuellt ciklosporin 2 mg/kg kroppsvikt

kan sägas att ett mer abrupt insjuknande med hög feber och andra associerade magtarmsymtom som illamående och kräkningar talar för infektiös genes.

Symtomen vid *Campylobacter*-enterit liknar akut ulcerös kolit med blodiga diarréer, men insjuknandet är enligt regeln mer akut och magknip/tenesmer mer uttalade. Likaså kan infektion med enterohemorragiska *E. coli* (EHEC) ge en liknande bild. *Clostridium difficile*-diarré ska också uteslutas. Vid debut av kolitsymtom ska därför alltid allmän fecesodling, och analys av *Clostridium difficile*-cytotoxin B ingå. Om insjuknandet har föregåttts av utlandsstvistelse i tropiskt land bör man också utesluta amöba- och shigella-dysenteri. Man ska också komma ihåg att en bakteriell enterit, t ex *Salmonella* eller *Campylobacter*, kan utlösa en ulcerös kolit och därför inte näja sig med att det rör sig om en infektiös kolit om det kliniska förloppet avviker.

Hos äldre patienter får man överväga kolorektal cancer och ischemi som differentialdiagnostiska alternativ (se Faktaruta 1, s 116, för differentialdiagnostiska alternativ vid blodig diarré).

**Behandling**

Vid akuta skov av ulcerös kolit är det framför allt två faktorer som avgör valet av behandling, intensiteten i symtomen och utbredningen i kolon (se Terapirekommendationerna ovan).

En kolit som sträcker sig upp till och med colon sigmoideum kan ofta klara sig med lo-

kal behandling medan en större utbredning kräver systemisk behandling. Allmänläkare kan omhänderta distala ulcerösa koliter och proktiter, men vid tätta recidiv bör gastroenterolog konsulteras. Det bör betonas att utbredningen inte behöver vara statisk över tiden och ett uteblivet svar på behandling kan tyda på att sjukdomen ändrat utbredning.

Mer utbredda koliter bör skötas av eller i samråd med gastroenterolog, då patienterna bör genomgå regelbundna koloskopier. Se Tabell 3, s 123, för en sammanfattning av evidensen för olika läkemedels effekt.

**Milt skov**

Vid milt skov kan det räcka med insättning av eller doshöjning av ett redan insatt 5-ASA-preparat. Det finns flera preparat att välja mellan. De är effektmässigt likvärda. I sulfasalazin är 5-ASA länkat till en sulfapyridinmolekyl, som spjälkas av när substansen når kolon. Samma princip gäller för spjälkningen av olsalazin och balsalazid. I olsalazin är två 5-ASA-molekyler länkade med en azobrygga och i balsalazid är 5-ASA-molekylen kopplad till en inert bärarmolekyl.

Det finns också beredningar som innehåller rent 5-ASA (mesalazin), där läkemedlet efter intag antingen frisätts kontinuerligt från en matrixpolymer (Pentasa) eller först i terminala ileum/kolon genom att tabletten är omgiven av en pH-känslig filmdragering (Asacol) eller genom kombinationen av dessa två frisättningsmekanismer (Mezavant, Sa-

**Tabell 1.** Översikt över tillgängliga 5-ASA-preparat för behandling av IBD<sup>a</sup>

Substans	Preparat	Indikationer	Dosering	
			Akut skov	Underhållsterapi
<b>Perorala beredningar</b>				
Sulfa-salazin	Salazopyrin tablett och Salazopyrin EN enterotabletter	Ulcerös kolit och Mb Crohn	2 g x 3–4	1 g x 2
Mesalazin	Pentasa depottabletter Pentasa Sachet depotgranulat	Ulcerös kolit	1 g x 3–4 2 g x 2	0,5–1 g x 2 2 g x 1
	Asacol enterotabletter	Ulcerös kolit	0,8 g x 3–4	1,6–3,2 g x 1 0,4–0,8 g x 2
	Salofalk enterodepotgranulat	Ulcerös kolit	1,5–3 g x 1	1,5 g x 1 500 mg x 3
	Mezavant enterodepottablett	Ulcerös kolit	2,4–4,8 g x 1	2,4 g x 1
Olsalazin	Dipentum kapslar och tablett	Ulcerös kolit	1 g x 2–3	0,5 g x 2
Balsalazid	Colazid kapslar	Ulcerös kolit	2,25 g x 3	1,5 g x 2
<b>Rektala beredningar</b>				
Sulfa-salazin	Salazopyrin suppositorier	Ulcerös proktit	0,5–1 g x 1–2	– <sup>b</sup>
Mesalazin	Asacol suppositorier	Ulcerös proktit	0,5 g x 1–3	– <sup>b</sup>
	Mesasal suppositorier	Ulcerös proktit	0,5 g x 1–3	– <sup>b</sup>
	Salofalk suppositorier	Ulcerös proktit	1 g x 1	– <sup>b</sup>
	Pentasa suppositorier	Ulcerös proktit	1 g x 1	– <sup>b</sup>
	Asacol rektalsuspension	Distal ulcerös kolit	1 g till natten	
	Pentasa rektalsuspension	Distal ulcerös kolit	1 g till natten	
	Salofalk rektalsuspension	Distal ulcerös kolit	4 g till natten	
	Salofalk rektalskum	Distal ulcerös kolit	1 g till natten	

a. Information om aktuella generika och parallelliimporterade förpackningar kan fås via apotek.

b. 5-ASA-suppositorier kan användas i remissionsbevarande syfte i dosen 1 suppositorium varannan till var tredje dag.

lofalk). Alla tre börjar frisätta 5-ASA på tunntarmsnivå, framför allt Pentasa. Vid behandling av akuta kolitsymtom med de sulfafria 5-ASA-preparaten, har man funnit ett dos-responsförhållande med bäst effekt i dosintervallet 3–4,8 g 5-ASA (3).

En patient med känd ulcerös kolit ska instrueras att som första åtgärd vid tecken på skov höja 5-ASA-dosen till 2–3 gånger standardunderhållsdosen av respektive preparat (se Tabell 1). Efter att sjukdomen gått i remission har inte höga 5-ASA-doser visat sig ha bättre effekt (4). Man bör därför sänka 5-ASA-dosen gradvis till standarddos när patienten blivit symptomfri. Terapin styrs sedan med ledning av patientens symptom. En patient som lärts sig känna igen symptomen på ett recidiv kan instrueras att i första hand själv öka 5-ASA-dosen igen en-

ligt ovan. I annat fall bör patienten få instruktioner att kontakta specialist enligt råd i Tabell 2, s 119.

Sulfasalazin har, pga sulfadelen, mer biverkningar än övriga preparat. Det finns en dosberoende intolerans (trötthet, huvudvärk, dyspepsi) och allergiska reaktioner (i första hand hudutslag, i sällsynta fall agranulocytos eller hepatit) som drabbar 10–20% av patienterna. För att undvika magbesvär används magsaftresistenta dragerade tablett (Salazopyrin EN). Patienter med samtidiga ledbesvär är ofta hjälpta av sulfasalazin till skillnad från de sulfafria 5-ASA-preparaten.

De sulfafria 5-ASA-preparaten ger generellt färre biverkningar än sulfasalazin. Till skillnad från Salazopyrin som ska trappas upp gradvis är fördelen med senare 5-ASA-

**Tabell 2.** Symtom som bör föranleda kontakt med specialist hos patienter med känd IBD<sup>a</sup>

<b>Ulcerös kolit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarré med eller utan blod som varar mer än 3–4 dagar</li> <li>• Diarré med eller utan blod som varar mer än 3–4 dagar, trots höjning av 5-ASA-dosen (om patienten är instruerad att själv som första åtgärd höja denna)</li> <li>• Tidigare om svåra symtom (vattentunn, blodig diarré många gånger om dagen, buksmärter, allmän sjukdomskänsla eller feber)</li> </ul>
<b>Crohns sjukdom</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Om besvären akut eller successivt förvärras (diarré och buksmärter)</li> <li>• Symtom som ändrat karaktär eller feber. Smärta, sår eller en öm svullnad vid ändtarmen.</li> <li>• Kraftigt utspänd buk, buksmärter, kräkningar och avföringsstopp (kan röra sig om början till ileus, vilket kräver akut behandling)</li> <li>• Kraftig blödning från tarmen (ovanligt vid Crohns sjukdom)</li> </ul>
<b>Generellt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symtom som patienten inte känner igen. Kan vara läkemedelsbiverkning.</li> </ul>
<b>Allvarliga symtom vid IBD</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Feber</li> <li>• Snabb puls</li> <li>• Allmän sjukdomskänsla</li> <li>• Stor eller snabb blodförlust</li> </ul>

a. OBS – Detta är generella rekommendationer och det finns en stor variation beroende på lokal tradition och patientutbildning.

preparat att de kan ges i standarddos direkt vid insättning och att dosen lätt kan justeras uppåt vid ökad sjukdomsaktivitet. Enda undantaget är Dipentum som bör insättas med gradvisökande dos och ges efter måltid för att undvika problem med lös avföring. Fungerar inte denna dosökning bör man gå över till perorala glukokortikoider (se Medelsvårt skov).

### Medelsvårt skov

Peroralt prednisolon är förstahandsvalet med en startdos på 30–40 mg/dygn, vilket ofta har en snabbt insättande effekt. Om inte, bör man överväga slutenvård och behandlingsstrategin som för svårt skov (se nedan). Nedtrappning sker beroende på kliniskt svar, vanligtvis över 8 veckor med 5 mg/vecka.

Prednisolonbehandling innebär en betydande risk för systemiska kortisonbiverkningar och upprepade kurer på kort tid bör föranleda insättande av immunmodulerande behandling, i första hand ett tiopurinpreparat som azatioprin. Vid svikt eller intolerans för denna bör biologisk behandling med antikroppar mot TNF-alfa (se under rubriken Svårt skov) bli nästa steg. Om denna är otillräcklig är kirurgi ett beprövat alternativ.

### Svårt skov

Patienter med svårt skov bör vårdas innehuggande. Kirurgkontakt tas samtidigt för att informera om patienten och etablera

kontakt, så att alla är beredda på eventuell akut kolektomi. Glukokortikoider ges i hög dos intravenöst (t ex betametason 8 mg /dag eller motsvarande) för att säkerställa maximal biotillgänglighet och effekt. 5-ASA-klymsa rektalt har visat sig vara värdefullt som komplement vid svår utbredd kolit. Vätskeflöster och elektrolytstörningar korrigeras och blodtransfusioner ges om nödvändigt. Med parenteral nutrition minskar patientens lösa avföringar, vilket gör det lättare de första dagarna att bedöma om patienten svarar på behandlingen. Tarm-inflammationen och utgången av ett svårt skov påverkas dock inte av den parenterala nutritionen.

Patienten följs med daglig kontroll av bukstatus, temperatur, puls, blodtryck, akuta fasreaktanter (t ex CRP), hemoglobin och albuminvärde. Om inte patienten förbättras på 3–6 dagar kan man överväga att ge antikroppar mot TNF-alfa i form av infliximab intravenöst i dosen 5 mg/kg kropsvikt, vilket minskar risken för kolektomi (5). En beredskap måste också finnas för akut kolektomi om patienten inte svarar på denna behandling.

### Proktit och distal kolit

Förutom symtomintensiteten är utbredden den viktigaste faktorn för val av behandling. Vid akut proktit (utbredning enbart i rektum) är 5-ASA-suppositorier förstahandsbehandling.

Om utbredningen är större eller vid bristande svar på suppositoriebehandlingen ges rektalsuspension eller rektalskum med 5-ASA. Behandlingen ges 1–2 gånger/dag i 4–8 veckor (6). Rektal 5-ASA-behandling är överlägsen peroralt 5-ASA vid distal kolit, och en kombination av peroral och rektal 5-ASA-terapi är sannolikt effektivare än användning av enbart en beredningsform (7). Något dos-responsförhållande vid rektal 5-ASA-terapi har inte kunnat konstateras. Den optimala dosen är 1 g dagligen.

Rektala glukokortikoider kan också användas men är inte lika effektiva som rektala 5-ASA-preparat. Suppositorier med prednisolon (Prednisolon APL, 10 och 20 mg) kan dock provas vid proktit som inte svarat på 5-ASA-suppositorier. Rektalsuspensioner finns i form av prednisolon och budesonid (6). Den senare ger mindre risk för systempåverkan. Skum, som är lättare att behålla i tarmen för patienten, finns i form av hydrokortison och budesonid rektalskum. Vid terapiresistent distal kolit kan man kombinera ett rektalt 5-ASA-preparat med ett rektalt glukokortikoidpreparat (det ena ges på morgonen, det andra på kvällen). Det bör poängteras att rektalsuspension/skum är betydligt dyrare än suppositoriebehandling.

Lokalbehandling med arsenik (Acetarsol APL, suppositorier 250 mg 1–2 gånger/dag) är ett tredjehandsalternativ. Preparatets toxicitet gör att det bör handhas av specia-list.

### Refraktär ulcerös kolit

I fall av steroidberoende ulcerös kolit, kan immunmodulerande behandling med azatioprin eller dess aktiva metabolit 6-merkaptopurin (6-MP) prövas, se Crohns sjukdom nedan (8). Om det föreligger intolerans mot azatioprin/6-MP eller vid bristande svar bör man överväga behandling med anti-TNF-preparat (9,10). Som alternativ eller vid bristande effekt av immunmodulerande terapi bör kirurgisk behandling övervägas, se kirurgiska synpunkter vid IBD.

### Kost- och

#### farmakologiska råd, psykiska faktorer

Det är viktigt att NSAID-preparat undviks då de kan utlösa skov både vid ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Patienter med ulcerös

kolit bör äta en allsidig sammansatt kost, även i samband med skov. Specifik kost, t ex vegetarisk kost, har inte visat sig påverka sjukdomen. En liten grupp patienter blir dock bättre av att undvika mjölkprodukter, något som man kan prova vid recidivbenägen kolit. Substitution med vitaminer/mineraler bör övervägas vid svår kolit. För järnsubstition se s 124.

Bulkmedel kan vara gynnsamma om det finns ett inslag av funktionella symptom. Proktitpatienter kan ibland ha proximal ob-stipation. Patienter med ulcerös kolit bör undvika att ta loperamid, kodein och opioider, framför allt vid aktivt skov då de kan precipitera en kolondilatation.

Psykiska faktorer som stress och depres-sivitet med ångest kan öka recidivbenägenheten.

### Uppföljning, omprövning och avslutande av läkemedelsbehandling

Efter läkning av en akut kolit recidiverar 8 av 10 patienter inom ett år utan förebyggande behandling. Med 5-ASA-behandling reduceras denna andel till 3 av 10. Underhållsbehandling med sulfasalazin eller 5-ASA-preparat bör erbjudas alla patienter, åtminstone efter ett andra skov, och är i princip att betrakta som livslång. Till skillnad från vid akuta skov finns det inget dos-responsförhållande när det gäller den förebyggande effekten vid underhållsbehandling av patienter i remission, varför stan-darddoserna för respektive preparat rekommenderas, se Tabell 1, s 118 (4). Bristande följsamhet till behandlingen är en viktig faktor för ökad recidivbenägenhet. Färre antal tabletter och doseringstillfällen kan öka följsamheten (11). Dosering en gång per dygn är sannolikt lika effektiv som dosering flera gånger per dygn när det gäller att förhindra recidiv (12).

Data talar för att 5-ASA förhindrar upp-komst av cancer, vilket är ytterligare ett mo-tiv för att patienter med extensiv kolit ska ha kontinuerlig behandling (13). 5-ASA i klysma- eller suppositorieform givet varan-nan till var tredje dag vid distal kolit/proktit fungerar även som remissionsbevarande be-handling (14).

**Crohns sjukdom****Symtom**

Till skillnad från ulcerös kolit kan Crohns sjukdom drabba hela mag-tarmkanalen. Inflammationen är mer djupgripande i tarmväggen, vilket ger förutsättningar för komplikationer i form av stenosar, fistlar och abscesser. Av dessa skäl varierar symtomen vid Crohn mer än vid ulcerös kolit. Endoskopiskt varierar bilden från lindriga fall med minimala aftösa sår till svårare fall med djupa sår. Den vanligaste lokalisering är distala ileum, med eller utan cekalt engagemang. Crohn enbart i kolon har dock blivit vanligare och förekommer numera hos nära hälften av patienterna som nyin-sjuknar.

Vid sjukdom i kolon är symtombilden mer lik den vid ulcerös kolit med lösa frekventa diarréer, men blodtillblandningen är inte lika prominent. Inflammation i tunntarmen karaktäriseras av en grötaktig diarré, buksmärter och viktmedgång. Perioder av hög feber eller subfebrilitet hör också till. I andra fall förträngs tunntarmen gradvis utan nämnvärda symptom. Så småningom uppstår en symptomgivande förträngning med postprandiella smärter och/eller uppredade akuta obstruktionsattacker. Trötthet och anorexi är vanliga symptom. Extraintestinala symptom förekommer, framför allt artralgi/artrit som ibland kan vara det dominerande besväret för patienten. I status kan man ibland vid ileocektalt engagemang känna en ömmande, palpabel resistens i höger fossa.

Fistlar är typiskt för Crohns sjukdom och kan vara invalidisande för patienten. Vanligast är de perianala med sekretion av pus och eventuellt abscessbildning med feber. Abscess kan ofta vara debutsymtomet vid Crohn, från en i övrigt symptomfattig fistel. Den uppstår nästan alltid proximalt om en stenos eller en stenoserad sfinkter.

Sjukdomen går oftast i skov, men en mindre grupp har mer eller mindre kontinuerliga besvär. I Tabell 2, s 119, finns en sammanställning över symptom som bör föranleda en patient med känd Crohns sjukdom att kontakta sin behandlande läkare/specialist.

**Diagnostik och differentialdiagnostik**

Diagnosen ställs med hjälp av klinisk bild, endoskopiska/radiologiska fynd samt histologi. Crohns sjukdom kan likna irritable bowel syndrome, celiaki, laktosintolerans och giardiasis. SR och CRP kan ge vägledning men behöver inte vara förhöjda. Ett normalt F-kalprotektin under pågående symptom tarlar starkt emot Crohns sjukdom. Måttligt förhöjda värden (2–3 gånger över normalvärdet) ses vid tunntarmsengagemang, vid kolonengagemang kan de vara betydligt högre, se differentialdiagnostik vid ulcerös kolit, s 116. CT/MR-enterografi i första hand alternativt tunntarmsröntgen med dubbekontrast (beroende på lokala resurser och rutiner) bör utföras vid misstanke, liksom koloskopi med ileumintubation. Kapselendoskopi är en känsligare metod för att upptäcka tunntarmslesioner än radiologiska metoder men har nackdelen av en sämre specificitet. En normal radiologisk undersökning av tunntarmen respektive koloskopi och ett förhöjt kalprotektinvärde motiverar kapselendoskopi.

En akut perianalabscess kan vara debutsymtomet på Crohns sjukdom och den uppstår när en icke eller lindrigt symptomgivande fistel inte dräneras. Den kan brista och tömma sig spontant eller kräva incision. Patienter med recidiverande perianalabscesser eller med förekomst av fistlar bör utredas med tanke på Crohn. En nyupptäckt fistel kan allmänläkaren behandla med tablett metronidazol 400 mg 2 gånger/dag i avvakten på utredningsresultat/remiss till specialist.

**Behandling**

Behandlingen av Crohns sjukdom i akut fas är ganska snarlik den vid ulcerös kolit. Man kan indela skov av Crohns sjukdom i milda, måttliga och svåra även om symptombilden är mer komplex än vid ulcerös kolit (se Terapirekommendationerna, s 122). För en optimal handläggning av en patient behövs en avvägning mellan medicinsk och kirurgisk behandling och inte sällan krävs en kombination för att nå det bästa resultatet. Se Tabell 3, s 123, för en sammanfattning av evidensen för olika läkemedels effekt.

### Terapirekommanderationer – Behandling vid Crohns sjukdom

Skov grad	Behandling
Milt	Ingen behandling Sulfasalazin 1–2 g 2 gånger/dag (vid lindrig colonsjukdom) Budesonid 9 mg dagligen (vid ileocektalt engagemang), alternativt prednisolon 30–40 mg dagligen
Måttligt till svårt	Prednisolon 30–60 mg/dag alternativt budesonid 9 mg/dag (vid ileocektalt engagemang) Vid svårt skov överväg samma terapi som vid svårt skov av ulcerös kolit (se Terapirekommandationerna för ulcerös kolit – svårt skov, s 117)
Recidiverande/refraktär sjukdom	Azatioprin 2–2,5 mg/kg kroppsvikt/6-merkaptopurin 1–1,5 mg/kg kroppsvikt om TPMT är normalt (se text för dosering) eller metotrexat (25 mg/vecka subkutant eller intramuskulärt) Om otillräcklig effekt, tillägg eller byte till anti-TNF-preparat (infliximab, adalimumab) alternativt kirurgi (om begränsad utbredning)

#### Milt skov

Vid mycket lindrigt skov kan man göra bedöningen att avstå från behandling. Alternativet är att behandla med kortikosteroider. Sulfasalazin är det enda 5-ASA-preparatet som i Sverige är godkänt för behandling av Crohns sjukdom. Preparatet har måttlig effekt vid lätt till måttlig kronisk inflammation i kolon och kan utgöra ett tredje alternativ vid mild Crohnkolit (15). 5-ASA har i övrigt inte någon klart definierad roll vid akutbehandling av Mb Crohn.

Antibiotika har inte visat sig ha någon remissionsinducerande effekt men fungerar symptomatiskt och kan användas framför allt vid perianal sjukdom, bakteriell överväxt och tecken på septiska komplikationer. Metronidazol kan användas i dosen 400 mg 2 gånger/dygn (16). Preparatets användning begränsas av diffusa intestinala intoleranssymtom, metallsmak i munnen samt perifer polyneuropati som dock är reversibel vid dossänkning eller utsättning. Som alternativ fungerar ciprofloxacin i dosen 500 mg 2 gånger/dygn.

**Måttligt till svårt skov – glukokortikoider**  
Glukokortikoider är den mest kostnads-effektiva behandlingen vid akuta skov. Mellan 60 och 80% av patienterna uppnår remission eller betydande förbättring vid behandling med prednisolon peroralt. Vid måttligt svårt skov är startdosen 30–60 mg/dag. Svar brukar ses inom ett par dagar till någon vecka, varefter dosen kan trappas

ner. Ett alternativ är budesonid, en substans med mindre systembiverkningar. En startdos på 9 mg peroralt/dag av budesonid är likvärdig med prednisolon 40 mg/dag vid mild till måttlig ileokolisk Crohn (17).

Vid svåra skov som kräver inläggning rekommenderas betametason, 8 mg/dag intravenöst. Tillika övervägs anti-TNF-behandling, tarmvila och total parenteral nutrition. Patienten bör i övrigt handläggas som vid ett svårt skov av ulcerös kolit.

#### Recidiverande/refraktär Crohn

Cirka en tredjedel av Crohnpatienterna svarar bristfälligt eller inte alls på glukokortikoider. Återfall är också mycket vanliga (ca 70% inom 1 år). Därför bör immunmodulerande terapi övervägas tidigt. Azatioprin, som är det mest använda preparatet i Sverige, och 6-merkaptopurin (6-MP), har en steroidsparande effekt och viss effekt vid fistulerande sjukdom (18). Dosupptrappning av azatioprin kan ske med 25–50 mg/vecka med kontroll av Hb, LPK och TPK, leverstatus och amylas 1 gång/vecka. Därefter kan kontrollintervallet glesas ut till varannan till var tredje månad. Man måste räkna med att effekten av insatt azatioprin dröjer mellan 1 och 3 månader. Måldos för azatioprin är 2–2,5 mg/kg kroppsvikt, för 6-MP 1–1,5 mg/kg kroppsvikt.

Mellan 15 och 20% av patienterna måste avbryta behandlingen. De vanligaste biverkningarna är ospecifika buksmärtor, illamående, myalgi/artralgi samt feber. Pancreatitis förekommer (ibland enbart bioke-

**Tabell 3.** Behandling av ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Sammanfattning av det vetenskapliga underlaget för olika läkemedels effekt (20–22)<sup>a</sup>.

	Ulcerös kolit		Crohns sjukdom	
	Akut behandling	Remissions-bevarande behandling	Akut behandling	Remissions-bevarande behandling
<b>5-ASA</b>				
Peroralt 5-ASA jämfört med placebo	+A	+A	A	A <sup>b</sup>
Sulfasalazin jämfört med placebo	+A	+A	+B	D
Sulfasalazin jämfört med övriga 5-ASA	A	A	D	D
Kombinationen peroralt och rektalt 5-ASA jämfört med enbart peroralt 5-ASA	+B	+B	D	D
Rektalt 5-ASA jämfört med placebo vid distal UC	+A	+A	–	–
Rektalt 5-ASA jämfört med rektal steroidterapi vid distal UC	+A	D	–	–
Rektalt 5-ASA jämfört med peroralt 5-ASA vid distal UC	A	+B	–	–
<b>Steroider och immunmodulerande medel</b>				
Budesonid jämfört med placebo	+C	D	+A	A
Prednisolon jämfört med placebo	+B	D	+A	B
Azatioprin/6-MP jämfört med placebo	+B	+B	+A	+A
Metotrexat jämfört med placebo	C	C	+B	+B
Infliximab jämfört med placebo	+A	+A	+A	+A
Adalimumab jämfört med placebo	+A	+A	+A	+A

a. Evidensgradering enligt följande:

- A. Stark evidens – överensstämmende fynd i flera randomiseraade studier av hög kvalitet.
- B. Måttlig evidens – överensstämmende fynd i en randomiseraad, kontrollerad studie av hög kvalitet och en eller flera randomiseraade, kontrollerade studier av låg kvalitet eller överensstämmende fynd i flera studier av låg kvalitet.
- C. Begränsad evidens – grundat på en randomiseraad, kontrollerad studie (hög eller låg kvalitet) eller motsägande fynd i flera studier.
- D. Ingen evidens – inga randomiseraade, kontrollerade studier eller andra typer av studier av tillfredsställande kvalitet.  
Bokstav utan prefix anger ingen effektskillnad. "A" anger således att det finns stark evidens för att preparatet inte har bättre effekt än det jämförda preparatet/placebo. +A betyder att preparatet är effektivare än det jämförda/placebo. -A betyder att det jämförda preparatet är bättre.

b. Gäller efter både medicinskt och kirurgiskt inducerad remission.

misk) och pancytopeni kan komma efter lång tid. Vid intolerans mot azatioprin kan 6-MP prövas. Innan man sätter in azatioprin/6-MP bör man om möjligt undersöka om patienten har en polymorfism i genen för tiopurinmetyltransferas (TPMT), medförande förhöjda nivåer av toxiska metaboliter. I vissa fall kan det också vara av intresse att direkt bestämma metabolitnivå-

erna (möjligt på vissa farmakologiska laboratorier i Sverige). Kliniskt kan man ha god nyta av erytrocyternas medelcellvolym (MCV) som surrogatmarkör för effektiv dosering. Ett värde på 95–100 är eftersträvansvärt, samtidigt som LPK inte får sjunka under nedre normalgränsen.

Metotrexat (25 mg/vecka) subkutant eller intramuskulärt är ett annat alternativ

för steroidberoende patienter, men har mindre dokumentation och begärsas av biverkningar (19).

Vid refraktära fall av Crohns sjukdom, vid mer extensiv utbredning (som talar emot kirurgi) och fistulerande sjukdom har goda resultat uppnåtts med monoklonala antikroppar riktade mot TNF-alfa. Man räknar med att två tredjedelar av behandlade patienter svarar på behandlingen varav hälften uppnår komplett symptomatisk remission. Det finns två preparat tillgängliga, infliximab (Remicade) som ges som intravenös infusion och adalimumab (Humira) som ges subkutant.

Vid användning av steroider, azatioprin/6-MP eller anti-TNF-preparat får man räkna med en ökad infektionsrisk. Vid kombination av två eller flera av dessa medel ökar infektionsrisken mycket påtagligt. Hög ålder är ytterligare en riskfaktor att ta hänsyn till. Det är viktigt inför start av anti-TNF-behandling att utesluta latent tuberkulos. Se även kapitlet Tuberkulos, avsnittet Klinik, s 758, respektive kapitlet Läkemedelsbiverkningar, avsnittet Typ A-biverkningar, s 1241.

Anti-TNF-alfa-behandling, om än kostsam, har fått stor betydelse, framför allt för patienter med extensiv svårbehandlad Crohn, med eller utan fistulerande sjukdom, där konventionell medicinsk eller kirurgisk terapi inte fungerar eller är möjlig. Immunmodulerande behandling för patienter med IBD bör skötas vid eller i samråd med enheter med särskilt intresse och erfarenhet av denna typ av terapi. Se Tabell 3, s 123, för evidensgradering av olika terapier.

### Övrig medicinsk

#### behandling och nutritionsaspekter

Diarré kan ses efter kirurgisk resektion av terminala ileum, detta till följd av att kolon exponeras för gallsyror. Gallsaltsbindande preparat som kolestyramin eller colestipol har god effekt. I andra hand kan man använda loperamid och i svårare fall kodein. En annan konsekvens av ileumresektion eller en inflammerad terminal ileum är att vitamin B<sub>12</sub>-upptaget kan vara nedsatt. För att säkerställa att patienten tillgodogör sig administrerat B<sub>12</sub> ges det företrädesvis parenteralt.

Anemi och järnbrist kan vara delvis inflammationsbetingat men blödning från

mag-tarmkanalen är också vanligt. Intolerans mot peroralt järn förekommer ofta och denna form bör i första hand reserveras för patienter som inte uppvisar tecken på inflammation (normalt CRP) och med endast lindrig anemi. Intravenöst järn är oftast att föredra och tolereras väl av patienten. Flera preparat finns tillgängliga för intravenös järntillsättning. Se kapitlet Anemier, avsnitten Parenteral järnbehandling, s 259 och Sekundär anemi och funktionell järnbrist (FID), s 260 samt Terapirekommendationer – Behandling av järnbristanemi, s 260.

Vid längre tunntarmsresektioner och vid ileostomi med stora vätskeflöster, kan mineraler som kalium och magnesium behöva tillföras. Patienter som genomgått omfattande ileumresektion bör också ordinarie fettreducerad kost (40 g/dag) med tillskott av fettlösiga vitaminer.

Malnutrition vid Crohns sjukdom är ofta multifaktoriell. Nedslatt födointag pga anorexi, buksmärtor till följd av stenosar, malabsorption pga inflammerat/resecerat tarmavsnitt och förluster via diarréer och blödningar utgör de viktigaste faktorerna. Ofta blir det för extra enteral näring- och vitamintillsättning ett nödvändigt komplement till den medicinska och kirurgiska behandlingen och ska planeras i samråd med dietist med särskild erfarenhet av IBD. En förteckning över livsmedel för särskilda näringssändamål finns tillgänglig via Internet ([www.apotekfarmaci.se](http://www.apotekfarmaci.se)).

Vid stenosproblem ska svårdigerade födoämnen (t ex svamp och sparris) och trådiga frukter (t ex apelsin, grapefrukt) undvikas.

Rökning är den enskilt viktigaste riskfaktorn för komplikationer vid Crohns sjukdom och det kan därför inte nog betonas hur viktigt det är att få en patient att sluta röka.

### Uppföljning, omprövning och avslutande av läkemedelsbehandling

Recidivbenägen sjukdom kan ibland kontrolleras genom långtidsterapi med konventionella steroider i låg dos (t ex prednisolon 5–10 mg/dag). Krävs en högre dos, måste en annan strategi tillämpas, oftast tillägg av azatioprin/6-MP i första hand. Budesonid har mer vetenskapligt stöd än prednisolon och är godkänt för långtidsbehandling vid

ileokolisk Crohn (6 mg/dag). Efter resektion för terminal ileit är recidivrisken inte lägre, men tiden i remission är längre och risken för steroidrelaterade, systemiska biverkningar som osteoporos är mindre än för prednisolon. 5-ASA-preparaten har endast ringa eller ingen säkerställd remissionsbevarande effekt. Däremot har azatioprin och 6-MP visat sig kunna bibehålla remission hos upp till två tredjedelar av behandlade Crohn-patienter även efter flera års uppföljning. Preparaten används för patienter med upprepade recidiv (särskilt de som redan genomgått en eller flera resektioner) och för patienter med kroniskt aktiv, extensiv sjukdom där kirurgisk intervention inte är aktuell. Behandlingen bör pågå i minst 5 år – troligen längre. Långtidsdata indikerar låg risk för allvarligare biverkningar. Regelmässig kontroll av bl a blodstatus är nödvändig.

Anti-TNF-behandling i syfte att förebygga recidiv bör övervägas hos svårbehandlade patienter där inte annan immunsuppression varit tillräcklig, eller vid intolerans för sådan, samt vid fistelsjukdom där antibiotika och kirurgiska dränageåtgärder varit otillräckliga.

### Mikroskopiska koliter

Mikroskopiska koliter är ett samlingsbegrepp för kollagen och lymfocytär kolit. Från att ha varit en exklusiv diagnos är nu mikroskopisk kolit i de senaste prevalensundersökningarna väl så vanlig som Crohns sjukdom. Etiologin är okänd men ett liknande men betydligt ovanligare tillstånd kan utlösas av läkemedel. Denna iatrogena mikroskopiska kolit har beskrivits för preparat mot depression (sertralín, duloxetín) och NSAID-preparat men även för lansoprazol (ej klasseffekt för protonpumpshämmare), ranitidin, simvastatin, tiklopidin och karbamazepin. Sjukdomarna drabbar företrädesvis medelålders kvinnor.

Symtomen är vattentunna diarréer utan buksmärter. Andra autoimmuna fenomen såsom tyreoidit och ledbesvär av artralgityp förekommer. Diagnosen har inte varit allmänt känd och därför har många fall gått odiagnostiserade i åratäl (ofta med normal kolonröntgen!). Vid koloskopi, som är en

förstahandsundersökning vid diarré, ses ofta inget avvikande. Multipla biopsier, särskilt från högerkolon, ger diagnosen. Observera att biopsier från rektum ofta är normala. Vid kollagen kolit föreligger en förtjockning av kollagenskiktet under ytepiteliet kombinerat med en kronisk inflammation. Vid lymfocytär kolit är andelen intraepiteliala lymfocyter förhöjd, men kollagenskiktet är normalt.

Budesonid (Budenofalk, Entocort kapslar), 6–9 mg/dag, är den substans som visat sig mest effektiv. Endast Budenofalk har indikationen kollagen kolit. Långtidsbehandling med successivt minskad dos tycks vara effektiv för att bibehålla klinisk remission. Kolestyramin och loperamid kan användas för symptomatisk behandling.

### Inflammatoriska tarmsjukdomar hos barn och ungdomar

Förekomsten av IBD hos barn före skolåldern är låg. Däremot är insjuknande under tonåren inte ovanligt. Sjukdomsbilden hos barn och ungdomar liknar den hos vuxna men komplickeras ofta av tillväxtrubbnings- och/eller försenad pubertet. Förutom detta innebär det ofta ett stort psykosocialt trauma, att som tonåring insjukna i en kronisk tarmsjukdom, vilket särskilt kan behöva beaktas. I utredningen av misstänkt IBD hos barn ingår kalprotektin i feces, som är ett enkelt och noninvasivt test. Under pågående besvär utesluter ett normalt kalprotektinvärde med hög sannolikhet IBD. Vid misstanke om IBD ska endoskopiska undersökningar (gastro- och koloskopi) göras i narkos (23). Även tunntarmen bör utredas. Glukokortikoider, som i sig kan påverka tillväxten, används men med försiktighet för att inducera remission – trappas snabbt ut. Immunmodulerande och biologisk behandling används som hos vuxna. Tidigt insatt i sjukdomens förlopp har effekten visat sig vara särskilt påtaglig.

En viktig skillnad i behandlingen mellan barn och vuxna är att s k exklusiv enteral nutrition är förstahandsvalet vid behandling av Crohns sjukdom. Under en period om 2 månader äter barnet ingen annan mat än sondnäring vilket effektivt inducerar remission och behandlingen har många fördelar jämfört med glukokortikoider (24). Även

om man väljer att behandla på annat sätt än med exklusiv enteral nutrition är det viktigt att nutritionen optimeras för att värna om tillväxten, helst genom ett nära samarbete med dietist. Vid tendens till steroidberoende, återkommande skov eller sjukdom som på annat sätt är komplicerad används både immunmodulerande läkemedel som 6-MP/azatioprin och biologisk behandling med infliximab.

Barn med inflammatorisk tarmsjukdom ska skötas av barngastroenterolog eller specialintresserad barnläkare. Se även Barnläkarföreningens vårdprogram för inflammatorisk tarmsjukdom för barn och ungdomar, [www.blf.net](http://www.blf.net).

### Graviditet/amning och IBD

Sjukdomsaktivitet vid såväl ulcerös kolit som Crohns sjukdom under graviditeten kan innebära risker för både mamman och fostret. Detta måste vägas mot de risker för fostret som läkemedelsbehandling kan medföra. Som generell regel bör redan insatt underhållsbehandling bibehållas för att undvika nya skov. Sulfasalazin betraktas som ett helt säkert preparat. Reversibel oligospermi kan förekomma. Folsyra är viktigt för neuralrörets utveckling varför substitution med ätminstone 2 mg/dag rekommenderas vid sulfasalazinterapi. Se även kapitlet Sjukdomar och läkemedel under graviditet och amning, avsnittet Riskbedödning för fostret, s 496. Även om erfarenheterna av andra 5-ASA-preparat än sulfasalazin är begränsade, bör grundregeln vara att behålla respektive 5-ASA-preparat. Doser upp till 3 g/dag har visat sig helt säkra. Konventionella doser av glukokortikoider vid fall av akuta skov betraktas också som säkra. Behandling med metronidazol samt azatioprin och 6-MP bör fortsätta under graviditet om indikationen är stark. Tillgängliga data om anti-TNF-terapi indikerar inte någon ökad risk under graviditet. Studier på senare immunmognad eller malignitet hos barn saknas dock. Transporten av anti-TNF över placenta ökar markant efter vecka 26 varför man om möjligt bör undvika behandling efter denna vecka. Detta måste dock vägas mot risken för skov.

Begränsade data finns om amning men dessa talar för att 5-ASA, azatioprin/6-MP och anti-TNF går att använda. Metotrexat är teratogen och kontraindicerat vid gravitet och amning (1).

### Kirurgiska synpunkter vid IBD

Akut kolektomi vid ulcerös kolit är påkallad vid akut svår kolit som inte svarar på medicinskt behandling. Kolektomi är också ett alternativ vid mer kroniskt långdragen kolit som inte svarar på behandling med immunmodulerande och/eller anti-TNF-terapi. Patienter med extensiv/total ulcerös kolit har efter 8–10 års sjukdomsduration en signifikant ökad risk för att utveckla kolorektal cancer och övervakas därfor vanligen med hjälp av regelbundna koloskopundersökningar med multipel biopsitagnings. Vid fynd av dysplasi ska cancerprofylaktisk kolektomi övervägas. Efter kolektomi kan man i många fall göra restorativ kirurgi med en reservoar av tunntarm i lilla bäcken alternativt en ileorektal anastomos.

Vid Crohns sjukdom riktas kirurgiska åtgärder framför allt mot komplikationer till sjukdomen (perforation, fibrotiska stenosar, abscesser, fistlar m m) och numera tillämpas en relativt konservativ kirurgisk strategi pga hög recidivbenägenhet efter resektion. Vid stenoserande Crohn-förändringar görs korta resektioner av drabbade tarmavsnitt eller, i utvalda fall, strikturplastik. Risken att utveckla ”kort-tarmsyndrom” är idag mycket liten. En begränsad ileal eller ileokolisk resektion är ett gott behandlingsalternativ vid begränsad sjukdomslokalisering. Recidivrisken är ca 70% redan efter 10 år.

### Ileostomi och kolostomi

Kolostomi eller ileostomi kan bli följdten efter kirurgi för IBD. Vid båda stomityperna saknas möjlighet att kontrollera avföring och gasavgång. Vid ileostomi är avföringens konsistens halvfast till tunn och tarmen tömmer sig okontrollerat under hela dygnet. En ileostomi kan också anläggas temporärt (s k loop-ileostomi). Temporär ileostomi anläggs t ex för att skydda en nykonstruerad bäckenreservoar.

Komplikationer kan förekomma vid tarmstomier. Vid uttalade problem bör patienten remitteras till stomiterapeut eller kirurg. De vanligaste komplikationerna utgörs av hudirritation eller sår (se hudvård nedan), förträngning eller prolaps av stomin, bråck vid sidan om stomin (parastomalt hernia) och fistlar invid stomin (Crohn bör övervägas om diagnosen inte tidigare ställts). Stomiflöde (stora tunnflytande tömningar) kan förekomma främst vid ileostomi, men kan även ses vid kolostomi.

Normalt dygnsflöde i en ileostomi är ca 500–1 000 ml. Onormalt stora tunnflytande tömningar kan ge allvarliga elektrolytrubbnings. Stoppande kost och eventuellt läkemedel (t ex loperamid) samt tillförsel av vätska, extra salt och kalium rekommenderas. Parenteral vätsketillförsel kan bli nödvändig vid uttalade former.

#### Hudförändringar och behandlingsråd

Lindrig erytematos/erosiv hudförändring, dvs enstaka röda prickar eller små sår, penslas med metylrosanilin lösning 0,1% (APL-produkt). Hudskyddsplatta bör övervägas om sådan inte redan används. Vid en uttalad erytematos/erosiv hudförändring, dvs särig och eventuellt vätskande hudskada, kan behandlingen kompletteras med hydrokortisonbutyrat lösning 0,1%, som stryks på den skadade huden.

Pseudoverrukosa/vårtliknande bildningar kan förekomma på huden närmast stomin eller på tarmen. Bildningarna är ofarliga men bör etsas bort med lapispenna, lämpligen 1 gång/vecka, samt penslas med metylrosanilin lösning 0,1%. Huden täcks med hudskyddsplatta. Vid uttalade hudförändringar bör hudläkare konsulteras.

För närmare information om stomihjälpmittel hänvisas till Produktfakta, förbrukningsartiklar vid stomi, utgiven av Apoteket Farmaci ([www.apoteketfarmaci.se](http://www.apoteketfarmaci.se)). För rådgivning till stomiopererade med speciella frågor eller problem kan hänvisning göras till stomiterapeut (finns vid de flesta stora sjukhus) eller särskilt utbildad distriktsköterska.

Ordinationen ska ske på särskild blankett, s k Hjälpmedelskort.

## Referenser

1. Läkemedelsbehandling vid inflammatorisk tarmsjukdom – ny rekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2012;(23)2. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
2. Nationella riktlinjer. Läkemedelsbehandling vid Crohns sjukdom. Svensk gastroenterologisk förening, 2012. [www.svenskgastroenterologi.se](http://www.svenskgastroenterologi.se)
3. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2): CD000543.
4. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2): CD000544.
5. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: A randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005;128:1805–11.
6. Marshall JK, Irvine EJ. Putting rectal 5-aminosalicylic acid in its place: the role in distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1628–36.
7. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1867–71.
8. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ*. 1992;305:20–2.
9. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462–76.
10. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011;60:780–7.
11. Kane S, Huo D, Aikens J, Hanauer S. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med*. 2003;114:39–43.
12. Once-daily dosing vs. conventional dosing schedule of mesalamine and relapse of quiescent ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:2070–7.

- 13.Velazquez FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: A systematic review and metaanalysis of observational studies.  
*Am J Gastroenterol.* 2005;100:1345–53.
- 14.Marteau P, Crand J, Foucault M, Rambaud JC. Use of mesalazine slow release suppositories 1 g three times per week to maintain remission of ulcerative proctitis: A randomised double blind placebo controlled multicentre study.  
*Gut.* 1998;42:195–9.
- 15.Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment.  
*Gastroenterology.* 1979;77:847–69.
- 16.Sutherland L, Singleton J, Sessions J, et al. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease.  
*Gut.* 1991;32:1071–5.
- 17.Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease.  
*N Engl J Med.* 1994;331:842–5.
- 18.Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease.  
*Cochrane Database Syst Rev* 2000(2): CD000067.
- 19.Alfadhlhi AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease.  
*Cochrane Database Syst Rev* 2005(1): CD003459.
- 20.Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management.  
*Journal of Crohn's and Colitis* 2010;4:28–62.
- 21.Travis SP. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management.  
*JCC* 2008; 2:24–62.
- 22.Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis.  
*Cochrane Database Syst Rev.* 2010(1): CD004115.
- 23.IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis-the Porto criteria.  
*J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41:1–7.
- 24.Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease.  
*Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:839–49.

### För vidare läsning

- 25.Halfvarson J. Ulcerös kolit. Medicinska mag- och tarmsjukdomar. I: Nyhlin H, red. Studentlitteratur; 2008. s 371–82. ISBN 9789144017112.
- 26.Lindgren S, Löfberg R. Inflammatorisk tarmsjukdom. I: Hultcrantz R, Bergquist A, Lindgren S, Simrén M, Stål P, Suhr OB, red. *Gastroenterologi och hepatologi.* 1:a uppl. Liber; 2011. s 261–314. ISBN 9789147093861.
- 27.Brinkberg Lapidus A. Crohns sjukdom. Medicinska mag- och tarmsjukdomar. I: Nyhlin H, red. Studentlitteratur; 2008. s 359–70. ISBN 9789144017112.
- 28.Tysk C. Mikroskopisk kolit. I: Hultcrantz R, Bergquist A, Lindgren S, Simrén M, Stål P, Suhr OB, red. *Gastroenterologi och hepatologi.* 1:a uppl. Liber; 2011. s 315–22. ISBN 9789147093861.
- 29.Bohr J. Mikroskopisk kolit. Medicinska mag- och tarmsjukdomar. I: Nyhlin H, red. Studentlitteratur; 2008. s 351–8. ISBN 9789144017112.
- 30.Lasson A. Kalprotektin i feces bra markör för gastrointestinal inflammation. Visar på sjukdomsintensitet – normaliserade värden talar för slemhinneläckning.  
*Läkartidningen.* 2010;43:2645–9.

# Tarmkanalens funktionsrubbningar

Bodil Ohlsson, Gastrokliniken,  
Skånes universitetssjukhus, Malmö

## Inledning

Det finns olika slag av funktionella tarmrubbningar (Faktaruta 1), men Irritable Bowel Syndrome (IBS) är den vanligaste med en prevalens runt 10–15% i befolkningen (1). En internationell arbetsgrupp har utarbetat kriterier för klassifikation av de olika rubbningarna. Dessa är baserade på patientens symptom, de s k Rom III-kriterierna (Faktaruta 2) (2).

Irritable Bowel Syndrome är vanligast bland kvinnor, och mäniskor i alla åldrar drabbas. Orsaken till symptomen vid IBS är okänd, men flera olika mekanismer har sannolikt betydelse inom såväl arv som miljö, exempelvis kost, genomgången gastroenterit, visceral sensibilitet, motorikstörningar och psykologiska trauman.

## Patogenes

### Motorikstörningar

En störd motorik i mag-tarmkanalen är väl dokumenterad vid IBS. Man har beskrivit en ökad gastrokolisk reflex hos dessa patienter. Studier har visat en ökad motorik i sigmoideum efter födointag (3).

### Visceral sensibilitet

Upplevelse av smärta har en komplicerad bakgrund och modifieras av inlärning, emotionella upplevelser, kulturella och psykosociala faktorer. Vid IBS har en ökad känslighet för distension av kolon och rektum påvisats (4). Visceral hyperalgesi kan även

### Indelning av funktionella tarmrubbningar

- Irritable Bowel Syndrome
- Funktionell uppspändhet
- Funktionell förstopning
- Funktionell diarré
- Ospecifierad funktionell tarmsjukdom

### Rom III-kriterierna avseende funktionella tarmrubbningar

Återkommande buksmärta eller obehag under minst 3 dagar/månad de 3 senaste månaderna. Symtomdebut för minst 6 månader sedan och med minst 2 av 3 kännetecken:

1. Smärtan lättar vid tarmtömning.
2. Smärtan är associerad med ändrad avföringsfrekvens.
3. Smärtan är associerad med ändrad avföringskonsistens.

### Kriterier som stödjer IBS-diagnosen

1. Färre än 3 tarmtömningar/vecka eller fler än 3 tarmtömningar/dag
2. Hård avföring ("harlortar")
3. Lös eller vattnig avföring
4. Krystning vid tarmtömning
5. "Urgency" (bråttom till toaletten)
6. Känsla av ofullständig tarmtömning
7. Slem i avföringen
8. Buksvullnad, känsla av uppblåsthet i buken

utlösas av andra stimuli såsom inflammation, infektion och föda. Denna viscerala hyperalgesi har man sett är korrelerad till

## Innehåll

kognitiva och psykosociala faktorer (5). Den rapporterade smärtan är således inte bara ett uttryck för patofisiologiska förändringar i smärtregistreringen från tarmen och upp till centrala nervsystemet, utan även ett uttryck för individens förmåga eller oförstånd att handskas med kroppens signaler. Den samtidiga förekomsten av en ökad gastrokolisk reflex och visceral hyperalgesi gör att normala fysiologiska fenomen som födointag ger upphov till smärta.

### Infektioner

Det är välkänt att tarminfektioner kan utlösa IBS. Prospektiva studier har visat att 3–30% av patienter med genomgången bakteriell enterit utvecklar IBS-symtom. Även virala enteriter kan ge upphov till IBS. På samma sätt kan man se att 6–17% av de som lider av IBS har fått detta efter en enterit. Denna s k postinfektiösa IBS tilldrar sig ett stort forskningsintresse, men man vet inte mekanismen bakom (6). Möjligen kan problemen bero på förändrad bakterieflora. Denna form av IBS har bäst prognos.

### Kostfaktorer

Kosten har sannolikt ingen primär etiologisk betydelse för uppkomsten av IBS, men kan bidra till patienternas symptom. Fibrer påskyndar passagetiden genom kolon och leder till en ökad fecesvolym. En fiberfattig kost kan bidra till förstopning och man anser att IBS-patienter ska ha fibertillskott som förstahandsmedel. Dock kan fibrer förvärra magbesvären. Genom att magen får mer att arbeta med, kan både smärtan och gasbildningen öka.

Födoämnesintolerans diskuteras ibland som orsak till mag-tarmbesvär. Intolerans är dock väldigt sällsynt och förklrar sällan besvären. Det finns en fysiologisk gräns för hur mycket kolhydrater tarmen kan absorbera. Om man överskrider denna gräns ger detta gasbesvär och diarré, utan att man för den skull kan tala om en sjukdom. Många patienter med IBS har svårt för att tåla gasbildande födoämnen, såsom lök, kål, bönor och andra baljväxter. Problemet brukar vara att försöka få patienterna att äta. Många utesluter det ena födoämnet efter det andra tills de till slut har en under-

målig kost. Troligtvis är det den ökade gastrokoliska reflexen samtidigt med visceral hyperalgesi som ger smärtan, och inget specifikt födoämne.

### Psykologiska mekanismer

Sambandet mellan psykologiska faktorer och IBS har varit föremål för många studier. Bland IBS-patienter finns en överrepresentation av olika psykiatriska diagnoser såsom depression, hypokondri och ångest (7). Psykologiska faktorer orsakar sannolikt inte IBS, men har dock betydelse för hur individen upplever sina symptom, deras svårighetsgrad och förmågan att hantera dem. Man har i studier sett att IBS-patienter har sämre coping-förmåga än normalpopulationen (8). Vid undersökning med magnetkamera har man sett att patienter med IBS har en annan aktivitet cerebralt vid smärtstimulering jämfört med friska kontroller, vilket ytterligare understödjer att en annorlunda smärtmodulering centralt är av stor betydelse vid smärtupplevelsen hos IBS-patienter (9).

### Övrigt

Om man jämför friska kontroller och IBS-patienter har patienterna högre bakteriehalt i tunntarmen än kontrollerna (10). Vilken betydelse detta har är osäkert. Patienter med ätstörningar har hög frekvens av mag-tarmbesvär som kan kvarstå resten av livet. Om mag-tarmproblem är den primära orsaken till anorexi, eller sekundär till sjukdomen, vet man inte.

### Evidensgradering

Såväl utredning som behandling av IBS har evidensgraderats i ett vårdprogram utarbetat på uppdrag av Svensk Gastroenterologisk Förening (11). Evidensgradering anges enligt följande:

- Evidensstyrka 1: Starkt vetenskapligt underlag. Minst två oberoende studier med högt bevisvärde eller god systematisk översikt.
- Evidensstyrka 2: Måttligt starkt vetenskapligt underlag. En studie med högt bevisvärde plus minst två studier med medelhögt bevisvärde.

### Sökord

### Innehåll

**Tabell 1.** Symtom och utredning av de vanligaste sjukdomarna i mag-tarmkanalen

Symtom	Utredning	Tänkbar diagnos
Obehag i övre delen av magen	Gastroskopi	Dyspepsi, ulcer
Kraftiga smärter i övre delen av buken	Ultraljud, (CT-buk)	Gallsten, pankreatit
Besvär av mjölk eller gasbesvär	Testa laktosfritt en månad – utvärdera eller laktosogenotypning alternativt laktosbelastning.	Laktosintolerans
Malabsorption i kombination med diarré eller förstoppling	Gastroskopi med tunntarmsbiopsi, endomysie- eller transglutaminasantikroppar	Celiaki
Akut insjuknande i diarré	Fecesodling	Infektiös enterit
Vattnig diarré	Koloskopi med biopsi	Mikroskopisk kolit
Blodig diarré, höga inflammationsparametrar	Koloskopi, kapselendoskopi	Inflammatorisk tarmsjukdom
Steatorré	Amylas, trioleintest	Pankreasinsufficiens, ileumsjukdom (Mb Crohn)
Kronisk diarré efter gallooperation eller ileumsjukdom	<sup>75</sup> Se-HCAT-skintigrafi, test med gallsaltsbindare	Gallsaltsmalabsorption
Diarré och illaluktande gaser vid dysmotilitet och tunntarmsdivertiklar	Tunntarmsröntgen, B-folat, Hoffmans test (gallysradekonjugeringstest)	Bakteriell överväxt
Blödning, viktnedgång, hög ålder	Koloskopi	Malignitet

**Enkel diagnostik**

- Anamnes (evidensstyrka 4)
- Somatiskt status inklusive rektoskopi
- Hb, vita, CRP, kalcium/albumin (evidensstyrka 4)
- Transglutaminas (evidensstyrka 1)
- Kalprotektin (evidensstyrka 2). Vid misstanke om inflammatorisk tarmsjukdom, särskilt hos yngre patienter < 50 år.

- Evidensstyrka 3: Begränsat vetenskapligt underlag. Minst två studier med medelhögt bevisvärde.
  - Evidensstyrka 4: O tillräckligt vetenskapligt underlag.
- Evidensgradering, när sådan finns, anges inom parenteser.

**Diagnostik**

För diagnosen IBS krävs kroniska eller återkommande symtom som inte kan förklaras av organiska avvikelse i mag-tarmkanalen, samt att patienten uppfyller de s.k Rom III-kriterierna (Faktaruta 2, s 129)

**Larmsymtom eller tecken som inte i första hand leder misstanke till IBS**

- Sådana fall utreds enligt Tabell 1.
- Kort symtomduration med ett progressivt kliniskt förflopp
  - Debut efter 40-årsåldern
  - Avvikande laboratorieprover såsom hög CRP eller anemi
  - Blödning
  - Feber
  - Nattlig eller ständig diarré
  - Viktnedgång

(2). Utredningen av en patient med misstänkt funktionell tarmrubbning bör i första hand ske i primärvården. Endast vid svårare fall av IBS, eller när patienten kräver en "second opinion" remitteras patienten till sjukhus för bedömning. Patientens symtom, symtomduration och ålder avgör utredningens omfattning. En ung patient med fleråriga, klassiska IBS-symtom bör endast genomgå en mindre utredning (Faktaruta 3). Däremot bör en patient med ny tillkomna symtom, förändrad karaktär på symtomen

eller debut i högre ålder (> ca 40 år) utredas mera, Faktaruta 4, s 131, och förslag i Tabell 1, s 131.

I anamnesen bör man vara observant på lärmsymtom (Faktaruta 4, s 131). Kort anamnes (< 4 veckor) på ändrade avföringsvanor hos en patient > 40 år bör föranleda utredning med koloskopi, speciellt om det finns en förstagradssläkting med koloncancer. Det är viktigt att man tar upp en ordentlig anamnes och gör en basal utredning, då anarnas behandlingsbara, organiska sjukdomar kan dölljas i denna grupp.

Om patienten har diarré som enda symptom, kan det vara tecken på inflammatorisk tarmsjukdom, gallsaltsmalabsorption eller celiaki (Tabell 1, s 131). Om inflammatorisk tarmsjukdom misstänks vid diarrédominerad IBS kan kalprotektin i feces (kostar för närvärande (2012) ca 300 kr) tas som ett komplement. Kalprotektin, som är ett protein med antibakteriella egenskaper, frisättas från vita blodkroppar i tarmen och kan påvisas i feces. Lätt förhöjda värden förekommer vid IBS, medan kraftigt förhöjda värden talar för inflammatorisk tarmsjukdom. Diarré i kombination med feber bör föra tanken till infektion. Vid IBS måste man frikostigt screena för celiaki, då det är en hög prevalens av celiaki hos patienter med IBS-liktande symptom (12).

Mjölk-/laktosintolerans bedöms lämpligen anamnestiskt utan att objektiva diagnosstrategier som laktosbelastning/laktasgenotypering i regel behöver tas i anspråk (9). Karakteristiska symptom är riklig gasbildning, uppkördhet och illaluktande diarré efter intag av mjölkprodukter. Patienter med anamnes och status som uppfyller IBS-kriterierna och som har normala laboratorieanalyser ska inte undersökas med ytterligare röntgen- eller skopiundersökningar inklusive kapselendoskopi (13).

När det gäller barn med mag-tarmbesvär hänvisas till kapitlet Vanliga problem under småbarnsåren, avsnittet Kräkningar, s 173, och framåt.

## Behandling

### Allmänt omhändertagande

Redan vid den första konsultationen kan man genom anamnesen misstänka att pa-

tienten har funktionell tarmsjukdom. Det är viktigt att man tidigt berättar för patienten vad man misstänker. Samtidigt bör man tala om att en viss utredning kommer att göras för att utesluta organisk sjukdom och bekräfta diagnosen. Man måste från början göra upp ett kontrakt på hur stor utredning som ska göras. Många gånger finns det en stark oro hos patienten att det ska röra sig om allvarlig sjukdom, t ex malignitet. Extensiv utredning bör undvikas då det kan leda till ökad fixering vid sjukdomen.

Diagnos är första steget i en bekräftelse för patienten att denne får acceptera och lära sig att leva med sina besvär. Läkaren måste förklara sjukdomens natur och förmedla till patienten att diagnosen är säker. Detta kan vara den viktigaste terapeutiska åtgärden. Läkaren bör berätta att tillståndet ofta är långvarigt, recidiverande och ibland livslångt, att det inte finns någon varaktig bot, men att tillståndet inte leder till några komplikationer.

Målsättningen är att hjälpa patienten att hantera och lindra symptomen. Man måste gå igenom livsstilsfaktorer, aktuella livshändelser och värdera patientens personlighet och eventuell oro och ångest. Det är viktigt med kontinuitet och långsiktighet i sjukvårdskontakten.

### Kostförändringar

Många patienter med IBS kan få symptomlindring genom kostförändring. Många tål inte gasbildande livsmedel som lök, vitlök, purjolök, kål, bönor, linser, ärtor, paprika, rädisor, äpplen, bananer, selleri och livsmedel som innehåller sorbitol och xylitol. Fiberrik mat kan ge ökade buksmärter och gasbesvär. Dietistkonsultation kan vara värdefull för att göra en kostregistrering och för rådgivning. Många gånger framkommer det att patienten har en undermålig kost ur nutritionssynpunkt. Det förekommer att dessa patienter har ett för stort intag av sötsaker och frukt, vilket kan leda till diarré och gasbesvär om gränsen för vad som kan absorberas överskrids. En del behöver minska sitt fiberintag medan andra behöver öka det. Om man tillför en fiberrik kost och inte är van vid det kan man initialt få ökade mag-tarmbesvär som kan gå över när tarmen vant sig. Patienten måste alltid

prova en kost i minst 3–4 veckor innan man kan uttala sig om effekten.

Det finns inga vetenskapligt baserade kostrekommendationer för IBS-patienter, men man har indicier på att s k FODMAP, kost med låg halt av kolhydrater, kan vara effektivt vid IBS (14). Man rekommenderar samma kost som gäller generellt för befolkningen och som ges ut av Livsmedelsverket (Svenska Näringsrekommendationer (SNR 2005)). En viktig och grundläggande princip är också att patienterna äter regelbundet. Åtstörningar måste uteslutas. Buksmärtorna kan ge upphov till ett anorektiskt beteende med för litet eller felaktigt näringstag. Ofta får man uppmuntra och stötta patienterna till att äta trots att de får ont. Många gånger är det inte ett specifikt födoämne som ger besvär, utan orsaken till smärtorna är aktivering av den gastrokloriska reflexen vid födointag. Fetrik mat kan ge mer magbesvär på grund av accentuering av den viscerala hypersensitiviteten (4). Om patienten lider av mycket gaser och uppspändhet kan man prova med minskat fiberintag och kolhydratrestriktioner (evidensstyrka 2/3).

### Motion

Det finns studier som tyder på att fysisk aktivitet kan minska buksmärtorna. Mer forskning behövs emellertid inom detta område (15).

### Psykologiska behandlingsmetoder

Patienter med svåra symtom, som är behandlingsrefraktära med konventionell terapi, utgör ett stort kliniskt problem. Psykologiska behandlingsmetoder kan vara ett värdefullt komplement till annan medicinsk behandling. Dynamisk psykoterapi, kognitiv beteendeterapi, avslappning, hypnos och patientskolor har i vissa studier förbättrat tarmsymtom och buksmärtor vid IBS (evidensstyrka 1/2) (16,17).

### Probiotika

Det finns data som stödjer att probiotika kan ha effekt vid IBS, och då framför allt vid smärta och uppspändhet (evidensstyrka 2). Hur stor nytta är, vilka stammar som bör användas och behandlingstidens längd är inte ännu klarlagt (18).

## Övriga behandlingar

Akupunktur har ingen effekt vid IBS. Strukturerad patientutbildning och självhjälpsprogram har visat positiva resultat vid IBS (evidensstyrka 3) (19).

### Läkemedelsbehandling

Få läkemedel har övertygande visats ha bättre effekt än placebo vid behandling av IBS. Placeboeffekten är betydande och i olika studier har 30–60% av patienterna svarat gynnsamt på placebo. Inget läkemedel kan förväntas ha effekt på alla symtom vid IBS, men vissa enskilda symtom kan minskas (se Figur 1, s 134). Det är därför viktigt att patienten informeras om vilka behandlingseffekter man kan förvänta sig, så att förväntningarna på läkemedelsbehandlingen är rimliga.

### Smärtbehandling

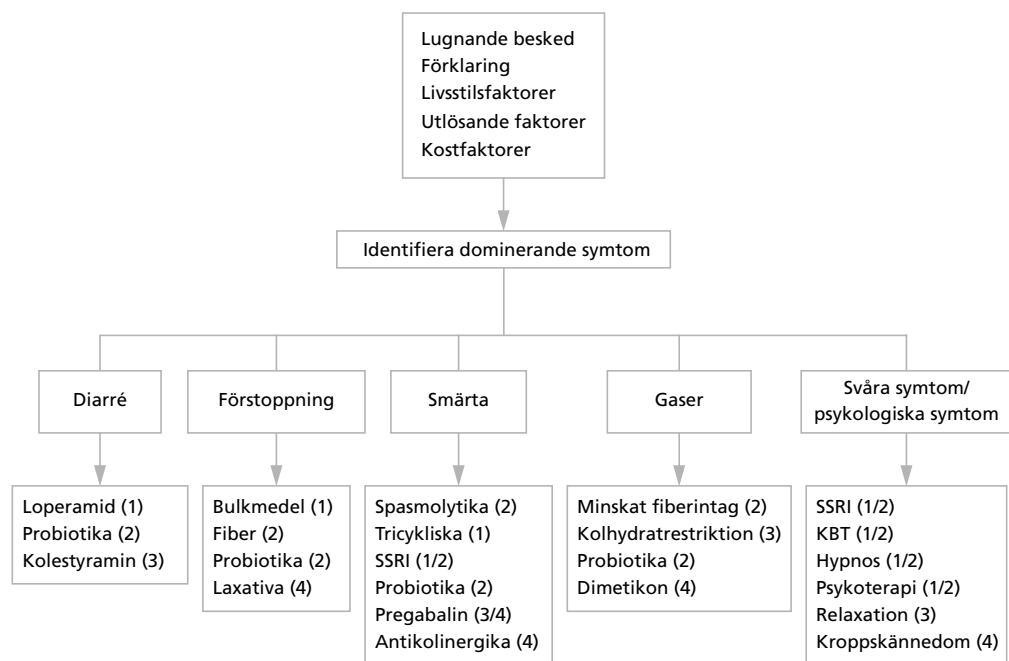
#### Spasmolytika

Spasmolytika som grupp har en positiv effekt på symtom vid IBS (evidensstyrka 1) (20), men det finns ingen dokumentation på de i Sverige förekommande preparaten. Papaverin används då man kliniskt sett en god effekt, men det saknas välgjorda studier.

Biverkningarna är få och det föreligger ingen risk för vanebildning. Man kan ta medlet vid behov eller som kontinuerlig medicinering.

#### Antidepressiva läkemedel

Två nyligen genomförda metaanalyser visar en positiv effekt av antidepressiva läkemedel på IBS-symtom vad gäller buksmärtor, global skattning av symtom och symtomscore (evidensstyrka 1) (20,21). Subgruppsanalyser visar att selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och tricykliska antidepressiva (TCA) har likvärdig effekt, och vilken grupp av läkemedel som väljs bestäms av den enskilda patientens symtom och önskemål. IBS med förstopning som dominerande symtom behandlas med fördel med SSRI, medan IBS där patienten främst har problem med diarré behandlas med fördel med TCA. Patienter med förstopning kan försämrmas vid behandling med TCA pga medlens antikolinerga effekter. Såväl TCA som SSRI är andrahandspreparat efter spasmolytika.



Siffrorna inom parentes anger evidensstyrkan.

Evidensstyrka 1: Starkt vetenskapligt underlag. Minst 2 oberoende studier med högt bevisvärde eller god systematisk översikt.  
 Evidensstyrka 2: Måttligt starkt vetenskapligt underlag. En studie med högt bevisvärde + minst 2 studier med medelhögt bevisvärde.  
 Evidensstyrka 3: Begränsat vetenskapligt underlag. Minst 2 studier med medelhögt bevisvärde.  
 Evidensstyrka 4: O tillräckligt vetenskapligt underlag.

**Figur 1.** Behandling av funktionella tarmrubbningar. Modifierat efter Svensk Gastroenterologisk Förenings riktlinjer för IBS – sammanfattningsdokument 2009 (11).

Amitriptylin, klomipramin och mianserin (tetracyklist) används och ges vanligtvis i lägre doser än vid behandling av depressioner. Effekten av dessa medel beror på en direkteffekt på det enteriska nervsystemet och är inte en effekt av att man behandlar patienten för psykiska besvärs. Man kan börja med 10–20 mg/dag av något av dessa läkemedel och successivt öka dosen.

#### Antikolinergika

Antikolinergika har relaxerande effekt på glatt muskulatur och har därför företrädesvis använts då buksmärta varit ett dominerande symptom. Något vetenskapligt stöd för effekt vid IBS finns inte. Antikolinerga biverkningar är vanliga, vilket gör långtidsbehandling tveksam.

#### Analgetika

Morfín och morfinliknande preparat som kodein och tramadol har en positiv effekt på buksmärter, men kan samtidigt försämra motoriken och på sikt ge upphov till förlängsammande magsäckstötning och obstipation och därmed ökade smärter. Dessutom är dessa läkemedel starkt vanebildande och bör användas med stor försiktighet vid dessa tillstånd med tanke på att IBS är en kronisk sjukdom som kräver mångårig medicinering.

Paracetamol och NSAID (evidensstyrka 3/4) har dålig effekt mot visceral smärta och ska därför inte användas vid IBS.

#### Medel mot förstoppning *Bulkmedel*

Alla medel i denna grupp, förutom bulkmedel, har undersökts på indikationen kro-

nisk förstopning och inte IBS, varför de har evidensstyrka 4.

Bulkmedel (ispaghula och sterkuliagummi) är förstahandsval vid förstopning (evidensstyrka 1). Vad gäller andra IBS-symtom har bulkmedel ingen effekt på dessa (evidensstyrka 1), utan de är enbart effektiva mot förstopning (20). En del patienter har dock ingen effekt av bulkmedel mot förstopning heller. En del får mer buksmärter och gasbesvär av bulkmedel. Om inte bulkmedel fungerar är i första hand osmotiskt verkande medel aktuella.

#### *Osmotiskt verkande medel*

Laktulos och laktitol bryts ned av tjocktarmens bakterieflora varvid organiska syror, främst mjölksyra, bildas. Dessa ger en bulk-effekt genom att osmotiskt binda vatten. Osmotiskt verkande medel är förstahandsvalet vid behandling av förstopning hos barn när råd om kost, livsföring och toalettrutiner haft tillräcklig effekt. Ökad gasbildning kan vara en besvärande biverkning.

Makrogol respektive polyetylenglykol verkar också via en osmotisk effekt. De utgör värdefulla och väl tolererade alternativ vid behandling av kronisk förstopning. Medlen kan även användas för peroral behandling av fekalom och ges då i högre dos (8 dos-påsar/dag) under 2–3 dagar.

#### *Tarmirriterande laxermedel*

Till gruppen tarmirriterande medel hör bisakodyl, natriumpikosulfat och sennaglykosider. De stimulerar tarmperistaltiken genom en direkt verkan på tarmväggens nervplexa. Senna kan även ingå i en del örteer.

Man har tidigare sagt att dessa medel kan användas vid tillfällig, kortvarig förstopning, men bör undvikas som långtidsbehandling annat än i speciella fall. Man har antagit att de har en vanebildande effekt. Det finns dock ingen forskning som stöder att så skulle vara fallet. Denna risk är starkt överdriven (22). Man har sett att patienter som använt dessa medel i upp till 20 år inte har utvecklat tolerans med dosökning som följd. Man ska dock vara observant på missbruk hos en del patienter med psykiska besvär och ätstörningar. Överkonsumtion av dessa medel kan leda till hypokalemia och dehydrering.

#### *Prokinetiska läkemedel*

Metoklopramid<sup>1</sup> tillhör gruppen prokinetiska läkemedel. Långtidsbehandling med metoklopramid bör undvikas pga risk för neurologiska biverkningar. Det finns dessutom ingen vetenskaplig dokumentation som stöder att metoklopramid har någon effekt mot förstopning.

Nyligen har en 5-HT<sub>4</sub>-serotoninreceptoragonist, prukaloprid, registrerats på indikationen förstopning hos kvinnor då sedvanliga laxantia inte har någon effekt. Dokumentation för män saknas (23). Även linaklotid har nyligen registrerats, på indikationen IBS med förstopning, och verkar via guanylatcyklas-C för att reglera det intestinala flödet och reducera smärta (24).

#### *Klysma*

Klysma (t ex Microlax, Resulax) och andra rektalt verkande medel (Relaxit) har sin plats vid behandling av rektumobstipation eller när tömningssvårigheter är dominerande problem. Dessa läkemedel kan med fördel användas till barn med förstopningsbesvär.

#### *Medel mot diarré*

Loperamid/loperamidoxid kan prövas vid diarrébesvär som man inte kan hitta någon annan förklaring till (evidensstyrka 1). Problemet är att en del patienter får buksmärter av preparaten. Man kan pröva bulkmedel även vid diarré eftersom dessa binder vätska och därmed minskar besvären. Om inte detta har tillräcklig effekt kan man pröva gallsaltsbindare (colestipol eller colestyramin) (evidensstyrka 3), ensamt eller i kombination med loperamid/loperamidoxid. Colestipol är dock inte registrerat på denna indikation. Man börjar med 1–2 doser/dag av gallsaltsbindare och ökar dosen tills effekt erhålls, eller till den angivna maximala dosen enligt produktresumé/Fass.

1. Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA rekommenderade nyligen ändringar i användningen av metoklopramid. För att minimera risken för neurologiska och andra biverkningar ska metoklopramid bara förskrivas för korttidsanvändning (upp till 5 dagar). Dessutom rekommenderas lägre normaldos än tidigare samt vissa inskränkningar vad gäller indikationerna, se [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

### Medel vid meteorism

Gasbesvär är ett stort problem för många patienter. Detta är ett symptom som är svårt att behandla. Dimetikon kan prövas vid gasbesvär när kostomläggning inte haft tillräcklig effekt. Effekten är dock måttlig.

### Uppföljning, omprövning och avslutande av läkemedelsbehandling

Vid all form av läkemedelsbehandling är det viktigt att utvärdera effekten. Många gånger uppger patienterna en måttlig effekt av preparaten. Ibland är det svårt att avgöra om de har haft någon effekt eller inte. Det är då viktigt att ompröva behandlingen och att sätta ut läkemedlen om de inte gjort någon nytta. För att objektivt testa symptomgrad och förändring av densamma kan man använda sig av enkla formulär såsom VAS-IBS-skalan (25). Sådana formulär kan användas i den kliniska vardagen – enkelt och går snabbt att genomföra.

### Kolondivertiklar/divertikulit

Divertikelsjukdom är vanligt i västvärlden. Mellan 50 och 70% av befolkningen > 80 år har divertiklar (26). Vanligen uppstår divertiklar i colon descendens och sigmoideum (90%). Patogenesen till divertikelbildning i kolon anses vara lågt fiberinnehåll i kosten och förstoppling, vilket leder till ökat tryck i tarmen varvid tarmväggen ger efter. Av patienter med divertikulos drabbas 5% av divertikulit. Inflammationen uppstår när tarminnehåll stagnar i divertiklarna.

För en mer utförlig beskrivning av kolondivertiklar/divertikulit inkluderande kirurgisk behandling se kapitlet Kolorektala sjukdomar, avsnittet Kolondivertiklar/divertikulit, s 159.

### Klinik

De vanligaste symptomen vid divertikulit är lågt sittande, ofta vänstersidiga, buksmärtor, feber, allmän sjukdomskänsla och ibland blodig avföring. Vid undersökning finner man en febril patient med ömhet i vänstra, nedre kvadranten. Vid rektalpalpation kan man finna blodtillblandad avföring. En sigmoideumdivertikulit kan likna en akut appendicit nära colon sigmoideum är lång och slingrig och når över till högra

nedre kvadranten av buken. Ibland kan patienten få urinvägsbesvär när den inflammerade tarmen retrar urinblåsan.

Vid tarmperforation har patienten påverkat allmäntillstånd och tecken till lokal eller generell peritonit.

### Diagnos

Divertikulit är i första hand en klinisk diagnos. Förutom anamnes och undersökningsfynd bör Hb, CRP, LPK och urinsticka inkluderas i utredningen på vårdcentralen. CT-undersökning rekommenderas för säkerställande av diagnos vid differentialdiagnostiska överväganden.

### Differentialdiagnoser

De vanligaste differentialdiagnoserna är akut appendicit, inflammatorisk tarmsjukdom, bakteriell tarminfektion, cystit, pyelit, koloncancer och gynekologisk sjukdom.

### Behandling och uppföljning

Behandlingen av divertikulit är inte evidensbaserad utan bygger på beprövad erfarenhet. Om divertikuliten är okomplicerad, dvs patienten är opåverkad utan hög feber eller muskeldéfense, kan behandlingen skötas polikliniskt. Flytande kost rekommenderas de första dagarna. Smärtlindring kan krävas initialt med i första hand paracetamol och om det inte räcker tillägg med tramadol. Patienten rekommenderas också att öka sitt fiberinnehåll i kosten.

Antibiotika ska inte användas vid okomplicerad divertikulit eftersom man inte har sett någon effekt (evidensstyrka 1) (27,28). Om antibiotika behöver användas, ska dessa riktas mot gramnegativa och anaeroba bakterier. En kombinationsbehandling med cefotaxim och metronidazol, eller piperacillin + tazobaktam (kombinationspreparat) i 7–10 dagar är förstahandsalternativ vid divertikulit. Kinoloner bör undvikas pga risken för resistensutveckling.

Vid generell peritonit och tarmperforation måste oftast operation tillgripas.

Efter genomgången konservativ behandling följs patienten upp med koloskopgi för att utesluta malignitet.

### Sökord

### Innehåll

---

## Referenser

---

1. Hungin APS, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40 000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:643–50.
2. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2006;130:1480–91.
3. Rogers J, Henry MM, Misiewicz JJ. Increased segmental activity and intraluminal pressures in the sigmoid colon of patients with the irritable bowel syndrome. *Gut.* 1989;30:634–41.
4. Posserud I, Syrous A, Lindström L, Tack J, Abrahamsson H, Simrén M. Altered rectal perception in irritable bowel syndrome is associated with symptom severity. *Gastroenterology.* 2007;133:1113–23.
5. Dorn SD, Palsson OS, Thiwan SIM, Kanazawa M, Clark WC, van Tilburg MAL, et al. Increased colonic pain sensitivity in irritable bowel syndrome is the result of an increased tendency to report pain rather than increased neurosensory sensitivity. *Gut.* 2007;56:1202–9.
6. Dunlop SP, Jenkin D, Spiller RC. Distinctive clinical, psychological, and histological features of postinfective irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1578–83.
7. Palsson OS, Drossman DA. Psychiatric and psychological dysfunction in irritable bowel syndrome and the role of psychological treatments. *Gastroenterol Clin North Am.* 2005;34:281–303.
8. Seres G, Kovács Z, Kovács A, Kerékgyártó O, Sárdi K, Demeter P, et al. Different associations of health related quality of life with pain, psychological distress and coping strategies in patients with irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disorder. *J Clin Psychol Med Settings.* 2008;15:287–95.
9. Elsenbruch S, Rosenberger C, Enck P, Forsting M, Schedlowski M, Gizewski ER. Affective disturbances modulate the neural processing of visceral pain stimuli in irritable bowel syndrome: an fMRI study. *Gut.* 2010;59:489–95.
10. Posserud I, Stotzer PO, Björnsson ES, Abrahamsson H, Simrén M. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut.* 2007;56:802–8.
11. Svensk Gastroenterologisk förening. [www.svenskgastroenterologi.se](http://www.svenskgastroenterologi.se)
12. Cash BD, Schoenfeld P, Chey WD. The utility of diagnostic tests in irritable bowel syndrome patients: a systemic review. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2812–9.
13. Ohlsson B, Bengtsson M, Nielsen J, Toth E. A prospective evaluation of the diagnostic value of video capsule endoscopy in patients initially classified as irritable bowel syndrome. *Eur J Int Med.* 2009;20:48–52.
14. de Roest RH, Dobbs BR, Chapman BA, Batman B, O'Brien LA, Leeper JA, et al. The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study. *Int J Clin Pract.* 2013 Sep;67(9):895–903.
15. Levy RL, Linde JA, Feld KA, Crowel MD, Jeffery RW. The association of gastrointestinal symptoms with weight, diet, and exercise in weight-loss program participants. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:992–6.
16. Drossman DA, Toner BB, Whitehead WE, Diamant NE, Dalton CB, Duncan S, et al. Cognitive-behavioral therapy versus education and desipramine versus placebo for moderate to severe functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2003;125:19–31.
17. Whorwell PJ. Review article: The history of hypnotherapy and its role in the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:1061–7.
18. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein A, Brandt L, Quigley EM. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut.* 2010;59:325–32.
19. Ringström G, Störsrud S, Posserud I, Lundqvist S, Westman B, Simrén M. Structured patient education is superior to written information in the management of patients with irritable bowel syndrome: a randomized controlled study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:420–8.
20. Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, van der Heijen GJ, Rubin G, Muris JWM. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2011;8:cd003460.
21. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EM, Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2009;58:367–78.

- 22.Muller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation.  
*Am J Gastroenterol.* 2005;100:232–42
- 23.Tack J, Camilleri M, Chang L, Chey WD, Galligan JJ, Lacy BE, et al. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT(4) agonists developed for gastrointestinal disorders.  
*Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:745–67.
- 24.Silos-Santiago I, Hannig G, Eutamene H, Ustinova EE, Bernier SG, Ge P, et al. Gastrointestinal pain: Unraveling a novel endogenous pathway through uroguanylin/guanylate cyclase-C/cGMP activation. *Pain.* 2013;154:1820–30.
- 25.Bengtsson M, Ohlsson B, Ulander K. Development and psychometric testing of the Visual Analogue Scale for Irritable Bowel Syndrome (VAS-IBS). *BMC Gastroenterology.* 2007;7:16.
- 26.Jacobs DO. Clinical practice. Diverticulitis.  
*N Engl J Med.* 2007;357:2057–66.
- 27.De Korte N, Unlu C, Boermeester MA, Cuetsa MA, Vrouenrechts BC, Stockmann HB. Use of antibiotics in uncomplicated diverticulitis.  
*Br J Surg.* 2011;98:761–7.
- 28.Chabok A, Pålmlan L, Hjern F, Haapaniemi S, Smedh K; for the AVOD Study Group. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. *Br J Surg.* 2012;99:532–9.

# Infektioner i mag-tarmkanalen

Marlene Wullt, Infektionskliniken,  
Skånes universitetssjukhus, Malmö

## Inledning

Tarminfektioner är ett betydande medicinskt problem med framför allt hög mortalitet hos barn i låginkomstländer. Även i Sverige är diarrésjukdom en vanlig orsak till vårdkontakter inom primärvården och orsakar enligt Socialstyrelsens uppgifter årligen sjukhusvård för omkring 12 000 patienter. Det är dock värtyt att påpeka att asymptomatiska infektioner och bärarskap överväger, och många patienter har bara lindriga symptom och söker därför aldrig sjukvård.

## Klinik

Symtomen på infektion i mag-tarmkanalen är akut eller subakut insättande diarré ( $\geq 3$  lösa eller vattniga avföringar/dag, eller oftare än vad som är normalt för individen), illamående, eventuellt kräkningar, buksmärter och ibland feber (1). Sjukdomen är i regel självbeogrändande med en duration om 4–8 dagar. Vid allmänpåverkan, tecken på dehydrering, hög feber och/eller blodiga diarréer föreligger ofta ett behov av sluten vård. Detta gäller särskilt små barn. I de fall då kräkningar dominarar bör andra sjukdomstillstånd, t ex akut buk, och infektioner såsom meninigit, pneumoni eller sepsis uteslutas (1).

Vid tarminfektion kan tre olika sjukdomsbilder urskiljas: icke-inflammatorisk enterit, inflammatorisk enterokolit och systemisk infektion (1). Denna indelning är vägledande för den initiala bedömning-

en av etiologi, lämplig diagnostik och behandling.

### Icke-inflammatorisk enterit

Vid icke-inflammatorisk enterit domineras bilden av frekventa, vattentunna ofta volymnösa avföringar utan blod eller slemtillblandning. Initialt kan kräkningar förekomma men sällan feber eller buksmärter. Orsaken är en infektion i tunntarmen med virus eller enterotoxinbildande bakterier som framkallar ökad sekretion av vätska och elektrolyter från tunntarmen (sekretorisk diarré). Exempel på smittämnen är enterotoxinbildande Escherichia coli (ETEC), Vibrio cholerae och olika virus (rota-, calici-, enteriska adeno- och astrovirus) liksom vis-sa protozoer.

### Inflammatorisk enterokolit

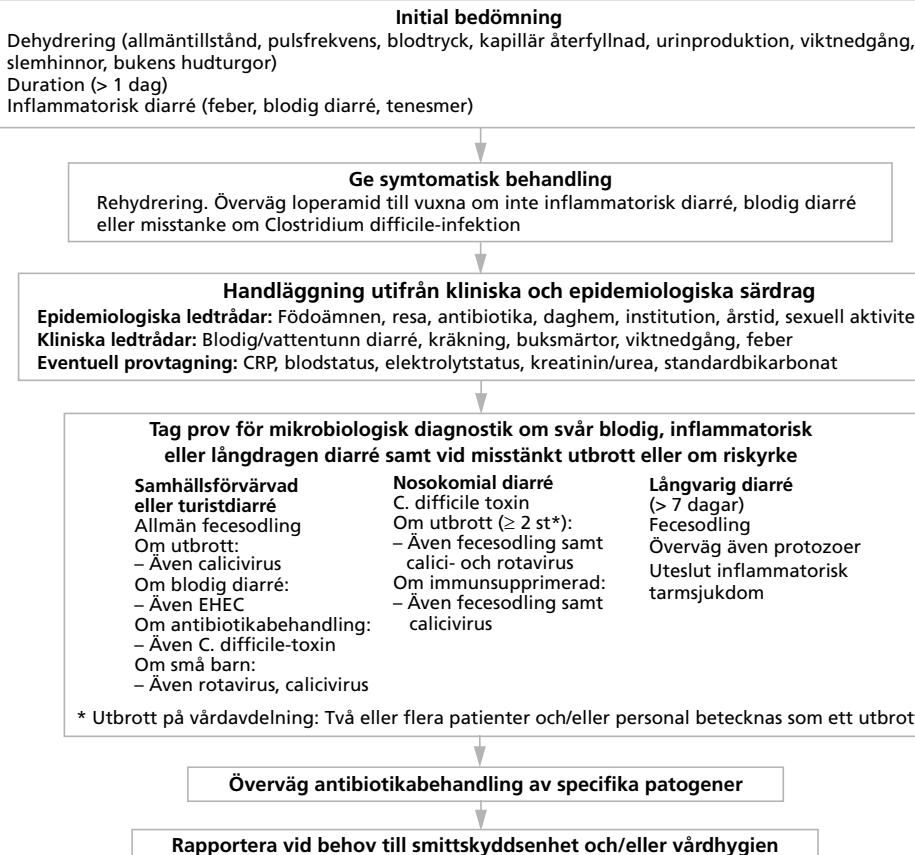
Vid inflammatorisk enterokolit ses ofta slemmig och blodig diarré med liten volym åtföljd av krämper, feber och buksmärta. Infektionen orsakas av smittämnen med förmåga att invadera och skada kolonmukosan, t ex Campylobacter, Salmonella, Shigella, Clostridium difficile eller Entamoeba histolytica. Mycket svår blodig diarré, framför allt hos barn, kan orsakas av infektion med enterohemorragisk E. coli (EHEC).

### Systemisk infektion

Systemisk infektion med sepsis och hög feber orsakas av invasiva bakterier, i första hand salmonellabakterier t ex S. typhi eller S. paratyphi. Symtombilden domineras av feber och allmänpåverkan snarare än av di-

## Sökord

## Innehåll



Figur 1. Handläggning av patienter med tarminfektion (modifierat efter referens 7)

arré. Entamoeba histolytica kan spridas extraintestinalt och bl a ge upphov till leverabscess.

### Anamnes och bedömning

Frågor om utlandsvisstelse, födoämnen och eventuella omgivningsfall, den kliniska bilden samt mikrobiologisk undersökning är basen för diagnostik av infektioner i mag-tarmkanalen (2). Uppgifter om förekomst av blod eller slem kan vara viktiga för diagnos av svår infektiös kolit eller vid längre anamnes på uppseglande inflammatorisk tarmsjukdom, se kapitlet Inflammatoriska tarmsjukdomar, s 115.

Vid hög feber och/eller stora vätskeförluster är det viktigt att kontrollera tecken på uttorkning (Figur 1). Ställningstagande till sluten vård bör då tas, speciellt när det gäller barn som lätt blir dehydrerade. Detta gäller också om patienten tillhör någon riskgrupp (patient med inflammatorisk tarmsjukdom, hiv eller immunbrist t ex IgA-brist, pågående kortisonbehandling eller immunsuppressiv behandling) (2).

### Mikrobiologisk provtagning

Fecesodling kan påvisa *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia enterocolitica* och *Campylobacter* och bör tas vid anamnes på insjuknande under utlandsresa, vid epidemiologiska samband, från svårt sjuka personer, perso-

ner med nedsatt immunförsvar eller från sjukvårds- och livsmedelsarbetare. Provtagnning sker med pinnprov eller plaströr med skruvlock och sked för fecesprov. Minst ett prov bör tas. Odlingssvar erhålls tidiest efter ett par dygn. Vid blodig diarré eller vid misstanke om infektion med enteropatogena *E. coli* (t ex EHEC eller ETEC) ska detta framgå i remissen.

För diagnostik av *C. difficile*-infektion behövs endast ett prov (plaströr med skruvlock och sked, ej pinnprov) för påvisande av toxin och eventuellt bakterier.

Vid utbrott av misstänkt virusorsakad gastroenterit på t ex daghem, vårdinrättningar eller institutioner bör diagnostik med antigenpåvisning (rotavirus) eller PCR (calici- och rotavirus) utföras. Prov tas med plaströr med skruvlock och sked på avföring eller uppkastningar (calicivirus). Svar erhålls oftast inom ett dygn.

Vid långdragen diarré efter utlandsvisite, hos immunsupprimerade individer, och vid diarréutbrott på institution eller epidemiskt i samhället rekommenderas mikroskopi av två konsekutivt tagna fecesprover (rör med skruvlock och sked) för diagnostik av protozoer och maskar ("cystor eller maskägg"). Denna provtagnning gäller oftast även vid flyktingundersökningar. Misstanke på infektion med *Cryptosporidium* bör framgå av remissen så att laboratoriet använder specialfärgning vid undersökning.

När två eller flera personer insjuknar efter en gemensam måltid kan matförgiftning misstänkas och eventuella matrester undersöks med mikrobiologisk diagnostik.

### **Smittspridning –**

#### **smittskydds- och vårdhygienaspekter**

Vid de flesta tarminfektioner sker smittspridningen huvudsakligen fekalt-oralt via kontaminerade födoämnen eller vatten. Oftast krävs det en stor mängd patogener för att ge upphov till sjukdom. Däremot krävs det få patogener för smittöverföring vid infektion med enterohemorragisk *E. coli*, vid paratyroidfeber, tyfoidfeber (infektion med *Salmonella paratyphi* och *S. typhi*), shigellos, giardiasis, infektion med *E. histolytica* eller *Cryptosporidium species* och virusenteriter. Person-till-person-smitta förekom-

#### **Anmälningspliktiga sjukdomar enligt smittskyddslagen vilka tas upp i detta kapitel**

Rapporteras elektroniskt ([www.sminet.se](http://www.sminet.se))

- Campylobacterinfektion
- Giardiainfektion
- Infektion med Cryptosporidium
- Infektion med *E. histolytica*
- Infektion med enterohemorragisk *E. coli* (EHEC)
- Kolera
- Paratyroidfeber
- Salmonellainfektion
- Shigellainfektion
- Tyfoidfeber
- Vibrioinfektion exklusive kolera
- Yersiniainfektion

mer i samband med dessa infektioner (3). De olika förhållandena vid smittöverföring ligger till grund för smittskydds-/vårdhygienatågärder och behandling av den enskilde patienten.

Personer med pågående diarré bör i regel stanna hemma från arbete och skola. Det gäller framför allt de som arbetar inom riskyrken t ex hantering av oförpackade livsmedel, vård av spädbarn och barn inom barnomsorgen samt vård av immunsupprimerade patienter (2). God hand- och livsmedelshygiен gäller för alla.

Anmälningspliktiga mag-tarmsjukdomar enligt smittskyddslagen finns i Faktaruta 1. Anmälan görs elektroniskt på SmiNet ([www.sminet.se](http://www.sminet.se)). Vidtagna åtgärder, dvs att utföra smittspärning och hindra smittspridning, som åligger behandlande läkare ska framgå. Vid misstanke om ett större utbrott och en sannolik smittkälla ska det anges i anmälan. I vissa fall är det angeläget att göra en telefonanmälan till smittskyddsläkaren innan mikrobiologisk diagnos finns, nämligen om ett utbrott befäras. Se även Faktaruta 2, s 142. Den lokala smittskydds-enheten och Smittskyddsinstitutet tillhandahåller smittskyddsblad både till läkaren och patienten i vilka handläggning och uppföljning av de olika tarminfektionerna beskrivs ([www.slv.se/smittskydd](http://www.slv.se/smittskydd) och [www.smittskyddsinstitutet.se/sjukdomar](http://www.smittskyddsinstitutet.se/sjukdomar)).

Inneliggande vuxna patienter med symptomatisk tarminfektion bör vårdas i enkelrum med egen toalett, helst på infektions-

### Åtgärder vid epidemiska utbrott

- Kontakta lokal smittskyddsläkare/enhet och/eller vårdhygien
- Bilda en epidemigrupp
- Upprätta loggbok och epidemikurva
- Feces (eller kräckning) till mikrobiologisk diagnostik från flera (3–6) patienter för diagnostik
- Smittförebyggande åtgärder:
  - Basala hygienrutiner inklusive noggrann handhygien, handskar, skyddsrock/plastförkläde
  - Mekanisk rengöring och desinfektion av kontaminerade ytor och sjukrum
  - Begränsa förflytningar av patienter och personal från avdelningar
  - Skärpt mathantering
  - Kohortvård, eventuellt intagningsstopp
- Personal med symptom sjukskrivs
- Återgång till arbete tidigast 1 dygn efter symptomfrihet
- Intagningsstopp kan hävas i samråd med smittskyddsläkare/enhet och/eller vårdhygien

klinik. Barn vårdas oftast på barnklinik. Handläggning av konstaterade smittbärare utan symptom bör i många fall diskuteras med infektionsläkare.

Vid utbrott på vårdavdelningar ( $\geq 2$  fall bland personal och patienter) etableras kontakt med hygiensjuksköterska/läkare för diskussion om smittförebyggande åtgärder, eventuell kohortvård och intagningsstopp (Faktaruta 2).

## Behandling av akut gastroenterit

### Vätskebehandling

Behandlingen ska inriktas på att ersätta vätskeförlust och förlust av elektrolyter (4). Det gäller framför allt hos barn och då även vid lättare dehydreringstillstånd. Vid lindriga symptom är valet av dryck inte så väsentligt utan det viktigaste är att patienten dricker.

Vid svårare fall eller om diarrén har pågått i flera dagar bör vätskeersättning med en balanserad socker-saltlösning (Oral Rehydration Salts, ORS) användas (4). Diarrévolymen minskar inte förrän sjukdomen börjar läka ut. ORS ersätter förlusterna.

### Vätskebehandling

Dehydrering korrigeras beroende på graden av intorkning.

#### Lindriga fall

Dryck t ex te eller vatten.  
Undvik hypertona lösningar (läsk, sportdryck, fruktjuice).

#### Måttligt svår dehydrering hos barn (5% av kroppsvikten)

50–100 ml ORS/kg kroppsvikt under 4–6 timmar. Börja med sked och ge 10–15 ml var 15:e minut och öka sedan gradvis mängden.  
Om kräckningar, ge ORS med sked varannan minut.  
Fortsatta förluster ersätts med 5–10 ml ORS/kg kroppsvikt efter varje lös avföring.  
Amning bör fortgå som vanligt.

#### Måttligt svår dehydrering hos vuxna

Cirka 50 ml ORS/kg kroppsvikt (2–5 L) under 4–6 timmar.  
Ersätt förlusterna med ca 5 ml ORS/kg kroppsvikt efter varje lös avföring.

#### Svår dehydrering eller när peroral tillförsel inte är möjlig

Intravenös vätskebehandling individualiseras beroende på graden av dehydrering. Till barn kan vätsketillförsel via nasogastrisk sond vara ett alternativ. Blodstatus, elektrolytstatus, kreatinin och eventuellt standardbikarbonat ska kontrolleras för att kunna bedöma dehydreringsgraden samt utesluta hyperton dehydrering hos barn.

Vid **måttlig** dehydrering (5% av kroppsvikten) och för övrigt frisk patient ges 12,5 ml/kg kroppsvikt/timme under 4 timmar.

Vid **svårare** grad av dehydrering krävs oftast större vätskemängder.

#### Lämpliga infusionslösningar

Ringer-Acetat och Rehydrex med glucos 25 mg/L.

#### Mål för rehydreringen

Normalisera blodtryck och återställ urinproduktion efter 4 timmars behandling.

#### Kostbehandling

Så snart rehydreringen är genomförd kan barn som vuxna återgå till normalkost.

Vätskeersättningsmedel finns att köpa (Re-sorb brustablett att lösas i vatten till barn  $> 3$  år och vuxna). Man kan också göra egen vätskeersättning:  $\frac{1}{2}$  tesked bordssalt och 2 matskedar vanligt socker löses i 1 liter kokt och avsvalnat vatten. Tidigare rekommendation om skonkost liksom att undvika

### Sökord

### Innehåll

mjölkprodukter efter tarminfektioner saknar stöd (4).

I Faktaruta 3, s 142, sammanfattas handläggning av vätskebehandling till barn och vuxna.

### **Icke-antimikrobiell symptomatisk behandling**

#### *Motilitetshämmande medel*

Loperamid är en syntetisk opioid med anti sekretorisk och motilitetshämmande effekt utan CNS-påverkan. Loperamid är dokumenterat vid tidigt insatt behandling till vuxna med turistdiarré (5). Vid självbehandling av turistdiarré får dosen inte överstaira 16 mg/dygn och behandlingen bör inte pågå i mer än 48 timmar. Preparatet ska inte ges till barn < 12 år, gravida och inte heller vid tillstånd med blodig diarré eller misstänkta och verifierade fall av C. difficile-infektion (5,6).

#### *Probiotika*

Kommersiellt tillgängligt finns levande apatogena mikroorganismer s k probiotika eller "functional foods" såsom Lactobacillus rhamnosus GG, L. plantarum och L. reuteri. Dessa preparat har ännu ingen självklar plats vid profylax eller behandling av tarminfektioner (2).

Saccharomyces boulardii är en jästsvamp som är registrerad som läkemedel under indikationen profylax mot antibiotikaassocierad diarré samt som tillägg vid antibiotika-behandling för att förhindra recidiv vid C. difficile-orsakad diarré. Bevisgraden vid båda indikationerna är dock låg.

#### *Övriga medel*

Användandet av aktivt kol, pektin eller kaolin, medel som alla anses ha en adsorberande förmåga, har ingen eller sparsamt dokumenterad effekt vid diarré (5).

### **Antibiotikabehandling vid bakteriella tarminfektioner**

Bakteriella tarminfektioner är som regel självlökande inom 7–10 dagar och behandlas sällan med antibiotika (5). Antibiotikabehandling har visats förkorta sjukdomsdurationen med i genomsnitt endast 1–2 dagar och kan bidra till förlängd fekal utsöndring och bärarskap av bakterien hos den enskilde

patienten. Extensiv antibiotikaanvändning, globalt framför allt av kinoloner, har dessutom lett till en ökad resistensproblematik vilket försvårar empirisk men i vissa fall även riktad terapi (5).

Endast svår enterit med kolitbild och feber behandlas empiriskt med antibiotika (5). Små barn, äldre och immunsupprimerade patienter vilka löper större risk för eventuella septiska infektioner ska erbjudas behandling. Vid misstanke om campylobacter-enterit väljs en makrolid medan den empiriska behandlingen generellt består av ciprofloxacin eller azitromycin (5). På grund av en utbredd resistens mot kinoloner i framför allt Asien är dock ciprofloxacin inte längre ett alternativ till personer som smittats i denna del av världen. Vid resistensproblem eller svår klinisk bild kan även barn sättas in på ciprofloxacin eftersom man har funnit en biverkningsprofil som inte skiljer sig från den man ser hos vuxna (7).

Vid misstanke om EHEC eller symtomgivande C. difficile-infektion, se Terapirekommanderationerna, s 144, och text nedan.

### **Campylobacter**

Endast patienter med svår enterit antibiotikabehandlas med ledning av resistensmönstret. Förutom behandling med erytromycin är azitromycin ett alternativ (Terapirekommendationerna, s 144) (2).

### **Salmonella**

Antibiotikabehandling (Terapirekommendationerna, s 144) är förbehållen svår enterit framför allt hos patienter med nedslatt immunförsvar och hos små barn (5). Patienter med bakomliggande inflammatörisk tarmsjukdom, kärlgrafter, kända aneurysm eller proteser ska erhålla behandling för att förhindra komplikationer (4,5). Septiska infektioner, tyroidfeber, paratyroidfeber och extraintestinal salmonellos ska alltid antibiotikabehandlas i samråd med infektionsklinik. Förutom de i terapirekommendationerna upptagna preparaten kan behandling med ceftriaxon eller trimetoprim-sulfa bli aktuell beroende på resistensmönstret (8).

Uppföljande fecesodling/ar bör tas hos patienter med riskyrken samt barn inom barnomsorgen och efter genomgången para-

**Terapirekommendationer – Peroral antibiotikabehandling vid bakteriella tarminfektioner (2,4–7).**  
Evidensvärderingen<sup>a</sup> är baserad på i huvudsak angivna referenser.

Indikation	Preparat	Dos till vuxna <sup>b</sup>	Dos till barn <sup>b</sup>	Evidens-värde-ring <sup>a</sup>
Initial empirisk behandling av svår enterit <sup>c</sup>	Ciprofloxacin <sup>c</sup> Azitromycin	500 mg x 2 500 mg x 1	10 mg/kg kroppsvikt x 2 20 mg/kg kroppsvikt x 1	B B
Campylobacter-enterit – allvarlig enterokolit	Erytromycin Azitromycin	500 mg x 2 x V–VII <sup>d</sup> 500 mg x 1 x III	20 mg/kg kroppsvikt x 2 x V–VII <sup>d</sup> 10 mg/kg kroppsvikt x 1 x III	B B <sup>e</sup>
Salmonellaenterit – allvarlig enterokolit	Ciprofloxacin Azitromycin	500 mg x 2 x V 500 mg x 1 x III–V <sup>d</sup>	10 mg/kg kroppsvikt x 2 x V 20 mg/kg kroppsvikt x 1 x III–V <sup>d</sup>	B <sup>e</sup> B
Salmonellasepsis	Ciprofloxacin Azitromycin	500 mg x 2 x X–XIV <sup>d</sup> 500 mg x 1 x VII	10 mg/kg kroppsvikt x 2 x X–XIV <sup>d</sup> 20 mg/kg kroppsvikt x 1 x VII	A A
Shigellaenterit	Ciprofloxacin <sup>f</sup> Azitromycin	500 mg x 2 x III 500 mg x 1 x III	10 mg/kg kroppsvikt x 2 x III 10 mg/kg kroppsvikt x 1 x III	A A
Infektion med <i>Yersinia enterocolitica</i>	Se texten			
Infektion med enterohemorragisk E. coli (EHEC)	Se texten			
Clostridium difficile Medelsvåra symptom – första recidiv – andra recidiv Svåra symptom	Metronidazol Metronidazol Vankomycin Metronidazol eller Vankomycin	400 mg x 3 x X 400 mg x 3 x X 125 mg x 4 x X 400 mg x 3 x X 125 mg x 4 x X	35 mg/kg kroppsvikt/dygn x X <sup>g</sup> 35 mg/kg kroppsvikt/dygn x X <sup>g</sup> 10 mg/kg kroppsvikt x 4 x X 35 mg/kg kroppsvikt/dygn x X <sup>g</sup> 10 mg/kg kroppsvikt x 4 x X	A <sup>e</sup> B <sup>e</sup> B <sup>e</sup> C <sup>e</sup> C <sup>e</sup>

a. Evidensvärdering

- A. God evidens för en rekommendation.
- B. Hygglig evidens för en rekommendation.

C. Ottillräcklig evidens för eller emot en rekommendation, som dock kan ske på andra grunder t ex enligt konsensus.

b. Behandlingstiden i dagar anges med romerska siffror. Se produktresumé/Fass för nedre åldersgränser.

c. Patienter som har vistats i Asien ska företrädesvis behandlas med azitromycin pga utbredd kinolonresistens i Asien.

d. Behandlingstidens längd beror på svårighetsgraden.

e. Evidensvärdering enligt studier på vuxna.

f. Lindriga fall kan behandlas med ciprofloxacin i singeldos.

g. Dagensdos fördelar på 3 doser.

tyoidfeber. Alla fall av tyoidfeber kräver dokumenterad smittfrihet enligt smittskyddslagen. Vid långvarigt bärarskap kan eradikeringstillståndet med en kinolon erbjuda via eller efter diskussion med infektions- eller barnklinik.

### Shigella

Symtomgivande shigellainfektion behandlas med en kinolon till vuxna medan azitromycin ges till barn och gravida samt vid kinolonresistens. Singeldosbehandling kan vara

tillräckligt vid lindriga fall. Motilitetshämmande medel bör inte ges vid shigellos (5).

Då även få bakterier kan överföra smitta är det angeläget att beakta smittskyddsaspekter både vid diagnos och efter behandling. Uppföljande fecesodling bör tas från barn inom barnomsorgen och personer med riskyrken.

### *Yersinia enterocolitica*

Antibiotikabehandling reducerar inte frekvensen reaktiva fenomen som är beskrivna

i samband med en yersiniainfektion såsom reaktiv artrit eller erythema nodosum men kan prövas vid långdragna gastrointestinala symtom. Föreslagna preparat är doxycyklin, trimetoprim-sulfa eller ciprofloxacin i 10 dygn (7).

#### **Enterohemorragisk E. coli (EHEC)**

EHEC-infektion ska misstänkas och uteslutcas vid blodig diarré. Infektionen kan leda till utveckling av det livshotande tillståndet hemolytiskt uremiskt syndrom, HUS. Det har i enstaka studier visats att risken för HUS kan vara högre för de patienter som behandlas med antibiotika som således inte bör sättas in (9). Dessutom ska misstänkta eller konfirmerade fall av EHEC inte behandlas med motilitetshämmande medel.

Misstänkta eller konfirmerade fall av EHEC ska snarast anmälas till smittskyddsläkaren samt kräver särskild handläggning och uppföljning om personer med riskyrken eller förskolebarn drabbats.

#### **Enterotoxinproducerande E. coli (ETEC) och turistdiarré**

Vid turistdiarré är ETEC den vanligaste orsaken. Vid korttidsresor till låginkomstländer (< 3 veckor) kan det i enstaka fall vara indicerat att ge antibiotikaprofylax till riskgrupper. Självbehandling med antibiotika (ciprofloxacin 500 mg 2 gånger/dygn eller azitromycin 500 mg 1 gång/dygn under 3 dygn) kan erbjudas till vuxna patienter tillhörande någon riskgrupp (inflammatorisk tarmsjukdom, insulinbehandlad diabetes mellitus, tidigare reaktiv artrit, måttlig till svår hjärtsjukdom, immunsuppressiv sjukdom eller behandling, hiv-infektion), se kapitlet Råd och profylax vid resa, avsnittet Självbehandling med antibiotika, s 680 (2).

Till personer som kommer att resa i tropiska områden under primitiva förhållanden utan tillgång till sjukvård kan självbehandling med ciprofloxacin 750 mg eller azitromycin 1 000 mg som engångsdos vara tillräckligt (2).

#### **Clostridium difficile-associerad infektion**

Gastrointestinala symtom efter en nyligen avslutad (upp till 2 månader) eller pågående antibiotikabehandling inger stark miss-

tanke om C. difficile-infektion (CDI). Behandling med betalaktamantibiotika och klindamycin är förenad med störst risk för CDI. Men även andra preparat än antibiotika såsom protonpumpshämmare eller cytotstatika har beskrivits kunna utlösa CDI. Multisjuka patienter och patienter med långa sjukhusvistelser kan drabbas av infektionen nosokomialt utan antibiotikabehandling. Sjukdomsbilden, som förorsakas av bakteriens toxiner, varierar från asymptomatiskt bärarskap, lindrig självläkande enterit, medelsvår kolit till allvarlig och livshotande pseudomembranös kolit. Ett positivt toxintest bekräftar diagnosen.

Asymptomatiska bärare behandlas inte (6). Vid lindriga symtom avslutas pågående antibiotikabehandling om möjligt eller ändras till antibiotika med mindre påverkan på tarmfloran. För behandling av förstagångsepisod av medelsvår CDI väljs metronidazol. Vid svårare fall eventuellt vankomycin peroralt eller via sond, se Terapirekommandationerna, s 144(6).

Recidiv av CDI är vanligt och uppträder hos 20–30% av patienterna. Vid förstagångsrecidiv upprepas behandlingen med metronidazol (se Terapirekommandationerna, s 144) (6). Upprepade recidiv behandlas med vankomycin enligt speciella scheman. Fidaxomicin är ett nytt peroralt antibiotikum som har samma behandlingseffekt som vankomycin men som ger färre recidiv. Preparatet är mycket dyrt och rekommenderas enbart till utvalda fall där risken för recidiv är mycket hög. Rådgör gärna med infektionsklinik. Kontroll av toxintest efter avslutad och framgångsrik behandling behövs inte.

Då C. difficile är en sporbildande bakterie och risk för nosokomial smittspridning föreligger, bör patienter med symptomgivande infektion vårdas på enkelrum med egen toalett, helst på infektionsklinik.

#### **Toxinenteriter (matförgiftning)**

Bakteriell ”klassisk” matförgiftning orsakas av toxiner med eller utan påvisbar närväro av viabla bakterier. Clostridium perfringens, Bacillus cereus och Staphylococcus aureus kan ge akuta gastrointestinala symtom, framför allt kräkningar, ibland

### Uppföljning efter behandling av bakteriella tarminfektioner

Infektion med *S. typhi* ska, och infektion med *S. paratyphi* bör, kontrollodlas efter behandling medan infektion med de övriga *Salmonella* species, *Shigella* och EHEC kontrollodlas i samråd med smittskyddsentrén. Infektioner med de övriga bakteriella tarmpatogenerna kan följas upp avseende symptomfrihet via ett telefonsamtal.

med feber 8–16 timmar efter intag av toxininnehållande mat. Besvären klingar i regel av inom ett till två dygn. Någon antibiotikabehandling är inte aktuell, utan eventuell behandling är symptomatisk (1).

Diagnosen kan ställas genom att toxin/bakterie påvisas i maten. Vid misstänkt utbrott ska eventuella matrester sparas för diagnostik och smittskyddsläkaren och kommunens Miljö- och hälsoskyddsnämnd kontaktas.

### Uppföljning efter behandling

Se Faktaruta 4.

### Akuta virusenteriter

Ett flertal virusgrupper kan förorsaka gastroenterit framför allt under vintermånaderna: calicivirus (indelas i två genus: noro- och sapovirus), rotavirus, enteriska adenovirus och astrovirus (1). Calicivirus är vanligast som nosokomial smitta och livsmedelssmitta och drabbar alla åldrar, medan de övriga virusgrupperna framför allt ses hos barn. Sjukdomen är kortvarig och infektionen brukar vara självläkande. Diagnosen ställs via olika laboratoriemetoder på avförringsprov och/eller kräkning (gäller bara calicivirus).

Någon specifik behandling finns inte. Vätskebehandling kan ibland behöva ges. I samband med infektionen är det angeläget med en god personlig hygien, speciellt handhygien. Aterinsjuknanden förekommer.

Infektioner med dessa virus är inte anmeldningspliktiga enligt smittskyddslagen. Där emot ska smittskyddsläkaren informeras vid utbrott i samhället och på institutioner. Enheten för vårdhygien kontaktas vid utbrott på vårdavdelningar. Se även Faktaruta 2, s 142.

### Intestinala protozoinfektioner

Vid febril gastroenterit är parasitologisk provtagning sällan indicerad. Vid inflammatorisk enterokolit efter tropikvistelse, eller vid subakut, persistenterande diarré, även i hemsk sådan, rekommenderas diagnostik med fecesprov för att utesluta en protozoinfektion (2).

#### Giardia intestinalis

Majoriteten av fallen av giardiasis orsakad av den fakultativa patogenen *Giardia intestinalis* (*lamblia, duodenalis*) är utlandsförvärvade, men i hemsk smitta och vattenburna diarréutbrott förekommer (1). Intra- och interfamiljär spridning samt epidemier på daghem och vårdhem är beskrivna. Inkubationstiden är i regel 1–2 veckor. Symtombilden utgörs av vattnig illaluktande diarré, uppspändhet, gasbildning och dyspeptiska besvär. Parasiterna utsöndras intermittent, ofta periodiskt, varför upprepade fecesprover måste undersökas. Tendens till spontanläkning inom en månad föreligger men ibland ses dock mångårigt förlopp. Liksom vid tropisk sprue finner man vid giardiasis en onormal bakteriell tarmflora. Utbredd infektion kan ge upphov till absorptionsstörningar.

Behandlingen till vuxna och barn > 25 kg är tinidazol 2 g som engångsdos alternativt metronidazol 500–600 mg 2 gånger/dag i 6 dagar. Till barn under 25 kg ges metronidazol 25–40 mg/kg kroppsvikt/dag fördelat på 2 doser i 6 dagar (10).

Nitroimidazolpreparat (metronidazol, tinidazol) bör inte ges till ammande kvinnor eller under första graviditetstrimestern. Till gravida, när man bedömer att behandling är nödvändig, rekommenderas i stället paromomycin (licenspreparat Humatin Parke Davis/Warner, kapslar 250 mg, oral lösning 25 mg/ml) eftersom läkemedlet inte absorberas från tarmen (se även [www.infpreg.se](http://www.infpreg.se)). Kontrollmikroskopering av feces bör göras på dagsbarn efter behandlingen.

#### Entamoeba histolytica/dispar

Amöbainfektion är en parasitsjukdom som finns framför allt i länder med subtropiskt och tropiskt klimat men kan även förekomma i Europa. Det är en diarrésjukdom som kan leda till svår inflammatorisk kolit ibland med påverkat allmäntillstånd. Amöbor kan i

Sökord

Innehåll

enstaka fall spridas till andra organ och orsaka abscesser, vanligtvis i levern (1).

Diagnosen ställs i regel via direktmikroskop i av feces. Vid mikroskop kan man dock inte skilja på den patogena *E. histolytica* och den apatogena *E. dispar*. Via genetiska studier vet man nu att *E. dispar* svarar för 90% av de asymptomatiska fallen som diagnostiseras med enbart mikroskop och att *E. histolytica* således utgör endast 10%. Differentiering mellan dessa amöbor kan ske med PCR som tillhandahålls av Smittskyddsinstitutet. Sådan undersökning är av värde om cystor påvisas hos symptomfria patienter. Vid invasiv amöbainfektion kan i regel antikroppar påvisas serologiskt.

Fyra preparat står till förfogande vid behandling av *E. histolytica*. Metronidazol och tinidazol är verksamma framför allt i tarmväggen och levern, medan diloxanidfuroat (licenspreparat Diloxanide Waymade PLC/Sovereign, tablett 500 mg) och paromomycin (licenspreparat Humatin Parke Davis/Warner, kapslar 250 mg, oral lösning 25 mg/ml) eliminerar cystorna från tarmen.

Vid asymptomatiskt bärarskap med den patogena *E. histolytica* rekommenderas diloxanidfuroat (se ovan) 500 mg 3 gånger/dygn till vuxna och till barn 20 mg/kg kroppsvikt/dygn delat på 3 doser i 10 dygn, alternativt paromomycin (licenspreparat Humatin Parke Davis/Warner, kapslar 250 mg, oral lösning 25 mg/ml) 25–30 mg/kg kroppsvikt/dygn delat på 3 doser till vuxna och barn i 10 dygn (11). Båda medlen är licenspreparat.

Vid en akut intestinal infektion, s k amöbaenterit, ges behandling med antingen metronidazol 800 mg 3 gånger/dygn (till barn 35–40 mg/kg kroppsvikt/dygn delat på 3 doser, max 2,4 g/dygn) i 5–10 dygn eller tinidazol 2 g 1 gång/dygn (till barn > 25 kg: 50–60 mg/kg kroppsvikt 1 gång/dygn, max 2 g/dygn) i 3 dygn, åtföljt av diloxanidfuroat eller paromomycin enligt ovan. Till gravida med symptomatisk infektion där man bedömer att behandling är nödvändig ges metronidazol 800 mg 3 gånger/dygn i 8–10 dygn (se även [www.infpreg.se](http://www.infpreg.se)).

Övriga manifestationer av amöbainfektion såsom amöbom, amöbahepatit och leverabscess bör handläggas via infektionsklinik.

### Cryptosporidium species

Smitta med *Cryptosporidium* sker framför allt via fekalt förorenat vatten och födoämnen eller genom direkt och/eller indirekt kontakt från person till person. Vattenburna epidemier och utbrott bland friska daghemsbarn har rapporterats även i Sverige. Man bör ha infektionen i åtanke vid diarré hos personer med nedsatt immunförsvar framför allt hos aids-patienter (1).

Sjukdomsbilden karaktäriseras av vattninga diarréer, buksmärter, illamående, huvudvärk och feber. Kroniska tillstånd förekommer.

Önskemål om undersökning avseende *Cryptosporidium* måste anges i remissen så att specialfärgning används vid direktmikroskop i feces.

Infektionen behandlas oftast symptomatiskt med rehydrering vid behov. Immunupprimerade patienter kan erbjudas licenspreparat på infektionsklinik (4).

### Övriga protozoer

Infektion med *Blastocystis hominis* och *Entamoeba coli* är som regel självläkande. Behandling kan i samråd med infektionsklinik övervägas hos immunupprimerade personer eller vid långvarig diarré. Även fall av *Balantidium coli* kan behöva behandlas efter konsultation med infektionsläkare (4).

### Maskinfektioner

Masksjukdom har numera en liten medicinsk betydelse i Sverige. Springmasken (*Enterobius vermicularis*) är den enda vanliga inhemska masksjukdomen. Även spolmask och bandmaskar är sällsynta, medan övriga maskinfektioner ses hos hemvändande resenärer, invandrare och adoptivbarn från endemiska områden (12).

Man indelar maskarna efter deras anatomia i rund- och plattmaskar. Maskarnas fortplantning sker genom produktion av ägg eller larver, som fortsätter transmissionen av infektionen efter att ha lämnat den humana värdmen. Förökning och mognad sker i vissa fall hos intermediära värdar t ex snäckor eller fiskar.

Kliniska symtom är ofta relaterade till antalet maskar och uppkommer endast vid

massiv infestation. De flesta maskinfektioner förlöper helt utan symtom.

Maskinfektioner kan diagnostiseras genom påvisande av ägg, larver, maskdelar eller hela maskar i fecesprov. Serologisk diagnostik (utförs på Smittskyddsinstitutet) kan vara av värde vid de maskinfektioner där det inte förekommer någon utsöndring av ägg i feces såsom filarios, trikinos och echinokockos. Förhöjda totaleosinofila i blod kan ses vid en del maskinfektioner med vävnadsangrepp. Vid hälsoundersökningar förekommer ofta en lätt eosinofili hos i övrigt symptomfria personer. Om inte någon annan förklaring kan ges, som t ex allergi, rekommenderas expektans och kontroll av total-eosinofila efter 3–6 månader.

#### **Springmask (*Enterobius vermicularis*)**

Människan är enda värd för springmasken. Masken lever i caecum och honan vandrar nattetid ut genom anus och lägger ägg perianalt. Analkläda nattetid är dominerande symptom. Vulvit och vaginit förekommer. Överföring kan ske antingen via självinfektion genom fingerkontakt mellan anus och mun eller via fingerkontakt med sängkläder, underkläder och liknande från infekterad individ (12).

Diagnosen ställs genom inspektion av ändtarmsöppningen nattetid eller genom påvisande av ägg i området kring anus med s k tejpprov. Tejpen trycks mot den perianala huden upprepade gånger genast på morgonen och granskas sedan på ett objektglas för ägg i mikroskop. Vid massiv springmaskinfektion kan ibland vuxna maskar ses i feces som små, smala, vita trådar.

Behandlingen är mebendazol 100 mg som engångsdos till vuxna och barn. Alternativt ges pyrin, som är receptfritt, 400 mg som engångsdos till vuxna. Till barn < 40 kg ges som engångsdos 5 mg/kg kroppsvekt men till barn mellan 5–9 kg ges 25 mg (10). Pyrin kan också ges under graviditeten. Vanligen behandlas alla familjemedlemmar samtidigt för att förhindra reinfektion vilket är vanligt. Behandlingen upprepas efter 2–3 veckor. Samtidigt med behandlingen byts sängkläder, handdukar och underkläder samt städning av sovrummet rekommenderas.

#### **Spolmask (*Ascaris lumbricoides*)**

Spolmask förekommer i de flesta länder med låg hygienisk standard och är numera ovanlig i Sverige. Spolmasken uppehåller sig främst i tunntarmen. De mycket motståndskraftiga äggen utsöndras med feces och kan vara smittsamma länge. Smittspridning sker genom kontamination av marken, vatten och grönsaker med feces.

Diagnosen ställs med hjälp av mikroskopisk undersökning för att påvisa ägg i feces eller genom identifiering av en mask som avgått med feces.

Behandlingen består av mebendazol 100 mg 2 gånger/dag i 3 dagar (13). Mebendazol kan ges till barn från 2 års ålder. Gravida behandlas efter partus.

#### **Hakmask (*Ancylostoma duodenale, Necator americanus*)**

Hakmask är vanlig i tropiska och subtropiska länder. Hakmasken lever i tunntarmen där den kan suga blod från slemhinnan. Det kan leda till järnbristanemi, särskilt hos barn med dåligt nutritionstillstånd. Äggen utsöndras i feces och larverna utvecklas sedan på marken. Efter mognaden kan larverna penetrera intakt hud vid barfotagång. Hakmask förkommer ofta samtidigt med Ascaris och Trichuris.

Diagnosen ställs genom påvisandet av ägg i feces. Mebendazol 100 mg 2 gånger/dag under 3 dagar till vuxna (ej gravida) och barn > 2 år har god effekt (13).

#### **Piskmask (*Trichuris trichiura*)**

Infektion med denna mask är vanlig hos tropikresenärer, oftast barn, och förlöper i regel utan symtom.

Diagnosen ställs genom påvisande av ägg med fecesmikroskopi. Behandlingen består av mebendazol 100 mg 2 gånger/dag till vuxna (ej gravida) och barn > 2 år i 3 dygn alternativt ges en singeldos med mebendazol 500 mg (13).

#### **Dvärgtrådmask (*Strongyloides stercoralis*)**

Denna mask förekommer i samma områden som hakmask. Infektionen förvärvas genom larver på marken som penetrerar huden, särskilt vid barfotagång (12).

Diagnosen ställs genom fynd av larver vid fecesmikroskopi. I samband med immunsup-

**Uppföljning efter behandling  
av maskinfektioner**

Kontroll efter genomförd behandling med nytt fecesprov görs bara om symptom kvarstår eller återkommer.

pressiv behandling och vid aids kan en väldsam förökning av antalet maskar ske med en systeminfektion som följd. Det är således angeläget att personer som kommer från endemiska områden undersöks avseende förekomst av Strongyloides före immunsuppressiv behandling.

Behandlingen består av ivermektin (licenspreparat Stromectol MSD, tablett 3 mg) en dos, 200 mikrogram/kg kroppsvikt till vuxna och 150 mikrogram/kg kroppsvikt till barn > 5 år och/eller 15 kg. Behandlingen bör upprepas vid massiv infektion och vid immunsuppression (10).

**Bandmaskar (*Taenia saginata*,*****Taenia solium, Diphyllobothrium latum***)

*T. saginata* (nötbandmask) förekommer av och till hos patienter som ätit rått nötkött. *T. solium* (svinbandmask) finns inte i Sverige. Infektion sker genom intag av otillräckligt värmbehandlat fläskkött. *D. latum* (fiskbandmask) förvärvas genom intag av rå sötvattenfisk t ex gravad sirk. Massiv infektion kan ge  $B_{12}$ -brist (12).

Symtomet på bandmaskarna är oftast att ett eller flera masksegment avgått via ändtarmen.

Behandlingen för samtliga bandmaskar är en engångsdos niklosamid 2 g till vuxna och barn > 6 år, till barn 2–6 år rekommenderas 1 g och barn < 2 år 500 mg. Läkemedlet kan ges under graviditeten. Alternativt ges licenspreparatet prazikvantel (Biltricide Bayer, tablett 600 mg) som engångsdos 10 mg/kg kroppsvikt till vuxna och barn > 5 år och/eller 15 kg (10).

**Dvärgbandmask (*Hymenolepis nana*)**

Denna mask är vanlig i många låginkomstländer och kan ibland ses hos utländska adoptiv- och flyktingbarn. Infektionen ger ofta inga symptom. Diagnosen ställs med hjälp av mikroskopisk undersökning av feces. Vid eventuell behandling ges prazikvant-

tel 20 mg/kg kroppsvikt till barn och vuxna som engångsdos (licenspreparat, se ovan) (10). Läkemedlet kan även ges till gravida.

**Uppföljning efter behandling**  
Se Faktaruta 5.**Referenser**

1. Jertborn M, Svenungsson B. Infektiösa tarmsjukdomar. I: Iwarson S, red. Infektionsmedicin. Epidemiologi, klinik och terapi. 5:e upplagan: Säve förlag; 2011. s 175–203. ISBN 9197810835.
2. Svenungsson B. Akuta tarminfektioner hos vuxna. Regionalt Vårdprogram. Stockholms läns landsting. 2006.
3. Musher DM, Musher BL. Contagious acute gastrointestinal infections. *N Engl J Med.* 2004;351:2417–27.
4. Treatment of infectious diarrhoeal diseases. Läkemedelsverket, Statens legemiddelkontroll. 1999:1. ISBN 9197286974.
5. DuPont HL. Clinical practice. Bacterial diarrhea. *N Engl J Med.* 2009;361:1560–9.
6. Gerding DN, Muto CA, Owens RC. Treatment of Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis.* 2008;46:S32–42.
7. Thielman NM, Guerrant RL. Acute infectious diarrhea. *N Engl J Med.* 2004;350:38–47.
8. Crump JA, Mintz ED. Global trends in typhoid and paratyphoid fever. *Clin Infect Dis.* 2010;50:241–6.
9. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tar PI. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of Escherichia Coli O157:H7 infections. *N Engl J Med.* 2000;342:1930–36.
10. UpToDate. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
11. Haque R, Huston CD, Hughes M, Houpt E, Petri WA. Amebiasis. *N Engl J Med.* 2003;348:1565–73.
12. Rombo L. Masksjukdomar. I: Iwarson S, red. Infektionsmedicin. Epidemiologi, klinik och terapi. 5:e upplagan: Säve förlag; 2011. s. 362–72. ISBN 9197810835.
13. Bethony J, Brooker S, Albonico M, Geiger SM, Loukas a, Diemert D, et al. Soil-transmitted helminth infections: ascaris, trichiuriasis, and hookworm. *Lancet.* 2006;367:1521–32.

**För vidare läsning**

14. [www.internetmedicin.se](http://www.internetmedicin.se), sökord: infektiös diarré, protozoinfektioner i mag-tarmkanalen, maskinfektioner
15. Smittskyddsinstitutet. [www.smittskyddsinstitutet.se](http://www.smittskyddsinstitutet.se)

**Sökord****Innehåll**

# Kolorektala sjukdomar

Wilhelm Graf, Verksamhetsområde kirurgi,  
Akademiska sjukhuset, Uppsala

## Inledning

De vanligaste remisskategorierna avseende anorektala sjukdomar är hemorrojder, pilonidal sinus, anala fistlar och fissurer. Vid anorektala symtom är det viktigt att göra en noggrann klinisk bedömning som bör inkludera inspektion, palpation, rektoskopgi och ofta även proktoskopi. De vanligaste symptomen är blödning, smärta, känsla av resistens eller prolaps, sekretion, klåda, inkontinens, trängningar samt olika typer av avföringsrubbningar. Det viktigaste syftet med den initiala kliniska bedömningen är att utesluta malignitet eftersom symptom vid rektalcancer (Faktaruta 1) ibland miss tolkas som proktologisk sjukdom. I Terapirekommendationerna på s 155 finns vägledning för diagnostik och behandling av anorektala sjukdomar.

Palpation ska ske systematiskt dels i analkanalen, dels i rektum och alltid så att hela omkretsen kan värderas. Rektoskopi utförs vanligen efter förberedelse med laxering men kan också göras oförberett om rektum är tom.

Koloncancer och divertikelsjukdom är två diagnosgrupper som kräver stora sjukvårdsresurser.

## Hemorrojder

### Bakgrund

Upp till 40% av vuxen normalbefolkning har hemorrojder vid endoskopisk undersökning, men oftast utan symptom (1). Hemorrojdsym-

### Rektalcancersymtom

- Röd blödning
- Slemsekretion
- Defekationsrubbning

### Klassifikation av hemorrojder

- Grad 1. Syns vid proktoskopi
- Grad 2. Prolaberar vid defekation, reponeras spontant
- Grad 3. Prolaberar vid defekation, måste reponeras manuellt
- Grad 4. Prolaberande, irreponibla

tom är vanligast i åldern 20–65 år och är något vanligare hos män. Hemorrojder består av blodkärl och bindväv täckta av slemhinna (inre hemorrojder) eller hud (ytterre hemorrojder). En vanlig klassifikation är indelning i grader (se Faktaruta 2).

### Symtom

Färsk blödning i samband med defekation, känsla av prolaps, klåda, sekretion och svårigheter med hygienen är vanliga symptom. Smärta förekommer endast vid trombos i en hemorrojd eller vid inkarcererade hemorrojder.

### Diagnostik och differentialdiagnoser

Diagnostiken består av inspektion, palpation samt prokto- och rektoskopi. Vid utredning av blödning från tarmen bör alltid hela

### Sökord

### Innehåll

kolon undersökas. Viktiga differentialdiagnosar är rektala adenom och tumörer.

### Behandling

Både inre och yttre hemorrojder av måttlig storlek utgör en del av den anorektala förslutningsfunktionen och endast symptomgivande hemorrojder bör behandlas. Hemorrojdbesvär i samband med graviditet och förllossning tenderar att spontant gå i regress. Reglering av avföringskonsistens och undvikande av krystning är grunden för behandlingen. Kosten bör innehålla tillräcklig mängd kostfibrer, alternativt kan bulkmedel tillföras (2).

Osmotiska laxantia kan vara ett alternativ vid svårare förstopning. Vid tillfälliga besvär kan stolpiller eller salva med anesteserande eller antiinflammatorisk effekt prövas. Vanligen används lidokain eller cinkokain med tillsats av steroider. Vid macererad hud kan en täckande salva (t ex silikonbaserad) prövas. Långvarig behandling med steroidinnehållande salva bör undvikas.

Om ovanstående behandling inte räcker finns det två polikliniska behandlingsmetoder – injektionsbehandling och gummitbandsligatur.

Lokal injektion med lauromakrogol 400 används vid inre hemorrojder grad 1–2, särskilt om blödning är ett dominerande symptom. Fenololja, som tidigare använts för injektionsbehandling av hemorrojder, tillhandahålls inte längre. Behandlingen med lauromakrogol 400 leder till fibros och skrumpning av hemorrojderna. Mellan 0,5 och 1,0 ml (1,5 ml vid hemorrojd grad 2) lauromakrogol 400, 30 mg/ml, injiceras med en lång nål genom proktoskopet submuköst ovanför linea dentata strax ovanför hemorrojdens bas. Tre lokaliseringar kan behandlas vid samma tillfälle. Maximal totaldos per behandlingstillfälle är 2,5 ml. Patienten ska inte känna distinkt smärta av sticket om nälen ligger rätt, men kan erfara en tryckkänsla och en sparsam övergående blödning. Infektioner och nekroser efter fellokaliserad injektion har rapporterats. Vid långtidsuppföljning har kvarvarande symptom rapporterats hos ca 50% av patienterna (3).

Vid ligatur med gummiband enligt McGivney eller Barron appliceras ett gummiband runt hemorrojdens bas väl ovan linea denta-

ta, vilket leder till nekros och avstötning efter ett par dagar. En till tre ligaturer kan sättas samtidigt. Patienten bör informeras om att en tryckkänsla kan finnas i upp till en vecka. En sparsam blödning kan komma när hemorrojden stöts av, i sällsynta fall kan en större blödning uppträda. Något större, grad 2–3, inre hemorrojder lämpar sig för denna behandling (4). Allvarliga infektioner med letalt förlopp har rapporterats men är extremt sällsynta. Varningstecken är feber, ökande smärter samt urinretention.

Ovanstående behandlingsmetoder lämpar sig väl för användning i primärvården, med undantag för gravida, immunsupprimerade samt patienter med inflammatorisk tarmsjukdom.

Operation av inre hemorrojder bör reserveras för patienter, där ovan nämnda metoder inte givit resultat. Förutom sedvanlig kirurgisk excision används idag också anopexi med en kirurgisk stapler eller transanal artärligatur under ultraljudsvägledning (5), som ofta kombineras med operativ fixering av prolapsen, s k mucopexi (6).

Yttrare hemorrojder eller perianala hudflikar ger ofta besvär med hygien och kläda. Om besvären är uttalade bör patienten erbjudas operation med excision.

### Inkarcererade hemorrojder

Akuta irreponibla, strangulerade hemorrojder kan behandlas konservativt med vila, högläge, perorala analgetika, applikation av anesteserande salva och/eller alsollösning. Spasm i interna sfinktern kan behandlas med glyceryltrinitrat (glycerylnitrat, nitroglycerin) salva (se behandling av analfissur, s 152). Vid utebliven förbättring, eller primärt, kan akut operation utföras.

En specialform är perianalt hematom, vilket är en spontan perianal blödning som behandlas med incision i lokalanevestesi och evakuering av hematomet.

### Anal- och rektalprolaps

Cirkumferent mukosaprolaps kan vara svår att skilja från rektalprolaps där rektums alla väggslagrar prolaberar. Patienten bör därför undersökas på en toalettstolsförhöjning och vid krystning. Samtidig palpa-

tion avslöjar om muskelväggen finns med i prolapsen.

Mukosaprolaps kan behandlas med gumibandligatur alternativt operation.

Rektalprolaps hos vuxna bör vanligen opereras beroende på symptom och risk för eventuell inkontinens. Hos barn finns en möjlighet till spontanläkning och därför rekommenderas vanligen expektans.

### Analfissur

En analfissur är en linjär defekt i anodermet som vanligen är lokaliseras rakt bakåt (kl 6). Den akuta fissuren uppstår genom trauma från fekalier. Vid den kroniska formen tillkommer en ökad tonus i den interna analsfinktern, vilket ökar traumat vid tarmtömningar. Distalt ses ofta en portvaktstagg samt en hypertrofierad anal papill, kranialt om fissuren.

Fissurer kan också vara sekundära till förlossningstrauma, Mb Crohn, tuberkulos eller anala tumörer.

#### Symtom

Kardinalsymtom är en skärande smärta utlöst av defekation samt ibland en sparsam ljusröd blödning.

#### Diagnos

Diagnosen bekräftas genom försiktig retraktion av den perianala huden. Ofta är prokto- eller rektoskopisk svår att göra i det akuta skedet pga smärta och måste då göras antingen i narkos eller senare när smärtorna avklingat.

#### Behandling

Akuta fissurer behandlas med lidokain salva, paracetamol peroralt och varma sittbad. Avföringskonsistensen regleras vid behov med fibertillskott eller bulkmedel. Akuta och ibland även kroniska fissurer kan läka med ovanstående behandling.

Kroniska fissurer behandlas med glyceryltrinitrat (glycerylnitrat, nitroglycerin) salva som verkar relaxerande på den interna sfinktern (7). Salvan finns som färdig beredning (glyceryltrinitrat 4 mg/g) som ska smörjas in i och runt anus ca 2 gånger/dygn och behandlingen bör pågå tills smärtan

upphör eller i maximalt 8 veckor. Initialt uppträder ofta en dosberoende huvudvärk och risken för blodtrycksfall bör beaktas. Vid lanolinöverkänslighet kan ex temporeberedning 0,2% glycerylnitrat i Ungentum Merck APL användas. Diltiazemsalva (Diltiazem APL rektalsalva 2%) anses ha likvärdig effekt som glyceryltrinitrat (8). Gravid och ammande bör inte ges dessa behandlingar. Patienter som inte läker på denna regim eller får ett tidigt recidiv bör remitteras till kolorektal kirurg.

Lokal injektion av botulinumtoxin har visat sig ge läkning i många fall (9). Exempel på mer radikala behandlingar är:

- dilatation forcée
- subkutan lateral sfinkterotomi.

På grund av risken för inkontinens bör dessa operationer användas restriktivt när farmakologisk behandling misslyckats.

#### Barn

Analfissur är relativt vanligt hos barn och orsakas oftast av obstipation ("pottskräck"). Ofta läker fissuren på obstipationsbehandling och anesteserande salva. Vid terapivikt kan i första hand diltiazemsalva (Diltiazem APL, rektalsalva 2%) användas, i en dos reducerad i relation till kroppsvikten (10). I andra hand kan låg dos (1,25–2,5 U) botulinumtoxin ges (11).

#### Analabscess

Anala abscesser är vanligast i åldern 20–50 år och förekommer dubbelt så ofta hos män. De utgår vanligen från en infektion i anala körtlar eller kryptor (kryptoglandulär abscess). Bukinfektioner, inflammatorisk tarmsjukdom eller främmande i kroppar är ovanligare orsaker.

Värk, lokaliseras ömhet och feber är vanliga symtom.

Diagnosen ställs genom inspektion och palpation, där man kan finna en asymmetrisk svullnad eller en ömmande utfyllnad perianalt eller perirektalt. I vissa fall kan undersökning med magnetkamera eller anal ultraljudsundersökning vara av värde.

Behandlingen är alltid kirurgisk, med incision och dränage i full narkos, så snart

#### Sökord

#### Innehåll

diagnosen har ställts. Det är fel att låta abscessen ”mogna” eller att ge antibiotika. Inte sällan utvecklas en analfistel efter en analabscsess.

### Analfistel

En analfistel är en förbindelse mellan analkanalen och den perianala huden. Den yttre fistelmynningen kan sitta var som helst perianalt medan den inre mynningen sitter oftast dorsalt i höjd med linea dentata.

Symtomen är oftast sekretion, ibland svullnad och ömhet när den yttre mynningen ockluderats.

Diagnosen ställs genom inspektion, palpation, rekto- och proktoskopi. Fistelgången kan ofta palperas som en sträng från yttre mynningen in mot anus.

Behandlingen är alltid kirurgisk med excision, klyvning eller annan förslutning av fisteln. Sedan några år tillbaka används ibland en kollagenplugg för att försluta fisteln, vilket ger läkning i 30–50% av fallen (12). Patienter med analfistel bör således alltid remitteras till kolorektal kirurg.

Patienter med Mb Crohn och perianal fistel kan ibland svara bra på antibiotika, i så fall används vanligen metronidazol eller ciprofloxacin (13). Svårläkta fistlar och fistlar vid Mb Crohn behandlas ofta med dränerande seton, vilket innebär att en tråd eller gummiligatur knyts runt fisteln. En viktig aspekt när det gäller denna patientgrupp är också att en eventuell inflammation i tarmen bör behandlas. Biologisk behandling med t ex infliximab har ofta dämpande effekt på fistelsymtom, och kan få fistelmyningar att läka (13), men det är mer tveksamt om fisteln läker på lång sikt.

### Pilonidalcysta

Pilonidalcysta är en infektion kranialt i crena ani. Den orsakas av hår beläget under huden i en cysta med granulationsvävnad och ibland infektion. Åkomman uppträder vanligen hos ungdomar och yngre vuxna och är vanligare hos män.

Symtomen utgörs av svullnad och ömhet, följt av sekretion när abscessen perforerar. I icke infekterat skede finns endast en mätlig sekretion.

Diagnosen ställs på det typiska kliniska fyndet med små fistelöppningar i medellinjen.

Vid infektionstecken bör abscessen incideras. En kronisk pilonidalsinus bör behandlas kirurgiskt med excision eller klyvning. Minimalinvasiva metoder såsom sklerosering eller konservativ excision används också.

Rakning eller laserdepilering anses viktigt för att undvika recidiv genom att hårt kontaminerar operationsområdet (14).

### Analklåda

En orsak till analklåda (pruritus ani) är att patienten traumatiserar huden genom intensiv kliande, vilket ytterligare ökar på klådan så att en ond cirkel uppstår. Andra vanliga orsaker är proktologisk sjukdom med sekretion (hemorrojder, fistel eller fissur), lindrig analinkontinens med rektal sekretion (soiling), hudsjukdom (kontakteksem, springmask, svampinfektion m m).

Vid klinisk undersökning ses ofta en skarp avgränsad perianal dermatit. Vid oklara bestående hudförändringar bör alltid biopsi övervägas.

Behandlingen bör om möjligt riktas mot bakomliggande orsak. Alltför frekvent tvättning med tvål, frotttering samt intensiv torkning efter defekation bör undvikas. Kläderna bör vara luftiga och gärna av bomull. Starkt kryddad mat, vin och kaffe kan ibland förvärra symtomen och bör undvikas. Den onda cirkeln kan brytas med en tidsbegränsad kur med hydrokortison kräm 1%. En hudtäckande salva (t ex Inotyolsalva, Silonosalva eller Zinksalva API, salva 10%) kan användas under längre perioder för att skydda huden vid dermatit oavsett orsak (se även kapitlet Hudsjukdomar, avsnittet Behandling av eksem, s 409). Lindrig analinkontinens kan ibland förbättras med bulkmedel eller loperamid.

### Proctalgia fugax

Vid proctalgia fugax är typiska symtom en skärande, krampartad, anorektal smärta som kommer attackvis och varar från några sekunder upp till en halvtimme. Andra orsaker till smärtan måste uteslutas.

Varma sittbad rekommenderas. Lokalbehandling med glyceryltrinitrat (Glycerylnitrat i Unguentum Merck APL, rektalkräm 0,2%) eller diltiazem (Diltiazem APL, rektalsalva 2%) har också föreslagits. I behandlingsresistenta fall rekommenderas botulinumtoxin 25 U som lokal injektion. Även inhalation av salbutamol har prövats med visad effekt (15).

## Proktit

Proktit betyder inflammation i rektalmukosan. Det finns en idiopatisk form, en typ i analogi med ulcerös kolit samt sekundära former (se Faktaruta 3).

### Symtom

Symtomen domineras av blödning, tenesmer och smärta. Avföringskonsistensen är i allmänhet normal medan diarré eller allmänpåverkan tyder på en mer utbredd kolit.

### Diagnos

Diagnosen ställs med oförberedd rektoskopi samt biopsi. Vid misstanke om infektiös kolit bör prov tas för bakteriologisk odling. Vid skopi ses allt från ödem och utsuddad kärlteckning, vid lindrig proktit, till ulcerationer och borteroderad slemhinna vid grav proktit. Vid proktit finns alltid en gräns mot normal slemhinna i eller nedanför övergången från rektum till sigmoideum. Det mikroskopiska fyndet är ofta ospecifikt med atrofi, ödem, kryptabscesser och inflammatoriskt infiltrat.

### Behandling

Akuta exacerbationer av idiopatisk proktit behandlas i första hand med lokalt 5-ASA (mesalazin) i suppositorieform, i andra hand som rektalsuspension. Vid terapisvikt kan lokalbehandling kombineras med peroralt mesalazin (16). Som alternativ ges steroidklysma (prednisolon eller budesonid). Effekten anses vara likvärdig för prednisolon och budesonid, men det senare preparatet ger mindre systembiverkningar. Prednisolon suppositorier (Prednisolon APL, suppositorier 10 mg, 20 mg) kan ges vid terapisvikt eller om patienten inte kan fördra klysma. Systemisk steroidbehandling kan övervägas

### Etiologier till proktit

- Idiopatisk proktit
- Ulcerös proktit
- Mb Crohn
- Strålproktit
- Traumatisk proktit (prolaps/invagination)
- Infektiös proktit
- Ischemisk proktit

i vissa fall (se kapitlet Inflammatoriska tarmsjukdomar, avsnittet Proktit och distal kolit, s 119).

Vid behov av underhållsbehandling kan sulfasalazin eller mesalazin ges i suppositorieform eller som rektalskum (16). Om steroid- eller 5-ASA-behandlingen misslyckas återstår som andra alternativ lidokain (Lidokainhydroklorid APL, rektalgel 5 mg/ml) eller acetarsol (Acetarsol APL, suppositorier 250 mg).

Operation kan tillgripas i undantagsfall. Patienter med nydebuterad proktit bör initialt bedömas och behandlas av gastroenterolog, men kontroll och uppföljning kan ske i primärvården. Infektiösa proktiter behandlas i samråd med infektionsspecialist och efter odlingssvar. Patienter med proktit vid Mb Crohn utvecklar ofta anorektala komplikationer i form av abscesser, fistlar eller fissurer. Dessa bör behandlas av gastroenterolog och kirurg i samarbete.

Strålproktit förekommer i en akut form, som kommer i anslutning till behandlingen och klingar av inom ett par månader, samt i en kronisk form, som kan uppstå efter ett symtomfritt intervall som kan vara mellan ett år och flera decennier. Behandlingen bör skötas av specialist. Initialt ges lokala steroider som klysma (budesonid eller prednisolon) eller lidokain som rektalgel (Lidokainhydroklorid APL, 5 mg/ml). Rektalt sukralfat kan prövas, finns dock endast som oral suspension. Totalt ges 20 ml sukralfatsuspension 100 mg/ml (oral suspension 200 mg/ml spädd 1:2) som rektalt lavemang 1–2 gånger/dygn (17,18). Peroralt metronidazol kan ge viss symptomlindring (19). Lokal instillation av formaldehyd (Formaldehyd APL, lösning 10 respektive 20 mg/ml) och hyperbar oxygenterapi kan prövas på specialklinik. Blödning har behandlats med endo-

## Sökord

## Innehåll

**Terapirekommanderationer – Behandling av anorektala sjukdomar**

Diagnos	Symtom	Behandling
Inre hemorrojder grad 1	Blödning	Bulkmedel, lokalaneestetikum/steroidsalva Injektionsbehandling (lauromakrogol 400)
Inre hemorrojder grad 2	Prolaps	Injektionsbehandling, ligaturbehandling
Inre hemorrojder grad 3	Prolaps, sekretion	Injektionsbehandling, ligaturbehandling, operation
Yttre hemorrojder	Hygienproblem	Operation
Inkarcererade hemorrojder	Smärta, prolaps	Vila, högläge, analgetika, operation
<hr/>		
Akut analfissur	Smärta, ljusröd blödning	Bulkmedel, analgetika Lokalanestetikum/steroidsalva
Kronisk analfissur	Smärta, ljusröd blödning	Glyceryltrinitrat (nitroglycerin) rektalsalva 4 mg/g Diltiazem APL rektalsalva 2% Botulinumtoxin, lokal injektion Operation
Analabscess	Smärta, svullnad, feber	Incision/dränage i narkos
Analfistel	Smärta, sekretion, odör	Operation
<hr/>		
Pilonidalcysta (infekterad)	Smärta, svullnad, feber	Incision
Pilonidalcysta (kronisk)	Sekretion, odör	Operation
Analkläda	Kläda, sekretion	Hydrokortison kräm 1% Kausal behandling, loperamid
Proktit	Tenesmer, blödning	Aminosalicylsyraderivat (5-ASA) suppositorier/ klysma Steroidklysma (prednisolon, budesonid)
Kondylom	Kläda, smärta, blödning	Podofyllotoxin, imikvimod, operation
<hr/>		
Analinkontinens	Gas/fecesläckage	Bulkmedel, loperamid, biofeedback Operation i vissa fall
Obstipation	Tömningssvårigheter, krystning	Bulkmedel, osmotiskt laxativ, klysma Biofeedback, operation i vissa fall
<hr/>		
Rektala adenom/ tumörer	Blödning, slemsekretion Defekationsrubbningar	Eventuellt biopsi, remiss till kirurg
Anala tumörer	Resistens, smärta Defekationsrubbningar	Remiss till kirurg

skopisk argonplasmakoagulation. I terapire sistenta fall kan kolostomi bli aktuell.

### Kondylom

Kondylom, som orsakas av humant papillomvirus, är en av de vanligaste sexuellt överförda sjukdomarna. Infektionen ger

ofta lindriga symtom med blödning eller kläda. Vårtorna är av varierande storlek och lokaliseras ofta analt/perianalt. Spontan regress förekommer. Stora kondylom innebär en risk för malign transformation. Histologisk verifikation är nödvändig i alla tveksamma fall.

#### Orsaker till analinkontinens

- Förlossningsskada
- Trauma (iatrogen skada, påläggningsskada, bäckenfraktur, sexuella övergrepp mm)
- Neurogen inkontinens
- Rektalprolaps eller invagination
- Kongenital defekt
- Spinal sjukdom
- Neurologisk sjukdom
- CNS-sjukdom
- Kolorektal sjukdom (tumör, strålskada, inflammation etc)

#### Orsaker till rektala tömningsproblem

- Rektocèle
- Rektal invagination
- Rektalprolaps
- Bäckenbottensvaghet
- Paradoxal puborektaliskontraktion
- Krystsvaghet
- Struktur, bäckentumör

Lokal behandling med podofyllotoxin lösning kan prövas vid begränsad utbredning, ca 70% läkning kan förväntas efter 4 veckors behandling (20). Ett alternativ är imiquimod kräm 5% för lokal behandling.

Extensiv växt i analkanalen bör behandlas med diatermi eller kirurgisk excision i narkos. Recidivbenägenheten är hög. Smittvägarna bör förklaras för patienten och partner bör också behandlas. För ytterligare information, se kapitlet Sexuellt överförbara sjukdomar, avsnittet Genital papillomvirusinfektion (kondylom), s 488.

### Analinkontinens

Analinkontinens innebär oförmåga att kontrollera avföring eller gas. "Soiling" är en specialvariant som kännetecknas av minimalt fekalt läckage ledande till nedsmutsning av underkläder, dålig lukt, irritation och klåda. Flera orsaker kan särskiljas (se Faktaruta 4).

Utredningen bör inledas med en noggrann klinisk undersökning med palpation och rektoskopi. Patienter med diarré bör utredas för detta och behandlas med bulkmedel eller loperamid. Denna terapi kan prövas symptomatiskt även i övriga fall (21). Förstopning är en begränsande biverkning som dock är dosberoende.

Lättare former, där allvarlig bakomliggande sjukdom och en defekt som kan korrigeras kirurgiskt kan uteslutas, kan handläggas inom primärvården, annars bör patienten remitteras till kirurg för vidare utredning. Exempel på tillstånd som kan korrigeras kirurgiskt är sfinkterskada och

rektalprolaps/rektalinvagination. Muskelträning hos speciell terapeut för att förbättra förmågan till koordinerad kontraktion (biofeedback) kan vara av värde. En annan behandlingsprincip är lokal vävnadsexpansion i anorektala övergången med injektion av volymökande substans (22). I vissa fall kan en defekt analsfinkter ersättas med transposition av gracilismuskel, en sfinterprotes eller elektrisk stimulering av sakralnerver (23).

### Obstipation

I detta avsnitt behandlas endast obstipation orsakad av rektal tömningsstörning. Patienten anger svårigheter att tömma rektum och behov av att krysta intensivt. Ibland är digitalt stöd perinealt eller i vagina, alternativt manuell evakuering nödvändig för att tömma tarmen. Rektala tömningsproblem kan ha flera orsaker (Faktaruta 5).

Palpation, rektoskopi och gynekologisk undersökning bör utföras liksom kolonutredning i utvalda fall. En viss vägledning om genesen kan erhållas vid kryströntgen (defekografi).

Grundorsaken bör om möjligt behandlas. Ofta kan ett ökat fiberintag, bulkmedel eller osmotiska laxantia hjälpa patienten. Klysma kan ges vid tillfälliga besvär. Om dessa enkla åtgärder inte ger önskad effekt eller om besvären är uttalade bör patienten remitteras till specialist för vidare utredning.

Prukaloprid är en, för kvinnor med svår obstipation, nyligen registrerad serotoninreceptoragonist som stimulerar kolonmotoriken och ökar antalet så kallade mass movements.

### Sökord

### Innehåll

Hos äldre och immobilisera patienter bör alltid fekalom uteslutas som orsak både till tömningsproblem och till diarré och inkontinens. Ett fekalom kan behandlas med höga doser polyetylenlyklor (makrogol) men kan i vissa fall behöva utrymmas i narkos.

Kirurgisk behandling kan i vissa fall vara av värde liksom fysioterapeutisk behandling (biofeedback) (24).

### Anala och rektala tumörer

Anala och perianala tumörer kan blöda och förnimmas av patienten som en knöl eller oregelbundenhet, men de kan också miss tolkas som hemorrojder. Avancerade tumörer kan även ge inkontinens eller andra defekationsstörningar. De flesta hudtumörer, såsom basaliom, skivepitelcancer och maligna melanom kan förekomma analt. Skivepitelcancer eller kloakogen cancer är en speciell tumörform som utgår från analkanalen. Vid klar misstanke om malign tumör i analregionen bör patienten skyndsamt remitteras till kirurgisk klinik utan föregående biopsi.

De viktigaste symtomen vid adenom och tumörer i rektum är röd blödning, blodtillblandad avföring, defekationsstörningar och slemsekretion. Alla dylika symptom är en absolut indikation för palpation, rektoskopi och koloskopi/kolonröntgen och vid positivt fynd ska patienten utan dröjsmål remitteras till kirurgklinik.

### Koloncancer

#### Bakgrund

Med mer än 4 000 nya fall/år är koloncancer den tredje vanligaste tumörformen i Sverige för både män och kvinnor (25). Incidensen har ökat långsamt men stabilt under den senaste 10-årsperioden. Kända riskfaktorer är hereditet, inflammatorisk tarmsjukdom, kolonpolyper, obesitas, lågt fiberintag, diabetes mellitus och rökning. De mest kända ärfliga formerna, familjär adenomatös polypos (FAP) och hereditär nonpolyposis kolorektal cancer (HNPCC), utgör tillsammans ca 5% av all koloncancer. Prognosen har stadigt förbättrats de senaste 10 åren och relativ 5-

årsöverlevnad de senaste 5 åren ligger på ungefärlig 60%.

Polyper är förstadium till koloncancer och utvecklingen har beräknats ta 5–10 år. Den relativt goda prognosens och möjligheten att behandla polyper har medfört att allmän screening införts i flera europeiska länder. Flera studier indikerar att dödigheten i kolorektal cancer kan minska vid screening, och flera svenska landsting har påbörjat eller står i begrepp att införa screening (26). Kolonpolyper bör avlägsnas endoskopiskt och undersökas histopatologiskt.

#### Symtom och utredning

De vanligaste debutsymtomen är blödning från tarmen, anemi, förändrade avföringsvanor och buksmärkor. På grund av sjukdomens vanlighet ska alla fall av blödning från tarmen genomgå fullständig kolonutredning med antingen rektoskopi/kolonröntgen, koloskopi eller DT (datortomografi) kolon. En radiologiskt misstänkt tumör bör verifieras med koloskopi och biopsi.

Distinktionen mellan kolon- och rektalcancer görs med stel rektoskopi. Om tumörens nedre begränsning är mindre än 15 cm från anus klassificeras den som rektalcancer, medan högre belägna tumörer klassificeras som koloncancer. Målet med den preoperativa utredningen är också en lokal stadieindelning av primärtumören enligt TNM-systemet. Eftersom metastasering föreligger hos ca 20% vid primärdiagnos ska alla nyupptäckta fall också utredas med DT buk och torax, och härefter diskuteras på multidisciplinär konferens innan beslut om behandling fattas (27).

Hela kolon ska vara utredd vid alla nyupptäckta koloncancerar eftersom synkrona tumörer förekommer i 5% av fallen. Kontroll av laboratoriestatus görs rutinmässigt. Förutom blodstatus, leverstatus, elektrolyter och kreatinin brukar även carcinoembryonalt antigen (CEA) bestämmas. Sistnämnda prov används sedan för postoperativ uppföljning. Vid lokalt avancerade primärtumörer eller metastaser kan neoadjuvant cytostatikabehandling bli aktuell, se kapitlet Farmakologisk behandling av maligna tumörer, avsnittet Kolorektal cancer, s 559. Preoperativ strålbehandling används mycket sällan vid koloncancer.

### Sökord

### Innehåll

### Typingrepp vid koloncancer

- Högersidig hemikolektomi
- Vänstersidig hemikolektomi
- Sigmoidumresektion
- Hög främre resektion
- Subtotal kolektomi

### Behandling

Inför en planerad operation har rökstopp visats ge minskad risk för komplikationer och alla rökare bör erbjudas rökavvänjning (28). Eventuell anemi bör behandlas, om möjligt med järnsubstition, alternativt blodtransfusion. Patienter som är religiösa skäl inte accepterar blodtransfusion kan behandlas med erythropoietin. Resektion av tumören med intilliggande tarm och regionala lymfkörtlar är standardbehandling. I praktiken görs oftast någon av 5 typoperationer (se Faktaruta 6).

Samtliga operationstyper kan utföras laparoskopiskt med ungefär samma långtidsresultat (29). Idag tillämpas allt fler kliniker kort vårdtid efter operation av kolorektal cancer vilket bygger på effektiv smärtlindring med ett minimum av morfininnehållande analgetika, tidig mobilisering och snabb överföring till peroral försörjning, restriktivitet med intravenös vätska och välinformrade patienter. Med dessa medel kan vårdtiden ofta nedbringas till 3–5 dygn efter kolonresektion. Enhanced recovery after surgery (ERAS) är en sammanfattande benämning på dessa principer (30).

Trombosprofylax ges rutinmässigt oftast i form av lägmolekylärt heparin, och behandlingen bör fortgå minst 14 dagar postoperativt. Efter utskrivningen kan peroral analgetikabehandling krävas ett par veckor. Lämpliga preparat är paracetamol och NSAID-preparat, i andra hand tramadol. Normal sjukskrivningstid är 4–6 veckor, men om adjuvant cytostatikabehandling ges görs en individuell bedömning och längre sjukskrivning kan krävas (31).

Allt större vikt har lagts vid den histopatologiska undersökningen av operationspreparatet, varvid viktiga prognostiska variabler är cirkumferentiell marginal från tumör till resektionsranden och antal metastatiska lymfkörtlar, även totalt antal lymfkörtlar

anses viktigt och bör inte understiga 12. Postoperativ adjuvant behandling rekommenderas vid lymfkörtelmetastaser eller akuta ingrepp (se kapitlet Farmakologisk behandling av maligna tumörer, avsnittet Kolorektal cancer, s 559). Cirka 20% av koloncanceroperationerna sker akut, oftast pga ileus. Mer ovanliga anledningar till akut operation är perforation eller blödning. För att adjuvant behandling ska ha effekt ska den helst påbörjas inom 6–8 veckor postoperativt (32).

### Uppföljning

Efter operation av koloncancer följs patienterna upp under 5 år då 80% av recidiven bör ha inträffat. Intervallen är 6 månader under 2 år därefter årligen. DT buk och torax görs efter 1 och 3 år för att upptäcka eventuella metakrona metastaser. Koloskopgi görs efter 5 år. CEA kontrolleras vid samtliga uppföljningstillfällen. Som allmän princip gäller att man endast följer upp aktivt och letar efter metastaser hos patienter som förväntas vara kandidater för metastaskirurgi.

Förlust av ileocekalvalveln och extensiv koloresektion kan ibland ge upphov till diarré som i första hand behandlas med bulkmedel, i andra hand med loperamid. Längre ileumresektion kan medföra risk för brist på vitamin B<sub>12</sub> och substitutionsbehov.

### Behandling av recidiv

Den vanligaste recidivlokaliseringen är lever, följt av peritoneum och lunga. Solitära metastaser eller flera närliggande kan bli föremål för lever- eller lungresektion (33,34). Isolerad peritoneal karcinos kan behandlas med peritonektomi och intraoperativ hyperterm cytostatikabehandling (35). Mer omfattande recidiv, eller om patienten inte bedöms som operabel, kan behandlas med palliativ cytostatikabehandling (se kapitlet Farmakologisk behandling av maligna tumörer, avsnittet Cytostatikabehandling, s 543). Vid kontraindikation ges ”bästa stödjande behandling” vilket innebär god smärtlindring, antiemetika vid behov och eventuellt nutritionsstöd.

Om möjligt används mag-tarmkanalen för nutritions- och vätskebehandling, men eftersom många patienter med inoperabla

### Sökord

### Innehåll

tumörrecidiv i buken drabbas av kronisk ileus måste parenteral tillförsel ibland användas. Långtids intravenös tillförsel säkras bäst med en subkutan venport via vilken vätska och nutrition kan tillföras (se kapitlet Enteral och parenteral nutrition, avsnittet Parenteral nutrition, s 239).

### Kolondivertiklar/divertikulit

Kolondivertiklar/divertikulit avhandlas också i kapitlet Tarmkanalens funktionsrubbningar, avsnittet Kolondivertiklar/divertikulit, s 136.

#### Bakgrund

Divertiklar i kolon är utbuktningar av slemhinna som hernierar genom tarmväggen invid passage av blodkärl. Antalet divertiklar varierar från enstaka upp till mer än hundra. Den klassiska lokaliseringen är sigmoideum men alla avsnitt av kolon kan drabbas (36). Frekvensen ökar med stigande ålder och förekommer hos mer än hälften vid ålder över 70 (36). Divertiklar är vanliga också i åldersgruppen 30–40 år.

Flera studier pekar på att sjukdomen förvärvas genom omgivningsfaktorer där fiberfattig diet, övervikt, rökning och fysisk inaktivitet har identifierats som tänkbara riskfaktorer (37).

#### Utredning

Förekomst av divertiklar konstateras vanligen vid koloskopi, kolomröntgen eller DT kolon. Diagnosen inflammation i divertikelbärande segment, divertikulit, ställs genom kliniska fynd och laboratoriefynd, men bekräftas med DT som betraktas som standardmetod för att verifiera diagnosen (38). Typiska fynd vid DT är synliga divertiklar, förtjockning av tarmväggen och stråkighet i det perikoliska fettet. En datortomografiverifierad divertikulit är indikation för att utreda kolon i ett lugnt skede med röntgen eller koloskopi för att utesluta malignitet. Alla fall med radiologiskt eller endoskopiskt påvisad stenos bör genomgå biopsi.

#### Behandling

Divertiklar utan symptom kräver ingen behandling. Tre komplikationer kan drabba

de som har divertiklar: inflammation, blödning och stenos. En inflammation kan presentera sig med olika svårighetsgrader, alltifrån lindrig peritonit med lätt subfebrilitet till perforation och fekal peritonit. Allvarlig divertikulit med peritonit eller radiologiskt påvisad perforation av tarmen ska bedömas av kirurg inför eventuell laparotomi. Lindrig divertikulit kan ofta behandlas konserватivt med eller utan antibiotika.

Värdet av antibiotika är omtvistat eftersom mycket talar för att divertikulit i de flesta fall är en inflammatorisk och inte en infektiös sjukdom (39). Allmänna rekommendationer för antibiotikabehandling är feber  $> 39^{\circ}\text{C}$ , misstanke om sepsis/bakteriemi eller särskilda riskfaktorer som immunsuppression eller implantat. Om patienten kan äta ges behandlingen peroralt, annars intravenöst. Antibiotikabehandling bör täcka både aerob och anaerob tarmflora, se även kapitlet Tarmkanalens funktionsrubbningar, avsnittet Kolondivertiklar/divertikulit, s 136.

Blödning från divertiklar yttrar sig som röd eller mörk rektal blödning utan smärta, som vanligen avtar spontant.

Flera mindre studier indikerar att fibrer, rifaximin (inte registrerat i Sverige), mesalazin och probiotika kan påverka symptombilden positivt och minska benägenheten att utveckla divertikulit (40). Resultat av ytterligare studier med samma frågeställning förväntas inom kort.

Som profylax mot nya attacker och progress av sjukdomen kan man med dagens kunskapsläge rekommendera fiberrik diet alternativt bulkmedel, viktnedgång vid  $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$  och rökstopp. Långtidsbehandling med antibiotika bör förbehållas patienter med påvisat infektiöst inslag eller särskilda riskfaktorer såsom implantat eller immunsuppression.

Vid stenos i kolon rekommenderas i första hand remiss till kirurgklinik för elektiv kolonresektion, men vid kontraindikation till kirurgi eller lindrig subtotal stenos där malignitet uteslutits genom biopsi, kan ett osmotiskt verkande laxantia underlätta passagen och motverka koprostan. Patienter med stenos riskerar att få ökande symptom om stora mängder fibrer ges, särskilt vid bristfälligt vätskeintag. Samtidigt före-

kommande IBS-symtom bör behandlas i enlighet med givna rekommendationer, se kapitlet Tarmkanalens funktionsrubbningar, avsnittet Behandling, s 132.

Divertiklar anses vara en av de vanligaste orsakerna till nedre gastrointestinal blödning. Handläggningen är primärt icke operativ och om blödningen avstannar spontant, vilket sker i 80–90% av fallen, sker kolonutredning i lugnt skede. Vid persisteraende blödning rekommenderas kontroll av koagulationsstatus och läkemedel som kan ge blödning och aktiv diagnostik med gastro- och koloskop (41). Om en blödningskälla kan identifieras endoskopiskt kan lokal adrenalininjektion alternativt diatermi prövas. Ett annat alternativ är angiografisk lokalisering av blödningen och selektiv embolisering av blodkärl.

### Kirurgisk behandling

Akut divertikulit är ibland en operationsindikation. Sjukdomens svårighetsgrad graderas enligt Hinchey (42):

- grad 1: ett flegmone
- grad 2: en abscess skild från kolon
- grad 3: en purulent peritonit
- grad 4: en fekal peritonit.

Grad 1 kan behandlas konservativt med antibiotika vid tecken på sepsis och med enbart tarmvila vid måttliga infektionstecken. Grad 2 kräver dränage, antingen ultraljudslett eller via laparoskopi. Grad 3 kan behandlas med antingen resektion alternativt irrigation via laparoskopi eller laparotomi (43). Vid grad 4 rekommenderas resektion och sigmoidostomi (Hartmann).

I den elektiva situationen är de vanligaste operationsindikationerna striktur och fistel, vanligen mellan tarm och urinblåsa. Undantagsvis opereras också patienter som haft upprepade divertikuliter. Divertiklar i kombination med kroniska buksmärtor, med eller utan uppfyllande av kriterier för IBS, är däremot inte en indikation för elektiv kolonresektion. Vid blödning från divertiklar kan segmentell kolonresektion tillgripas om inte farmakologisk eller endoskopisk behandling hjälper.

### Referenser

1. Riss S, Weiser FA, Schwameis K, Riss T, Mittlböck M, Steiner G, Stift A. The prevalence of hemorrhoids in adults. *Int J Colorectal Dis.* 2012;27:215–20.
2. Alonso-Coello P, Guyatt G, Heels-Ansdell D, Johanson JF, Lopez-Yarto M, Mills E, Zhou Q. Laxatives for the treatment of hemorrhoids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;19:CD004649.
3. Kanellos I, Goulimaris I, Vakalis I, Dadoukis I. Long-term evaluation of sclerotherapy for haemorrhoids. A prospective study. *Int J Surg Investig.* 2000;2:295–8.
4. Shanmugam V, Thaha MA, Rabindranath KS, Campbell KL, Steele RJ, Loudon MA. Rubber band ligation versus excisional haemorrhoidectomy for haemorrhoids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD005034.
5. Festen S, van Hoogstraten MJ, van Geloven AA, Gerhards MF. Treatment of grade III and IV haemorrhoidal disease with PPH or THD. A randomized trial on postoperative complications and short-term results. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24:1401–5.
6. Gupta PJ, Kalaskar S, Taori S, Heda PS. Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation does not offer any advantage over suture ligation of grade 3 symptomatic hemorrhoids. *Tech Coloproctol.* 2011;15:439–44.
7. Lund JN, Scholefield JH. A randomised, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of glyceryl trinitrate ointment in treatment of anal fissure. *Lancet* 1997;349:11–4.
8. Nelson RL, Thomas K, Morgan J, Jones A. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(2):CD003431.
9. Sajid MS, Vijaynagar B, Desai M, Cheek E, Baig MK. Botulinum toxin vs glyceryl trinitrate for the medical management of chronic anal fissure: a meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2008;10:541–6.
10. Cevik M, Boleken ME, Koruk I, Ocal S, Balcioglu ME, Aydinoglu A, Karadag CA. A prospective, randomized, double-blind study comparing the efficacy of diltiazem, glyceryl trinitrate, and lidocaine for the treatment of anal fissure in children. *Pediatr Surg Int.* 2012;28:411–6.
11. Husberg B, Malmborg P, Strigård K. Treatment with botulinum toxin in children with chronic anal fissure. *Eur J Pediatr Surg.* 2009;19:290–2.

- 12.van Koperen PJ, Bemelman WA, Gerhards MF, Janssen LW, van Tets WF, van Dalsen AD, Slors JF. The anal fistula plug treatment compared with the mucosal advancement flap for cryptoglandular high transsphincteric perianal fistula: a double-blinded multicenter randomized trial. *Dis Colon Rectum.* 2011;54:387–93.
- 13.Tozer PJ, Burling D, Gupta A, Phillips RK, Hart AL. Review article: medical, surgical and radiological management of perianal Crohn's fistulas. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:5–22.
- 14.Lukish JR, Kindelan T, Marmon LM, Pennington M, Norwood C. Laser epilation is a safe and effective therapy for teenagers with pilonidal disease. *J Pediatr Surg.* 2009;44:282–5.
- 15.Jeyarajah S, Chow A, Ziprin P, Tilney H, Purkayasha S. Proctalgia fugax, an evidence-based management pathway. *Int J Colorectal Dis.* 2010;25:1037–46.
- 16.Travis SPL, Stange EF, Lémann M, Øresland T, Bemelman WA, Chowers Y, et al; for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J Crohns Colitis.* 2008;2:24–62.
- 17.Kochhar R, Sriram PV, Sharma SC, Goel RC, Patel F. Natural history of late radiation proctosigmoiditis treated with topical sucralfate suspension. *Dig Dis Sci.* 1999;44:973–8.
- 18.Kochhar R, Patel F, Dhar A, Sharma SC, Ayyagari S, Aggarwal R, et al. Radiation-induced proctosigmoiditis. Prospective, randomized, double-blind controlled trial of oral sulfasalazine plus rectal steroids versus rectal sucralfate. *Dig Dis Sci.* 1991;36:103–7.
- 19.Denton A, Forbes A, Andreyev J, Maher EJ. Non surgical interventions for late radiation proctitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD003455s.
- 20.Tzathas C, Stavrianeas NG, Triantafyllou K, Triantafyllou G, Ladas SD. Long-term follow-up of endoscopic therapy of anal canal condylomata acuminata with podophyllotoxin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:364–7.
- 21.Cheetham M, Brazzelli M, Norton C, Glazener CM. Drug treatment for faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;3:CD002116.
- 22.Luo C, Samaranayake CB, Plank LD, Bissett IP. Systematic review on the efficacy and safety of injectable bulking agents for passive fecal incontinence. *Colorectal Dis.* 2010;12:296–303.
- 23.Mellgren A, Wexner SD, Coller JA, Devroede G, Lerew DR, Madoff RD, et al. Long-term efficacy and safety of sacral nerve stimulation for fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 2011;54:1065–75.
- 24.Koh CE, Young CJ, Young JM, Solomon MJ. Systematic review of randomized controlled trials of the effectiveness of biofeedback for pelvic floor dysfunction. *Br J Surg.* 2008;95:1079–87.
- 25.Socialstyrelsen. Cancer incidence in Sweden 2011. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
- 26.Socialstyrelsen. Socialstyrelsen föreslår nationell screening av tarmcancer. 2013-06-13. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
- 27.West NP, Quirke P, Hagemann-Madsen RH. Close teamwork between pathologist and surgeon can improve results in colorectal cancer treatment. *Ugeskr Laeger.* 2011;173:1037–40.
- 28.Lindström D, Sadr Azodi O, Wladis A, Tønnesen H, Linder S, Nåsell H, et al. Effects of a perioperative smoking cessation intervention on postoperative complications: a randomized trial. *Ann Surg.* 2008;248:739–45.
- 29.Law WL, Poon JT, Fan JK, Lo OS. Survival following laparoscopic versus open resection for colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2012;27:1077–85.
- 30.Lv L, Shao YF, Zhou YB. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing colorectal surgery: an update of meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Colorectal Dis.* 2012;27:1549–54.
- 31.Socialstyrelsen. Försäkringsmedicinskt beslutsstöd – rekommendation. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
- 32.Czaykowski PM, Gill S, Kennecke HF, Gordon VL, Turner D. Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: does timing matter? *Dis Colon Rectum.* 2011;54:1082–9.
- 33.Quan D, Gallinger S, Nhan C, Auer RA, Biagi JJ, Fletcher GG, et al. The role of liver resection for colorectal cancer metastases in an era of multimodality treatment: A systematic review. *Surgery.* 2012;151:860–70.
- 34.Olmez OF, Cubukcu E, Bayram AS, Akcali U, Evrensel T, Gebitekin C. Clinical outcomes of lung metastasectomy in patients with colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2012;18:662–5.
- 35.Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, Bereder JM, Quenet F, Sideris L, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer.* 2010;116:5608–18.

- 36.Hughes LE. Postmortem survey of diverticular disease of the colon. I. Diverticulosis and diverticulitis. *Gut* 1969;10:336–44.
- 37.Hjern F, Wolk A, Håkansson N. Obesity, physical inactivity, and colonic diverticular disease requiring hospitalization in women: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:296–302.
- 38.Kaiser AM, Jiang JK, Lake JP, Ault G, Artinyan A, Gonzalez-Ruiz C, Essani R, Beart RW Jr. The management of complicated diverticulitis and the role of computed tomography. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:910–7.
- 39.de Korte N, Unlü C, Boermeester MA, Cuesta MA, Vrouenrechts BC, Stockmann HB. Use of antibiotics in uncomplicated diverticulitis. *Br J Surg.* 2011;98:761–7.
- 40.Maconi G, Barbara G, Bosetti C, Cuomo R, Annibale B. Treatment of diverticular disease of the colon and prevention of acute diverticulitis: a systematic review. *Dis Colon Rectum.* 2011;54:1326–38.
- 41.Whitlow CB. Endoscopic treatment for lower gastrointestinal bleeding. *Clin Colon Rectal Surg.* 2010;23:31–6.
- 42.Hinchey EJ, Schaal PG, Richards GK. Treatment of perforated diverticular disease of the colon. *Adv Surg.* 1978;12:85–109.
- 43.Myers E, Hurley M, O'Sullivan GC, Kavanagh D, Wilson I, Winter DC. Laparoscopic peritoneal lavage for generalized peritonitis due to perforated diverticulitis. *Br J Surg.* 2008;95:97–101.

# Läkemedel och barn

Under avsnittsrubriken Pediatrisk finns samlat de specifika barnkapitlen, nämligen *Krav vid utveckling av läkemedel till barn*, s 164, *Läkemedelsbehandling till barn*, s 166, *Vanliga problem under småbarnsåren*, s 172, samt *Vaccination av barn och ungdomar*, s 184.

I vissa av de övriga terapikapitlen finns särskilda avsnitt om läkemedelsbehandling av barn vilka redovisas i Tabell 1. Därtill har behovet av information om läkemedel till barn särskilt beaktats i flera andra terapikapitel i LB.

## För vidare läsning

Pediatriska vårdprogram och PM kan hämtas från Svenska Barnläkarföreningens webbplats, [www.blf.net](http://www.blf.net).

En annan värdefull informationskälla på

Internet är Barnhälsovårdens "Rikshandboken", [www.rikshandboken-bhv.se](http://www.rikshandboken-bhv.se).

1. Norgren S, Ludvigsson JF, Norman M, red. Akut pediatrisk. Stockholm: Liber AB; 2010. ISBN 9789147094028.
2. Moëll C, Gustafsson J. Pediatrisk, bok med eLabb. 1:a uppl. Liber; 2011. ISBN 9789147103454.
3. Hanséus K, Lagercrantz H, Lindberg T, red. Barnmedicin. 4:e uppl. Studentlitteratur AB; 2012. ISBN 9144076096.
4. Kliegman RM, Stanton B, St. Geme J, Schor NF, Behrman RE, eds. Nelson Textbook of Pediatrics – Expert Consult Premium Edition - Enhanced Online Features and Print, 19:e uppl. Philadelphia: Saunders; 2011. ISBN 9781437707557.
5. Mcintosh N, Helms PJ, Smyth RL, Stuart L, red. Forfar & Arneil's Textbook of Pediatrics 7:e uppl. Churchill Livingstone; 2008. ISBN 9780443103964.

**Tabell 1.** Terapikapitel med särskild information om läkemedelsbehandling av barn

Kapitel	Sida	Kapitel	Sida
Den akut medvetslöse patienten	5	Diabetes mellitus	587
Chock	16	Tyreoideasjukdomar	638
Anafylaxi	20	Kortikosteroider och hypofyshormoner	651
Akutmedicin på vårdcentral och andra vårdenheter	27	Astma och KOL	705
Sjukdomar i matstrupe, magsäck och tolvfingertarm	79	Luftvägsinfektioner hos barn och vuxna	730
Inflammatoriska tårmsjukdomar	115	Öron-, näs- och halssjukdomar	765
Överikt och fetma	201	Smärta och smärtbehandling	889
Vitaminer, mineraler och spårämnen	220	Allmän neurologi och multipel skleros	929
Anemier	253	Huvudvärk	949
Venös tromboembolism och medel mot trombos	271	Yrsel	963
Hjärtsvikt	320	Epilepsi	972
Urininkontinens	440	Ångest och oro	1022
Urinvägsinfektioner	454	Utvecklings- och neuropsykiatriska störningar	1078

# Krav vid utveckling av läkemedel till barn

Viveca Odlind, Läkemedelsverket, Uppsala

## Inledning

Fram tills för några år sedan bedömdes det som närmast oetiskt att testa nya läkemedel på barn. Därför är många av dagens läkemedel som ges till barn ofullständigt dokumenterade vad gäller dosering, effekt och säkerhet och barn får många läkemedel utanför godkänd produktresumé (off-label), som licensläkemedel eller som apoteksberett läkemedel.

## Brist på vetenskaplig dokumentation och beredningsformer

I brist på vetenskaplig dokumentation har barnläkarna tvingats att utveckla egna behandlingsrekommendationer som vilat tungt på beprövad erfarenhet. Bristen på kliniska prövningar på barn har inneburit att det tagit lång tid innan barn fått tillgång till de nyaste läkemedlen.

Det föreligger också en brist vad gäller läkemedelsformer speciellt utvecklade för barn. Ibland måste läkemedel avsedda för vuxna, såsom tabletter, delas i små bitar eller en lösning spädas i flera omgångar för att motsvara förväntad dos till ett litet barn. Att detta kraftigt ökar risken för feldosering och felanvändning behöver knappast påpekas. Den generella bristen på barndata har sannolikt också inneburit underrapportering av läkemedelsbiverkningar hos barn.

## EU-lagstiftning

Sedan 2006 finns en EU-lagstiftning som syftar till att förbättra läkemedelstillgången för barn. Alla företag som utvecklar ett nytt läkemedel måste ha en särskild plan för barnstudier innan ansökan om godkännande får lämnas in. En sådan plan omfattar kliniska prövningar på barn i relevanta åldrar och ofta ställs dessutom krav på pre-kliniska studier på juvenila djur, kinetiska studier på barn samt barnanpassning vad gäller läkemedelsform och smak. Endast om det är uteslutet att det nya läkemedlet kan vara till nytta för barn ges befridelse från krav på utvecklingsplan. Information om lagstiftningen om barns läkemedel finns bl a att hämta på den europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA:s) webbplats (1).

## Kartläggning av barns läkemedelsanvändning

Lagstiftningen har krävt att barns läkemedelsanvändning kartläggs nationellt, bl a för att belysa hur stor andel läkemedel som idag förskrivs off-label till barn. I en nationell studie analyserades alla läkemedelsuttag avseende barn inrapporterade till Socialstyrelsens register över uttagna recept under 2007 (2). Totalt var 13,5% av alla läkemedelsuttag off-label med avseende på ålder eller avsaknad av barninformation i berörd produktresumé. Den högsta andelen av off-label-förskrivning fanns bland läkemedel för ögon/oron där drygt hälften var off-label och hudläkemedel med en tredjedel off-label.

## Sökord

## Innehåll

I en nationell tvärsnittsstudie kartlades alla läkemedel som gavs till barn på sjukhus vid två olika tillfällen 2008 (3). Närmare hälften av all förskrivning till barn på sjukhus var off-label, licensläkemedel eller läkemedel beredda på apotek. De nyfödda, späda och små barnen (< 2 år) erhöll störst andel ordinationer av ofullständigt dokumenterade läkemedel. Andelen off-label varierade mellan olika läkemedelsgrupper, men var hög inom t ex området analgetika. Av samtliga ordinationer till barn på sjukhus utgjordes omkring 12% av paracetamol, som var den i särklass vanligaste läkemedelssubstanse. Vanliga anledningar till läkemedelsordination var smärta och infektioner.

Barns användning av receptfria läkemedel är svår att fastställa. Uppskattningar gjorda utifrån olika källor tyder på att de vanligaste receptfria läkemedlen till barn är paracetamol, näldroppar, ibuprofen och hostmedicin (4).

### Krav på barnanpassning även av äldre läkemedel

De olika kartläggningarna visar inom vilka läkemedelsgrupper och inom vilka åldrar som behovet av mer evidens är som störst. Lagen om barnläkemedel ställer också krav på de nationella myndigheterna, såsom Läkemedelsverket, att arbeta mer med tonvikt på effektiv och säker läkemedelsanvändning för barn. Bland annat granskas all tillgänglig vetenskaplig dokumentation avseende barn för ca 1 000 äldre, godkända läkemedelssubstanse av myndigheter runt om i Europa för att om möjligt hitta ny information, som bättre kan belysa både effekt, dosering och säkerhet för barn.

### Har nya barnläkemedel tillkommit?

Utveckling av nya läkemedel är en långsam och tidskrävande process. En genomgång av de första 5 åren med lagen om barnläkemedel visade att hittills har endast ett mindre antal nya läkemedel godkänts för barn som en direkt följd av lagen (5). Lagen har också lett till ändrade texter avseende barn, t ex ny indikation, ny dosering eller ändrade sä-

kerhetsuppgifter i produktresuméer för ett litet antal granskade äldre läkemedel (5).

Även om processen är långsam, innebär EU-lagstiftningen att nya och förhoppningsvis bättre läkemedel utvecklas till barn samtidigt som andelen icke-godkända läkemedel som ges till barn så småningom minskar.

---

### Referenser

---

1. Information om ny europeisk lagstiftning.  
[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
  2. Olsson J, Kimland E, Pettersson S, Odlind V. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions in Swedish outpatient care—a nationwide study. *Acta Paediatr.* 2011;100:1272–5.
  3. Kimland E, Nydert P, Odlind V, Böttiger Y, Lindemalm S. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions at Swedish hospitals – a nationwide study. *Acta Paediatr.* 2012;101:772–8.
  4. Nydert P, Kimland E, Kull I, Lindemalm S. Over-the-counter drug use – estimations within the Swedish paediatric population. *Eur J Pediatr.* 2011;170:583–8.
  5. Better Medicines for Children – From Concept to Reality. General Report on experience acquired as a result of the application of Regulation (EC) No 1901/2006 on medicinal products for paediatric use. <http://ec.europa.eu>
-

# Läkemedelsbehandling till barn

Synnöve Lindemalm och Per Nydert  
Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Stockholm

## Inledning

**Målsättningen med läkemedelsbehandling är att ge rätt patient rätt läkemedel, i rätt dos, i rätt tid, på rätt sätt samt att utvärdera behandlingen.** Dokumentationen om läkemedelsbehandling av barn är många gånger bristfällig, vilket kan medföra att doseringsförslag kan vara osäkra och att biverkningar inte är kända. Att till barn ordinera eller administrera läkemedel innebär ofta att det sker utanför det som är godkänt i produktresumé/Fass (1). Vanligen använda läkemedelsdoseringar för barn ges i bokens terapikapitel för olika organssystem samt det särskilda barnkapitlet Vanliga problem under småbarnsåren, s 172.

## Allmänna aspekter om barn och läkemedel

### Läkemedelsomsättning

Förskrivning bör följa dosrekommendationer baserade på ålder, vikt eller kroppsytta. Nyfödda, spädbarn, barn och ungdomar upp till 18 år, kan väga alltför 400 g till 200 kg, vilket gör att det kan vara svårt att avgöra om en dos är rimlig. Läkemedelsomsättningen hos nyfödda och spädbarn upp till ungefär sex månaders ålder är ofta längsammare än hos äldre barn och vuxna. Förskolebarn har ofta en effektiv omsättning av läkemedel vilket kan innebära att de behöver en högre dos per kg kroppsvekt och/eller kortare dosintervall än vuxna. För vissa läkemedel spelar ärftliga egenskaper (geno-

typ) eller interaktioner med andra läkemedel en avgörande roll för dosbehovet. För andra läkemedel, t ex antiepileptika, kan doseringen utvärderas utifrån plasmakoncentrationsmätningar av läkemedlet.

### Läkemedelsbiverkningar

Ju yngre barn, desto svårare är det att identifiera biverkningar. Fysiologiska förhållanden och läkemedelsmetabolism skiljer sig mellan barn och vuxna. Det innebär att barn kan drabbas av andra biverkningar än vuxna. Exempelvis kan sedativa antihistaminer leda till excitation, tetracykliner påverka benmassan vid tillväxt samt cytostatika påverka framtida fertilitet. För alla patienter är det viktigt att rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket. Mer information om biverkningsrapportering finns på Läkemedelsverkets webbplats, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se) (2,3).

## Specifika aspekter och råd

### Allergi

Allergiska besvär är mycket vanligt förekommande hos barn och en vanlig anledning till läkemedelsbehandling, under en kortare eller längre tid. Introduktion av smakportioner av olika födoämnen ska ske i överensstämmelse med riktlinjer från BVC.

Vid allergisk rinokonjunktivit är icke-seenderande antihistamin såsom cetirizin, loratadin eller desloratadin förstahandsval.

Vid otillräcklig effekt mot allergisk rinokonjunktivit är det vanligt att en lokal ste-

## Sökord

## Innehåll

roid läggs till behandlingen. Det är viktigt att känna till och informera föräldrarna/barnet om att det kan ta upp till en veckas behandlingstid innan avsedd effekt uppnås. Vid all läkemedelsbehandling ska längsta effektiva dos eftersträvas.

Barn får ibland olika hudutslag vid läkemedelsbehandling. Många gånger uppkommer frågan om det är penicillinallergi. Det är viktigt att identifiera barn med ”äkta” penicillinallergi så att dessa barn inte får en allergiframkallande medicinering. Det är även viktigt att frikänna barn med ofarliga reaktioner så att de i framtiden kan få penicillin när det behövs. Detaljerad information finns på Svenska Barnläkarföreningens (BLF) webbplats (4). Se även kapitlet Allergiska och immunologiska tillstånd, avsnittet Läkemedelsallergi, s 829.

### Andningsvägar

Det är vanligt att symptom från andningsvägarna hos barn är en anledning till att vården kontaktas. För de mest förskrivna läkemedelsgrupperna till barn hamnar hostmediciner på 2:a plats för barn < 4 år och för äldre barn på 3:e plats trots att det finns foga evidens för effekt. (Antibiotika och antiastmatika är de två andra grupper som intar topplaceringar över de mest förskrivna läkemedlen till barn.) Nedan finns några praktiska råd:

- Hosta kan hos barn vara ett symptom på astma.
- Vid övre luftvägsinfektion kan barn få en intensiv hosta som kan kvarstå en längre tid efter det att infektionen gått över.
- Många barn reagerar med oönskade effekter/biverkningar på hostmediciner – var därför återhållsam med hostmediciner till barn < 6 år.
- Krupp är vanligast på hösten och vintern och drabbar främst barn i åldrarna 3 månader till 3 år. Se vidare i avsnittet om krupp i kapitlet Luftvägsinfektioner hos barn och vuxna, s 737.
- Barn har en mycket känslig slemhinna i näsan och för barn som ammar är näsandning en förutsättning. Små barn med nästäppa bör i första hand behand-

las med koksaltdroppar eller bröstmjölk för att ”rensa” näsan.

### Astma

Astma och obstruktiva besvär är vanligt förekommande hos barn, se även kapitlet Astma och KOL, avsnittet Barn med astma, s 722. Det är inte ovanligt att felaktig inhalationsteknik är orsak till utebliven effekt av ordinerade läkemedel.

Det är avgörande att barnet har rätt hjälpmedel för inhalation. När barnet kan skilja på in- och utandning, vid omkring 5–7 års ålder, har barnet ett tillräckligt högt inspiratoriskt flöde för att kunna hantera en inhalator. Det kan kontrolleras genom att använda en testinhalator som visslar vid tillräckligt luftflöde.

Här följer några praktiska råd vid astma-behandling:

- Det är viktigt att föräldrar och barn undervisas i inhalationsteknik samt att det sker uppföljning av inhalations-tekniken.
- Efter inhalation av kortison är det viktigt att skölja munnen med vatten.
- Vid inhalation med mask är det viktigt med noggrann rengöring av mask och hud.
- Inhalationsspray ska endast användas tillsammans med spacer. För information om vilken spacer som passar till vilken spray, se webbplatsen <http://eped.se>
- När läkemedel ges med spacer ska endast en dos ges per inhalationsomgång.
- Beroende på fabrikat kan en adapter behövas mellan spacer och spray.

### Hud

Huden är kroppens största organ. Det är vanligt att föräldrar glömmer bort att ange läkemedel som appliceras på huden vid kontakt med vården. Som läkare är det viktigt att ge information och instruktioner till hur behandlingen ska genomföras. Se även kapitlet Hudsjukdomar, s 407.

#### *Val av medel mot torr hud*

Mjukgörande medel baseras på lipider och i många fall även vattenbindande ämnen.

**Tabell 1.** Mängden (gram) av utvärtes beredningar som behövs för att genomföra en behandling 2 gånger/dag i 1 vecka

Ålder	Hela kroppen	Bålen	Armar och ben
6 mån	35	15	20
Upp till 4 år	60	20	35
Upp till 8 år	90	35	50
Upp till 12 år	120	45	65
Vuxen (70 kg)	170	60	90

Beroende på grad av lipidinnehåll i mjukgörande medel, klassificeras de som salva, fet kräm, kräm eller kutan emulsion (lotion). Medlen innehåller ofta karbamid, propylenglykol eller glycerol som vattenbindande ämnen. Barn kan uppleva sveda vid användning av karbamid. Även medel innehållande propylenglykol kan svida. I övrigt föreligger inga hinder att använda propylenglykol till barn med atopiskt eksem. Till nyfödda och mycket små spädbarn bör dock propylenglykol användas restriktivt då det finns beskrivna fall av hyperosmolaritet. Mjölksyra, som även kan ingå, ger ofta sveda. Eftersom upplevelsen av olika mjukgörande medel varierar bör barnet få möjlighet att pröva olika preparat.

Smörjning med mjukgörande medel bör ske en till flera gånger per dag och omedelbart efter bad och dusch samt när huden känns torr.

#### *Val av lokala glukokortikoider*

Lokala glukokortikoider har antiinflammatorisk och klädstillande effekt. De indelas efter styrka: svaga (grupp I), medelstarka (grupp II), starka (grupp III) och extra starka (grupp IV).

Rätt använda har lokala glukokortikoider få lokala biverkningar och ringa systempåverkan. Nedan finns några praktiska råd.

- Undvik glukokortikoider från grupp III i ansiktet och intertriginöst.
- Grupp I-glukokortikoid kan användas på ögonlocken och runt ögonen.
- Tänk på att informera föräldrarna/barnet om att koncentrationsangivelsen i

procent inte anger vilken styrkegrupp preparatet tillhör.

- Förslagsvis anges på receptet preparatets klassificering, t ex "svag kortisonkräm".
- Till hårbotten används kutan lösning eller emulsion eftersom de ger mindre sveda.
- Dålig effekt av glukokortikoidbehandling beror ofta på underbehandling eller sekundärinfektion i eksemet.

#### *Hur mycket går det åt?*

Visa praktiskt hur barnet ska smörjas och hur mycket som går åt. Gör en bedömning av mängden (gram) preparat som behövs för att genomföra en behandling 2 gånger per dag under 1 vecka, se Tabell 1 (5).

#### **Smärta och feber**

Smärta och feber är vanliga symtom som föranleder läkemedelsbehandling både i hemmet och på sjukhus. Paracetamol är den substans som är mest frekvent ordinerad på sjukhus och som flest föräldrar uppger att de använt till sina barn i hemmet. Användningen av ibuprofen har ökat hos barn. Paracetamol och ibuprofen finns i en mängd olika beredningsformer som lämpar sig till barn. Men feber måste inte behandlas med läkemedel utan man gör alltid en bedömning av patienten. Många föräldrar är oroliga när deras barn har hög feber som inte svarar på paracetamol, men man bör då tänka på att barnets allmäntillstånd är avgörande. Läkemedelsbehandling av feber ska sättas in på tydlig indikation (6).

Bland rapporterade biverkningar av paracetamol och ibuprofen så tycks barn i

**Praktiska och allmänna råd**

- För spädbarn är en oral spruta lämplig där vätskan sprutas mot bakre delen av kindens insida.
- För barn över ett år är det viktigt att vara ärlig med behandlingen och vad den är till för och att läkemedlet kan smaka illa. Barnet kan få pröva att ge läkemedlet till sin docka. Finns det något speciellt som barnet gillar kan det erbjudas om barnet tar sin medicin.
- Om barnet omedelbart spottar ut medicinen ska en ny dos ges. Om barnet kräks efter en halvtimme ska ingen ny dos ges, men om barnet kräks efter 15 minuter ska vanligen en halv dos ges.
- Försök med tabletter som har lämplig storlek till barn från ca 3 års ålder. Många mixturer, framför allt penicilliner, smakar illa. Föräldrar underrättar ofta barnets förmåga att svälja tabletter. Det är bra om barnet redan på mottagningen kan prova läkemedel i tablettform. Det blir ofta mindre problem med bismak av en tablett, om den inte delas. Det är lättare att svälja tabletter ihop med någon trögflytande vätska med "klumpar" i, t ex fruktyoghurt. Efteråt ska barnet dricka vätska. Observera att vissa tabletter inte får delas eller krossas.
- All inhalationsbehandling behöver övas noga vid insättning och repeteras vid återbesök.
- Bland ungdomar går trenden mot sämre följsamhet. Samsyn är central för en lyckad läkemedelsbehandling.

**Praktiska och allmänna råd**

- Vid egenvård bör föräldrar rådas att inte kombinera paracetamol och ibuprofen utan använda det ena eller det andra.
- Vid hosta bör i första hand icke-farmakologisk behandling prövas.
- Vid nästäppa pröva i första hand koksaltlösning till de minsta barnen.
- Som alltid är det framför allt viktigt att dricka ordentligt vid förkylning och särskilt vid samtidig feber.
- Behöver barnet antibiotika? Vid många vanliga infektioner klarar barnet sig utan behandling, se [www.antibiotikaellerinte.se](http://www.antibiotikaellerinte.se). Ordinera antibiotika på en tydlig indikation.
- Det är viktigt att låta barnet vara delaktigt i sin behandling. Vid långtidsbehandling är det viktigt att hitta sätt för föräldrar och barn att vara med och utvärdera terapin.
- Barn kan ofta behöva läkemedel och beredningsformer som inte är godkända på den svenska marknaden. Extemporeberedningar och licenspreparat kan vara till stor hjälp i dessa fall. Kontakta ett apotek för hjälp med anskaffning och licensmotivering. Mer information om licensförskrivning finns på Läkemedelsverkets webbplats, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

större utsträckning drabbas av typ B-biverkningar, dvs biverkningar som ofta inte uppfattas som dosberoende såsom allergiska reaktioner. Se vidare kapitlet Läkemedelsbiverkningar, avsnittet Orsaker och mekanismer, s 1241.

På sjukhus kan ibland en högre dos av paracetamol ges tillfälligt efter bedömning av läkare, framför allt på indikationen smärta. Se även kapitlet Smärta och smärтbehandling, avsnittet Smärta hos barn, s 906. Men det är viktigt att, när paracetamol ges som egenvård, föräldrarna håller sig till den dosering som finns i produktresumé/Fass och på läkemedelsförpackningen (7). När paracetamol inte har avsedd effekt är det vanligt att kombinera behandlingen med ibu-

profen (8). En kombinationsbehandling ökar obetydligt effekten men risken för läkemedelsfel ökar. Ett råd till föräldrar är att inte behandla lindrig feber, som inte är en sjukdom utan ett normalt förlopp som hjälper kroppen att försvara sig mot infektioner. Vid behandling ska singelterapi väljas för att minska risken för fel.

**Praktiska råd**

Det kan vara svårt att få små barn att ta sina mediciner. Följsamheten styrs av barnets ålder och förmåga till medverkan i behandlingen, vårdnadshavarens motivation, läkemedlets beredningsform samt läkarens och sjuksköterskans engagemang. Se vidare Faktaruta 1.

## Övriga komponenter

Läkemedel innehåller oftast inte bara aktuell läkemedelssubstans. För nyfödda och spädbarn är det extra viktigt att studera innehållsförteckningen. En del substanser är kontraindicerade som bensylalkohol, ett konserveringsmedel som inte ska användas kontinuerligt i för höga doser till nyfödda och spädbarn med utvecklad metabolism.

En del tillsatser ska användas restriktivt till barn, exempelvis läkemedel innehållande stora mängder socker, alkohol eller natrium.

### Bra att tänka på för att minska risken för felaktigheter

Genom att vara medveten om vilka situationer i läkemedelshanteringen som är riskfyllda, kan man minimera och förebygga fel och risker vid läkemedelsbehandling. Extra stor risk för felaktig ordination föreligger i samband med:

- akuta situationer
- patienter med liknande/samma namn
- läkemedel och infarter med liknande utseende och namn
- överrapportering till annan vårdenhets
- telefonordinationer
- stress
- sömnbrist
- iordningställande av läkemedel, särskilt läkemedel som kräver spädning i två steg
- administrering av läkemedel till patienter med flera infarter
- avbrott/störning under läkemedelshanteringen
- att information om läkemedelsbehandlingen, som behövs för ordinationen, saknas.

Kontinuerlig utbildning, god kommunikation, rutiner, bemanning och organisation hjälper till att bygga bort dessa risksituationer. Dessutom behövs barnspecifika elektroniska ordinationsvertyg. Minimi-

krav som bör ställas är funktioner för att kunna få hjälp att dosera läkemedel utifrån vikt och kroppsyta tillsammans med en rimlighetskontroll. Ett känt problem är intravenöst paracetamol som finns i en 50 ml förpackning med styrkan 10 mg/ml. Vid förskrivning av 3 ml = 30 mg kan ett 10-potensfel ”rymmas i en förpackning”. Dessa fel upptäcks lättare inom vuxenmedicinen där ett öppnande av 10 flaskor har större möjlighet att vara en handlingsbarriär.

Det är viktigt att stämma av läkemedelsbehandlingen med föräldrar/mottagande enhet avseende indikationer, behandlingstid, doser, komplikationer samt eventuella möjliga biverkningar, och vara noga med att informationen bekräftas så att mottagaren uppfattat budskapet korrekt.

Föräldrar är många gånger en viktig barriär och signalerar ofta när något håller på att gå fel så det är viktigt att föräldrarna är delaktiga i behandlingen utan att alltför stort ansvar läggs på dem. Visa hur medicinen ska administreras och var lyhörd för föräldrarnas/barnets erfarenheter. Vid behandlingssvikt är det viktigt att utvärdera om medicinen har tagits på rätt sätt. Var uppmärksam på allergier och kontraindikationer.

## Referenser

1. Kimland E, Nydert P, Odlind V, Böttiger Y, Lindemalm S. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions at Swedish hospitals – a nationwide study. *Acta Paediatr.* 2012;101:772–8.
2. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52:77–83.
3. Kimland E, Rane A, Ufer M, Panagiotidis G. Paediatric adverse drug reactions reported in Sweden from 1987 to 2001. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005;14:493–9.
4. Barnläkarföreningen. Handläggning av missänkta överkänslighetsreaktioner mot β-laktamantibiotika (penicillin, semisyntetiska penicilliner, cefalosporiner). 2010. [www.barnallergisektionen.se](http://www.barnallergisektionen.se).

5. Behandling av atopiskt eksem – Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2005;(16)2. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
  6. Van den Bruel A, Aertgeerts B, Bruyninckx R, Aeerts M, Buntinx F. Signs and symptoms for diagnosis of serious infections in children: a prospective study in primary care.  
*Br J Gen Pract.* 2007;57:538–46.
  7. Hearing om dosering av paracetamol till barn. Information från Läkemedelsverket. 2009;(20)6. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
  8. Arpa M. Does acetaminophen in comparison to ibuprofen effectively reduce fevers in children younger than 18 years of age?  
*Pediatr Nurs.* 2010;36:219–20.
- 
-

# Vanliga problem under småbarnsåren

Hans Edenwall, BHV-enheten, Karlskrona

Jörn Delvert, BHV-enheten, Söderhamns sjukhus, Söderhamn

Elisabeth Ekman, Jämjö vårdcentral, Jämjö

## Inledning

**Barnhälsovården (BHV)** har en lång tradition i Sverige. I början av 1900-talet var det mest en filantropisk verksamhet som byggde på privata initiativ, men 1937 började uppbyggnaden av offentligt finansierade barnavårdscentraler (BVC) över hela landet. Från att ha varit en medicinskt inriktad verksamhet har den moderna barnhälsovården alltmer utvecklats till att vara ett föräldra-stöd, arbeta med hälsorådgivning och inriktas mot en hälsofrämjande verksamhet. Sjuksköterskan är nyckelperson i barnhälsovården men såväl sjuksköterskans som läkarens arbete har förändrats och blivit ett teamarbete. I teamet ingår också BHV-psykologer och till verksamheten är ofta även dietister, logopeder och tandvården kopplade. Barnhälsovården har en unik position i Sverige, då den vänder sig till alla barn 0–6 år och praktiskt taget alla barn kommer dit.

I detta kapitel behandlas några vanliga problem där den första bedömningen och handläggningen ofta sker inom primärvården eller på BVC. Bra webbplatser för barn och vardagspediatrik inom barnhälsovården är [1177.se](http://1177.se) och [www.rikshandboken-bhv.se](http://www.rikshandboken-bhv.se). Till dessa sidor kan också föräldrar hänvisas.

## Normal uppfödning av spädbarn

Den första tiden är bröstmjölken barnets bästa näring och räcker, tillsammans med D-vitamin, som enda näringsskälla under

barnets första 6 månader. Bröstmjölken har en för barnet speciellt anpassad sammansättning av näring, energi och immunglobuliner. Bröstmjölken bidrar till skydd mot infektioner i tarm och luftvägar, och förstoppling är ovanligare hos bröstabarn än hos flaskuppfödda. Amning kan möjligen senarelägga debuten av astma och eksem. Frekvensen av plötslig spädbarnsdöd är lägre hos ammade barn. Helamning rekommenderas i 6 månader och är ett önskvärt mål, men delamning liksom amning av kortare längd är också värdefull. Det matintresse-rade barnet mellan 4 och 6 månader kan erbjudas smaksensationer från familjens mat, dock aldrig så mycket att det konkurrerar ut bröstmjölk eller bröstmjölsersättning. Efter 6 månader bör amningen av näringsmässiga skål kompletteras med annan föda, men det är fördelaktigt om bröstmjölken utgör en del av kosten under hela levnadsåret eller längre. Introduktion av nya födoämnen parallellt med att bröstmjölk ges, kan förbättra toleransen för dessa födoämnen.

Vissa föräldrar vill eller kan inte amma. Dessa föräldrar ska förstås ha samma stöd av barnhälsovården. Det är en fördel om flaskmatning sker under så amningslikna förhållanden som möjligt med hud-mot-hud-kontakt, ögonkontakt och liknande.

Vid amningsproblem som inte kan lösas eller då det finns skäl att inte amma, utgör komjölsbaserad bröstmjölsersättning ett bra alternativ till bröstmjölk. Till barn från allergiska högriskfamiljer (båda föräldrarna har omfattande och behandlingskrävan-

Sökord

Innehåll

de allergi) rekommenderas komjölkshydrolysat under de första 4 månaderna, då detta kan ge en minskning av risken för utveckling av komjölkssallergi.

Mjölk som dryck bör inte introduceras före 12 månaders ålder.

## Amningsproblem

### Ömma och såriga bröstvårter

- Kontrollera amningstekniken. Barnet ska ha hela bröstvårtan och större delen av vårtgården i munnen då det suger.
- Smörj in bröstvårtan med bröstmjölk både före och efter amning. Låt lufttorra. Detta är även bra att göra förebyggande.

### Svampinfektion

Om bröstvårtan och vårtgården är infammerade och ömma, både under och mellan amningarna, kan svampinfektion misstänkas. Barnet har ofta samtidigt vita beläggningar i munnen, s k torsk.

Vid lindriga besvär kan både mor och barn behandlas med vichyvatten lokalt 6–8 gånger/dag.

Vid mer utbredd infektion ges nystatin mixtur 1 ml 4 gånger/dag till barnet och imidazolderivat lokalt under 10 dagar till modern. Hjälper inte detta kan peroral behandling med flukonazol 50 mg 1 gång/dag i 7 dagar till modern bli aktuell.

### Mjölkstockning

Mjölkstockning uppstår när en eller flera mjölkgångar blir tillämppta pga att bröstet inte tömts ordentligt. Man finner en eller flera, ibland ömmande, knölar i bröstet. Ibland är dessa områden röda och värmeökade.

Vid mjölkstockning bör den ammande kvinnan kontrollera amningstekniken och amma oftare än vanligt. Bröstet bör maseras i riktning mot bröstvårtan när barnet suger och brösten bör hållas varma. Om barnet ammas är amning bästa sättet att tömma bröstet. Om barnet inte ammas, fungerar bröstpump alldeles utmärkt.

### Mastit/bröstaböld

Misstänk mastit/bröstaböld vid tillkomst av smärta och feber vid mjölkstockning. Utöver

behandling enligt ovan ge smärtstillande (paracetamol dosering enligt produktresumé/Fass) och ta ställning till antibiotikabehandling. För behandling, se kapitlet Sjukdomar i bröstkörteln, avsnittet Mastit samt bröstknölar hos gravida, s 573.

## Kolik hos spädbarn

Kolik hos spädbarn (tremånaderskolik) förekommer hos spädbarn från ungefär 2 veckors upp till 4 månaders ålder men kan ibland hålla på längre. Barnet skriker ofta på eftermiddagen och kvällen. För att diagnosen ska kunna sättas brukar man ange att skriken ska pågå i mer än 2–3 timmar/dygn och under minst 3 dagar/vecka. Tillståndet är vanligt och finns hos ca 15% av alla spädbarn. Mellan skrikperioderna ter sig barnet friskt. Vid undersökning hittas ingen annan orsak till skriken och tillväxtkurvan är normal.

Tremånaderskolik har flera orsaker. Matningsteknik och komjölksproteinallergi är vanliga orsaker. Ännu inte helt färdigutvecklad tarm har diskuterats som orsak liksom att mängden laktobaciller är lägre i tarmen hos barn med kolik.

### Behandling

Behandlingen består till stor del av råd och stöd. Tillståndet är ofarligt och går ofta relativt snart över. Råd om matningsteknik kan ges, som att barnet ska äta långsammare och fås att rapa. Kroppskontakt och spädbarnsmassage ([www.1177.se](http://www.1177.se)) har ofta god effekt. Komjölksproteinfri kost bör prövas då 25–30% av kolikbarnen har komjölkssallergi. Sempers magdroppar kan prövas.

Dimetikon har använts i många år men har inte mer effekt än placebo. Akupunktur har prövats men mer forskning behövs för att säkerställa effekten.

## Kräkningar

Överskottskräkningar är ett fysiologiskt tillstånd. Barnet ter sig friskt och har normal viktutveckling. Kräkningarna kommer efter måltid och behöver vanligtvis inte behandlas.

Sprutande kräkningar under de första levnadsmånaderna kan vara orsakade av

### Sökord

### Innehåll

Kräkningar och buksmärtor hos barn med känd diabetes är ketoacidos tills motsatsen är bevisad!

en pylorusstenos. Dessa barn ser inte ut att må bra och har dålig viktutveckling. Barnet ska remitteras direkt till barnklinik eller barnkirurgisk klinik för kirurgisk åtgärd.

Akut tillkommande kräkningar kan vara en infektion. Såväl vinterkräksjuka, gastroenterit, luftvägsinfektion, urinvägsinfektion som annan infektion kan vara orsaken. Glöm inte att kräkningar och buksmärtor hos barn med känd diabetes är ketoacidos tills motsatsen är bevisad (Faktaruta 1)! Allmäntillståndet och hydreringsgraden avgör handläggningen. Vid oklarheter i diagnostik eller behandling gäller liberala indikationer för remiss till barnklinik.

Mer långdragna kräkningar kan orsakas av födoämnesallergi eller -intolerans. Tillväxtkurvan behöver inte vara påverkad. Aktuella födoämnen är komjölk, gluten eller annat födoämne som barnet utsätts för.

Kraftiga kräkningar hos ett skrikigt och/eller allmänpåverkat barn kan vara orsakade av invagination. Barnet blir då dåligt under skrik till skillnad från vid otit, kolik och liknande. Vid misstanke om invagination ska barnet remitteras akut till barnklinik.

Gallfärgade kräkningar kan orsakas av missbildning i mag-tarmkanalen.

## Diarré

Bröstbarn kan tömma sin tarm 7–8 gånger dagligen eller så sällan som en gång i veckan. Gott allmäntillstånd och normal vikt-kurva talar för ett friskt barn.

Gastroenterit orsakas ofta av rota- eller adenovirus. Allmäntillståndet och hydreringsgraden avgör handläggningen. Vätskeersättning (se kapitlet Infektioner i mag-tarmkanalen, avsnittet Behandling av akut gastroenterit, s 142) som ges i små mängder är ofta ett bra alternativ för egenvård. Fortsätt amma eller ge bröstmjölk med sked.

Långdragen diarré kan orsakas av födoämnesallergi eller -intolerans.

Funktionell småbarnsdiarré kallas det tillstånd som kännetecknas av pigga barn, oftast några år gamla, med diarré och ofta till synes osmält mat i avföringen men med en normal viktkurva. Besvären brukar förbättras med ökad mängd fett i maten och minskad mängd fibrer samt mindre mängder frukt och bär.

## Förstoppning

Spädbarn som får mjölkersättning kan drabbas av förstopplingstendens som kan kräva behandling. Liksom vid förstoppning hos äldre barn sker behandling med laktulos eller genom att öka mängden fibrer i maten. Mjölkersättning som innehåller laktulos kan köpas på apotek. Smakportioner med frukt kan användas för att öka mängden fibrer i maten.

För att motverka förstoppning behövs regelbundna toalettvonor. Exempel på detta är potträning med toalettbesök vid samma tid varje dag, gärna strax efter måltid, med tillräckligt med tid (läs gärna en saga när barnet sitter på pottan) och viss avskildhet. Regelbunden fysisk aktivitet, fibrer från frukt, grönsaker och grövre mjölsorter liksom adekvata vätskemängder utan att mjölkemängden blir för stor, motverkar också förstoppning.

Ett barn med etablerad förstoppning kan behöva snabbverkande lavemang som sorbitol, bisakodyl eller laurylsulfat. Detta kan behöva upprepas dagligen under en kortare tid för att vänja barnet vid daglig tarmtömning. Låt det inte gå mer än tre dygn mellan tarmtömningarna (spontana eller inducerade) för att motverka smärtsamma defekationer med risk för fekalombildning.

Osmotiskt verkande medel som laktulos och laktitol dagligen kan behövas under en längre tid för att motverka ny förstoppning. Andra alternativ är saliniskt aktiva medel som polyetylenglykol (makrogol). I form av Forlax Junior kan det ges från 6 månaders ålder. Det är viktigt att utvärdera effekten. Tänk då på att alltför lös avföring ger ingen känsla av defekationsbehov och motverkar därmed barnets fortsatta potträning.

## Komjölkssöverkänslighet

### Komjölkssallergi

En vanlig anledning till komjölkssöverkänslighet hos förskolebarn i Sverige är komjölkssproteinallergi. Detta förekommer hos 2% av svenska barn och kan övervägas redan i tidig spädbarnsålder, även om barnet ammas helt. Snabballergiska symtom kan vara kräkningar, diarré, nässelutslag, andningsbesvär, klåda och anafylaxi. Sensymtom, vanligast i åldern 6–18 månader, kan komma först timmar till dygn efter mjölkintag och kan bestå av eksem, kräkningar, buksmärtor, sömnstörningar och ibland även avplaning av tillväxtkurvan.

Pricktest och analys av specifika IgE-antikroppar ger ingen säker diagnos. Oftast krävs total elimination av allt komjölkssprotein under minst 2, helst 4, veckor eventuellt följt av provokation för att ställa diagnos. För att försäkra sig om att eliminationen av komjölkssprotein blir total, är dietistinsats mycket viktig. Detta också för att utvärdera behovet av ett eventuellt kalciumtillskott.

Komjölkssallergin har i 60% av fallen försvunnit vid 2–3 års ålder. Reintroduktion av mjölkprotein kan testas var 6:e månad i hemmet, såvida inte tidigare symtom varit allvarliga med anafylaxi. Då bör uppföljningen ske på barnklinik.

### Laktosintolerans

Laktasbrist gör att laktos inte kan spjälkas till glukos och galaktos. Detta ger diarré, gasbildning och buksmärtor vid intag av laktos. Globalt utvecklar 60–100% av befolkningen utanför Nordeuropa och Nordamerika en laktasbrist i skolåldern eller i vuxen ålder. Laktosintolerans är alltså inget problem i småbarnsåren.

### Diagnostik

För diagnostik är oftast laktosreduktion och provokation tillräckligt. Genotypning för adult hypolaktasi kan vara användbar som komplement om utfallet av laktosreduktion och provokation är svårvärderade hos äldre barn eller vuxna.

### Behandling

Behandlingen består av minskat laktosintag. Mängden laktos som den enskilde individen klarar av varierar. I vissa situationer

kan laktastabletter användas av barnet. Laktosfria eller laktosreducerade produkter fungerar utmärkt för den laktosintolerante men de innehåller vanligen komjölkssprotein och fungerar därför inte alls för den komjölkssallergiske.

## Celiaki

Celiaki är en immunologisk sjukdom på genetisk grund som innehåller en T-cellsmedierad reaktion mot gluten i vete, råg och korn. Detta ger villusatrofi och kronisk inflammation i tunntarmen med malabsorption som följd. Prevalensen varierar mellan olika befolkningar och beräknas ligga på ca 1/100 i västvärlden med betydligt högre förekomst hos nära släktingar. Flertalet fall är odiagnositerade.

Nästintill alla med celiaki har HLA-typerna DQ2/8. HLA-DQ-analys kan användas för att med stor säkerhet utesluta celiaki, men inte för att fastställa diagnosen.

De flesta barn med tydliga symtom på celiaki diagnostiseras under småbarnsåren. Under de första levnadsåren noteras ofta avplaning av viktkurvan och även viktnedgång, stor buk och diarré. Även förstoppling kan förekomma. Något äldre förskolebarn kan få påverkan på längdtillväxten, buksmärtor och gnällighet. Symtomen blir alltmer ospecifika ju äldre barnet är, exempelvis anemi, trötthet, dålig matlust och depression. Celiaki kan också förekomma helt utan symtom.

Celiaki är en livslång sjukdom som går att behandla men inte bota. Obehandlad celiaki ökar risken för ett flertal komplikationer. Risken för andra autoimmuna sjukdomar ökar. Hämmad längd- och viktutveckling samt sen pubertet kan ses om sjukdomen inte behandlas under uppväxtåren. I alla åldrar ses en ökad risk för osteoporos samt järn- och vitaminbrist. I vuxen ålder ses ökad risk för vissa leversjukdomar samt en viss riskökning avseende lymfom i magtarmkanalen. O tillräckligt behandlad celiaki ger ofta försämrad livskvalitet i form av trötthet och depression. Mer information finns på webbplatsen för Svenska föreningen för pediatrik gastroenterologi, hepatologi och nutrition, [www.blf.net](http://www.blf.net).

## Sökord

## Innehåll

### Diagnostik

Diagnostiken grundar sig på tunntarmslemhinnans morfologi i biopsipreparat. Då obehandlad celiaki ofta har höga titrar av serumantikroppar av IgA-typ mot gliadin (AGA), endomysium (EMA) och transglutaminas (TGA) kan analys av dessa göras som hjälp i utredningen och uppföljningen. AGA har högst sensitivitet hos barn under 2–4 år medan EMA och TGA har högre sensitivitet över 2–4 års ålder. Både falskt positiva och falskt negativa värden förekommer. Vid IgA-brist är alla IgA-antikroppar låga, även om vederbörande har celiaki. Kom ihåg att höga antikroppstitrar och patologisk biopsi bara finns om barnet äter glutenhaltig mat. Ge därför inte barnet glutenfri mat förrän diagnostiken är klar!

I framtiden kan barn med klassiska symptom komma att diagnostiseras med enbart serologier och klinisk uppföljning, men fortfarande utgör tunntarmsbiopsi grunden för diagnostiken och är ”gyllene standard”.

### Behandling

Behandlingen består av livslång glutenfri diet. Dietistmedverkan är nödvändig.

### Medel vid celiaki, komjölsallergi och laktosintolerans

Livsmedel för särskilda näringssändamål, enligt LVFS 1997:13, kan erhållas på livsmedelsanvisning till barn under 16 år. Förskrivande läkare ska ha specialistbehörighet enligt SOSFS 1979:102. Denna inkluderar specialist i allmänmedicin som tjänstgör på barnavårdscentral (SOSFS 1987:4). Se prislista Livsmedel för särskilda näringssändamål, Apoteket AB, eller på [www.apoteket-farmaci.se](http://www.apoteket-farmaci.se).

### Övervikt och fetma

Liksom hos vuxna har övervikt och fetma hos barn varit ett tilltagande problem under de senaste decennierna. Dock har ökningstakten nu visat tecken på att stanna av både hos barn och vuxna. Tidig övervikt och fetma har dock idag sämre prognos än förr om åren. De som idag blir överviktiga och feta redan vid 4 års ålder är i större utsträckning än tidigare även överviktiga och

feta som skolbarn, tonåringar och vuxna. Det är därför viktigt att tidigt motverka denna utveckling genom att grundlägga sunda vanor med god kosthållning och regelbunden fysisk aktivitet.

Barn behöver regelbundna måltider – frukost, lunch och middag samt ofta två mellanmål. Från 2 års ålder bör mat märkt med grönt nyckelhål välvjas. Vatten bör vara måltidsdryck och törstsläckare. Minska sockerintaget. Begränsa godis, chips, läsk eller saft och liknande till 1 gång/vecka.

Barn behöver fysisk aktivitet eller lek som gör dem varma och andfådda minst 1 timme varje dag. Denna timme kan delas upp på flera tillfällen. Barn behöver också tid för återhämtning och vila. Längre tids stillasittande ska motverkas och i skolåldern rekommenderas en maximal skärmtid (TV, dator, datorspel m m) på 2 timmar/dag. Se även kapitlet Övervikt och fetma, avsnittet Barnfetma, s 213.

### Sömnproblem

Spädbarnet och det lilla barnet ska avnjuta omvärlden i små portioner. Det ska vara balans mellan mat, vila och aktivitet. Föräldrarnas famn och närhet ska vara barnets hamn för anknytning och samspel, trygghet, tillit och vila.

Lättare sömnproblem är vanliga hos spädbarn och småbarn. Flertalet barn med sömnproblem är helt friska. Familjers hantering och tolerans av barns sömnstörningar varierar. Föräldrarna behöver, när somatisk orsak uteslutits, få information om hur vanligt tillståndet är och hur god prognos ter sig. Möjligheten att få ventilera problemet kan i sig fungera terapeutiskt.

Nyfödda barn sover i genomsnitt 16–18 timmar/dygn. Redan under de första levnadsmånaderna etableras en dygnsrytm med mer sömn nattetid och mindre dagtid. Först vid 4 års ålder är barnet vaket mer än det sover under dygnet. De individuella variationerna är mycket stora avseende hur mycket ett äldre barn sover.

Spädbarnet passerar igenom en sömncykel snabbare än en vuxen och har också en större andel ytlig REM-sömn. Spädbarnet sover ytligt både oftare och under längre tid än en vuxen. Det som skiljer de barn

### Sökord

### Innehåll

som sover bra från dem som sover dåligt är att barnen själva kan lugna sig till en ny sömncykel.

Ett barn som är ”övertrött” har svårare att somna. Vila på dagen ger bättre natt-sömn. Man vinner inget på att hålla barnet uppe längre på kvällen. För att barnet ska kunna sova krävs ett visst mått av lugn. Påfrestningar i familjen kan göra det svårt att ge detta lugn. Insatserna kan då behöva inriktas på att minska effekterna av familje-påfrestningarna. En kontakt med BVC-psykolog kan ofta hjälpa föräldrarna vid svåra sömnproblem hos barnet.

### Gods råd vid sömnproblem

Kopplingen mellan mat och sömn behöver ofta brytas. Det kan vara möjligt från 3–4 månaders ålder. Låt det gå minst en halvtimme efter ett mål innan barnet läggs i sängen.

Ha en kvällsritual som förälder och barn följer varje kväll. Barnet ska slappna av och lugna ner sig. Barnet läggs då vaket i sängen efter en stunds kroppskontakt.

Barnet måste förstå att föräldern finns även om hon/han inte finns i barnets synfält. Om barnet skriker, lugnas det med några lugnande ord och genom att stillsamt smeka barnet men nödvändigtvis inte genom att ta upp barnet. Barnet ska inte ignoreras. Om barnet skriker igen, ska föräldern komma tillbaka efter en kort stund och trösta igen.

Det är mycket sällan aktuellt med läkemedel mot sömnproblem.

### Hudproblem

Se även kapitlet Hudsjukdomar, s 407. För närmare information om behandling av olika infektioner i huden rekommenderas behandlingsrekommendationer från Läkemedelsverket (1).

### Navelvård

- Normal navel: Tvättas dagligen med hjälp av en kompress eller bomullsspinne (tops) och ljummet vatten och torkas därefter.
- Smetig och illaluktande navel: Tvättas ren med klorhexidinsprit, 5 mg/ml. (Obs

inte alsolsprit!) Föräldrarna får råd om navelvården och åtgärden följs upp av sjuksköterska på BVC.

- Misstanke om navelinfektion (omfalit): Smetig och illaluktande navel samt tilltagande rodnad av omgivande hud. Eventuellt feber samt allmänpåverkan. Risk för sepsis. Remitteras akut till barnläkare.
- Vätskande navel: Orsaken kan vara kvarstående rester av gångar (omfalo-mesentericus respektive urachus) från fostertiden. Ska remitteras till (barn)kirurgisk klinik.
- Blödande navel: Det är vanligt att naveln blöder lite efter det att navelstumpen fallit av. Detta behöver mycket sällan åtgärdas.
- Navelgranulom visar sig som en gråvit hård tapp som kvarstår efter att navelstumpen fallit av. Behandlas med fysiologisk koksaltlösning. Naveln tvättas med tops 1–3 gånger/dag varefter de flesta granulom försvinner inom 3 veckor. Om granulomen kvarstår efter denna behandling kan lapisering ske.

### Toxiskt utslag – erythema toxicum

Upp mot 50–70% av alla nyfödda får toxiskt utslag. Dessa hudförändringar kommer kort efter födelsen när barnet är 1–4 dagar gammalt. Det visar sig som röda, oregelbundna utslag av varierande storlek, 2–10 mm. Oftast ser eller känner man små, 1–2 mm stora, knottror som blir gulvita när man trycker på huden. Knottrorna kan också likna små varblåsor, men de är inte infekterade. Utslagen är spridda framför allt till bålen och ibland även till armar, lår och ansikte. Orsaken är okänd. Hudförändringarna försvinner av sig själva efter några dagar till veckor.

### Milier

Milier visar sig som mycket små, vitaktiga knottror, framför allt på näsan hos nyfödda. Uppkomstmekanismen är okänd och knottorna försvinner spontant utan behandling inom ett par veckor.

### Sökord

### Innehåll

**Terapirekommanderationer – Behandling av blöjdermatit**

<b>Generellt</b>	Luftning av stjärten ofta, dvs låt barnet vara utan blöja så mycket som möjligt. Täta blöjbyten med högabsorberande blöjor.
<b>Enbart rodnad hud</b>	Smörjning med neutrala barnsalvor, eventuellt hydrokortison lokalt. Skyddande zinkinnehållande salva.
<b>Sårig och vätskande hud</b>	Baddning med alsollsning 1%, lufttorka. Svampdödande medel (imidazol-derivat) lokalt, vid uttalad inflammation i kombination med hydrokortison.
<b>Varig sekretion, varblåsor, smetiga krustor och sprickor</b>	Tvätt med koksaltlösning eller alsollsning 1%. Vid uttalade besvärs ges behandling med retapamulin som appliceras i ett tunt lager 2 gånger/dag i 5 dagar. Alternativ behandling är väteperoxidkräm som påstrykes 2 gånger/dag tills utläckning har skett.
<b>Vid utbredd infektion</b>	Överväg, efter odling, peroral antibiotikabehandling i form av cefadroxil alternativt flukloxacillin.

**Blöjdermatit**

Blöjeksem har blivit mindre vanligt i takt med allt bättre blöjor men förekommer fortfarande och kan bli ett stort problem. Blöjeksem uppstår i en hud som är utsatt för fukt, urin, avföring eller tvätt och är instängd i ett lufttätt system under blöjan. I denna fuktiga och varma miljö trivs även jästsvamp (*Candida*) vilket kan förvärra eksemet ytterligare.

Blöjeksemet yttrar sig som rodnade, torra förändringar, speciellt på de hudytor som har närmast kontakt med blöjan. Om det dessutom växer jästsvamp i eksemet blir huden ilsket röd, delvis macererad och glansig längst in i hudvecken.

För behandling, se Terapirekommandationerna.

**Skorv**

Mjölkskorv, eller gnejs, kallas ett tillstånd med gulaktiga, fjällande hudförändringar i hårbotten vilket ses hos många barn, framför allt spädbarn.

Behandlingen är väsentligen indicerad av kosmetiska skäl. I lindriga fall behövs ingen behandling. Den traditionella behandlingen är insmörjning av hårbotten med salicylsyrevaselin 1% som får verka några timmar eller över natten, varefter fjällen försiktigt kammas bort före schamponering (se Infantilt seborroiskt eksem, s 179). Alternativt används i stället en fet kräm, t ex Locobase Repair. En annan behandlingsform är insmörjning med Essex kräm som får verka under 2 timmar innan håret tvättas med Fungoral schampo. Boragoolja (Borragokräm, handelsvara) har visat sig ha

mycket god effekt på skorv. Smörjs in i hårbotten 3 gånger dagligen i 8–10 dagar.

**Atopiskt eksem**

Atopiskt eksem är den vanligaste formen av eksem hos barn och drabbar ungefär vart femte barn (1). Denna eksemform beror på vissa medfödda anlag och har en koppling till andra allergiska symptom, varför det ofta finns allergi i släkten. Barn med atopiskt eksem löper en ökad risk att få luftvägsallergi senare i livet. Under spädbarnsåret lokaliseras eksemet främst till ansiktet, särskilt kinderna, extremiteternas sträcksidor och bålen, medan det senare under småbarnsåren sker en ändrad lokalisering till böjveck (armar och knän), runt hand- och fotleder, till halsen och huden bakom örsnibbarna.

Huvudsymtomet är klåda, som kan vara svår och inte så sällan leda till sömnproblem. Klådan orsakar i sin tur att barnet river sig, vilket innebär en risk för bakteriell sekundärinfektion. Bakteriella agens är ofta stafylokocker, mer sällan betahemolysiska streptokocker.

Barnen har ofta generellt torr hud och ökad känslighet för irriterande ämnen som tvål, vatten, ylle etc.

I ca 10% av fallen med måttligt eksem och i hälften av fallen med svårt eksem finns en bakomliggande födoämnesallergi. De vanligaste allergiframkallande födoämnena är ägg och mjölk. Ämnen från dessa livsmedel kan överföras via moderns bröstmjölk och ge upphov till eksem eller andra allergiska manifestationer redan under amningstiden.

**Sökord****Innehåll**

**Terapirekommanderationer – Råd vid atopiskt eksem**

Allmänna råd	<ul style="list-style-type: none"> <li>Undvik för mycket tvål och vatten samt hudirriterande kläder.</li> <li>Ha badolja i badvattnet.</li> <li>Använd mjukgörande salvor eller krämer dagligen. Obs! Behandlande läkare ska skriva ut tillräckliga mängder av dessa. Lär ut noggrann smörjning genom att massera in krämen. Undvik karbamidtillsats som ofta svider.</li> <li>Ett icke-medikamentellt alternativ till lokal steroidbehandling till barn med svåra eksem är underkläder och nattkläder av ett specialvävt sidenmaterial, DermaSilk (<a href="http://www.dermasilk.se">www.dermasilk.se</a>).</li> </ul>
Lindrigt eksem med klåda	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lokalt med hydrokortison, 2 gånger/dag. Några dagars behandling med grupp II-steroid kan vara aktuellt för att få bort klådan.</li> <li>Tunna vantar, t ex av bomull, nattetid kan minska risken för infektion vid svårt kliande eksem. Ett klädstillande antihistamin, t ex klemastin, kan under en period ges till natten för att minska klådan.</li> </ul>
Uppblossning av eksemet	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vid uppblössning av eksemet kan en period med lokal behandling med grupp II–III-steroid vara motiverad under 1–2 veckor med nedtrappning till hydrokortison. Till spädbarn bör man endast använda salvor ur grupp I med tillägg av grupp II under kort tid på de svåraste ställena. I ansiktet, och speciellt kring ögon och mun, bör enbart grupp I användas.</li> </ul>
Sekundärinfektion	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vid misstanke om sekundärinfektion kan peroralt antibiotikum verksamt mot stafylokokker, t ex cefadroxil, övervägas.</li> </ul>

Multipel födoämnesallergi bör utredas av barnläkare.

Vissa födoämnen som citrusfrukter, viss choklad, konserveringsmedel, starka kryddor, röda eller orange frukter, grönsaker och bär kan ge upphov till överkänslighet. Sådan överkänslighet är inte allergisk och ger aldrig upphov till svåra reaktioner. Den kan inte påvisas i test. Försämringar ses ofta vid förkylningar medan eksemet ofta förbättras sommartid.

**Behandling**

Grunden i behandlingen, utöver elimination av eventuella allergener i kosten, är att bevara huden intakt och minska klådan. För lindriga, torrsprickiga eksem räcker det ofta med mjukgörande salvor, men eksem som är rött och klar bör behandlas med glukokortikoider i salvor eller krämer. Det är viktigt att förstå att anlaget naturligtvis inte kan tas bort, utan följer barnet under uppväxten. Se vidare Terapirekommandationerna.

**Infantilt seborroiskt eksem**

Den viktigaste differentialdiagnosen till atopiskt eksem är infantilt seborroiskt eksem. Denna typ av eksem debuterar vanligen under barnets första levnadsmånad och spontanläker ofta före 6 månaders ålder.

Barnen har rodnade, fjällande fläckar i hårbotten, ibland även med spridning till ansiktet, bakom öronen och i hudveck, t ex i axillerna och blöjregionen. Förändringarna klarar inte.

**Behandling**

Avfjällning av hårbotten med salicylsyrevätska 1%. Eventuellt ges hydrokortison lokalt, 2 gånger/dag.

**Infektioner i huden**

För närmare information om behandling av olika infektioner i huden rekommenderas behandlingsrekommendationen från Läkemedelsverket (2).

**Impetigo**

Impetigo orsakas av stafylo- eller streptokocker och har ett typiskt utseende med gulaktiga blåsor och sår runt näsa och mun. Blåsor kan även finnas på händerna, runt naglarna eller på kroppen. Barnen får sällan feber.

**Behandling och hygienråd**

Sårskorporna tvättas bort med tvål och vatten och huden behandlas med i första hand retapamulinsalva, alternativt väteperoxidkräm, i 5 dagar. Fucidin salva ska undvikas

pga risk för resistensutveckling. Vid stor utbredning kan peroral antibiotika ges, t ex cefadroxil.

Impetigo smittar så länge såret vätskar och barnet ska därför undvika närbond med andra barn tills såret torkat.

God handhygien är oerhört viktig vid impetigo, både vad gäller infekterade barn och de vuxna som sköter barnen. Använd en-gångshanddukar. Rengör leksaker, handtag och annat som kommit i kontakt med infekterade händer.

#### **Stjärtfluss (perianal streptokockdermatit)**

Med ”stjärtfluss” avses ett rodnat och ömmande välavgränsat hudområde runt anus och i vulva hos små barn. Hos småflickor ser man ibland även flytning. Barnet har inga allmänsymtom eller feber. Man kan ofta hitta streptokockinfektion hos annan familjemedlem samtidigt.

Diagnosen konfirmseras via odling alternativt snabbtest för streptokocker från området, då det oftast är streptokocker som är etiologin till problemet.

#### *Behandling*

Penicillin V 50–75 mg/kg kroppsvikt/dygn fördelat på 3 doser i 10 dagar, alternativt cefadroxil 25 mg/kg kroppsvikt/dygn fördelat på 2 doser i 5 dagar.

#### **Nagelbandsinfektion – paronyki**

Nagelbandsinfektion är vanlig under barnets första levnadsveckor och visar sig som en svullen, rodnad nagelvall. Orsaken är oftast stafylo- eller streptokocker. Tillståndet får oftast ett lindrigt förlopp, men kan utvecklas till allvarlig septisk infektion.

#### *Behandling*

Tvättas med koksalt- eller alsollsösning. Vid spridning av infektionen och/eller allmän-påverkan tas ställning till behandling med perorala antibiotika (t ex cefadroxil) eller remiss till sjukhus.

#### **Födelsemärken**

#### **Café-au-lait-fläckar**

Dessa är gulbruna födelsemärken som kan finnas hos det späda barnet, men även bli

mera synliga senare under barnåren. De kan inte maligniseras och saknar som regel betydelse.

Barn med många eller ovanligt stora café-au-lait-märken bör bedömas av barnläkare.

#### **Smultronmärken/jordgubbshemangiomet**

#### **Kapillära – kavernösa hemangiomet**

Under det första levnadsåret och särskilt de första levnadsmånaderna kan blodkärlen under huden plötsligt börja växa okontrollerat inom ett begränsat område. Ett smultronmärke uppkommer plötsligt och kan sitta var som helst på kroppen. Det växer ofta hastigt i början och visar sig som en mörkröd, upphöjd, mjuk knuta som kan variera i storlek från någon centimeter upp till över en decimeter. Förändringarna finns inte hos nyfödda, men ibland kan man genom en viss färgskiftning i huden förutspå att ett smultronmärke kommer att uppstå på detta ställe.

Vanliga platser är i ansiktet och på bålen. När hemangiomet sitter helt eller delvis under huden kan det skymta som en rödblå förändring.

Smultronmärket ger inga speciella symptom. Om det sitter på ett olyckligt ställe kan det dock medföra stora problem. I närheten av ögat kan det hindra synen, vilket kan leda till kvarstående nedsatt syn eller t.o.m blindhet. Om hemangiomet är lokalisering till munnens närlhet kan det förhindra barnets amningsförmåga och eventuellt störa barnets normala tillväxt. I underlivet kan ofta problem uppstå med blödningar och smärta när barnet kissar eller bajsar.

#### *Behandling*

Ett smultronmärke tillbakabildas alltid av sig självt. Tillbakabildningen börjar som en ljusgrå färgförändring i hemangiomet mitt. Det kan ta från ett par månader till år innan det har försvunnit. De flesta är borta före 3–4 års ålder och nästan alla före 7 års ålder. Man kan därefter ofta se en ljus fläck på platsen där märket har suttit.

När det sitter någon annanstans än vid ögonen, munnen eller underlivet låter man knutan tillbakabildas av sig själv. Om det sitter i något av de känsliga områdena ska barnet bedömas av en hudspecialist så fort som möjligt. Lokalt behandlas dessa illasittande hemangiomet med laser.

#### **Sökord**

#### **Innehåll**

Stora, snabbt växande förändringar behandles oftast med glukokortikoider peroralt under en längre tid.

### Storkbett

Storkbett är en mycket vanlig, medfödd röd hudförändring i pannan och i nacken (engelska "angel's kiss"). Rodnaden orsakas av att det finns många mycket små, tunna och ytliga blodkärl i huden. Ett storkbett försvinner av sig självt under det första levnadsåret.

### Kärlmissbildning/naevus flammeus

Kärlmissbildningen finns vid födelsen och kan sitta var som helst på kroppen. Den visar sig som en ljus- eller mörkröd fläck i huden plan och förekommer i många olika storlekar. Vid vissa förändringar i ansiktet kan även invärtes kärlmissbildningar förekomma.

Hudförändringarna vid naevus flammeus kvarstår hela livet och växer i takt med barnet. Vid större förändringar eller om kärlmissbildningen sitter på synlig plats bör bedömning ske av hudläkare i tidig ålder för ställningstagande till laserbehandling.

### Pigmenterade nevi

Svarta eller mörkbruna nevi tillbakabildas inte utan finns kvar under resten av livet. Risken för malignisering före puberteten är ytterst liten. Nevi på fotsulor, handflator och på hudställen som utsätts för skavning behöver i motsats till vad man tidigare rekommenderat inte längre tas bort. Det är dock viktigt att barnet undviker att exponeeras för alltför starkt solljus. Föräldrar bör instrueras om hur malignisering av pigmenterade nevi kan se ut: snabb tillväxt, färgväxling, asymmetri och oklara gränser. Sådana pigmentnevi bör opereras bort liksom de som växer hastigt eller ger ständiga krustor eller ulcerationer.

### Ögonproblem

Se även kapitlet Ögonsjukdomar, s 801.

### Akut konjunktivit

Akut konjunktivit är oftast en del i en virusutlösad övre luftvägsinfektion och behandlas genom att torka bort sekret från ögonlockskanterna med en bomullstuss indränk i ljummet vatten upprepade gånger dagligen.

Torkningen ska ske inifrån och ut! Om den variga sekretproduktionen inte avtagit efter en vecka finns risk för att infektionen är batteriell. Behandling bör då ske med antibiotikasalva lokalt (fusidinsyra, kloramfenikol).

Vid ständigt tårflöde och ensidiga eller upprepade variga konjunktiviter kan barnet ha tårvägsstenos. Föräldrarna ges rådet att massera över tärsäcksområdet och hålla ögonen rena. Tillståndet går ofta över spontant. Om besvären kvarstår efter 1 års ålder bör barnet bedömas av ögonläkare.

Konjunktivit hos nyfödda är ofta av mer allvarlig art. Gonokocker kan ge en allvarlig infektion i ögat och debuterar ofta under de första levnadsdygnen. Konjunktivit orsakad av klamydia ger ofta symptom vid 1–2 veckors ålder, aldrig före 5 dagars ålder. Vid misstanke om konjunktivit orsakad av dessa bakterier ska kontakt tas med ögonklinik.

### Missbildningar/ förändringar inom yttre genitalia

För indikation och tidpunkt för remiss av olika testikelabnormiteter till kirurgisk klinik, se Tabell 1, s 182.

### Fimosis

Trång förhud hos pojkar är vanligt men om pojken inte har besvär kan man avvakta med åtgärd tills början av tonåren. Förhuden kan då vara som ett stramt band runt förhudsöppningen. Man ser bara en nältunn öppning. När pojken kissar blåser förhuden upp sig som en ballong.

Om pojken har upprepade balaniter, besvär vid miktion, inte kan kissa med god stråle eller har recidiverande urinvägsinfektioner, bör ställningstagande ske till behandling. I första hand kan man hos barn > 3 år försöka att lösa den bandformiga förträngningen med lokalbehandling. Man smörjer då pojkens förhud med klobetasol (Dermovat kräm) i minst 4 veckor. Om detta inte hjälper bör pojken remitteras till kirurg för operation, s k förhudsplastik.

### Synekier mellan preputium och glans penis

Det är vanligt att det under uppväxten uppstår sammanväxningar mellan pojkens

**Tabell 1.** Indikation och tidpunkt för remiss av olika testikelabnormiteter till kirurgisk klinik

Fynd	Ålder vid remiss
Testiklar saknas helt på båda sidor	Neonatalt eller vid senare fynd
Testiklar kan inte fås ned ur ljumsken + ovanligt liten penis eller annan avvikelse	Neonatalt eller vid senare fynd
Testikel kan inte fås ned i pungens botten eller fjädrar snabbt upp igen	Vid 5–6 månader eller vid senare fynd
Osäkert fynd vid upprepade kontroller	Vid 5–6 månader eller vid senare fynd

ollon och förhud. Detta är att betrakta som ett normaltillstånd och behöver inte behandlas. Vid enstaka tillfällen, som vid upprepade balaniter, kan denna sammanväxning behöva åtgärdas genom lösning i narkos.

### Balanit

Balanit är en infektion under förhuden med rodnad, svullnad av penisspetsen, ibland hela penis. Oftast trång förhud som utlösande orsak. Ingen feber eller allmänpåverkan och antibiotikabehandling eller odling krävs normalt inte.

Balanit behandlas med koksaltspolning, kan göras smidigt via en venflon som man dragit ut nålen ur alternativt plastspruta, 5 ml, där spetsen förs in i öppningen och man spolar rent. Man kan sedan följa upp med sittbad i ljummet vatten i hemmet.

Efter flera balaniter bör behandling/operation av eventuell fimosis övervägas.

### Retentio testis

Vid födelsen har ca 5% av pojkarna retentio testis. Vid ett halvt års ålder endast 1–2%. Pojkar med retentio testis vid 5–6 månaders ålder ska remitteras till kirurg och opereras före 12 månaders ålder. Om man upptäcker retentio hos ett äldre barn remitteras det genast för operation.

### Vulvasynekier

Vulvasynekier (sammanväxningar mellan labia majora) är normalt hos flickor i förskoleåldern och löses oftast spontant vid 7–8 års ålder. Oftast behövs ingen behandling.

Vid lokal irritation eller recidiverande urinvägsinfektioner kan behandling ske med östrogensalva som smörjs 1 gång/dag med en tops eller ett finger över synekien. Det lilla tryck som då uppstår mot den tunna synekien bidrar till att den släpper efter

någon eller några veckor. Behandlingen ska fortsätta dagligen ytterligare någon vecka och därefter 1 gång/vecka ytterligare 3 veckor. Biverkning av denna behandling, som ibland kan ses, är något svullna labia. Regress av svullnaden sker när behandlingen avslutats. När synekierna lösts är det viktigt att smörja blygdläpparnas insida med mjuk kräm eller olja för att förhindra ny sammanväxning.

### Ortopediska problem

På BVC ingår också att titta på barnens fötter, ben och ryggar. Remiss till ortoped/bandagemästare var tidigare vanliga åtgärder, men behövs numera alltmer sällan då man vet att det mesta ”rättar till sig”. Bra tips angående denna problematik finns i rikshandboken med länkar till specifika problem ([www.rikshandboken-bhv.se](http://www.rikshandboken-bhv.se)).

### Referenser

1. Behandling av atopiskt eksem – Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2005:(16)2. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
2. Farmakologisk behandling av bakteriella hud- och mjukdelsinfektioner – ny rekommendation. Information från Läkemedelsverket 5:2009. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

### För vidare läsning

3. Barnhälsovårdens ”Rikshandboken”. [www.rikshandboken-bhv.se](http://www.rikshandboken-bhv.se)
4. Svenska barnläkarföreningens webbplats. [www.blf.net](http://www.blf.net)
5. Hudproblem. [www.dermis.net](http://www.dermis.net)
6. Norgren S, Ludvigsson JF, Norman M, red. Akut pediatrik. Stockholm: Liber AB; 2010. ISBN 9789147094028
7. Livsmedelsverket. [www.slv.se](http://www.slv.se)

### Sökord

### Innehåll

8. Moëll C, Gustafsson J. Pediatrik, bok med eLabb.  
1:a uppl. Liber; 2011. ISBN 9789147103454.
  9. Hanséus K, Lagercrantz H, Lindberg T, red.  
Barnmedicin. 4:e uppl. Studentlitteratur AB;  
2012. ISBN 9144076096.
  10. Pediatrik, bok med eLabb. Moëll C, Gustafsson J,  
red. Bok+IT-stöd. Liber AB. 2011.  
ISBN 9789147103454.
-

# Vaccination av barn och ungdomar

Rose-Marie Carlsson, Försvarsmedicincentrum, Västra Frölunda  
Sven-Arne Silfverdal, Barnhälsovårdsenheten,  
Norrlands universitetssjukhus, Umeå

## Inledning

Vaccinationer är en av de mest kostnads-effektiva medicinska åtgärderna. Polio är på väg att utrotas från världen, och difteri, liksom många av de andra sjukdomarna som ingår i det allmänna vaccinationsprogrammet, har blivit så sällsynta att dagens småbarnsföräldrar inte känner till vad dessa sjukdomar kan ställa till med. Därmed upplevs sjukdomarna inte alltid som reella hot. Funderingar och frågor kommer då att koncentreras till vad som är dagens verklighet, dvs den vaccination som barnet står inför och de risker den kan innebära. Samtidigt finns en ökande efterfrågan på nya vacciner, t ex mot rotavirus.

Föräldrar – och även större barn – har behov av bra och tydlig information om effekt och biverkningar av gamla och nya vacciner. Personal inom barnhälsovård, elevhälsa, primärvård, och andra vaccinationsmottagningar måste ha god kunskap i vaccinationsfrågor och ett förhållningssätt som grundas på respekt för föräldrarnas och tonåringarnas behov av delaktighet och kunskap.

Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) har gjort en systematisk genomgång av den vetenskapliga litteraturen avseende vacciners skyddseffekt och risker. Där behandlas merparten av de vacciner som ingår i vårt allmänna vaccinationsprogram. Slutsatsen är att nyttan med vacciner vida överstiger risken för biverkningar (1).

## Det svenska vaccinationsprogrammet

Målsättningen med det svenska vaccinationsprogrammet (Tabell 1, s 185, och Fakta-ruta 1, s 188) är att eliminera sjukdomarna från landet eller att begränsa förekomsten. En del vaccinationer rekommenderas till alla barn. Andra sjukdomar kan kontrolleras med s k riktad vaccination, dvs av utvalda grupper, eller ges till individer med ökad medicinsk risk. Sjukdomarnas förekomst och spridningssätt tillsammans med hur vaccination fungerar avgör vilken strategi som fungerar bäst.

Det är vaccinationer mot sjukdomar som ingår i vaccinationsprogrammet, inte namngivna enskilda vacciner. Sjukvårdshuvudmannen, dvs landstingen/kommunerna, upphandlar läkemedel och väljer därmed vaccin. För vissa sjukdomar finns endast ett vaccin att välja, för andra sjukdomar finns flera likvärdiga vacciner. För pneumokocker och humana papillomvirus (HPV) finns olika vacciner som skiljer sig när det gäller antalet i vaccinet ingående bakterie- eller virus typer (se avsnittet om utbytbarhet, s 194, samt Faktaruta 3, s 194, och Tabell 3, s 194, om kombinationsvacciner). Oftast sker central upphandling i landstingen, mer sällan i kommunerna, men en nationell upphandling har gjorts för HPV (humant papillomvirus).

Riksdagen beslutade i juni 2012 om en ny ordning för det svenska vaccinationsprogrammet. Enligt ett tillägg till smittskydds-lagen (2004:168) ska beslut om nationella vaccinationsprogram fortsättningsvis tas av

Sökord

Innehåll

**Tabell 1.** Det allmänna svenska vaccinationsprogrammet enligt senaste version av Socialstyrelsens föreskrift SOSFS 2006:22 (2). Hib = Haemophilus influenzae typ b. Romerska siffror anger dosnummer.

Ålder/ årskurs	Difteri Stelkkramp Kikhusta	Polio	Hib	Pneumo- kocker	Mässling Påssjuka Röda hund	Humant papillomvi- rus	Ansvarig för vaccina- tionen
3 mån	I	I	I	I <sup>a</sup>			Barn- hälsovård
5 mån	II	II	II	II			
12 mån	III	III	III	III			
18 mån					I		
5–6 år	IV <sup>a</sup>	IV					
årskurs 1–2					II <sup>a</sup>		Elevhälsa
årskurs 4	IV <sup>b</sup>						
årskurs 5–6						I + II + III <sup>c</sup>	
årskurs 6					II <sup>b</sup>		
årskurs 8–9	V <sup>a</sup>						

a. Barn födda 2002 och framåt.

b. Barn födda till och med 2001.

c. Flickor födda 1999 och framåt.

regeringen efter beslutsrekommendationer från Socialstyrelsen. Skyldigheten för kommuner och landsting att erbjuda vacciner blir då lagreglerad. Dessutom införs en helt ny lag om register för nationella vaccinationsprogram, vilket innebär att ett s k hälsodataregister inrättas för vaccinationsuppgifter. Ändringarna trädde i kraft 1 januari 2013.

Vaccinationer är inte obligatoriska. Det är barnets vårdnadshavare som avgör om barnet ska vaccineras. Vaccinationstäckningen i Sverige är god med drygt 97% mot mässling, påssjuka och röda hund (MPR) och ca 98% mot de övriga sjukdomarna. Det finns en liten grupp föräldrar som är tveksamma och/eller motståndare till vaccinationer. Det är viktigt att möta dem med saklighet och respekt. Vaccinationsprogrammen har som regel fungerat bra och många sjukdomar med dess komplikationer har helt fallit i glömska, vilket lett till att nödvändigheten av att vaccinera ifrågasatts.

### Det allmänna vaccinationsprogrammet

Den allmänna delen av det svenska vaccinationsprogrammet innehållar år 2012 vaccinationer mot 10 sjukdomar: difteri, stel-

kramp, kikhusta, polio, allvarliga sjukdomar orsakade av Haemophilus influenzae typ b (Hib) och pneumokocker, mässling, påssjuka och röda hund samt infektioner med HPV (2). Socialstyrelsen har rekommenderat reringen att även införa vaccination mot hepatit B i det allmänna programmet, men något beslut har ännu inte fattats vid tryckningen av denna bok.

Flera större förändringar av det allmänna programmet har skett de senaste åren. År 2007 reviderades tidpunkterna för vaccinationer efter småbarnsåren, tidsgränser för avstånd mellan vaccinationer förtydligades och det klargjordes att alla barn upp till 18 års ålder ska erbjudas kompletterande vaccination vid behov. Det nya schemat gäller för barn födda 2002 och framåt (2). År 2008 beslöt Socialstyrelsen att rekommendera 2 nya vaccinationer i det allmänna programmet: vaccination av spädbarn mot pneumokocker från 1 januari 2009, och vaccination av flickor mot HPV från 1 januari 2010. Några landsting startade tidigare med pneumokockvaccination, och i dagsläget har hälften av landstingen infört vaccination av spädbarn mot hepatit B, antingen kostnadsfritt eller till självkostnadspris.

Vilka sjukdomar som omfattas av nationella program anges i bilaga 3 till smitt-

Tabell 2. Vacciner mot pneumokocker

Vaccin (valens)	Innehåll av pneumokock- typer	Bärarprotein	Adjuvans	Tillverkare	Försäljnings- godkännande
Prevenar (7-valent)	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	Icke-toxisk mutant av difteri- toxin (CRM197)	Aluminium- fosfat (0,5 mg)	Wyeth	2001-02-02 <sup>a</sup>
Synflorix (10-valent)	<b>Ovanstående</b> (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) <b>+ 1, 5, 7F</b>	Protein D <sup>b</sup> (8 pneumokock- typer), tetanus- toxoid (18C), difteritoxoid (19F)	Aluminium- fosfat (0,5 mg)	GlaxoSmith- Kline Bio- logicals S A	2009-03-30
Prevenar 13 (13-valent)	<b>Ovanstående</b> (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) + 3, 6A, 19A	Icke-toxisk mutant av difteri- toxin (CRM197)	Aluminium- fosfat (0,125 mg aluminium)	Pfizer	2009-12-09
Pneumovax (23-valent)	<b>Ovanstående</b> <b>exkl 6A</b> (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) <b>+ 2, 8, 9N,</b> <b>10A, 11A, 12F,</b> <b>15B, 17F, 20,</b> <b>22F, 33F</b>	–	–	Sanofi Pas- teur MSD	2000-05-03

a. Marknadsförs inte från 2011.

b. Härstammande från icke-typningsbara *Haemophilus influenzae*.

skyddsförordningen (3), medan utformningen av allmänt vaccinationsprogram för barn liksom tidigare regleras i en föreskrift (2). Landsting och kommuner är enligt smittskyddslagen (4) skyldiga att erbjuda alla barn vaccinationer enligt det allmänna programmet. Det gäller även kompletterande vaccinationer till ofullständigt vaccinerade barn.

### Vaccination mot pneumokocker

Det finns ett 90-tal olika pneumokocker. Vilka typer av pneumokocker som orsakar invasiv pneumokocksjukdom (meningit, sepsis, pneumoni) varierar över världen och över tid, samt även med ålder. Vaccin som består av ytstrukturer (polysackarider) från pneumokockbakterier ger inte skydd hos barn < 18 månader. Det gör däremot konjugatvacciner där polysackaridantigen kopplats till ett bärarprotein. Det första konjugatvaccinet mot pneumokocker, som innehöll 7 av de bland barn vanligaste pneumokocktyperna, marknadsförs inte längre. De två konjugatvacciner som nu

finns (september 2013) innehåller 10 (PCV10) respektive 13 (PCV13) pneumokocktyper, och de skiljer sig även något när det gäller bärarproteiner och adjuvans (se Tabell 2). Om man jämför med odlingsprov från barn med invasiv sjukdom orsakad av pneumokocker (insamlade år 2006, dvs innan vaccination infördes), så skulle de nya vaccinerna kunna täcka uppemot 85 respektive 95% av de pneumokocktyper som i Sverige orsakar sådan sjukdom hos barn < 2 år.

I USA infördes år 2000 pneumokockvaccination av spädbarn med 7-valent vaccin. Sedan dess har invasiv pneumokocksjukdom orsakad av de i vaccinet ingående typerna minskat kraftigt bland barn < 2 år. Dessutom har sådan sjukdom minskat även bland vuxna och ovaccinerade spädbarn, vilket talar för flockeffekt. Intressant är att även pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin minskat bland barn och vuxna i USA. Däremot ökade förekomsten av andra typer av pneumokocker än de som ingår i vaccinet (s k serotype replacement)

### Sökord

### Innehåll

bland symptomfria bärare. Även andelen invasiva sjukdomar som orsakats av sådana pneumokocktyper ökade, men inte i motsvarande grad. På några års sikt tycks risken med typförförskjutning vara liten, men det behövs kontinuerlig övervakning för att det ska gå att studera långsiktiga effekter.

Efter införandet av PCV10 i Finland och PCV13 i USA, Kanada och Storbritannien, har man noterat en kraftigt minskad incidens av invasiv pneumokocksjukdom orsakad av de i vaccinerna ingående serotyperna, med undantag för serotyp 3 för vilken man inte noterat någon minskad incidens.

### Vaccination mot humant papillomvirus (HPV)

Infektion med någon typ av HPV (det finns många) ger hos de allra flesta inga symptom och läker dessutom oftast ut spontant (90% är fria från just denna virustyp efter 2 år). Hos några kvinnor blir infektionen kronisk och leder till cellförändringar med ökad risk att utvecklas till livmoderhalscancer och en del andra mer ovanliga typer av cancer. Infektion med vissa typer av HPV kan också orsaka genitala vårtor (kondylom) hos ca 1 av 10 vuxna kvinnor – men även hos män – med ibland uttalade besvärs.

De 2 vacciner som finns idag, Cervarix och Gardasil, skyddar mot HPV-typerna 16 och 18, som anges orsaka 60–70% av all livmoderhalscancer. Det ena vaccinet, Gardasil, skyddar också mot 2 andra HPV-typer som kan orsaka kondylom och är försäljningsgodkänt för vaccination av pojkar från 9 år. Båda vaccinerna är försäljningsgodkända för flickor från 9 år.

Det finns ett visst korsskydd mot andra mer sällsynta virustyper som också kan orsaka livmoderhalscancer. För Gardasil är korsskydd visat mot HPV 31 och för Cervarix mot HPV 31, 33, 45 och 51, men det är oklart hur länge det varar.

Mot HPV 16 och 18 har man kunnat påvisa ett immunologiskt skydd efter vaccination under en uppföljningstid på upp till 4–8 år. Matematisk modellering talar för att vaccination ger ett skydd som varar längre än så, men exakt hur länge går inte att avgöra idag. Eftersom vaccinerna inte ger ett heltäckande skydd mot alla HPV-typer måste alla kvinnor – även yngre kvin-

nor som vaccineras före sexdebut – även fortsättningsvis delta i screeningprogrammets regelbundet återkommande cellprovstagningar. De kvinnor som vaccineras i unga år och som senare, i vuxen ålder, går på cellprovskontroller, har sammantaget ett mycket gott skydd mot livmoderhalscancer.

Tre doser ska ges och helst till den som ännu inte debuterat sexuellt. Ju längre man varit sexuellt aktiv desto större risk att man redan hunnit bli infekterad med en eller flera HPV-typer och därmed blir vaccinationseffekten sämre.

Olika uppfattningar om värdet av vaccinationen av båda könen finns, men om mycket hög vaccinationstäckning uppnås bland flickor är det enligt statistiska modeller inte säkert att vaccinering av pojkar i nämnvärd grad skulle förbättra skyddet för flickorna. De flesta av de länder som hittills infört vaccination har valt vaccinationsprogram för flickor.

I Sverige vaccineras flickor födda 1999 och framåt med 3 doser vaccin i skolans årskurs 5–6 inom ramen för det allmänna vaccinationsprogrammet. Eftersom gynnsamma effekter på förekomsten av cellförändringar syns även vid vaccination av flickor upp till 18 års ålder anser Socialstyrelsen att vaccination av denna grupp kan vara av värde, men det är frivilligt för landsting och kommuner att besluta om sådan utökad vaccination.

Inför starten av HPV-vaccination till flickor födda från och med 1999 begärde och erhöll landets kommuner och landsting kostnadsbidrag från staten, såväl till utförande av vaccinationerna som till inköp av vaccin. En gemensam upphandling gjordes via SKL (Sveriges Kommuner och Landsting) och resulterade i ett kraftigt lägre vaccinpris än beräknat. Därmed uppstod ett betydande ekonomiskt utrymme, vilket landstingen använde till utvidgad kostnadsfri vaccination av flickor födda 1993–1998.

Upphandlingsprocessen fördröjdes av överklaganden och därmed kunde inte vaccinationerna komma igång år 2010 som det var tänkt. Slutligen upphandlades det 4-valenta vaccinet för de närmaste åren. Såväl vaccinationer i skolan vid 15–16 års ålder

**BCG- och hepatitis B-vaccination (5,6)****Båda vaccinationerna ges****till barn med ökad risk för smitta**

- Förälder eller annan nära anhörig kommer från ett högriskområde<sup>a</sup>.
- Planerad vistelse i högriskområde, ifall barnet kommer i nära kontakt med lokalbefolkningen.

**I övriga fall**

- **BCG.** Tidigare eller aktuell tuberkulos hos en nära anhörig eller hushållskontakt. (Om aktuell tuberkulos: Samråd med den behandlande läkaren när det gäller utredning av sjukdom, eventuell behandling och tidpunkt för BCG.) Vaccination av barn över 6 månader ska alltid föregås av tuberkulinprövning.
- **Hepatitis B.** Bärare av hepatitis B finns i barnets omgivning<sup>b</sup>.

**Tidpunkt för vaccination****BCG**

- I nyföddhetsperioden (vanligast)
  - om barnet ska vistas i en miljö där det finns misstanke om pågående smittspridning
  - om barnet innan 6 månaders ålder ska resa till ett högriskområde<sup>a</sup>
  - om det finns risk att barnet inte kan nås för vaccination vid 6 månaders ålder
- För övriga riskbarn (sällsynt) kan vaccinationen vanligtvis uppskjutas till 6 månaders ålder. Gränsen 6 månader sätts för att undvika risken att vaccinera barn med oupptäckt immundefekt, vilka kan få svår BCG-infektion.

**Hepatitis B**

- I nyföddhetsperioden
  - om bärare av hepatitis B finns i barnets omgivning. Observera att om modern är bärare ska vaccination och eventuell immunglobulintillsättning ske *omedelbart efter partus* enligt särskilt schema, se Fass.
- Inför resa eller då smitta i omgivningen upptäckts.

**Kostnader**

- BCG-vaccination, enligt rekommendationerna, är kostnadsfri i hela landet. De flesta landsting har infört kostnadsfri vaccination för barn som tillhör riskgrupp för hepatitis B.

a. Land med hög förekomst av smitta (de flesta länder utanför Nordamerika, Västeuropa och Australien).

b. Familjemedlem eller barn som går i samma grupp inom barnomsorgsverksamheten. (Gäller barn < 6 år, och även världarna i gruppen ska vaccineras.)

som kostnadsfri "catch-up-vaccination" har startat i landsting och kommuner under läsåret 2011–2012. Den utvidgade vaccinationen har i första hand skett på vårdcentraler och vaccinationsmottagningar, men på många håll hjälper elevhälsan i högstadiet och gymnasiet till.

**De riktade vaccinationsprogrammen**

Riktad vaccination ges idag till barn som utsätts för en ökad risk för smitta av tuberkulos eller hepatitis B (5,6), och till barn som löper ökad risk att drabbas av svår influenza eller pneumokockinfektion (7,8).

De riktade programmen ska utvärderas inom de närmsta åren enligt den nya ordningen för nationella program. Fram till dess gäller under en övergångsperiod de tidigare allmänna råden eller rekommendationerna från Socialstyrelsen (5–8), vilka inte är bindande. Det kan därför variera hur landsting/kommuner väljer att genomföra dessa program.

Enskilda landsting/kommuner kan besluta om regionala/lokala program utöver det svenska vaccinationsprogrammet. För de landsting som valt att bekosta vaccin mot hepatitis B till alla spädbarn har i praktiken denna vaccination inkluderats i det allmänna programmet i de berörda landstingen, se vidare avsnittet Vaccination mot hepatitis B, s 189. I Stockholm planeras även ett införande av gratis vaccination av spädbarn mot rotavirus från 2014, och man har också utökat åldersspannet för HPV-vaccination av kvinnor genom att erbjuda vaccination kostnadsfritt upp till 26 år.

**Vaccination mot tuberkulos**

Socialstyrelsen rekommenderar vaccination mot tuberkulos (BCG-vaccin) till barn med nära anhörig eller hushållskontakt som tidigare haft tuberkulos, och till barn vars familj har ursprung från ett land med hög tuberkulosförekomst (de flesta länder utanför Nordamerika, Västeuropa och Australien) samt till barn som kommer att vistas i ett land eller område med hög tuberkulosförekomst och ha nära kontakt med lokalbefolkningen, se Faktaruta 1 (5).

Vaccination ges när barnet föds (vanligast) om det ska vistas i en miljö där det finns

misstanke om pågående smittspridning eller om barnet ska resa till ett högriskområde med nära kontakt med lokalbefolkningen (vanligt). För övriga barn som föreslås vaccination skjuts den upp till 6 månaders ålder (sällsynt). Gränsen 6 månader sätts för att undvika risken att vaccinera barn med oupptäckt svår immundefekt. Man bör också vänta med BCG vid risk för sekundär immundefekt från modern. För några år sedan dog ett spädbarn i England av disseminerad BCG-infektion efter att modern under graviditeten behandlats med TNF-alfahämmare.

Även barn > 6 månader ska erbjudas BCG-vaccination vid ökad risk, t ex barn som kommer från länder med en ökad risk för tuberkulosmitta. Hälsoundersökning avseende tuberkulos ingår i den normala hälsokontrollen av inflyttade barn oavsett om barnet är BCG-vaccinerat eller ej. Om PPD är negativt (< 6 mm) hos ett ovaccinerat barn tillhörande en riskgrupp kan BCG-vaccination ges (5), men observera att det bör gå 8–12 veckor efter misstänkt smitttillfälle, annars kan PPD vara falskt negativt. PPD kan också vara falskt negativt hos barn < 6 månader.

### Vaccination mot hepatitis B

Riktad vaccination mot hepatitis B till barn i riskgrupp ges antingen som pre-exponeeringsvaccination (vanligast) eller som post-exponeeringsvaccination (huvudsakligen nyfödda vars mamma har hepatitis B). Även i de landsting som idag infört allmän vaccination av spädbarn är det viktigt att även fortsättningsvis identifiera vilka barn i andra åldersgrupper som som bör erbjudas vaccination.

Pre-exponeeringsvaccination rekommenderas till HBsAg-negativa barn som vistas i samma grupp inom barnomsorgen som HBsAg-positiva småbarn och till barn vars föräldrar kommer från länder med intermedier till hög prevalens av hepatitis B (undantag länderna i Nordamerika, Västeuropa samt Australien) (6).

Vaccination ges normalt vid 3, 5 och 12 månaders ålder samtidigt med vaccination mot difteri, stelkramp, kikhosta, polio och Hib. I storstadsregionerna där många barn har utlandsanknytning beräknar man att ungefär en tredjedel av barnen vaccineras

mot hepatitis B vid 3, 5 och 12 månaders ålder.

Nyfödda barn till mödrar, som bär på hepatitis B-smitta, ges profylax med hepatitis B-immunglobulin och hepatitis B-vaccin snarast efter födelsen om modern är HBeAg-positiv. Om modern är HBeAg-negativ ges enbart vaccin till barnet som post-exponeeringsprofylax (6).

### Vaccination mot pneumokocker

Barn som av medicinska skäl löper en ökad risk för svår pneumokocksjukdom bör rekommenderas vaccination, oavsett ålder (7). Det innebär att barn som är födda före 2009 (då allmän vaccination av spädbarn infördes) kan behöva vaccineras. Det gäller t ex barn med hiv och vid medfödd immunbristsjukdom, avsaknad av mjälte, behandling med immunnedsättande läkemedel, genomgången benmärgstransplantation, sicklecellanemi, Downs syndrom, födelsevikt < 1 500 g eller födsel före vecka 32, kronisk hjärt- eller lungsjukdom (inklusive cystisk fibros), kronisk njursjukdom, tillstånd som medför läckage av ryggmärgsvätska, kokleaimplantat samt barn med läpp-käk-gomspalt. Bedömningen görs av barnets behandlande läkare.

Vilket vaccin som bör användas beror på barnets ålder. I allmänhet vaccineras riskbarn från 2 års ålder först med pneumokock-konjugatvaccin följt av en dos 23-valent polysackaridvaccin. Skyddseffekten av det 23-valenta vaccinet är kortvarigt och upprepad dos inom 5 års intervall kan medföra viss hämning av vaccinsvaret (hyporesponsivitet) utöver ökad risk för lokala biverkningar (se Tabell 2, s 186).

### Vaccination mot säsongsinfluensa

Barn som har kronisk hjärt- eller lungsjukdom (t ex svår astma) bör vaccineras mot "vanlig" säsongsinfluensa (8). Även barn med andra kroniska sjukdomar, som instabil diabetes, ett infektionsförsvar som är kraftigt nedsatt pga sjukdom eller medicinering, kronisk lever- eller njursvikt, neuro-muskulära sjukdomar som påverkar andningen eller flerfunktionshinder, kan rekommenderas vaccination mot influensa. Barnets behandlande läkare bedömer om

det enskilda barnet bör vaccineras, liksom om familjemedlemmar och vårdare också – eller i stället – bör vaccineras. Barn < 6 månaders ålder kan inte vaccineras men ärenot kan modern vaccineras under senare delen av graviditeten, vilket ger både henne och det nyfödda barnet skydd.

För dosering av inaktiverat säsongsinfluensavaccin till barn i riskgrupp gäller att:

- barn 6–35 månader ges 0,25 ml (halv dos)
- barn 3–12 år ges 0,5 ml (hel dos).

De barn som inte tidigare vaccinerats mot säsongsinfluenta med 2 doser bör erhålla ytterligare en dos minst 4 veckor efter den första för att man ska uppnå ett fullgott skydd. I en del länder, bl a Kanada, har man valt att ge 0,5 ml (hel dos) redan från 6 månaders ålder, även vid en eventuell andra dos.

Det finns ett levande, försvagat säsongsinfluensavaccin som ges i sprayform i näsan för vaccination av barn i åldrarna 2–18 år. Det ger bättre skyddseffekt än det injicera-de vaccinet hos barn från 6 år och i viss mån även hos barn från 6 månader till 6 år, men bör (liksom alla levande, försvagade vacciner) undvikas till barn med immundefekt. Storbritannien kommer att införa allmän vaccination av barn i åldern 5–17 år mot influensa och i första hand kommer då det levande, försvagade vaccinet att användas.

Det levande, försvagade vaccinet är kontraindicerat vid svår astma. Observera att alla influensavacciner som kan ges till barn tillverkas av virus som odlats i hönsägg, vilket gör att det kan finnas restmängder av ägg eller hönsprotein i dessa vacciner. Se avsnittet om kontraindikationer, s 195.

### Vaccination mot influensa A(H1N1)pdm 2009, svininfluenta

Den nya influensan A(H1N1)pdm 2009 spred sig över världen med start under sen-våren och försommaren 2009. Massvaccina-tion startade under hösten 2009 och vid års-skiftet 2009–2010 beräknades en genom-snittlig vaccinationstäckning om 60% ha uppnåtts i Sverige – med variation i olika åldersgrupper.

WHO deklarerade i augusti 2010 att världen nu befann sig i en postpandemisk period.

Detta innebär inte att viruset är borta utan det kommer att cirkulera i världen under några år framöver (9). Under de efter-följande säsongerna har därför influensa A(H1N1)pdm 2009 ingått i det ”vanliga” säsongsinfluensavaccinet (tillsammans med influensa B och influensa A (H3N2)). Vaccinet Pandemrix, som användes under pandemin, är inte längre rekommenderat till barn pga de fall av narkolepsi som inträffade vintern 2009/2010 bland vaccine-rade barn och ungdomar, se avsnittet Bi-verkningar, s 193.

För dosering av säsongsinfluensavaccin, se föregående avsnitt, Vaccination mot säsongsinfluenta, s 189.

## Vaccinationer utanför programmen

Vaccination utanför det allmänna eller rik-tade svenska programmet ska ordinaras av behandlande läkare efter bedömning av den enskilda patienten (10). Det gäller även så-dana vacciner som ingår i en del andra län-ders vaccinationsprogram, t ex vaccination mot rotavirus och vattkoppor. Den familj som önskar vaccinera ett barn mot t ex vatt-koppor måste på egen bekostnad stå för en sådan vaccination. På några håll i landet har man inom barnhälsovården valt att hjälpa till med råd och med själva vaccina-tionerna (mot avgift), medan man på de fles-ta håll enbart erbjuder vacciner som är rekommenderade i vaccinationsprogrammen.

### Vaccination mot vattkoppsvirus (VZV)

Vattkoppor är allvarligare och ger mer komplikationer hos vuxna än barn. Den vård-tyngd som infektion med VZV (varicella-zoster-virus) innebär för familj och samhäl-le har på senare år visat sig vara betydligt större än man tidigare trott.

Vattkoppor drabbar 80% av svenska barn, vilket leder till praktiska problem kring för-skola. Inte mindre än ca 300 barn i åldern 0–5 år sjukhusvårdas för vattkoppor varje år (11). Det är väl känt att även friska barn kan drabbas av komplikationer till vattkoppor, t ex bakteriell sekundärinfektion, pneu-monit och encefalit. Sex dödsfall har rap-porerats under den senaste 10-årsperioden. Det är också välkänt att nyfödda barn riske-

rar svår sjukdom om modern insjuknar i anslutning till förlossningen, att fosterskador kan inträffa om modern smittas under tidig graviditet, samt att vattkoppor kan vara livshotande hos immundefekta individer.

Bältros är en välkänd senkomplikation till vattkoppor, eftersom VZV finns kvar i vilande form efter vattkoppssinfektion och någon gång senare i livet kan reaktiveras och ge bältros. Särskilt hos äldre och immundefekta kan bältros medföra långvariga, svåra smärter.

VZV kan, enligt svenska och finska studier, reaktiveras även i centrala nervsystemet och är i själva verket det virus man oftast hittar vid CNS-infektioner, alltså vanligare än herpes- och enterovirus, och då oftast utan att patienten har några blåsor i huden. Symtombilden varierar: encefalit, meningit, facialispares men även stroke orsakad av vaskulit förekommer.

Vaccinet, som har funnits i ca 20 år, ges (numera) i 2 doser med 1–2 månaders intervall. Det är effektivt och tämligen fritt från biverkningar främst feber och det faktum att 2–3% får blåsor i huden i anslutning till vaccinationen.

Flera internationella organ förespråkar allmän vaccination av barn och i USA infördes vaccinet i mitten av 90-talet. I Sverige har bl a virologer varit tveksamma. Ett skäl är oro för spridning av vaccinviruset i den vaccinerades omgivning, t ex till immundefekta personer. Ett färligt fall finns beskrivna där spridning skett bland syskon men deras sjukdomsförlopp var lindrigt. Ett annat skäl är att vaccinvirus skulle kunna reaktiveras och orsaka bältros hos de vaccinerade. Här är fynden motsägelsefulla. I USA, som alltså använt vaccinet en tid och därmed minskat vattkoppssfallen med 80–90%, har en rapport visat en viss ökning av zosterfallen medan två andra studier inte visat en sådan ökning (12). Samtidigt rapporteras i Kanada och Storbritannien om en ökning av herpes zoster utan att man där har infört vaccinet!

Om vaccinet skulle införas i programmet men accepteras av enbart < 80–90% av barnen finns dock en risk att

- insjuknandet förskjuts till högre ålder med allvarligare sjukdomsbild som följd

- den naturliga boostereffekten avtar med risk för fler fall av zoster.

Vattkoppssvirus överförs via luften och är mycket smittsamt. Så länge som virus cirkulerar i samhället bör vi därför ha ett riskgruppstänkande och överväga vaccination. Om tid finns inför immunsuppressiv behandling brukar man kontrollera antikroppar mot VZV om patienten inte vet om han/hon haft vattkoppor, samt vaccinera de som är seronegativa. Andra riskgrupper är icke-gravida kvinnor i fertil ålder, vuxna i kontakt med riskbarn (t ex familjen kring ett barn med leukemi) och personal som anställs inom barnomsorg, viss sjukvård och på andra smittutsatta arbetsplatser.

### Vaccination mot rotavirus

I stort sett alla barn < 3 års ålder insjuknar en eller flera gånger i en rotavirusinfektion. Cirka hälften av de barn som läggs in på sjukhus pga gastroenterit med dehydrering har rotavirus. Detta innebär att det varje år sjukhusvårdas uppemot 2 000 barn < 4 års ålder pga rotavirus och detta under en period då barnavdelningarna även ska ta hand om andra akuta infektioner med bl a RS- och influensavirus.

Två vacciner godkändes under 2006, Rotarix och RotaTeq. Båda vaccinerna har en bra skyddseffekt (13), är levande och ges oralt, Rotarix med 2 doser och RotaTeq med 3 doser, med start vid 6 veckors ålder och sista dosen ska vara given före 24–32 veckors ålder.

Virus kan utsöndras i avföringen och någon gång spridas till andra individer men utan att orsaka symptom. Dock bör försiktighet iakttas om det i omgivningen finns personer med nedsatt immunkapacitet. När en föregångare till de nu aktuella vaccinerna i stor skala användes i USA kopplades enstaka fall av invagination till vaccinationerna. Mycket stora kontrollerade studier med nuvarande vacciner har inte kunnat påvisa något sådant samband, men i en stor uppfölningsstudie i 14 latinamerikanska länder har man noterat en ytterst liten riskökning för invagination. Vaccination av 9,5 miljoner barn ledde till att uppemot 150 000 barnaliv < 5 år räddades, samtidigt som 10 barn avled som följd av invagina-

tion. Således är nyttan med vaccinationen, särskilt i den miljön, vida större än risken.

Rotavirusvaccination har införts bl a i USA, Australien, Sydamerika, Finland och Belgien. Vaccinet är dyrt och det kan liksom för vacciner mot HPV visa sig svårt att påvisa kostnadseffektivitet.

Några tydliga riskgrupper finns inte annat än den mycket lilla gruppen tarmtransplanterade barn, men vaccinets goda egenskaper gör att det bör användas till barn i familjer som efterfrågar det. I England beslöt man först att avstå från denna vaccination men efter ändrad prisbild för vaccinet blev beslutet det motsatta. I Sverige planerar Stockholms läns landsting att erbjuda kostnadsfri vaccination till alla spädbarn från 2014.

### Vaccination mot

#### fästingburen hjärninfiammation (TBE)

Vaccination mot fästingburen hjärninfiammation (TBE) kan vara aktuell för barn fr o m cirka 3 års ålder, ibland redan från 1 års ålder, i områden med en ökad risk för TBE-smitta. Små barn, i synnerhet barn < 3 år, som insjuknar i TBE får i regel lindrigare symptom än vuxna, men föräldrar som bor i områden med känd smittrisk och som önskar vaccinera sina förskolebarn behöver inte avrådas från detta. Det gäller huvudsakligen inom Upplands och Södermanlands skärgårdar och delar av Mälaren. Smittan finns även på andra ställen, t ex längs ostkusten, kring Vänern och Vättern samt vissa delar av västkusten. Smittskyddsenheten i Stockholms läns landsting ([14](#)) och andra berörda landsting tillhandahåller information om TBE i respektive landsting.

### Allmänna vaccinationsprinciper

#### Levande och avdödade vacciner

MPR-vaccin innehåller, i likhet med vaccin mot vattkoppor, rotavirus och BCG-vaccin levande försvagade smittämnen.

Tillförsel av levande försvagat smittämne medför att en lindrig infektion uppträder. Det innebär att biverkningar kan komma efter en viss inkubationstid, vilka bäst beskrivs som en försvagad kopia av sjukdomen (se även Faktaruta 2). Så får t ex en del barn

### Biverkningar av vacciner

#### Levande försvagade vacciner

##### (t ex MPR-vaccin)

- Lokala reaktioner som rodnad och kortvarig smärta vid injektionsstället är mycket vanliga (> 10%).
- Allmänna reaktioner liknar sjukdomssymtomen. Feber  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  och utslag är vanliga (1–10%). De uppträder vanligtvis 5–12 dagar efter vaccinationstillfället. Feberkrämper, parotissvullnad är mindre vanliga (< 1%) och artralgi, encefalit, trombocytopeni och anafylaktiska reaktioner är sällsynta (färre än 1 av 1 000).

#### Avdödade vacciner (t ex DTP, polio, Hib)

- Lokala reaktioner som rodnad och svullnad vid injektionsstället är mycket vanliga (> 10%).
- Allmänna reaktioner som irritabilitet, aptitlöshet, diarré och feber  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  är vanliga (1–10%). Feber efter pneumokockvaccination är mycket vanligt (> 10%).
- Kollaps eller chockliknande tillstånd (hypotonisk hyporesponsiv episod; HHE), afebrila krämer och anafylaktiska reaktioner är mycket sällsynta (färre än 1 av 10 000).

ett lindrigt mässlingsliknande utslag någon vecka efter MPR-vaccination. "Vaccinmässling" är ofarlig och smittar inte. BCG ger en hudinfektion vid stickstället, där det efter ungefär 6 veckor kan tömma sig lite var. Såret kan skyddas med en torr kompress. Med normal sårvård finns ingen smittrisk för andra. Bassängbad bör undvikas så länge såret säsar.

Vaccin mot polio (inaktivierat poliovaccin, IPV) innehåller avdödat poliovirus. Vaccin mot Hib, pneumokocker, hepatitis B och influensa innehåller renframställda delar av smittämnen. Vaccin mot difteri, stelkramp och pertussis (DTP) innehåller avgiftade bakteriegifter (toxoider), och kikhostevaccin innehåller dessutom renframställda bakteriedelar.

Vid tillförsel av avdödade vacciner eller bakterieprodukter sker ingen förökning av smittämnet hos den vaccinerade. Oftast innehåller dessa vacciner därför adjuvans, dvs ämnen som stimulerar immunsystemet så att antikroppssvaret förstärks.

## Biverkningar

Vaccinernas säkerhet är väl kontrollerade, men som andra läkemedel kan de ge upphov till oönskade reaktioner. De allra flesta barn som vaccineras får inga eller lindriga reaktioner.

Det kan vara svårt att skilja mellan reaktioner som är utlösta av vaccinationen och de som har ett tids- men ej orsakssamband. Misstanken om att MPR-vaccin skulle kunna utlösa autism har efter omfattande undersökningar i flera olika länder (den största i Danmark (15), visats sig vara felaktig. Dödsfall har rapporterats bland kvinnor i USA och Europa som fått vaccin mot HPV, men läkemedelsmyndigheterna bedömer att det inte finns något orsakssamband med vaccinationen. I USA har det länge pågått en debatt om konserveringsmedlet tiomersal, som innehåller kvicksilver, skulle kunna leda till neurologiska biverkningar. Något samband har inte kunnat konstateras. Observera att sedan början av 1990-talet innehåller inget av de vacciner som används i det allmänna eller riktade svenska barnvaccinationsprogrammet tiomersal som konserveringsmedel.

Våren och försommaren 2010 kom rapporter om insjuknande i narkolepsi efter vaccination med Pandemrix (vaccin mot influensa A(H1N1)pdm 2009). Utredningar visade sammanfattningsvis att vaccinerade barn och ungdomar hade en flera gånger högre risk att utveckla narkolepsi jämfört med ovaccinerade, men man vet fortfarande inte den bakomliggande förklaringen. Läkemedelsverket anordnade ett expertmöte i början av 2013 och ett kunskapsdokument om läkemedelsbehandling av narkolepsi togs då fram, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Läkemedelsverket samordnar den svenska forskningen inom området, se vidare Läkemedelsverkets webbplats, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

Biverkningar av icke-levande smittämne kommer i övrigt inom 1–2 dygn och utgörs huvudsakligen av lokal svullnad, rodnad och smärta vid stickstället samt lindrig feber (se även Faktaruta 2, s 192). Reaktionerna är ofarliga och brukar gå över inom några dagar, men kan behöva lindras med för äldern lämpligt analgetikum.

Oberoende av orsakssamband är det viktigt att alltid anmäla till Läkemedelsverket sådana reaktioner som har varit allvarliga, livshotande och/eller lett till sjukhusvård, eller nya och oväntade biverkningar eller biverkningar som tycks öka i frekvens eller allvarlighetsgrad.

## Vilka vacciner kan ges samtidigt?

Icke-levande vacciner kan kombineras fritt, och även ges tillsammans med ett levande vaccin. Däremot brukar man vara försiktig med att ge flera levande vacciner samtidigt, se Faktaruta 3, s 194 och Tabell 3, s 194.

Kombinationer, som innehåller en fastställd och försäljningsgodkänd kombination av flera vacciner, räknas som ett enda vaccin. Det gör att t ex en dos MPR-vaccin kan ges tillsammans med icke-levande vacciner, medan man däremot bör tänka sig för innan man ger en dos MPR-vaccin samtidigt med andra levande vacciner. Information för respektive produkt finns under rubriken interaktioner i Fass/produktresumé.

BCG-vaccin och MPR-vaccin (eller BCG-vaccin och vattkoppsvaccin) kan om så behövs ges samtidigt, men det är bättre att ge MPR-vaccin (eller vattkoppsvaccin) först och sedan vänta 4 veckor med BCG-vaccination. Om BCG-vaccin ges först bör det enligt vaccintillverkaren gå 4 veckor innan man ger ett annat levande försvagat vaccin. Oftast brukar man avvänta tills BCG-såret läkts innan MPR-vaccin (eller vattkoppsvaccin) ges, vilket kan ta längre tid än 4 veckor. Tuberkulitest kan göras före eller samtidigt med MPR- eller vattkoppsvaccination, men om MPR- eller vattkoppsvaccin är givet bör man vänta minst 4 veckor.

Vaccin mot hepatitis A är inte ett levande vaccin, och MPR-vaccin kan alltså ges helt oberoende av vaccination mot hepatitis A.

Gammaglobulin innehåller antikroppar som kan neutralisera levande vaccin. Därför bör intervallet mellan givet gammaglobulin och efterföljande MPR- eller vattkoppsvaccination helst vara 3 månader.

Tänkbara biverkningar kan öka om flera vacciner ges samtidigt. Om det inte är bråttom brukar man ge högst 2 vacciner samtidigt, ett i vardera arm/ben. Vill man ge avdödade vacciner separat är det lämpligt att vänta 1–2 veckor innan man ger nästa vaccin.

### Kombinationsvacciner och vacciner med flera komponenter

- Kombinationsvacciner är försäljningsgodkända produkter som innehåller flera vacciner mot olika sjukdomar, eller vaccin med flera olika virus- eller bakterietyper mot en och samma sjukdom. Man kan också använda uttrycket polyvalenta vacciner.
- Komponentvacciner är vacciner som innehåller flera komponenter (delar) från samma bakterie- eller virusotyp. Det finns t ex kikhostevacciner som innehåller 2 eller 3 delar av kikhostebakterien.
- Ett femvalent kombinationsvaccin mot difteri-stelkram-kikhosta-polio-Hib kan alltså innehålla ett 2- eller 3-komponentvaccin mot kikhosta.
- Använd inte begrepp som trippelvaccin eller liknande. Det kan leda till förväxlingar. För några decennier sedan användes uttrycket trippel om vaccin mot difteri-stelkram-kikhosta, men idag är vaccin mot mässling-påssjuka-röda hund den vanligaste 3-valenta kombinationen inom barnvaccinationsprogrammet!

Detta för att underlätta bedömningen av vilka biverkningar som beror på vilket vaccin.

### Utbytbarhet

För de flesta sjukdomar finns flera likvärdiga vacciner. Det går i allmänhet bra att påbörja en vaccinationsserie med ett vaccin och fortsätta med ett annat likvärdigt sådant, men ändå finns det inte alltid vetenskapliga studier som dokumenterat sådana byten. Ju längre ett vaccin har funnits på marknaden, desto fler studier har hunnit göras och för barnvacciner brukar då den samlade dokumentationen också innehålla studier som stödjer utbytbarhet.

Ur immunologisk synvinkel bör grundvaccination med ett preparat och booster med ett annat fungera. Hela poängen med grundvaccination är att grundlägga ett immunsvär som senare snabbt kan aktiveras vid kontakt med antigenet (= boostersvar). Ett boostersvar kan alltså definitionsmässigt uppnås såväl av boostervaccin som via ”naturlig bostring”, dvs smitta med aktuellt antigen. Däremot är det inte alls självklart att olika doser inom en grundserie kan ges med olika preparat. Om studier avseende utbytbarhet saknas bör man

**Tabell 3. Exempel på polyvalenta vacciner**

Valens	Vaccin
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kombinationsvaccin mot 2 sjukdomar, t ex difteri-stelkram</li> <li>- Vaccin mot 2 typer av human papillomvirus (HPV)</li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kombinationsvaccin mot 3 sjukdomar, t ex mot difteri-stelkram-kikhosta eller mot mässling-påssjuka-röda hund</li> </ul>
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kombinationsvaccin mot 4 sjukdomar (difteri-stelkram-kikhosta-polio<sup>a</sup>)</li> <li>- Vaccin mot 4 typer av human papillomvirus (HPV)</li> </ul>
5	Kombinationsvaccin mot 5 sjukdomar (difteri-stelkram-kikhosta-Hib <sup>b</sup> -polio <sup>a</sup> )
6	Kombinationsvaccin mot 6 sjukdomar (difteri-stelkram-kikhosta-Hib <sup>b</sup> -polio <sup>a</sup> -hepatit B)
10	Pneumokockvaccin mot 10 pneumokocktyper
13	Pneumokockvaccin mot 13 pneumokocktyper
23	Pneumokockvaccin mot 23 pneumokocktyper

a. Poliovaccin är egentligen i sig ett flervalent vaccin eftersom det innehåller 3 virus typer, men i kombinationsvaccinsammanhang brukar IPV (inaktiverat poliovirusvaccin) räknas som ett vaccin.

b. Hib = Haemophilus influenzae typ b.

därför helst ge samma preparat i grundvaccinationsserien (som för de flesta vacciner utgörs av de två första doserna som ges i tät följd), medan en boosterdos (t ex när en tredje dos ges efter 6 månader) kan ges med ett annat likvärdigt vaccin.

Vacciner som innehåller olika antal bakterie- eller virus typer räknas inte helt som likvärdiga. Det kan innebära problem när man byter upp handlat konjugatvaccin mot pneumokocker, eller när spädbarn flyttar mellan landsting som använder olika sådana vaccin. Om man först vaccinerar med två doser 13-valent pneumokockvaccin, och sedan ger den tredje dosen med 10-valent vaccin, lämnar man grundvaccinationen mot 3 pneumokocktyper utan booster. Åt andra hållet går det bättre – det finns en studie som visar antikroppssvar mot de typer som skiljer om man först ger två doser 7-valent

### Sökord

### Innehåll

vaccin och sedan ger den tredje dosen vid 12 månader med 13-valent vaccin. Elevhälsan slipper undan motsvarande frågor om HPV-vacciner mot 2 respektive 4 virustyper eftersom ett av dessa två vacciner upphandlades för hela landet.

På sikt är enda möjligheten till långtidsuppföljning av olika typer av vaccin att varje individs unika vaccinationsuppgifter sparas i ett vaccinregister.

### Åldersgränser

För tidigt födda barn är ömtåligare för infektioner än fullgångna barn, och har dessutom lägre koncentrationer maternella antikroppar. Vaccinationsstarten bör därför inte försenas. Snarare bör en tidigarelagd start övervägas (ordineras av ansvarig neonatalläkare) för de mycket för tidigt födda barnen (< vecka 32) eller för barn med födelsevikt < 1 500 g. Den första vaccinationen ges då med kardiorespiratorisk övervakning. Samma vacciner används som för fullgångna barn.

Allmänt gäller att en extra vaccination bör ordinaras om en vaccinationsserie påbörjas före barnet är 2,5 månader eller om intervallet mellan dos 1 och 2 blir kortare än 6 veckor. Denna tredje vaccination ges ca 2 månader efter den andra dosen och ersätter inte nästa dos. Oavsett om ett barn fått sin grundvaccination med 2 eller 3 doser i tät följd, bör barnet alltså få en boosterdos 6 månader senare.

Kombinationsvacciner som är avsedda för grundvaccinering av barn kan användas såväl för grundvaccinering som för booster till och med 12 års ålder, se avsnittet Kompletterande vaccinationer, s 196.

Monovalenta vacciner mot hepatit B finns i en styrka för barn och ungdomar t o m 15 år, och en styrka som används från 16 år. Konjugatvaccin mot pneumokocker kan användas åtminstone till 5 års ålder. Därefter används antingen 23-valent polysackaridvaccin, eller konjugatvaccin följt av en booster med 23-valent polysackaridvaccin.

Konjugatvaccin mot Hib ges normalt inte till friska barn > 5 år, men kan vara aktuellt till immunnedsatta barn.

Det injicerbbara influensavaccinet ges i 2 doser/säsong till tidigare icke vaccinerade barn i åldrarna 6 månader till 12 år, medan

äldre barn och vuxna endast behöver 1 dos/säsong. Av det nasalt administrerade vaccinet (för barn 2–18 år) ges 1 dos/säsong; de som inte tidigare vaccinerats med influensavaccin ska dock första gången ges 2 doser med minst 4 veckors intervall.

BCG-vaccin ges med samma dosering från och med 1 års ålder, men till spädbarn < 12 månader ges en lägre dos.

MPR-vaccin och poliovaccin (IPV, inaktivert poliovaccin) ges med samma dosering oavsett ålder vid vaccinationsstart.

### Kontraindikationer

Inför varje vaccination görs en bedömning av om det finns något medicinskt tillstånd hos individen eller i sjukhistorien som är en kontraindikation för vaccination. Generellt gäller att:

- levande vaccin inte ska ges vid nedsatt immunförsvar
- känd allergi mot någon vaccinkomponent, eller anafylaktisk reaktion vid tidigare vaccination är kontraindicerande
- det är olämpligt att vaccinera vid pågående akut infektion med hög feber
- vid kroniska sjukdomar, som t ex barn med CNS-skada, kramper, reumatoid artrit, andra autoimmuna sjukdomar eller koagulationsrubbningar, bör vaccinatören rådgöra med behandlande läkare.

Se även Fass/produktresumé för respektive vaccin.

Flera tillstånd uppfattas, ibland felaktigt, som kontraindicerande, t ex pågående lindrig över luftvägsinfektion eller antibiotikabehandling, liksom anamnes på ospecifik allergi eller vaccinationsbiverkning i familjen. Däremot bör ett febrigt och påverkat barn inte vaccineras.

Äggallergi är normalt inte en kontraindikation mot vaccination med MPR-vaccin. Dessa vacciner är framtagna på ett sådant sätt att spårmängder av ägg kan förekomma, men det rör sig om så små mängder att risken för allergisk reaktion är nästintill försumbar. Det kan finnas mer rester av äggämnen i andra vacciner jämfört med MPR-vaccin, varför risken för allergisk reaktion

mot ägg är större efter exempelvis influensa-vaccin, vaccin mot TBE eller gula febern.

Barn som tidigare har fått en svår allmänreaktion efter kontakt med spärmlängder ägg (i föda eller vid annan kontakt, t ex inandning) bör remitteras till barnallergolog eller motsvarande för bedömning och ställningstagande till vaccination. Det gäller också barn, som tidigare reagerat med anafylaktiskt tillbud i samband med någon form av injektion utan att specifik allergi/överkänslighet kunnat påvisas mot någon komponent i det som injiceras (vaccin, lokalanestetika, röntgenkontrastmedel), samt barn som har en känd specifik överkänslighet mot någon vaccinkomponent (16). Med dessa undantag kan och bör allergiska barn vaccineras enligt gängse rutiner.

#### **Praktiska råd**

##### **Desinficera?**

Inom barn- och elevhälsan behöver man vanligtvis inte desinficera före vaccination. "Subkutana och intramuskulära vaccin-injektioner kan som regel ges riskfritt utan föregående huddesinfektion. Hud som är synligt smutsig bör dock alltid tvättas och därefter desinficeras" (17).

##### **Smärtlindring?**

Smärtlindring med hjälp av lokalanestetika såsom Emla (lidokain, prilokain) kan användas till mycket stickrädda barn. Anestesin når några mm ner i huden.

##### **Nålar?**

Injektionsnålar brukar ofta medfölja vaccinförpackningen. Vid intramuskulära injektioner rekommenderas (blå) nålar av storleken 0,6 x 25 mm och vid subkutana injektioner (grå) nålar 0,4 x 19 mm.

##### **Injectionsställe och teknik?**

När det gäller spädbarn brukar intramuskulära injektioner vanligtvis ges i lårmuskeln. Det är klokt att alternera sida. För äldre barn rekommenderas deltoideusmuskeln. Snabb injektion, snarare än långsam, ger mindre smärta (18).

När DTP-polio-Hib-vaccin ges samtidigt med vaccin mot pneumokocker (fast i olika ben) minskar smärtreaktionen om pneumo-

kockvaccinet ges sist (19). MPR-vaccin ges subkutant i armen.

#### **Kompletterande vaccinationer**

För kompletterande vaccinationer utanför det ordinarie programmet behövs individuell ordination. Det gäller även barn som i ett annat land påbörjat en vaccination som hos oss inte ingår i vaccinationsprogrammet. Det finns inga nationella rekommendationer, utan det är behandlande läkare som själv får ordnera vad som ter sig mest praktiskt och lämpligt i det enskilda fallet. Klokt är att först ta reda på vad barnet har fått, eventuellt med hjälp av serologi, sedan jämföra med svenska program, och slutligen försöka lägga upp ett individuellt kompletteringsprogram utifrån de vacciner som går att använda i respektive åldersgrupp. Att utforma individuella program för asylsökande och flyktingbarn kan vara komplicerat, och det finns inte heller samstämmighet bland experter om vad som är bäst.

#### **Andra länders vaccinationsprogram**

Information om nuvarande program i EU-länder samt Norge, Island och Schweiz finns på europeiska smittskyddsmyndigheten webbplats (20). Information för alla världens länder finns på WHO:s webbplats (21), och där finns också uppgift om vaccinationstäckning under de senaste åren. Det innebär att man hjälpligt kan räkna ut hur vaccinationsprogrammet sett ut under dena tid, men det säger inget om ett enskilt barn har fått sina vaccinationer.

#### **Bedömning av ett**

##### **barns tidigare vaccinationer**

I första hand bör skriftlig dokumentation efterfrågas. Den är dock inte alltid tillförlitlig. För kinesiska adoptivbarn har tidigare internationella och svenska undersökningar visat att en del av dessa barn saknar skydd mot en del sjukdomar trots skriftlig dokumentation.

Om man är osäker på tidigare vaccinationer bör man – innan vaccinering påbörjas – ta ett blodprov för mätning av antikroppar mot difteri och stelkramph, samt för riskbarn också mot hepatit B. Koncentrationen av antikroppar mot difteri och stelkramph

#### **Sökord**

#### **Innehåll**

**Tabell 4.** Barnvacciner som är tillgängliga (försäljningsgodkända vacciner som marknadsförs) (maj 2013)

Läkemedelsnamn	Vaccin <sup>a</sup>
diTeBooster	dT
Infanrix	DTP
Boostrix, Triaxis	dtp
Infanrix Polio, Tetravac	DTP-IPV
Boostrix-Polio	dtp-IPV
Infanrix-Polio + Hib, Pentavac	DTP-IPV-Hib
Infanrix hexa	DTP-IPV-Hib-Hep B
Priorix, M-M-RVAXPRO	MPR
Imovax Polio, VeroPol	IPV
Act-HIB	Hib
Engerix-B, HBVAXPRO	Hep B
Synflorix	Pn-10
Prevenar 13	Pn-13
Pneumovax	Pn-23
BCG-vaccin SSI	Tbc
Afluria, Fluarix, Fluenz, Inflexal V, Preflucel, Vaxigrip, Vaccin mot influensa	Säsongsinfluensa
Cervarix	HPV-2
Gardasil	HPV-4
Rotarix, RotaTeq	Rotavirus
Varilrix	Vattkoppor

a. D = difteri, fulldos, d = difteri, reducerad antigenmängd, T = tetanus (stelkramp), fulldos, t = tetanus, reducerad antigennmängd, P = pertussis (kikhusta), fulldos, p = pertussis, reducerad antigenmängd, IPV = inaktivterat (avdödat) poliovaccin, Hib = Haemophilus influenzae typ b, Hep B = hepatit B, HPV-2, HPV-4 = respektive 4 humana papillomvirus, M = mässling, P = påssjuka, R = röda hund, Pn-7, Pn-10, Pn-13, Pn-23 = 7, 10, 13 eller 23 pneumokocktyper, V = vattkoppor.

behöver man för att kunna lägga upp ett individuellt vaccinationsprogram, medan analysen av hepatitis B-antikroppar motiveras av ett eventuellt bärarskap.

Att ”för säkerhets skull” räkna ett barn som ovaccinerat mot difteri-stelkramp och börja om är olämpligt, eftersom risken för lokalreaktioner ökar med antalet doser. Man kan inte heller ge en dos ”på försök” och se om det blir stor lokalreaktion eller inte, eftersom det inte finns någon säker korrelation i det enskilda fallet mellan lokalreaktion och skydd. Dessutom kan en eventuell reaktion

**Tabell 5.** Barnvacciner som är tillgängliga via beredskapslicens respektive inte tillgängliga (försäljningsgodkända men inte marknadsförda) på läkemedelsmarknaden (maj 2013)

Läkemedelsnamn	Vaccin <sup>a</sup>
<b>Tillgängliga vacciner via beredskapslicens<sup>b</sup></b>	
Difterivaccin SSI 30 IE/dos (25 Lf/dos)	D
Obs! En dos = 0,5 ml	
Difterivaccin SSI 2 IE/dos (6,25 Lf/dos)	D
Obs! En dos = 0,5 ml	
Tetanusvaccin SSI	T
Obs! En dos = 1 ml	
<b>Ej marknadsförda men godkända vacciner</b>	
DiTeKiPol	DTP-IPV
Vaccin mot polio	IPV
Prevenar	Pn-7
Pneumo 23	Pn-23
Priorix-Tetra, ProQuad	MMRV
Influvac 2012	Säsongsinfluensa

a. Förforkningar, se fotnot a i Tabell 4.

b. Enskild eller generell licens behöver ej sökas för vacciner tillgängliga via beredskapslicens för kompletterande vaccination enligt nationellt program till barn. Vid annan vaccination ansöks om enskild eller generell licens på det lokala apoteket.

komma från andra delar i kombinationsvaccinet än just difteri-stelkramp.

Antikroppar mot poliovirus bör undersökas om man misstänker att barnet är helt ovaccinerat, men kan hoppas över om man redan vet att barnet saknar immunitet mot difteri-stelkramp – se nedan vilka vacciner som kan användas. Kontroll av antikroppar mot kikhusta är meninglöst eftersom monovalent vaccin inte finns. När det gäller mässling-påssjuka-röda hund är det onödigt att kontrollera titrar, åtminstone hos barn som kommer från länder utanför västvärlden. Anledningen är att vaccinationsprogrammen där sällan innehåller vaccination mot röda hund och nästan aldrig vaccination mot påssjuka.

### Praktiska aspekter att beakta vid vaccination

Barnvacciner mot difteri-stelkramp-kikhusta kan användas till ca 12 års ålder, medan tonåringar och vuxna grundvaccine-

ras mot difteri och stelkramp med separata vacciner (tillgängliga via beredskapslicens, se Tabell 5, s 197). Anledningen är att kombinationsvacciner av s k fulldostyp mot difteri-stelkramp-kikhosta är framtagna för grundvaccination av småbarn. Man vet att risken för lokala reaktioner efter vaccination med dessa vacciner ökar med åldern, även om man inte riktigt vet hur stor risken skulle bli hos t ex en tonåring – det saknas studier i den åldersgruppen. Det kan naturligtvis uppstå lokala reaktioner hos tonåringen även om man använder separata vacciner mot difteri och stelkramp, men det blir då lättare att bedöma vilket av dessa två vacciner som orsakat reaktionen och därmed kan man ta ställning till hur man ska gå vidare.

Grundvaccinering av tonåringar med separat vaccin mot kikhosta kan inte genomföras därfor att det inte finns något sådant vaccin. Det är visserligen beklagligt men utgör inget skäl till ”off-label”-användning (användning utanför godkänd produktresumé) av fulldos kombinationsvaccin för att tonåringen ska kunna grundvaccineras mot kikhosta den vägen. Ån så länge cirkulerar kikhosta fortfarande och de flesta ovaccineerade tonåringar har därfor haft sjukdomen, vilket gör att det ur skyddssynpunkt kan räcka med en booster – erhålls när det är dags för booster mot difteri och stelkramp, se nedan.

För booster används i Sverige kombinationsvaccin mot difteri-stelkramp-kikhosta (dtp) med reducerad antigenmängd (se Tabell 4, s 197 och Tabell 5, s 197) från 13 års ålder, men i många länder används dessa redan från skolstart. För kikhostevaccin är det känt att risken för stora lokalreaktioner ökar både med antal tidigare vaccinationer och med barnets ålder, men risken är mindre när vaccin med reducerad antigenmängd används.

Separat vaccin mot polio kan användas både för grundvaccinering och booster. Risken för biverkningar är låg oavsett ålder och indikation, men det innebär inte att man kan strunta i immunitetsbedömningen och i stället börja om med vaccinationerna eftersom det skulle kunna innehåra både onödiga stick och besök. Om ett barn har dokumenterade vaccinationer mot difteri-stel-

kramp men okänd polioimmunitet, bör man därfor kontrollera antikroppar mot poliovirus innan man börjar vaccinera med IPV, som kan innehåra 4 vaccinationsbesök. Den enda gång man med gott samvete kan grundvaccinera mot polio utan sådan immunitetsbedömning är när man vet att ett förskolebarn saknar immunitet mot difteri och stelkramp. Då kan man välja att grundvaccinera med ett kombinationsvaccin som innehåller både difteri-stelkramp-kikhosta och IPV, vilket varken innehåller extra besök eller ökad risk för biverkningar. Däremot innehåller det färre stick än om separata vacciner mot difteri-stelkramp skulle användas. Barn som i sitt tidigare hemland är fullvaccinerade med oralt poliovaccin (OPV) brukar i Sverige erbjuda en booster med IPV oavsett ålder.

Alla barn bör erhålla 2 doser MPR-vaccin, varav den första tidigast vid 12 månaders ålder. Två doser MPR-vaccin ska alltså ges till barn som tidigare fått en dos med enbart mässlingsvaccin, och till barn som redan fått en dos MPR-vaccin men före 12 månaders ålder. Om en tredje dos MPR-vaccin skulle ges av misstag innehåller det ingen ökad risk för biverkningar. Har ett barn antikroppar från tidigare vaccination eller någon av sjukdomarna kommer dessa att neutralisera det levande vaccinviruset.

## Information till vårdpersonal och föräldrar

### Enskilda vacciner

Tabell 4, s 197 och Tabell 5, s 197, ger en översikt över aktuella barnvacciner. Information om de enskilda vaccinerna finns i Fass och/eller bipacksedel för respektive produkt. Mer utförlig information finns i produktresuméerna (SmPC, Summary of Product Characteristics) som finns tillgängliga såväl på [www.fass.se](http://www.fass.se) som på Läkemedelsverkets webbplats, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se) (22). För vacciner givna i andra länder och med för oss ofta okända produktnamn rekommenderas antingen information via den europeiska läkemedelsmyndigheten EMAs webbplats (23) eller via sökning på Internet. Frågor och svar om vacciner i det allmänna svenska vaccinationsprogrammet finns på Smittskyddsinsti-

stitutets webbplats (24). Information om vacciner till barn finns också på Socialstyrelsens webbplats (25), liksom information om den nya influensan A(H1N1)pdm 2009 (26). För den kunskapstörstande finns den omfattande SBU-rapporten om ”Vacciner till barn – Skyddseffekt och biverkningar (2009)”, som handlar om vacciner som används i det allmänna vaccinationsprogrammet (1). Där finns även en lättläst översikt över immunförsvaret, vacciner och vaccinationer i allmänhet.

### Föräldrainformation på olika språk

Föräldrainformation om det allmänna vaccinationsprogrammet, vaccination mot hepatit B, tuberkulos och nya influensan finns på olika språk på Socialstyrelsens webbplats (25).

**Kunskapsöversikt för hälsovårdspersonal**  
Socialstyrelsens bok ”Vaccination av barn, en kunskapsöversikt för hälsovårdspersonal” (27) beräknas komma i reviderad version under senhösten 2013. Boken utgör en kunskapsöversikt avsedd för personal inom barn- och elevhälsan, men kan även läsas av föräldrar.

### Vaccinationer och evidens

”Gamla” vacciner omfattas inte av SBU-rapporten (1) därför att kriterierna för modern evidensbaserad medicin inte går att tillämpa på vacciner som togs fram i början av förra seklet och som idag ges till i stort sett alla barn. Enligt principerna för evidensbaserad medicin räknas in allmänhet endast väl genomförda, randomiserade, kontrollerade prövningar ha högt evidensvärde, och sådana saknas för dessa vacciner. Att det finns övertygande dokumentation av sjukdomsförekomst före och efter införandet av allmän vaccination hjälper inte eftersom sådana analyser räknas som kohortstudier med historiska kontroller, vilket är en studietyp som har lågt evidensvärde.

En systematisk litteraturutvärdering av t ex poliovaccin skulle alltså ge låg evidensgrad för vaccinets skyddseffekt, samtidigt som det vore oetiskt att kräva nya moderna studier. Att idag genomföra en randomise-

rad, kontrollerad prövning av poliovaccin skulle t ex innebära att man först undanhåller stora barngrupper från vaccination och sedan utsätter dem för poliosmitta, för att kunna jämföra vaccinerade och ovaccinerade.

### Referenser

1. Vacciner till barn – skyddseffekt och biverkningar, en systematisk litteraturöversikt. SBU rapport nr 191, februari 2009. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
2. Socialstyrelsens föreskrifter om vaccination av barn. SOSFS. 2006:22. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
3. Smittskyddsförordning (2004:255). [www.riksdagen.se](http://www.riksdagen.se)
4. Smittskyddslag (2004:168). [www.riksdagen.se](http://www.riksdagen.se)
5. Socialstyrelsens rekommendationer för preventiva insatser mot tuberkulos – hälsokontroll, smittspårning och vaccination. Artikelnummer 2012-3-16, publicerat mars 2012. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
6. Socialstyrelsens rekommendationer för profylax mot hepatit B; profylax med vaccin och immunoglobulin – före och efter exposition. Artikelnummer 2005-130-6, publicerat oktober 2005. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
7. Socialstyrelsens allmänna råd om vaccination mot pneumokocker. SOSFS. 1994:26. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
8. Socialstyrelsens allmänna råd om vaccination mot influensa. SOSFS. 1997:21. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
9. Rekommendationer för profylax och behandling av influensa under postpandemisk fas. Socialstyrelsen. Artikelnummer 2010-9-8, publicerat september 2011. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
10. Lindberg A, Tegnell A. Vem ska informera och vem ska vaccinera? Om nya vacciner och vaccinationer utanför de allmänna programmen. *Läkartidningen*. 2007;104:490–2.
11. Grimboden P, Bennet R, Hjern A, Nilsson A, Eriksson M. Vattkoppor inte alltid en harmlös barnsjukdom. Allmän vaccination i Sverige kan förhindra betydande sjuklighet. *Läkartidningen*. 2009;106:580–2.
12. Reynolds MA, Chaves SS, Harpaz R, Lopez AS, Seward JF. The impact of the varicella vaccination program on herpes zoster epidemiology in the United States: a review. *J Infect Dis*. 2008;197 Suppl 2:S224–7.

- 13.Soares-Weiser K, Maclehone H, Bergman H, Ben-Aharon I, Nagpal S, Goldberg E, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD008521.
- 14.Information om TBE via Smittskyddsenheten i Stockholm. [www.smittskyddstockholm.se](http://www.smittskyddstockholm.se) (sök på sjukdomar och sedan TBE).
- 15.Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, Schendel D, Wohlfahrt J, Thorsen P, Olsen J, Melbye M. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med*. 2002;347:1477–82.
- 16.Vaccination av allergiska barn – bakgrundsdokumentation. Information från Läkemedelsverket. 2001;(12)3:25–7. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
- 17.Hedin G. Desinfektion av hud och slemhinnor. I: Att förebygga vårdrelaterade infektioner – Ett kunskapsunderlag. Socialstyrelsen 2006; 330–67. Artikelnummer 2006-123-12, ISBN 9185482145. publicerat 2006. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
- 18.Ipp M, Taddio A, Sam J, Gladbach M, Parkin PC. Vaccine-related pain: randomised controlled trial of two injection techniques. *Arch Dis Child*. 2007;92:1105–8.
- 19.Ipp M, Parkin PC, Lear N, Goldbach M, Taddio A. Acute pain response to primary series pentavalent DPTaP-Hib and pneumococcal conjugate vaccines. Canadian Paediatric Society, Montreal, Quebec. *Ped Child Health* 2007 Suppl A:12;45A.
- 20.Europeiska vaccinationsprogram enligt ECDC <http://ecdc.europa.eu>
- 21.Vaccinationsprogram i världens länder enligt WHO:s webbplats. [www.who.int](http://www.who.int)
- 22.Produktinformation om enskilt läkemedel, Läkemedelsverkets webbplats, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se) (sök på produktnamn)
- 23.Produktinformation via europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats (European Medicines Agency, EMA) [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) (sök på produktnamn)
- 24.Vanliga frågor och svar om vacciner på Smittskyddsinstututets webbplats. [www.smittskyddsinstitutet.se](http://www.smittskyddsinstitutet.se)
- 25.Samlad information om barnvacciner på Socialstyrelsens webbplats. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
- 26.Samlad information om vacciner mot den nya influensan A(H1N1)pdm 2009 på Läkemedelsverkets webbplats. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
- 27.Vaccination av barn. Det svenska vaccinationsprogrammet. En kunskapsöversikt för hälso-vårdspersonal. Socialstyrelsen. Artikelnummer 2008-126-9, ISBN 9789185999583 publicerad december 2008. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)

# Övervikt och fetma

Staffan Mårlild, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg  
 Arvo Hänni, Överviktsenheter, Akademiska sjukhuset, Uppsala,  
 och Viktenheten Skönvikt, Säter  
 Björn Zethelius, Institutionen för folkhälsa och vårdvetenskap/  
 geriatrik, Uppsala universitet, och Läkemedelsverket, Uppsala

## Inledning

Förekomst av fetma bland barn och vuxna har ökat dramatiskt sedan 1980-talet och är ett växande problem i Sverige liksom i övriga världen.

Kroppstillväxten styrs av ärfliga faktorer, vilka har stor betydelse för utveckling av fetma, men andra faktorer pålagras och spelar in: epigenetiska faktorer, dvs hur arvsanlagen styrs, tillväxt under fosterliv och barndom, stress, socioekonomiska förhållanden och möjligen vissa infektioner. Den stora ökningen av fetma som ägt rum under de senaste 30 åren kan förklaras av mindre fysisk aktivitet parallellt med ändrade måltidsvanor i befolkningen.

Fetma i sig är en sjukdom i enlighet med WHOs klassifikation. Fetma medför en ökad risk att utveckla andra sjukdomar som diabetes, hjärt-kärlsjukdom, lever-gallsjukdom, cancer, sömnapsné, artros och infertilitet. Orsakerna kan bero på fetmaassocierade förändringar i ämnesomsättning och hormonbalans. De negativa avvikelserna i hormonbalans och ämnesomsättning som bidrar till sjukdomsutveckling kan ofta spåras redan hos barn med fetma.

Den ökade förekomsten av fetma med åtföljande samsjuklighet innebär en påfrestning på samhällsekonomin liksom försämrad hälsa och livskvalitet för den enskilda individen.

Att förebygga fetma är avgörande för framtida folkhälsa, men här behövs omfattande utvecklingsarbete på flera olika ni-

vår i samhället. Att behandla individer som har fetma är krävande och upplevd misslyckanden är vanliga. Fetmakirurgi har ökat i omfattning och har goda resultat i stort men kräver livslång uppföljning med regelbundna kontroller av mineral- och vitaminstatus liksom supplementering med bl a vitamin B<sub>12</sub> och en noggrann kostregim, för att motverka komplikationer och återutveckling av fetma.

Barnfetma behandlas i ett särskilt avsnitt i slutet av kapitlet.

## Epidemiologi

Ökande förekomst av fetma kan illustreras i olika populationer. I Sverige visar officiella registerdata att fetma hos barnafödande kvinnor ökat från ca 5% 1990 till 12% 2007. Barnens födelsevikt har ökat parallellt, från i medel strax under 3 500 g till strax över. Data från BVC under de senaste åren visar att 2–4% av fyraåringarna har fetma. Förskolebarn med sämre sociala eller ekonomiska förhållanden har högre förekomst. Bland tioåringar är fetma förekommande hos 3–5% enligt flera studier där data från skolhälsovården har sammanställts. I Sverige förekommer fetma hos mer än 10% av vuxna. Statens Folkhälsoinstitut räknar med att varannan man och mer än var tredje kvinna är överviktig.

Samtliga data pekar på att barnfetma i början på 2000-talet är 4–5 gånger vanligare än på 1980-talet. Flera nyligen gjorda studier på fyra- och tioåringar pekar på att förekomsten inte har ökat under det senas-

**Body Mass Index (BMI)**  
BMI = kroppsmassan (kg) / längden<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>)

te decenniet men ännu har inget trendbrott fastställts med säkerhet.

Internationella data på förekomst av fetma hos barn visar en stor variation mellan olika länder och kontinenter. Inom Europa har länderna i de norra och centrala delarna en förekomst som liknar den som redovisats för Sverige. Länderna runt Medelhavet har dock en dubbelt så stor förekomst av fetma som de nordliga länderna (1). I Italien har ungefär 20% av barnen i åldern 2–8 år diagnosens fetma. Relativt lite är känt angående barnfetma i Mellanöstern. Globalt har WHO sammanställt data som visar att barnfetma ökar i alla länder, såväl i fattiga länder som Mexiko som i rikare som USA eller Storbritannien (2).

Ökade risker för barn att ha eller utveckla fetma ses i följande situationer: vid fetma hos en eller båda föräldrarna, vid högt maternellt BMI vid start av graviditeten, vid rökning hos modern under graviditeten, om det nyfödda barnet har hög eller låg födelsevikt, utebliven amning, snabb tillväxt mellan två och fyra års ålder, kort sömnduration, fysisk inaktivitet (TV-tittartid på över 2 timmar/dygn), och hög konsumtion av läsk.

### Definitioner

Fetma definieras enligt WHO som en sjukdom och har en diagnoskod (E66.0–9) i internationell sjukdomsklassifikation och i Socialstyrelsens förteckning över sjukdomar. Övervikt klassas inte som en sjukdom utan som ett tillstånd med ökade sjukdomsrisker. Hos såväl vuxna som barn över två år används body mass index (BMI, kg/m<sup>2</sup>) för att definiera fetma, övervikt, normalvikt och undervikt, se Faktaruta 1. Eftersom barn växer på längden varierar barns normalvärde för BMI med åldern. Därmed varierar även de BMI-gränser som definierar fetma och övervikt med åldern och skiljer även mellan pojkar och flickor. Med hjälp av BMI-kurvor, se Figur 1, s 203, kan man enkelt se var individuella barn ligger i förhållande till

**Klassifikation av övervikt och fetma hos vuxna**

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Klassifikation	Risk för komplikationer
< 18,5	Undervikt	—
18,5–24,9	Normalvikt	Referens
25,0–29,9	Övervikt	Något ökad
30,0–34,9	Fetma	Ökad
35,0–39,9	Svår fetma	Uttaland
≥ 40,0	Extrem fetma	Mycket stor

**Bukomfång (midjemått) och risk att utveckla metabola följsjukdomar**

Män	Kvinnor	Risk
< 94 cm	< 80 cm	Referens
94–102 cm	80–88 cm	Ökad
> 102 cm	> 88 cm	Mycket ökad

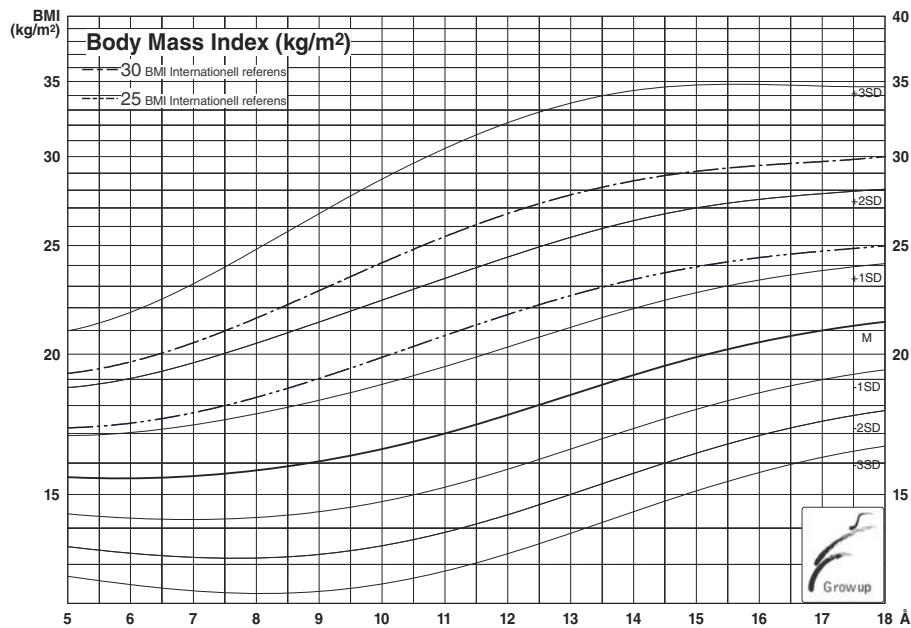
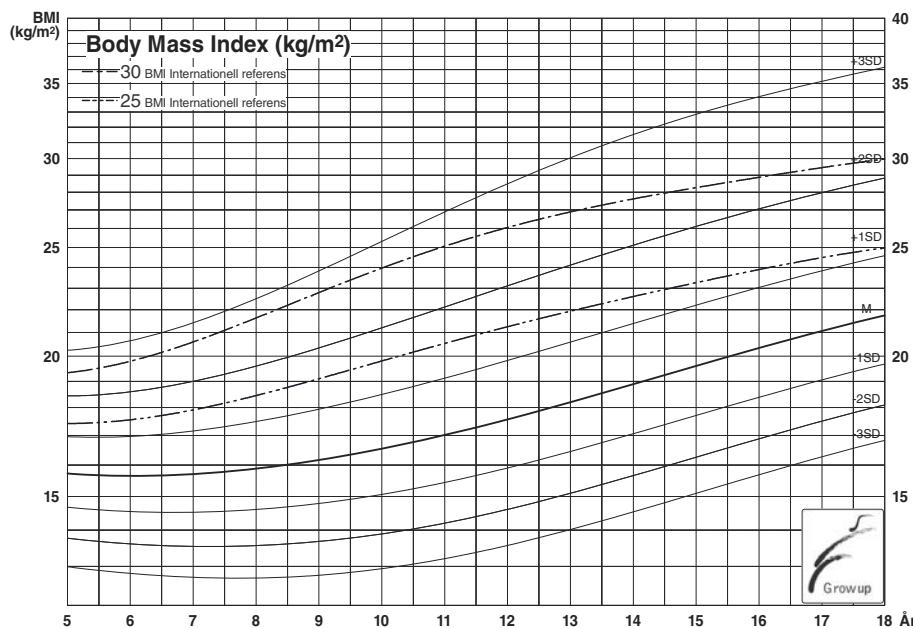
de gränsvärden som gäller för ålder och kön. I tillväxtkurvan har de internationella gränsvärdena som avgränsar övervikt och fetma markerats. En tabell med siffervärden på motsvarande BMI-gränser finns även i referensen (3) och på webben, [www.vgregion.se/beslutstodfetma](http://www.vgregion.se/beslutstodfetma). Mellan noll och två års ålder varierar BMI mycket hos barn och diagnosens fetma sätts vanligen inte i dessa åldrar.

BMI-måttet är enbart baserat på kroppsvikten i relation till kroppslängden och tar således inte hänsyn till kroppssammansättning eller hur övervikten är fördelad. Fetts lokalisering har kommit alltmer i fokus under senare år. Mängden fett i bukhålan, visceralt fett, ökar risken för hjärt-kärlsjukdom oavsett i vilket BMI-intervall man befinner sig.

Midjemåttet, eller mer korrekt bukomkretsen, uppmätt mitt emellan tolfta revbenets nederkant och höftbenskammen, i stående efter en normal utandning, är relaterat till risken för metabola komplikationer och hjärt-kärlsjukdomar, se Faktaruta 2. Bukomkretsen är direkt relaterad till mängden visceralt fett men också till den totala fettmassan i kroppen, det senare framför allt hos män. Hos kvinnor är den totala fettmas-

### Sökord

### Innehåll



**Figur 1.** BMI-kurvor för pojkar 5–18 år, överst, och flickor 5–18 år, underst. IsoBMI 25 och isoBMI 30 är irriterade som streckade linjer. Blanketterna 412 424 (tillväxtdiagram pojkar 5–18 år) och 412 432 (tillväxtdiagram flickor 5–18 år) kan beställas via SKL Kommentus AB, telefon 08-709 59 90, [order@sklkommentus.se](mailto:order@sklkommentus.se) eller via [www.sklkommentus.se](http://www.sklkommentus.se). BMI-kurvorna är återgivna med tillstånd från SKL Kommentus AB.

san något mer associerad med höft- och lårömfångsmåtten än midjemåttet. Andra mått som föreslagits, men ännu inte vunnit insteg i kliniken, är midja/höftomfångskvot respektive sagittal bukdiameter.

## Etiologi och bakgrund

### Heterogen sjukdom

Fetma är en heterogen sjukdom där i de allra flesta fall ett flertal bakomliggande faktorer bidrar varvid gener och miljöfaktorer samverkar (4). Med en ärftlig predisposition ökar risken för att utveckla övervikt. Detta kan förklara varför olika individer har olika benägenhet att utveckla övervikt trots likartade kost- och motionsvanor. Fetmautvecklingen startar i olika åldrar, i olika situationer och har olika medicinska konsekvenser. Utvecklingsmönstret hänger ihop med hur olika orsakande faktorer samverkar.

### Genetik

Genetiska faktorer har stor betydelse för utveckling av fetma. Finska tvillingstudier talar för att BMI hos tonåringar styrs av ärftliga faktorer i upp till 80%. Arvsanlagen anses svara för 30–50% av utvecklingen av fetma. Generna som är kopplade till fetma har en inverkan på hur kroppen hanterar energiöverskott i energisparande syfte. I vår nutida miljö leder det till att ett överskott av kalorier intas som upplagras genom att förbrukningen är låg, vi rör oss fysiskt för lite, och kaloriintaget är för högt genom matvanor och energität föda. Det är alltså arvsanlag som tillsammans med livsstilsfaktorer samverkar så att individer utvecklar fetma.

Den genetiska uppsättningen som idag leder till fetma har funnits hos människor i tiotusentals år och har gynnat människor då energiunderskott, dvs brist på mat och hög fysisk aktivitet, varit dominerande under människans utveckling. De anlag för effektivt energiutnyttjande, som i en mer eller mindre kontinuerlig bristsituation bidrog till att spara energi, har därför gynnat genetiken evolutionens urvalsprocess. Dessa anlag är därför vanliga i alla befolkningsgrupper över hela världen. Flera genvarianter anses samverka hos människor som utvecklar fetma. På senare år har varianter av

FTO-genen uppmärksammats. En variant, som förekommer hos drygt 20% av danska män, är kopplad till ökad vikt, större andel fett i kroppen och fler av dessa har fetma än de som saknar denna variant.

Genetiska faktorer påverkar inte bara risken för utveckling av fetma utan inverkar på kroppens ämnesomsättning. Den som har anlag för diabetes får vid viktökning en snabbare ökning av insulinresisten- sen än den som inte har anlag för diabetes. Således är viktökning och fetma speciellt olyckligt hos individer med ärftlighet för diabetes.

Vanligen är det flera olika anlag som tillsammans bidrar till ärftlighet eller benägenhet att utveckla fetma, s k polygenetisk orsak. I sällsynta fall finns monogenetisk bakgrund till fetma, exempelvis vid leptinbrist. Dessa individer utvecklar tidigt en extrem fetma. Melanokortinreceptor 4-brist är ett annat exempel där tidig extrem fetma utvecklas, även här pga avvikelse i en enda gen. Vid båda dessa tillstånd fungerar inte signalsystemen i hjärnan för mättnad pga den genetiska defekten. Andra sällsynta former av fetma är s k syndromfetma. Dessa individer har fetma i kombination med andra avvikelse i olika organ-system. Kortvuxenhets, utvecklingsförsening, hormonella och neurologiska avvikelse är vanligt förekommande. Exempel på sådana tillstånd är Bardet-Biedls, Prader-Willis och Alströms syndrom.

### Epigenetiska faktorer

Epigenetiska faktorer anses spela en roll vid fetma där arvsmassan, DNA, samverkar med cellulära strukturer som reglerar signalerna från arvsmassan och som styr DNAs genuttryck. Tidigt i livet kan de epigenetiska strukturerna regleras på ett sätt som kan liknas vid en termostat som ”ställs in”. Epidemiologiska studier pekar på denna mekanism.

Under slutet av andra världskriget utsattes en stor grupp gravida kvinnor i Holland för svält. Deras avkomma som utsattes för detta i fosterlivet hade senare i livet en tydligt ökad risk att utveckla fetma jämfört med en kontrollgrupp. Foster som utsatts för svält verkar alltså ha en mekanism som styr de genetiska signalerna i en energispå-

## Sökord

## Innehåll

rande riktning så att de senare i livet lättare får högre BMI eller utvecklar fetma.

### Psykosociala faktorer

Psykiska och sociala faktorer inverkar även på fetmautveckling. Bakom detta kan särkliggen flera olika fenomen dölja sig. Från studier på värnpliktiga kan man se att mammans utbildningsnivå har betydelse – vid lägre nivå var det en högre förekomst av fetma bland rekryterna.

I en dansk studie följdes en grupp barn från 10 till 20 års ålder. Den största risken att utveckla fetma hade de tioåringar som föreföll vara negligerade av föräldrarna. "Stress" och sömnstörningar har även setts som en orsak till ökad förekomst av fetma. Individer med hög stressnivå har störningar i hormonernas nivåer och i deras dysrytmik.

### Infektiösa orsaker

Det finns även välgjorda studier som pekar på att vissa virusinfektioner hos både djur och människor kan vara inblandade i utvecklingen av fetma. Även bakteriefloran i tarmarna skulle kunna ha betydelse, sannolikt genom påverkan på näringssupptaget i tarmarna.

### Kostfaktorer

Kostbehandling av fetma är för närvarande ett hett diskussionsämne bl a gällande kostens sammansättning. Vi gör ingen detaljerad genomgång av detta utan hänvisar i stället den intresserade till speciallitteratur inom området.

När det gäller kosten har även måltidsordningen betydelse. Studier på skolbarn visar att frukostståndet är omvänt proportionellt mot BMI, dvs de med högt BMI och övervikt/fetma intar frukost mindre ofta under skolveckan än de med normalvikt. Sannolikt speglar detta en livsstil i familjen med brist på sömn och måltidsrutiner. Utebliven frukost för ofta med sig ett högt kaloriintag genom småätande. Åtbeteende och äthastighet har även betydelse då ungdomar med fetma äter i snabbare tempo än normalviktiga individer.

Hos vuxna, föreligger samma orsaker med ett för stort energiintag i relation till

### Läskkonsumtion har satts i samband med

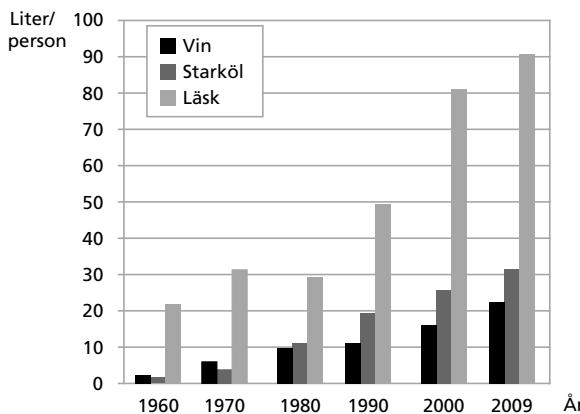
- extra energiintag
- viktökning
- ökad risk för typ 2-diabetes
- lägre intag av kalcium och magnesium
- lägre intag av mejeriprodukter, fibrer, protein och frukt
- ökad förekomst av karies
- leverförfettning
- psykisk ohälsa
- hyperaktivitet

vad som förbrukas men här bidrar även alkoholintag till energiöverskottet.

Konsumtionen av kolhydrathaltiga livsmedel har ökat de senaste 40 åren. Det genomsnittliga sammanlagda intaget av godis, glass och chips har ökat från ca 10 kg per capita 1960 till runt 28 kg år 2010. Läskkonsumtionen har under motsvarande tid gått upp från en årlig förbrukning om 20 liter till 91 liter per capita, se Figur 2, s 206.

I populationsstudier har man funnit att kanske en tredjedel av befolkningen står för merparten av läskförbrukningen, vilket skulle innebära att vissa individer har en mycket hög läskkonsumtion. I upprepade studier har man observerat att läskkonsumtion innebär ett extra energiintag och flera studier visar också ett samband mellan läskintag och viktökning (5). Läskkonsumtion ger en ökad risk för typ 2-diabetes liksom andra metabola riskfaktorer även om hänsyn tagits till faktorer som energiintag och BMI. Läskintag står i omvänd relation till intag av kalcium, magnesium, mejeriprodukter, fibrer, protein och frukt. Ökad förekomst av karies och frakturer har också observerats.

Nyligen påvisades ett samband mellan läskkonsumtionens storlek och graden av leverförfettning. Leverförfettningen var dock reversibel hos en del av försöksdeltagarna. Mängden konsumerad läsk har i en tvärsnittsstudie också visats vara direkt kopplad till förekomst av depression, stress, psykisk utmattning, suicidtankar, och aktuellt psykiskt hälsotillstånd. Efter justering för socio-demografiska och livsstilsfaktorer kvarstod en ca 60-procentig riskökning för dessa till-



**Figur 2.** Konsumtion av vin, starköl och läsk 1960–2009 (Jordbruksverket, Statistikrapport 2012:01, tabell 8b)

ständ av psykisk ohälsa bland personer med en daglig läskkonsumtion överstigande en halv liter.

Ett stort läskintag i anamnesen bör således leda till misstanke om psykisk ohälsa. Samband mellan läskdrickande och hyperaktivitet har också rapporterats, se Faktruta 3, s 205.

#### Fysisk inaktivitet

Fysisk aktivitet svarar som nämnts inte upp mot energiintaget. Vid registrering av fysisk aktivitet med stegeräknare bland patienter remitterade för överviktskirurgi noterades att mer än tre av fyra patienter uppväxte färre än 10 000 steg/dag vilket har framförts som en miniminivå för bibe-hållens kroppsvekt.

#### Psykiatiska tillstånd

Patienter med psykossjukdom drabbas i högre grad av övervikt och metabola störningar än psykiskt friska. Ett sämre näringssintag och andra nutritionsrelaterade problem liksom neuroleptikabehandling kan bidra till viktökningen. ADHD (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder) förefaller vara överrepresenterad bland patienter som remitterar för behandling av övervikt och fetma. Se även kapitlet Psykoser, avsnittet Somatisk ohälsa, s 1067.

#### Läkemedel

Vissa läkemedel medför en ökad risk för viktökning, se Faktruta 4, s 207. Antipsykotiska läkemedel kan medföra ett kraftigt ökat kolhydratsug och risk för viktökning bland en grupp patienter med ökad förekomst av metabola riskfaktorer. Bland läkemedel som satts i samband med en påtaglig risk för viktökning återfinns olanzapin, klozapin och risperidon medan aripiprazol och haloperidol inte uppges ha viktökande egenskaper. Vid behandling med antidepressiva kan tricykliska läkemedel liksom mirtazapin innehålla en ökad risk för viktuppgång. Vid behandling med SSRI-preparat är det svårt att bedöma konsekvenserna för kroppsvekten i enskilda fall då dessa läkemedel uppges kunna såväl öka som minska vikten.

Antiepileptika är också en grupp läkemedel där preparat som valproat och gabapentin kan innehålla ökad risk för viktökning medan topiramat har motsatt effekt.

Antidiabetisk behandling med insulin medför viktökning till följd av såväl ökad fettmassa som renal salt- och vätskeretention. Även om överviktiga har en perifer insulinresistens vad gäller glukosupptag och lipolyshämning är den insulinmedierade renala natriumretentionen bevarad. Behandling med PPAR-gamma-agonister som glitazoner förstärker insulineffekten och kan öka kroppsvekten genom en tillväxt av fettmassan och även genom en förstärkt in-

### Läkemedel som kan medföra viktökning

- Neuroleptika (bl a olanzapin, klozapin, risperidon)
- Antidepressiva (bl a tricykliska, mirtazapin, litium)
- Antiepileptika (bl a valproat, gabapentin)
- Antidiabetika (bl a insulin, glitazoner, SU)
- Glukokortikoider
- Betablockare
- Östrogener och antiöstrogener

sulinmedierad salt- och vätskeretention med ödembildning. Glitazonbehandling har också visats leda till en omfordelning av fett från lever till exempelvis subkutana depåer. Behandling med SU-preparat kan också medföra en ökad kroppsvekt, medan metformin har en viss viktreducerande effekt. DPP-4-antagonisterna beskrivs som viktneutrala. GLP-1-analogerna rapporteras förbättra glukometabola variabler och sänka vikten och kan således vid terapisvikt vid behandling med perorala antidiabetika utgöra ett behandlingsalternativ till insulinbehandling vid typ 2-diabetes.

### Prevention av fetma

Det är viktigt att prevention börjar i tidig ålder och detta är närmare beskrivet på s 215.

### Komplikationer till fetma

#### Insulinresistens och typ 2-diabetes

Hos vuxna har en lång rad olika följdtillstånd till viktökning beskrivits. Olika sjukdomstillstånd visar dock något olika relation till graden av övervikt. Den relativa riskökningen är mest påtaglig för insulinresistens och typ 2-diabetes, där risken för insjuknande ökar även vid ett lätt förhöjt BMI. Utvecklingen av insulinresistens varierar mycket mellan enskilda individer med fetma, och genetiska faktorer har en betydande inverkan. Insulinresistens är en störning av ämnesomsättningen med nedslatt insulinstimulerat glukosupptag i muskulatur och lever där blodfetter, kroppseget insulin, leverenzymer och glukosomsätt-

ning avviker från det normala. Blodtrycket är ofta lätt till måttligt förhöjt. Dessa avvikelser är kopplade till en påskyndad utveckling av typ 2-diabetes, arterioskleros och ökar risken för hjärt-kärlsjukdomar. Se vidare kapitlet Diabetes mellitus, avsnittet Kosten vid diabetes, s 592.

De sjukdomsmekanismer som ligger bakom komplikationerna till fetma börjar verka redan hos barn som har fetma. I stort sett kan samtliga komplikationer förekomma redan i tonåren vid svår fetma. Insulinresistens vid fetma ökar med åldern, men kan ibland påvisas redan hos små barn i förskoleåldern. Studier har redovisat resultat där insulinresistens förekommer hos ca 30% av patienterna vid specialmottagningar för barn med fetma, medan förekomsten i oselekterade grupper uppskattas till knappt 5%. Typ 2-diabetes förekommer nu även i Sverige bland ungdomar som har fetma.

### Hjärt-kärlsjukdom

Det finns ett samband mellan BMI och risken för kranskärlssjukdom med en accentuerad riskökning vid BMI över  $27 \text{ kg/m}^2$  hos män och över  $25 \text{ kg/m}^2$  för kvinnor. Fetma ökar risken för hjärt-kärlsjukdom, hjärtsvikt, rytmtörningar, plötslig död, liksom för andra kärlsjukdomar som trombos, stroke och myokardpåverkan. Riskökningen förklaras delvis av en ökad förekomst av välvända riskfaktorer som högt blodtryck, lipidrubbningar, insulinresistens, nedslatt fibrinolys och förmodligen också ett kroniskt inflammationstillstånd.

En ökad mängd visceral fett är kopplad till förhöjda halter av triglycerider under såväl fasta som efter måltid, sänkta HDL-nivåer, ökad koncentration av små tätta LDL-partiklar och apolipoprotein B. Adipocyter från visceral fettväv är mer insulinresistenta vad gäller lipolytisk aktivitet, vilket medför ökade mängder av fria fettsyror som levereras till levern för syntes av VLDL och apolipoprotein B. En ökad mängd visceralt fett har också visats ha samband med förhöjda halter av PAI-1, CRP och IL-6 – faktorer med protrombotiska och inflammationsinducerande egenskaper.

### Sömnapsnésyndrom

Obstruktivt sömnapsnésyndrom (OSAS), som är en riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom och förtida död, är vanligt förekommande vid fetma och en förbättring kan ses efter viktnedgång.

### Leverpåverkan

NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease) och NASH (Non Alcoholic Steato Hepatitis) medför en ökad risk för cirrosutveckling och leversvikt, vilket redan har ökat behovet av levertransplantationer i USA.

### Belastningsproblem

Belastningsrelaterade problem från den muskuloskeletala apparaten vid övervikt och fetma innehåller inte sällan en svårbehandlad ond cirkel pga svårigheter att utöva fysisk aktivitet.

### Fertilitetspåverkan och urininkontinens

Fetma är också associerad med nedsatt fertilitet, polycystiska ovarier (PCO), och graviditets- och förlossningskomplikationer. Hos män med fetma är spermiekvaliteten nedsatt. Hos såväl män som kvinnor är sexuell funktionsnedsättning korrelerad till graden av övervikt. Urininkontinens har samband med övervikt och fetma hos äldre och postmenopausala kvinnor.

### Cancer

Ett samband mellan olika typer av cancer, t ex bröst-, endometrie- och prostatacancer, och fetma har observerats i flera populationsstudier men de bakomliggande mekanismerna är ännu inte helt klarlagda.

### Psykiska problem

Till de somatiska problemen som är förknippade med övervikt och fetma kommer mycket ofta psykiskt lidande med depressioner, negativ kroppsuppfattning och självbild. I långtidsstudier har man funnit att depression predikterar utveckling av fetma och att fetma utgör en riskfaktor för framtidiga depression, bipolär sjukdom, paniksyndrom och agorafobi. Det föreligger könsSkillnader vad avser sambandet mellan fetma och psykiska besvär. Män med BMI över  $30 \text{ kg/m}^2$  har rapporterat färre fall av tidigare depression, suicidtankar eller suicid-

försök än normalviktiga män. För kvinnor med fetma liksom underviktiga män var förhållandet det motsatta. Bland patienter med fetma är också prevalensen av ätstörningar som hetsätning större än i befolkningen i stort. Hetsätning uppges även ha samband med bl a låg självkänsla och depressiva besvär. I en meta-analys baserad på 36 studier med knappt 3 500 deltagare noterades att olika psykologiska behandlingsmetoder medförde en genomsnittlig viktreduktion om 2,5 kg i jämförelse med placebobehandling. När psykologiska behandlingar adderas till kost och/eller motionsprogram erhölls en större viktreduktion med mellan 2,3 till 4,9 kg. Inga data föreligger vad gäller mortalitet, morbiditet eller livskvalitet (6).

### Behandling av vuxna

För behandling av barn med fetma, se under Barnfetma, avsnittet Behandling, s 217.

Många överviktiga har försökt att minska sin vikt genom "snabba metoder" med vilkas hjälp en viktnedgång visserligen erhålls men där möjligheterna till någon bestående lägre viktnivå inte visar sig möjlig. I stället börjar vikten åter att stiga och passerar inte sällan ursprungsvikten med råge. Detta medför ofta att patienten åter ger sig i kast med någon annan metod men där slutresultatet ändå leder till en nettviktökning. Sådan s k jojo-bantning ger ofta en känsla av desperation hos patienten. Patienten bör informeras om de klena effekterna på längre sikt av sådana ofta i desperation präglade försök att snabbt gå ner i vikt. Se även under Kostfaktorer, s 205.

### Läkemedelsbehandling

Långtidsbehandling mot fetma finns beskrivet i en Cochranerapport (7) och två metaanalyser (6,8).

För vuxna är möjligheterna begränsade till ett godkänt läkemedel, orlistat. De två tidigare godkända aptithämmande läkemedlen, rimonabant och sibutramin, har dragits in från marknaden pga ej tolererbara biverkningsprofiler med ökad förekomst av depressioner och suicid respektive ökad förekomst av kardiovaskulära biverkningar och död.

### Sökord

### Innehåll

De preparat (Xenical och alli) som i dagens läge finns att tillgå för farmakologisk behandling av fetma innehåller orlistat som är en pankreaslipashämmare. Orlistat påverkar nedbrytningen av dietärt fett i magtarmkanalen och därmed minskar upptaget av fria fettsyror och glycerol. Med doseringen 120 mg 3 gånger/dag till måltid passeras ca 30% av intaget fett odigererat ut med avföringen.

Genomsnittlig viktnedgång efter 1–3 års behandling hos vuxna var 2,4–3,2 kg i jämförelse med placebo på toppen av given kost- och motionsrådgivning. En minskning av den postprandiella lipidemin har noterats vid behandling med orlistat till patienter med typ 2-diabetes (9). Till dessa förbättringar kommer också en dokumenterad livskvalitetsförbättring och en förbättrad glukometabol kontroll vid orlistatbehandling hos diabetiker även om viktreduktionen är liten eller uteblir. Detta talar för att orlistat kan tänkas ha glukometabola effekter som är skilda från den viktreducerande effekten. Upptaget av fettlösliga vitaminer påverkas inte vid längre tids användning enligt den fyraåriga XENDOS-studien (10).

Biverkningar har huvudsakligen handlat om gastrointestinala besvär i form av lös avföring, där det dock ofta är svårt att avgöra vad som är effekt och biverkning. Allvarliga biverkningar som skulle vara läkemedelsrelaterade förefaller inte finnas.

En utredning av läkemedel som innehåller orlistat inleddes i augusti 2011 av den europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA, med anledning av rapporter om allvarliga leverbiverkningar. Rapporten kom ut i februari 2012. Sedan godkännandet 1997 har 53 miljoner patienter använt orlistat och 30 allvarliga leverbiverkningar har rapporterats. Slutsatsen av utredningen var att antalet allvarliga leverreaktioner vid behandling med orlistat var få och i de flesta fall fanns andra faktorer som trolig orsak till risken för leverskada, såsom övriga sjukdomar och läkemedel. Den övergripande bedömningen var att nyttan överväger riskerna för läkemedel som innehåller orlistat.

I XENDOS-studien undersöktes inte s k ”hårda” kardiovaskulära resultatlängder. Läkaren får således tillämpa sin beprövade er-

## Förutsättningar för kirurgisk behandling av fetma

- Ålder över 18 år.
- BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> eller vid BMI > 35 kg/m<sup>2</sup> och samtidig komplikation till fetman, t ex typ 2-diabetes, sömnapsné, hypertoni, dyslipidemi, smärta i viktbärande ledar inklusive nacke och rygg, infertilitet, urininkontinens eller gastroesophageal reflux.
- Patienten ska ha provat andra icke-kirurgiska metoder.
- Information angående operationsmetod, medvetenhet om nödvändiga förberedelser liksom uppföljningsregim efter ingreppet.
- Läkarundersökning, genomgång av anamnes och medicinering, eventuella konsulter.
- Information via dietist.
- Etablering av kostordning redan före operation.
- Bedömning hos psykolog och eventuell behandling av ätstörning såsom hetsätning.
- Rökstopp eventuellt med stöd av rökvänjningsgrupp.
- Sömnapsnéutredning och i fall av sömnapsné utvärderad behandling med CPAP.
- Behandling hos tandläkare vid defekt tuggapparat.
- Behandling av hypertoni.
- Reglering av diabetes.
- Viktnedgång före operation, exempelvis med LCD (low calorie diet), för att minska på levervolym och hepatovisceralt fett för att underlätta det tekniska genomförandet.

farenhet och fria forskravningsrätt på ett förfuigt sätt.

Xenical (orlistat) doseras 1 kapsel, 120 mg, 3 gånger/dag i samband med måltid och är receptbelagt. alli (orlistat) doseras 1 kapsel, 60 mg, 3 gånger/dag och är receptfritt för egenvård.

## Kirurgisk behandling

Kirurgisk behandling av fetma, bariatrisk kirurgi, kan vara indicerad vid BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> eller vid BMI > 35 kg/m<sup>2</sup> och samtidig komplikation till fetman, se Faktaruta 5. Patienten ska ha provat andra icke-kirurgiska metoder, se Faktaruta 5, och vara införstådd med ingrepets irreversibla natur och möjliga effekter (11–13).

### Kontraindikationer

En övre åldersgräns kring 60 år har tillämpats för kirurgisk behandling av fetma. Orsaken till detta är att komplikationsriskerna, inte minst de kardiovaskulära, tilltar påtagligt med stigande ålder. Fetmakirurgi rekommenderas inte idag till individer < 18 år. Långtidsstudier saknas för närvarande om risker och resultat på sikt hos unga individer.

Kontraindikationer mot bariatrisk kirurgi är dels generella, dels specifika. De generella är nyligen genomgången hjärtinfarkt, instabil angina bedömd av kardiolog eller internist, svår lungsjukdom exempelvis KOL bedömd av lungspecialist och tillstånd som kan medföra allvarliga problem vid sövning/narkos bedömd av anestesiolog. Sårläkningsproblematik diskuteras med kirurg eller annan relevant specialist. Tidigare tromboembolisk sjukdom föranleder koagulationsutredning. Tidigare upprepad eller komplicerad bukkirurgi diskuteras med kirurg.

Specifika kontraindikationer för överviktskirugi är att patienten bedöms ej förstå basala principer för behandlingen och nödvändigheten av postoperativa kontroller, substitution, kostvanor och/eller näringssinnehåll. En annan kontraindikation är pågående alkohol- eller drogmissbruk. En karenstid om 2 år har tillämpats när det gäller alkohol- eller drogmissbruk. Andra kontraindikationer är svår mental sjukdom, som inte svarat på farmakologisk behandling, och behandling med nödvändiga läkemedel där tillräcklig absorption inte är möjlig efter gastric bypass. Relativa kontraindikationer är ätstörningar, psykiska sjukdomar och personlighetsstörningar. Dessa fall diskuteras i ett multiprofessionellt team med läkare, psykolog, dietist och övrig nödvändig sakkunskap från psykiatri, habilitering och primärvård.

### Utvärdering av riskfaktorer

Obstruktivt sömnapnésyndrom (OSAS) är en riskfaktor för postoperativ anastomosinsufficiens, lung- och hjärtkomplikationer, och ökad postoperativ mortalitet vid bariatrisk kirurgi. Remiss för bariatrisk kirurgi förutsätter bedömning om OSAS föreligger och utvärderad CPAP-behandling vid konstaterat OSAS.

### Förberedelser inför överviktskirugi

Förberedelser inför överviktskirugi är av stor betydelse. Den kanske viktigaste åtgärden vid övervägandet av kirurgisk behandling av fetma är att skaffa sig en bild av patientens förutsättningar att följa en regelbunden kostordning efter det att ingreppet genomförts liksom möjligheterna till regelbundna kontroller av vitamin- och mineralstatus, Faktaruta 5, s 209.

Månaden före planerad operation genomgår alla patienter en ca 4 veckors behandling med Low Calorie Diet, LCD. (För LCD-behandling, se avsnittet Kost, s 209). Flera receptfria preparat finns på apotek. Syftet med denna preoperativa LCD-behandling är att krympa leverns storlek och fettinnehåll och därigenom underlätta för det praktiska genomförandet av ingreppet. Patienter med komplicerande sjukdomar som tabblett- eller insulinbehandlad diabetes bör kunna beredas hjälp med genomförandet av LCD-programmet av behandlande distriktsläkare eller via sjukhusmottagning så att diabetessjuksköterska eller läkare kan ombesörja de ibland relativt stora dosjusteringar av patientens antidiabetiska behandling som behövs. Liknande dosjusteringar kan krävas också för antihypertensiva läkemedel.

Rökstopp senast 6 veckor före operation.

### Operationstyper

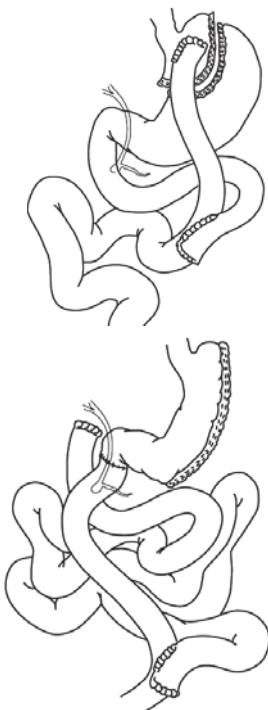
Den helt dominerande operationstypen är gastric bypass (GBP) (se Figur 3, s 211) där födan via en liten ventrikelficka leds förbi resten av ventrikeln och duodenum ner i en anslutande tunntarmsslynga. Vid mycket uttalad fetma med  $BMI > 50 \text{ kg/m}^2$  kan biliopankreatisk divergering med duodenal switch övervägas. Ventrikeln resekeras då till att bli en avlång korvformad struktur som tömmer sig i en distal tunntarmslynga till vilken också den proximala delen av tunntarmen tömmer sitt innehåll av galla och pankreasenzym.

### Resultat

Efter GBP brukar vikten under en viktnedgångfas om  $\frac{1}{2}$ –1 år minska med 30–35% av den preoperativa vikten varefter vikten under en viktåteruppgångfas om 3–5 år brukar gå upp något varefter en "steady-state"-fas in-

### Sökord

### Innehåll



**Figur 3.** Operationsmetoder. Den övre illustrerar gastric bypass och den nedre bilio-pankreatisk divergering med duodenal switch.

träder där vikten i genomsnitt ligger på 25% under den vikt som förelåg innan operation. Faktorer av betydelse för att motverka viktuppgång efter GBP redovisas i Faktaruta 6.

Flertalet, 65–85%, av de patienter som före operation har typ 2-diabetes blir normalglykema och läkemedelsbehandling mot diabetes kan seponeras inom kort tid, dagar till veckor, efter operationen. De resterande uppvisar en markant förbättring av den glukometabola kontrollen och minskade läkemedelsdoser. Normaliseringen av glukoskontrollen inträder således långt innan vikten sänkts och stabiliseras. Kortare diabetesduration liksom lägre ålder ökar utsikterna för normalisering av glukosstatus. Nyinsjuknandet i typ 2-diabetes efter bariatrisk kirurgi är kraftigt minskat.

Överviktskirurgi förbättrar tillståndet hos 80–90% av dem med OSAS.

### Faktorer av betydelse för att motverka viktuppgång efter gastric bypass, GBP

- Regelbundna minst årliga kontroller efter genomförd GBP
- Avsnad av hetsättnings- eller ätstörningsanamnes
- Regelbunden fysisk aktivitet
- Gott somatiskt och psykiskt hälsotillstånd före och efter kirurgisk behandling
- Ingen överkonsumtion av alkohol
- Egenkontroller av födointag exempelvis inlagda perioder med kostregistrering

Beträffande hjärt-kärlsjukdom har man observerat minskad risk för död i hjärtinfarkt, förbättring av lipider och blodtryck, liksom förbättrad vänsterkammarfunktion och normalisering av vänsterkammarens väggtjocklek efter bariatrisk kirurgi.

Muskuloskeletala besvär förbättras efter överviktskirurgi. Detta gäller framför allt viktbärande leder. Viktreduktion förbättrar sannolikt förutsättningarna för lyckade protesoperationer, speciellt hos patienter med  $\text{BMI} > 40 \text{ kg/m}^2$ .

Fertiliteten ökar tidigt i efterförloppet till bariatrisk kirurgi till följd av normalisering av ovulationerna. Adekvat antikonception ska diskuteras inför kirurgi och upprätthållas under viktminskningsfasen. Graviditetsmöjligheterna förbättras efter överviktskirurgi. Överviktsopererade har inte mer graviditets- eller förlossningskomplikationer än normalbefolningen. Även barnet kan ha nytt av att modern genomgått överviktskirurgi då risken för komplikationer i samband med födelsen minskar om mamman har lägre vikt. Barnets födelsevikt blir något lägre efter GBP och barnets risk på lång sikt att utveckla fetma minskar.

Gastroesophageal reflux är relaterad till graden av övervikt, och gastric by-pass är i sammanhanget en effektiv metod för att minska såväl övervikt som gastroesophageal reflux.

Urininkontinensbesvär svarar bra på viktreduktion genom ändrade kostvanor och livsstil eller överviktskirurgi, sannolikt beroende på ett minskat intraabdominellt tryck.

Färre fall av cancer har observerats bland överviktsopererade patienter än bland kontroller vid långtidsuppföljning.

Långtidsuppföljning visar på minskad dödlighet hos patienter som genomgått bariatrisk kirurgi jämfört med kontroller (14).

#### *Komplikationer*

Komplikationerna till kirurgi är olika på lång och kort sikt. Mortaliteten inom 30 dagar redovisas till under 0,5 promille. 1-års-mortaliteten ligger kring 2 promille (15).

Till fruktade kirurgiska komplikationer hör anastomosläckage mellan ventrikelfickan och tunntarmen, blödningar och interna bräck. Strikturer i den gastrojejunala anastomosen uppges förekomma hos mindre än 1% av de opererade. Stomala sår uppges uppstå hos upp till 4% av patienterna.

Dumpingbesvär efter måltid är dels tidiga, dels sena. De tidiga besvären består av illamående, yrsel, hjärtklappning, magtarmsymtom och trötthet, och uppstår vid intag av snabba kolhydrater och fett, och orsakas av snabb frisättning av tarmhormoner, s k inkretiner. De sena besvären förklaras av en reaktiv hypoglykemi. För att undvika dumpingbesvär rekommenderas en kost- och måltidsordning, vilket i princip innebär att äta små måltider, på ca 1,5 dl 6 gånger om dagen, som ska ta 15–20 minuter var, och dricka mellan måltiderna.

Under viktminkningsfasen är det inte ovanligt att patienten känner sig frusen. Ett visst hårvälfall kan förekomma men detta upphör när vikten stabiliseras. Somliga patienter kan känna sig nedstämda. Även dessa symptom brukar upphöra i samband med viktstabiliseringen. Vid eventuell behandling med antidepressiv medicinering kan den ofta seponeras tidigt i viktstabil fas. Det är inte heller ovanligt att den opererade temporärt har svårt att finna sin nya identitet efter den kraftiga viktminkningen.

#### *Övrigt att tänka på*

Alkohol upptas fortare efter genomförd gastric bypass vilket medför att man blir fortare och mer långvarigt påverkad än före operationen även vid mindre intag.

#### *Vitamin B<sub>12</sub> och folsyra*

Substitutionsbehandling efter gastric bypass är viktig. Det finns en stor risk att utveckla perifer neuropati till följd av brist på vitamin B<sub>12</sub>. Det är således en förutsättning för den här typen av kirurgi att patienten är medveten om denna risk och bedöms förstå vikten av att komma på regelbundna kontroller och att det är nödvändigt med supplementering efter operation. Vitamin B<sub>12</sub> ges i form av subkutana eller intramuskulära injektioner (se Terapirekommendationerna – Behandling av brist på vitamin B<sub>12</sub> och folat i kapitlet Anemier, s 264) i en dos om 1 mg varannan till var tredje månad. Somliga patienter klarar sitt behov av vitamin B<sub>12</sub> med peroral behandling.

Folsyra behöver ofta tillföras. Folsyrabrist hos gravida misstänks ge en ökad risk för missbildningar hos fostret. Eftersom de opererade kvinnornas fertilitet ökar, är folsyra-kontroller angelägna.

#### *Tiamin*

Brist på tiamin ökar risken för Wernicke-Korsakoffs encefalopati, speciellt då parenteralt glukos tillförs utan föregående eller samtidig tiamintillförsel. Se vidare kapitlet Alkohol – riskbruk, missbruk och beroende, avsnittet Tiamin, s 1116.

#### *Järn*

Järnbrist förekommer ofta, inte minst hos menstruerande kvinnor, och ofta fungerar tillförsel med perorala järnpreparat för att säkerställa järnförråden. Järn kan också ges parenteralt, se kapitlet Anemier, avsnittet Behandling av järnbristanemi, s 259. Gynekologisk konsultation för farmakologisk blödningkontroll kan övervägas.

#### *Kalcium, vitamin D, magnesium och zink*

Kalcium och vitamin D behandlas rutinemässigt med kombinationspreparat av typen kalciumkarbonat 0,5 g + kolecalciferol (vitamin D<sub>3</sub>) 800 IE (20 mikrogram), 1–3 gånger/dygn, se även Terapirekommendationer – Behandling av hypokalcemi, s 635, i kapitlet Rubbningar i kalciumomsättningen. Dessa tabletter ska tas tillsammans med måltid för optimal absorption. Detta tillägg av kalcium och vitamin D förmår

#### *Sökord*

#### *Innehåll*

### Förslag på mätningar och laboratorieprover vid årliga kontroller efter kirurgisk behandling av fetma

- Längd, vikt
- Blodstatus
- Vitamin B<sub>12</sub>, folsyra, homocystein
- Na, K, Ca<sub>korn</sub>, Alb, Mg, Zn, kreatinin
- Vitamin D25-OH, PTH
- Fe, ferritin, transferrin, transferrinmätnad
- ALAT, Gamma-GT
- Glukos, ev HbA<sub>1c</sub>
- Lipidstatus

dock ofta inte att normalisera den förhöjda koncentrationen av parathormon (PTH) som ofta föreligger redan före operation hos obesa patienter. Betydligt större doser av vitamin D har föreslagits men den optimala dosen återstår att definiera.

Magnesiumnivåerna stiger något efter gastric bypass, möjligen till följd av förbättrad glukometabol status, och behovet av substitution är mindre vanligt. Zinknivåerna dock mot sjunker ofta och om < 10 mmol/L kan substitution med t ex Solvezink, 1 tablett var till varannan dag, övervägas. Alternativt kan Zink APL 20 mg 1–2 kapslar dagligen ordinaras då många opererade patienter har svårt med brustabletter.

#### Övriga vitaminer och proteinintag

Allmän övrig vitaminsubstitution ges till alla opererade. Exempelvis kan tablett Mitt-Val Kvinnan ges 2 tablett/dag till både män och kvinnor.

Proteinintaget bör ligga på över 60 g/dag. Allvarlig proteinmalmnutrition kan uppkomma efter gastric bypass och BPD-DS (Bilioduktalisk divergering med duodenal switch) med mer uttalad malabsortion som vikt reducerande mekanism. Dessa patienter ska handläggas på specialiserade enheter.

#### Postoperativa kontroller

Postoperativa kontroller bör ske efter 3, 6 och 12 månader då dietist bedömer den opererades nya kostordning och dess näringssinnehåll och läkare bedömer laboratorieprover (se Faktaruta 7) och tar ställning till substitutionsbehov. Efter ettårskontrollen remitteras patienten till primärvården för de fortsatta årliga kontrollerna i de fall för-

loppet varit väsentligen komplikationsfritt. Dessa patienter liksom den ansvariga primärvårdsläkaren måste dock vid behov kunna få kontakt med specialiserad enhet. Viktutvecklingen under det första postoperativa året predikterar inte den fortsatta viktutvecklingen, varför betydelsen av regelbundna årliga kontroller inte nog kan betonas. Avsaknad av regelbundna kontroller ökar risken för "bariatrisk svikt" med ökande kroppsvikt.

#### Plastikkirurgi

Plastikkirurgi kan behöva göras efter viktnedgång då problem med hudöverskott, framför allt på buken, efter överviktskirurgi uppträder hos många patienter, men graden av besvär är mycket varierande. Ställningstagande till remittering till plastikkirurgi tas lämpligen vid de postoperativa kontrollerna när viktnedgången planat ut.

Vanligen genomförs hängbuksplastiker. Att notera är att BMI > 35 utgör en kontraindikation mot den här typen av kirurgi pga komplikationsrisker som t ex infektioner. Under kontraindikationsgränsen förefaller olika landsting att tillämpa olika BMI-gränser för bukväggspastiker. Det är således viktigt att informera de patienter som är kandidater för kirurgisk behandling av fetma att de trots en radikal viktnedgång och ibland stora hudöverskott inte kan räkna med plastikkirurgiska behandlingar om de efter kirurgisk behandling av fetma skulle uppvisa en BMI-nivå över fastställd gräns. Information om regler för detta finns i dokument från Sveriges kommuner och landsting, SKL (16), där det också finns förslag på remissutformning.

Övriga typer av korrektioner kräver mer individuell bedömning. Då rökning innebär att plastikkirurgiska operationer kompliceras i hög grad är fullständig rökfrihet ofta ett krav för att genomföra dessa insatser.

#### Barnfetma

##### Naturalförloppet

Utveckling av fetma hos unga individer kan starta i olika åldrar. Ser man på födelseviken hos en population ungdomar med fetma förefaller de med hög respektive låg födelsevikt vara överrepresenterade. Ett

**Tabell 1.** Medicinsk grundläggande utredning av barn/ungdomar med fetma

Anamnes, viktiga delar	Antropometri	Status, viktiga delar	Laboratorieprover
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ärftlighet för fetma, diabetes</li> <li>Graviditet (t ex graviditetsdiabetes) och födelsevikt och längd</li> <li>Familj och social situation</li> <li>Tillväxtmönster</li> <li>Livsstil: kost, inaktivitet, rutiner och sömn/dygnsrytm</li> <li>Sjukdomar, medicinering, symptom och besvär, t ex mensrubbing</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aktuell längd, vikt och BMI</li> <li>Pricka in alla tillgängliga tillväxtdata från födelsen i tillväxtkurvorna</li> <li>Midjemått: kvoten midja/längd, <i>båda i centimeter</i>, identifierar relativt säkert riskindivider. Om kvoten (oberoende av ålder och kön) är &gt; 0,5 betyder det oftast bukfetma.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hud: acanthosis nigricans och striae</li> <li>Blodtryck</li> <li>Andningsfunktion (auskultation, PEF)</li> <li>Pubertet enligt Tanner</li> <li>Inspektera och bedöma påverkan på knä, fötter och leder</li> <li>Inspektera munhåla, svalg och tänder</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hb, EVF, LPK (poly, mono), TPK</li> <li>ALAT</li> <li>Fasteinsulin och -glukos</li> <li>Lipidstatus (HDL, LDL, TG)</li> <li>Urat</li> <li>TSH och T<sub>4</sub></li> </ul>

annat fenomen kopplat till utveckling av fetma är en accelererad tillväxt i vikt och längd i 3–4-årsåldern. Tillväxthastigheten i vikt överstiger först den normala för åldern och följs inom något år av en accelererad längdtillväxt. Detta tillväxtmönster kallas "tidig adiposity rebound" och kan identifieras vid kontrollerna på BVC. Tidig pubertet och skelettmognad hör även till detta tillväxtmönster. Studerar man en grupp vuxna med fetma visar det sig att personer där fetma startade i barndomen har en ökad förekomst av kardiovaskulära riskfaktorer, s k metabolt syndrom, jämfört med dem som utvecklat fetma i vuxen ålder.

### Komplikationer och symptom

Det finns en rad medicinska komplikationer kopplade till förekomst av fetma. En del av dessa kan påvisas redan hos små barn. Förhöjda insulinnivåer i navelsträngsblood har påvisats hos nyfödda som senare i livet vid 8 års ålder hade fetma. Allmänt är de laboratoriemässiga avvikelserna kopplade till fetma lättare att upptäcka med stigande ålder. För en given grad av fetma och ålder är variationen av avvikelsr mycket stor, sannolikt beroende på en konstitutionell eller genetisk variation. En klinisk markör för ökad insulinresistens hos barn och ungdomar är hudförändringen acanthosis nigricans, som är en ökad hudpigmentering främst runt hals och i armhålarna. Pigmentcellerna stimule-

ras att producera ökad mängd pigment av förhöjda insulinnivåer vid insulinresistens.

I undantagsfall är fetma hos barn en del i ett syndrom, monogenetisk eller hormonell sjukdom. I sådana fall har barnet en tidig start av fetma, de är oftast kortvuxna och har ett flertal handikappande medicinska avvikelser, se under Etiologi och bakgrund s 204.

Fetma hos barn medför i sig en ökad risk för medicinska, psykiska och sociala problem (17). Efterhand som barnets ålder ökar blir allt fler svårigheter märkbara. Före puberteten uppfattar barnen och familjerna sällan att problemen är stora, men i tonåren blir de ofta betydelsefulla och känns svåra att hantera. Mest påtagligt är de psykiska och sociala konsekvenserna; tonåringarna riskerar mobbning och utanförskap. Följden blir att självförtroendet sjunker och individen får svårigheter med skola och fritid sekundärt till detta.

Andra tydliga komplikationer är besvär med smärter från fötter, knän, höfter och rygg; ofta är det detta man söker hjälp för i skolhälsovården. Caput femoris-glidning eller felställda knän (Blounts sjukdom) är kopplat till fetma. Detta samband är viktigt känna till inom sjukvården. Astma är överrepresenterat hos barn med fetma. Mer sällsynta sjukdomar som sömnapné, mensrubbingar (polycystiskt ovariesyndrom) och svår huvudvärk (pseudotumor cerebri) samvarierar med fetma.

### Sökord

### Innehåll

## Allmänt om mål för behandling av barn med fetma

- Diskussion om mål ska ske vid de initiala kontaktarna och sedan följas upp, ses över och nya tillfogas.
- Mål bör sättas för viktutvecklingen och för ett eller två områden som rör livsstil. De ska dokumenteras.
- Det är bra att i dialog med barn och föräldrar ta fram förslag på olika livsstilsområden (t ex kost eller fysisk aktivitet) som är viktiga att börja arbeta med.
- För barn före puberteten är det familjen som ska ta på sig insatserna, inte bara barnet.
- För förskolebarn är det enbart föräldrarna man riktar sig till, och barnet behöver inte ens vara med.
- Varje mål följs upp var för sig innan nästa tas upp.

## Vikt- och tillväxtmål för behandling av barn med fetma

Använd BMI då behandlingsmål diskuteras, men översätt vad en BMI-förändring innebär i längd- och viktförändring. Använd tillväxtkurvor för att förklara. Ta målen stegvis, 6–12 månader i taget, och anpassa dem till problemets svårighetsgrad. Nedan är exempel på behandlingsmål medökande intensitet:

- BMI ökar längsammare än sista halvåret eller året. Se på längd-, vikt- och BMI-ökning sista året/halvåret och använd detta för längd-, vikt- och BMI-prognos.
- BMI ökar inte, dvs vikt och längd ökar i en sådan takt att BMI är oförändrat.
- Vikten ökar inte, dvs BMI kommer att minska hos barn som växer.
- Vikten minskar, dvs BMI minskar både hos växande barn och hos dem som vuxit färdigt.

”Dolda” medicinska avvikelse förekommer i ökad frekvens hos barn och ungdomar med fetma. Dessa är typ 2-diabetes, nedsatt glukostolerans, högt blodtryck, avvikande blodfetter och tecken på förfettning av levern. Insulinresistens (se under rubriken Komplikationer till fetma, s 207) ligger bakom dessa avvikelse, liksom merparten av all samsjuklighet vid fetma hos barn och ungdomar.

Mycket oroande är att det nu finns flera studier som visar att fetma i barn- och ungdomsåren förkortar livslängden i jämförelse med ungdomar som är normalviktiga (18).

### Diagnos

BMI används hos barn för att diagnostisera fetma. För pojkar respektive flickor finns för varje halvår, mellan 2 och 18 års ålder, specifika gränsvärden på BMI som används för att avgränsa fetma, Figur 1, s 203. En basal utredning (se Tabell 1, s 214) av barn med fetma ska omfatta en ingående anamnes och status. Blodtryck, pubertetsutveckling och eventuell förekomst av acanthosis nigricans är viktiga faktorer att kartlägga.

Midjemått kan användas på barn för att påvisa en ökad risk för det metabola syndromet. En grov tumregel för barn i skolåldern är att kvoten mellan barnets midjemått och dess längd, båda uttryckta i

centimeter, normalt ska understiga 0,5 obe-  
roende av kön och ålder.

De laboratorieprover som kan rekommenderas är fasteaprover på glukos, insulin, lipider, tyreoideaprover samt leverenzymer. Om fasteinsulin överstiger 20 pmol/L kan ett oralt glukostoleranstest genomföras enligt WHOs standardiserade metod för att se om det finns tecken på nedsatt glukostolerans eller typ 2-diabetes.

Vanligen identifieras fetma hos barn vid hälsoundersökningar på BVC eller i skolhälsovård och dessa är ofta remitterter. Primärvården på vårdcentral eller barnmottagningar är remissmottagare. Läkare och sjuksköterska kan med fördel samarbeta i behandlingen av dessa patienter. Läkaren ansvarar för den basala utredningen (se ovan) och sjuksköterskan kan arbeta med behandlingsinsatser.

### Prevention av fetma

Förebyggande insatser kan riktas mot något enstaka fenomen, som man vet är kopplat till utveckling av övervikt och fetma. Att minska barns tid vid TVn är ett sådant exempel visat i studier i USA. I en studie, där barn fick specialktioner klassvis om hälsofarorna med att dricka stora mängder söt läskedryck, påvisades en signifikant gynnsam effekt även ett år efter lektionerna med

### Sökord

### Innehåll

### Måltidsordning och kostens innehåll för behandling av barn med fetma

#### Exempel på mål för måltidsordning

- Äta frukost
- Organisera middagsmålet tillsammans
- Inga måltider framför TV eller dator
- Bestämda tider för måltider, inte "småätande", inte sena kvällsmål
- En portion mat, inga omtag
- Äthastighet: inte snabbt eller hetsärande

#### Mål för kostens innehåll

- Undvik söta drycker: använd dessa som "lördagsgodis"
- Vatten som måltidsdryck
- Sötsaker enbart som lördagsgodis
- Se över grönt: Vad finns som kan läggas till måltiderna?
- Lär ut tallriksmodellen både i teori och praktik

10

### Mål för fysisk aktivitet och självkontroll för behandling av barn med fetma

#### Mål för fysisk aktivitet

- Minska TV- och skärmtid till max 2 timmar av fritiden/dygn för alla i familjen.
- Goda sömnvanor för alla i familjen. Sikta på 10–11 timmars nattsömn för förskolebarn och 9–10 timmar för skolbarn.
- Öka vardagsmotionen: gå till eller från skolan, införskaffa fotrikriga skor, regnkläder, laga cykeln m m som behövs i utrustningsväg.
- Se över möjligheterna till för barnet spänrande klubbidrott, dans m m.
- Öka hela familjens vardagsmotion, t ex gå, cykla, städa rummet och bada t ex på helger.
- Använd stegeträknare, sikta på 12 000 steg/dag. Mät i perioder.
- Sikta på att nå 60 minuters måttlig fysisk aktivitet/dygn för barn. För dagbok för den aktuella nivån och se över möjliga förändringar.

11

avseende på BMI, midjemått och konsumtion av läsk. Andra studier har visat värdet av fysisk aktivitet i förskolan. Att medvetandegöra föräldrar om problemet är en viktig del i det förebyggande arbetet. Engelska studier har visat att föräldrar till skolbarn med övervikt i 80% är helt omedvetna om detta och inte ser några hälsoproblem. Vid fetma är motsvarande siffra 60%.

I Sverige mäts och vägs alla barn regelbundet inom barn- och skohälsovården. Tioåringar med fetma där barn och föräldrar gjordes medvetna om att barnet hade fetma, hade en signifikant sänkning av BMI jämfört med en kontrollgrupp som inte uppmärksammats på problemet. På liknande sätt kan det redan i 3–4-årsåldern på BVC finnas en möjlighet till förebyggande insatser riktade till barn med snabb viktökning. Studier av detta pågår i Sverige.

Eftersom multipla mekanismer ligger bakom utveckling av fetma är det logiskt att parallellt försöka påverka så många av dessa orsaker som möjligt. Det är dock svårt att i praktiken organisera och leda ett sådant heltäckande förebyggande program. En översiktsartikel av 55 olika studier, från Cochrane år 2011, konstaterade sammanfattningsvis att förebyggande insatser har effekt på barns BMI-utveckling, speciellt då man riktade sig till barn mellan 6 och 12 år (19). År 2004 slog SBU fast att det är möjligt

att förebygga fetma hos barn och ungdomar. De studier som då granskats var huvudsakligen skolbaserade studier där resultaten skiftade från ingen till måttligt positiv effekt. SBU förordade dock förebyggande insatser på bred front med engagemang av hela samhället.

Inte bara skolan och familjen ska engageras utan barnens hela miljö måste delta för att preventionen ska fungera, dvs en "community prevention". Syftet är att systematiskt och på alla nivåer arbeta med att öka möjligheterna till mer fysisk aktivitet, gynna bättre kostval och skapa hälsosamma rutiner i befolkningen. Studier av detta har visat positiva resultat.

Community prevention innehåller även att insatser sker på nationell nivå utöver insatserna i lokalsamhället (20). På den nationella nivån kan man arbeta med subventioner, skatter och rekommendationer, vilket har stor genomslagskraft. Att använda

Sökord

Innehåll

skatt på socker har föreslagits och även införts i flera länder. Intäkterna av detta har i Danmark använts för att subventionera nyttiga livsmedel.

### Behandling

Barn är sällan aktuella för behandling före 4 års ålder. Komplikationer till fetma bör prioriteras och riskindivider ska identifieras i tidig ålder och behandlas i samarbete med team inriktade på fetmabehandling (21).

Formerna för hur behandling organiseras i stort är viktiga. Ansvaret för behandelnde insatser bör ligga inom vården men bör ske i samarbete med instanser i skola och kommunalt. Fetma är en vanlig sjukdom och det är viktigt att det finns kapacitet och former för insatser på alla vårdnivåer. Ett exempel på hur en vårdkedja kan byggas upp finns i Västra Götaland (se [www.vgregion.se/beslutstodfetma](http://www.vgregion.se/beslutstodfetma)).

Realistiska långsiktiga mål ska diskuteras och enkla råd om kost, fysisk aktivitet och familjens livsstil ska lämnas, se Faktarutorna 8–11, s 215–216. De olika förslagen på mål ska ses som exempel där ofta bara ett av dessa ska sättas upp i taget. Tekniker som t ex motiverande samtal bör användas. Det viktiga är att följa upp de mål man enats om vid upprepade besök. Olika personalkategorier kan varva sina insatser. Familjen bör kunna följas under minst 1 år inom primärvården och om problemen tilltar kan remiss till mer specialiserad enhet vara aktuell och erbjudas. Fordjupade insatser under 1–2 års tid är mestadels tillräckliga men ytterligare insatser på regional nivå kan vara till hjälp för barn och ungdomar med mycket uttalade eller specifika problem.

Fetma är en kronisk sjukdom och insatser behöver sträckas ut över längre tid. Att förändra vanor och livsstil är en långsam process och BMI-förändringar sker inte på kort tid. Kontakterna måste alltså vara årlänga eller längre. Uppläggningen kan göras så att besöksfrekvensen är tätare initialt för att sedan glesas ut, men uppföljande besök för utvärdering ska alltid finnas.

För barn före puberteten är det föräldrarna som är de viktigaste kontaktpersonerna. För förskolebarn kan t ex alla behandlingsinsatser riktas till föräldrarna enbart eller

till övervägande del. Tonåringar måste ha en helt egen behandlingskontakt, men familj och kamrater bör engageras parallellt. I båda fallen är det alltså en familjebehandling, fast utformad på olika sätt beroende på barnets ålder. De individuella kontakterna kan vara fördelaktiga i ett initialt skede. Finns det möjlighet att i ett senare skede organisera gruppverksamhet är detta ofta en fördel. Gruppen fungerar ofta stödjande så att bra exempel betonas och pekpinnar eller skuldupplevelser undviks eller minimeras. Även om det långsiktiga behandlingsansväret för patienten ligger inom vården kan man med fördel samarbeta med kommunala eller olika frivilligorganisationers gruppverksamhet.

Helt avgörande för behandlingsframgång är värderingen och stödjandet av patientens motivation i samtliga behandlingskontakter. Att arbeta med detta är en viktig uppgift för alla som deltar i behandlingskedjan. Tekniker som motiverande samtal är ett arbetsinstrument. För de små barnen är det föräldrarna och personer i omgivningen som samtalet riktas till men ju äldre barnet är desto mer till barnet självt för att stimulera barnets egen vilja till förändring.

Att stärka barn och ungdomars självförtroende är viktigt och ökar deras motivation. Positiva händelser eller förhållanden bejakas, framhälls och beröms i samtalet. Det är direkt kontraproduktivt att använda förebrårelser eller pekpinnar.

Att påverka livsstilen – kost, fysisk aktivitet och beteenden – i hälsosam riktning är den vanliga typen av insats för en majoritet av barn och ungdomar med fetma. Svårigheten i kontakten är att familjerna ofta upplever att de vet allt om kost och fysisk aktivitet: ”Vi kan detta redan, vi har hört det förut”. Därför är det viktigt att inte ifrågasätta kunskaperna i sig utan att med konkreta exempel från vardagslivet belysa hur de ska tillämpas genom hur det ser ut nu och diskutera vad som kan göras annolunda. Sma förändringar leder med tidens hjälp till en gynnsam effekt på BMI-utvecklingen.

Speciella behandlingsinsatser tas till vid svår tilltagande fetma med eller utan komplikationer eller då långvariga insatser varit utan effekt.

### Kost

#### *Low calorie diet (LCD)*

Low calorie diet, LCD, är enligt tidigare litteratur en behandlingsform som inte används till individer under 18 år men vid Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus i Göteborg har dock en noggrant övervakad LCD-behandling genomförts på välmotiverade ungdomar. Dessa ska redan ha kommit igång med en tydlig viktminskning och förstå att LCD bara är en i tiden begränsad del i en längre behandlingsinsats. LCD bör företrädesvis användas på enheter med erfarenhet av denna behandlingsform. Se även under Kostfaktorer, s 205.

#### **Kognitiv beteendeterapi (KBT)**

Kognitiv beteendeterapi, KBT, visar goda långtidsresultat vid behandling av barn och ungdomar med fetma. Modeller finns där barn och föräldrar genomgår behandling i grupp och begränsas till en 2-årsperiod.

#### **Socialt stöd**

Socialt stöd behövs inom en undergrupp av barn och ungdomar med fetma där svåra sociala problem är det överskuggande problemet. Det är viktigt att arbeta med dessa familjer och söka lösningar, bl a med hjälp av socialtjänsten. Enstaka ungdomar finns som måste familjehemsplaceras. Sociala åtgärder kräver arbete i nätförk och är krävande. Fallbeskrivningar visar att "behandling" med enbart sociala åtgärder ger kraftig viktminskning för enskilda individer.

#### **Läkemedelsbehandling**

Farmakologisk behandling av barn och ungdomar med fetma kan ske i undantagsfall och då på enheter med speciell kompetens och erfarenhet av sådan behandling.

För ungdomar under 18 år har orlistat prövats i en stor kanadensisk studie där medlet prövades på 12–16-åringar med fetma. Vid utvärdering efter 12 månaders behandling visade orlistat i kombination med "livsstilsbehandling" en signifikant bättre BMI-sänkning än vid behandling med placebo och "livsstilsbehandling". Orlistat kräver mycket motiverade patienter pga att lös avföring ofta följer med behandlingen. Ungdomar har sällan förmåga att fortsätta behandlingen efter ett enda tillfälle med svårkontrollerad lös av-

föring, speciellt om detta hänt i skolan eller utanför hemmet. Ordentlig information om medlets verkningsmekanism och potentiella biverkningar är avgörande för att det ska fungera. För patienter som genomfört LCD-behandling kan orlistat sättas in i övergången till normalkost och användas med målet att bevara LCD-inducerad viktminskning.

Om medlet ska användas ska det handhas av specialister och på ungdomar som är minst 12 år gamla med stark motivation för behandlingen och som förstår medlets verkningsmekanism. Sådana individer har ofta redan lyckats relativt väl med livsstilsinriktade insatser och det finns då få ungdomar som behöver detta tillägg.

Metformin kan användas i låg dos (500 mg 2 gånger/dag) till ungdomar där glukostolerans test vid upprepade tillfällen påvisat nedsatt glukostolerans eller typ 2-diabetes eller vid polycystiskt ovariesyndrom. Läkemedlet tolereras i allmänhet väl men kontroll av leverenzymerna ska göras inför terapistart. Det finns studier som visar att metformin kan bidra till viktnedgång hos barn med fetma utöver de direkta effekter som ses med ökad insulinänslighet.

#### **Fetmakirurgi**

Fetmakirurgi ska inte användas i dagens läge på individer under 18 år. En nationell studie i Sverige pågår för ungdomar mellan 13 och 18 år (AMOS-studien) (22). Resultaten av denna och internationella studier är nödvändiga för att kunna värdera för- och nackdelar med denna metod och om den ska tas upp som ett behandlingsalternativ i vårdkedjan.

---

### Referenser

---

1. Lobstein T, Baur L, Uauy R; IASO International Obesity TaskForce. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes rev.* 2004;Suppl 1:4–104.
2. WHO. Childhood overweight and obesity. [www.who.int](http://www.who.int)
3. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal MC, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000;320:1240–3.

### Sökord

### Innehåll

4. Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet.* 2010;375:1737–48.
5. Te Morenga L, Mallard S, Mann J. Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ.* 2012 Jan 15;346:e7492.
6. Shaw K, O'Rourke P, Del Mar C, Kenardy J. Psychological interventions for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan;CD003818.pub2.
7. Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD004094.
8. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ.* 2007;335:1194–9.
9. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J. Pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25;(1):CD004096.
10. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care.* 2004;27:155–61.
11. Colquitt JL, Picot J, Loveman E, Clegg AJ. Surgery for obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2):CD003641.
12. ASBS Proceedings of the ASBS consensus conference on the state of bariatric surgery and morbid obesity: Health implications for patients, health professionals and third-party payers 2004. *Surg Obes Relat Dis.* 2005;1:105–53.
13. Fried M, Hainer V, Basdevant A, Buchwald H, Deitel M, Finer N, et al. Interdisciplinary European guidelines for severe (morbid) obesity. *Obes Surg.* 2007;17:260–70.
14. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007;357:741–52.
15. Scandinavian Obesity Surgery Registry. Årsrapport SOReg 2011. [www.ucr.uu.se/soreg](http://www.ucr.uu.se/soreg)
16. Nationella medicinska indikationer. Bukplastik och liknande operationer. Rapport från expertgruppen för plastikkirurgi. Sveriges Kommuner och Landsting; 2008. [www.karolinska.se](http://www.karolinska.se)
17. Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS. Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure. *Lancet.* 2002;360:473–82.
18. Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Sievers ML, Bennet PH, Looker HC. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors and premature death. *N Engl J Med.* 2010;362:485–93.
19. Sweet M. Childhood obesity can be prevented, says Cochrane. *BMJ.* 2011;343:d8014.
20. Swinburn B, Egger G, Raza F. Dissecting obesogenic environments: the development and application of a framework for identifying and prioritizing environmental interventions for obesity. *Prev med.* 1999;29:563–70.
21. August GP, Caprio S, Fennoy I, Freemark M, Kaufman FR, Lustig RH, et al. Prevention and treatment of pediatric obesity: an endocrine society clinical practice guideline based on expert opinion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4576–99.
22. Olbers T, Gronowitz E, Werling M, Mårlind S, Flodmark CE, Peltonen M, Göthberg G, Karlsson J, Ekblom K, Sjöström LV, Dahlgren J, Lönnroth H, Friberg P, Marcus C. Two-year outcome of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in adolescents with severe obesity: results from a Swedish Nationwide Study (AMOS). *Int J Obes (Lond).* 2012;36:1388–95.

#### För vidare läsning

23. SBU. Förebyggande åtgärder mot fetma. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2004; SBU-rapport nr 173. ISBN 9185413011.
24. Mårlind S, Neovius M, Ramussen F. Epidemiologi, barn och vuxna. I: Lindroos AK, Rössner S, red. Fetma – från gen till samhällspåverkan. Studentlitteratur AB; 2007. s 43–64. ISBN 9144045336.
25. Flodmark C-E, Marcus C, Mårlind S. Behandling av barnfetma. I: Lindroos AK, Rössner S, red. Fetma – från gen till samhällspåverkan. Studentlitteratur AB; 2007. s 309–32. ISBN 9144045336.
26. Edlund K, Zethelius B. Fetma – Medicinsk behandling och kognitiv beteendeterapi. Studentlitteratur AB; 2009. ISBN 9789144055992.
27. Webbaserat handlingsprogram: [www.vgregion.se/beslutstodfetma](http://www.vgregion.se/beslutstodfetma)
28. Mårlind S, Gronowitz E, Forsell C, Dahlgren J, Friberg P. A controlled study of lifestyle treatment in primary care for children with obesity. *Pediatr Obes* 2013;8(3):207–17.
29. SBU. Mat vid fetma. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2013. SBU-rapport nr 218. ISBN 978-91-85413-59-1. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)

# Vitaminer, mineraler och spårämnen

Lars Ellegård, Enheten för klinisk nutrition,  
Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

## Inledning

Vitaminer är nödvändiga för normalt liv, och eftersom vitaminer kan påverka hälsan ligger det nära till hands att tro att en högre dos är vad som normalt ingår i mat och dryck kan förbättra välbefinnandet och förebygga sjukdomar. Höga doser av vitaminer i form av olika preparat för att förebygga och/eller bota sjukdomar har till och med förespråkats av vissa forskare. För människans del är den farmakologiska, utöver den (vedertagna) nutritionella, effekten dock dåligt dokumenterad. Den baseras främst på djurexperimentella och djurepidemiologiska data, medan evidens från humanstudier saknas. Tvärtom har senare års stora kontrollerade studier upppepade gånger visat att extra tillskott av vitaminer till män med normalt nutritionsstatus, dvs med tillräckligt energivande näringssämnen, mineralämnen och vitaminer från kosten, inte har några positiva hälsoeffekter och kan till och med i vissa fall vara skadligt.

## Kliniska synpunkter på vitaminer, mineraler och spårämnen

### Vitaminer

Totalt finns 13 vitaminer av vilka flera i praktiken aldrig innehåller några kliniska problem, se Faktaruta 1, s 221.

Den kliniskt viktigaste bristen ses, hos storkonsumenter av alkohol, på tiamin och övriga B-vitaminer utom vitamin B<sub>12</sub>. Brist

på vitamin B<sub>12</sub> är vanligt hos äldre trots adekvat intag. Brist på B-vitaminer, utom tiamin eller vitamin B<sub>12</sub>, är mycket ovanligt, men kan förekomma vid extremt udda kosthållning. Nyligen beskrivs två svenska fall av brist på niacin ledande till pellagra med pigmenterade eksem (1).

Intaget av vitamin D är mycket lågt från kosten, i genomsnitt 4–6 µg/dag enligt kostvaneundersökningar. Cirka hälften av D-vitaminet i serum syntetiseras vid solexponering under sommaren. För många sjuka och övriga som inte utsätter sig för solen kommer halten av 25-hydroxivitamin D att vara konstant lågt.

Vid fettmalabsorption kan brist på vitamin E, vitamin K och någon gång även vitamin A uppträda. Intaget av vitamin A i form av retinol är relativt högt i Sverige och Norden, varför brist utan fettmalabsorption är extremt ovanlig. På befolkningens nivå är intaget snarast för högt, vilket har satts i samband med sämre bentäthet och ökad risk för benskörhetsfrakturer (2). Globalt är dock brist på vitamin A ett mycket stort problem som orsakar ökad barnadödlighet, pga ökad mottaglighet för infektioner, samt blindhet till följd av epithelialiseringsdefekter och infektioner i ögat.

Vid antikoagulationsterapi (AVK, se kapitlet Venös tromboembolism och medel mot trombos, avsnittet Behandling med antikoagulantia, s 278) induceras farmakologiskt vitamin K-brist, som inte ska substitueras då detta direkt motverkar syftet med behandlingen.

### Sökord

### Innehåll

## Vitaminer, mineraler och spårämnen

- Vitaminer är per definition organiska ämnen nödvändiga för ämnesomsättningen (3). Eftersom kroppen inte kan producera vitaminer i tillräcklig mängd måste de tillföras med födan (3). Fettlösiga vitaminer är A, D, E och K, medan alla B-vitaminer och C-vitamin är vattenlösliga. Mineraler ingår i skelettet, reglerar membranpotentialer och därmed nerv-/muskefunktion, blodtryck m m. Spårämnen ingår i många enzymer och behövs för att upprätthålla kroppens homeostas.
- Ämnena måste tillföras med kosten, eller som tillskott. Några få vitaminer kan också under vissa villkor bildas i kroppen. Vitamin D bildas i huden vid solexponering. Niacin bildas från tryptofan vid god tillgång till proteiner. Vitamin K syntetiseras med hjälp av mikroorganismer i grovtarmen (4).
- En allsidig kost som täcker energibehovet innehåller normalt tillräckligt med vitaminer och mineraler, med undantag för vitamin D och järn. Utan animalier blir kostintaget lågt av vitamin D och B<sub>12</sub>. Vid sjukdom och vid behandling av sjukdomar med läkemedel, operation eller strålning kan det krävas tillskott av vitaminer och mineraler.
- Vitamin A och D och i viss mån vitamin E kan lagras i kroppen och därför finns det risk för skadliga koncentrationer vid överdosering. Överskott av de vattenlösliga vitaminerna (med undantag för vitamin B<sub>12</sub>) utsöndras dock med urinen när vävnaderna mättats med dessa vitaminer (5).
- För vissa vitaminer gäller att svår brist ger karakteristiska symtom, som kan botas genom vitamintillskott. Brist på B-vitaminer utom vitamin B<sub>12</sub> förekommer ofta samtidigt.
- Eftersom vitaminer är nödvändiga för god hälsa är det lätt att tro att extra vitaminer kan förbättra hälsan och förebygga sjukdomar. I dag finns klara belägg för att detta inte stämmer. Det finns inget stöd för att extra vitamintillskott generellt skulle vara till någon fördel för friska individer (6).

## Mineraler

Mineralerna kalcium, fosfor, svavel, kalium, nätrium, klor och magnesium behövs för reglering av många processer i kroppen, som nerv-muskelimpulser, men också för att upprätthålla skelettstyrka och blodtryck. Kalcium finns rikligt i mejeriprodukter och intaget i Norden är bland de högsta i världen. Fosfor och svavel ingår i flera

aminosyror, varför intaget oftast är oproblematiskt då proteinintaget är rikligt via husmanskost. Kalium finns framför allt i frukt och grönsaker och brist syns främst vid mycket dåligt kostintag eller vid behandling med diuretika. Intaget av nätrium och klor i form av koksalt är mångdubbelt högre än behovet. Magnesium finns främst i fullkornsprodukter och brist ses vanligen endast vid diuretikabehandling eller malabsorption.

## Spårämnen

Spårämnen är de mineraler som vi behöver i mindre mängder (< 100 mg/dag) och som har klara biokemiska funktioner i kroppen. Viktiga spårämnen är järn, zink, koppar, selen, jod, kobolt och molybden. De flesta spårämnen ingår som aktiv del i olika enzymer.

I Sverige är brist på järn, pga fysiologiska försluster via menstruation och graviditet, kliniskt mest betydelsefull. Globalt sett är järnbrist den vanligaste bristsjukdomen, ofta orsakad av lågt intag/dålig tillgänglighet och ökade försluster pga parasitinfektioner.

Selenhalten i Sveriges jordar är låg, vilket ger lägre selenintag än i många andra länder, men brist har inte beskrivits. Med ökande tillgång till importerade livsmedel ökar också intaget av selen.

Jodintaget kommer främst från mejeriprodukter, havsfisk samt joderat konsumtionssalt (7). Flingsalt och salt i industriberedda livsmedel är inte joderat, varför jodintaget kan bli marginellt om man enbart använder och äter sådana produkter.

## Riskgrupper och sjukdomstillstånd

Många sjukdomar kan öka risken för brist på vitaminer, mineraler och spårämnen. Behandling av många sjukdomar med läkemedel, kirurgi eller strålning kan också öka risken för brist. Nedan beskrivs några riskgrupper, följt av några näringfsiologiskt riskabla perioder i livet. Se Tabell 1, s 222.

## Mag-tarmsjukdomar

Vid obehandlad celiaki ses ibland generell malabsorption, men oftast specifik brist på järn, vitamin B<sub>12</sub> (Faktaruta 2, s 224) och/

**Tabell 1.** Grupper/tillstånd där substitution<sup>a</sup> kan övervägas

Grupp/tillstånd	Substitution
Lågenergiförbrukare	Multivitaminer, doser enligt SNR (se Tabell 5, s 229)
Menstruerande kvinnor	Järn, och om graviditetsönskan även folsyra
Gravida	Folsyra, kalcium, järn, vitamin D
Ammande	Kalcium
Småbarn	Vitamin K, D
Äldre	Kalcium, vitamin D
Veganer	Vitamin D, vitamin B <sub>12</sub> . Eventuellt järn, zink och selen
Alkoholmissbrukare	Multivitaminer men också extra B-vitaminer, speciellt tiamin
Vid mag-tarmsjukdomar	Individuellt, vitamin B <sub>12</sub> rutinmässigt vid distal ileumresektion
Vid njursjukdomar	Individuellt. Obs risk för ackumulering av fettlösliga vitaminer samt mineraler och spärämnen

a. Substitution med vitaminer/mineraler ska inte ske på rutin. Behovet bör bedömas individuellt baserat på eventuell sjukdom, läkemedelsbehandling, kostintag och nutritionsstatus.

eller folsyra. Vid Mb Crohn ses vitamin B<sub>12</sub>-brist men också generell malabsorption, medan ulcerös kolit sällan ger några specifika brister.

Vid atrofisk gastrit ses dels nedsatt proteindigestion som ger lätt B<sub>12</sub>-brist, dels bristande produktion av intrinsic factor (IF) som kan leda till grav vitamin B<sub>12</sub>-brist med perniciös anemi som följd.

Vid pankreasinsufficiens minskar nedbrytningen och därmed absorptionen av fett och fettlösliga vitaminer. Ökad mängd fett i tarmen binder kalcium och magnesium så att upptaget minskar.

### Mag-tarmkirurgi och strålning

Operativa ingrepp i mag-tarmkanalen kan ge varierande grad av malabsorption beroende på längd och lokalisering av kvarvarande tarm. Normalt absorberas nära 100% av det vi äter, med undantag för kostfibrer och en del fetter (8). Absorptionen av näringssämnen är som mest aktiv i duodenum och jejunum. Ileum är främst reserv, men sista metern har två mycket viktiga funktioner: specifik absorption av vitamin B<sub>12</sub>-intrinsic factor-komplexet och absorption av gallsyror för att upprätthålla det enterohepatiska kretsloppet. Brist på gallsyror kan ge fettmalabsorption.

Vid fetmakirurgi minskar absorptionen av järn, kalcium och vitamin D varför substitution av dessa rekommenderas. Se vida-

re kapitlet Övervikt och fetma, avsnittet Vitamin B<sub>12</sub> och följande avsnitt, s 212. Strålbehandling av tumörer i buken, speciellt i lilla bäckenet, kan långt senare leda till atrofi och fibros av tarmslemhinnan, med risk för malabsorption.

### Läkemedelsbehandling

Många läkemedel påverkar upptag, omsättning eller utsöndring av vitaminer, mineraler och spärämnen, vilket kan leda till brist. Ofta använda läkemedel, som diuretika, kan öka utsöndringen av såväl natrium, vilket eftersträvas, men också av kalium, kalcium, magnesium och zink. Omvänt kan ACE-hämmare och aldosteronantagonister leda till retention av kalium. Kortikosteroider minskar absorptionen av kalcium, fettlösliga vitaminer och karotenoider. Flera antidepressiva kan påverka ADH-sekretionen och via utspädningseffekt ge hyponatremi utan natriumbrist (9). Se Tabell 2, s 223.

### Alkoholöverkonsumtion

Alkohol är energirikt och kan därför stå för en stor del av energiintaget hos högkonsumenter. Intaget av övriga livsmedel med nödvändiga näringssämnen minskar därmed samtidigt som alkoholen kan påverka upptag, omsättning och utsöndring av vitaminer, mineraler och spärämnen. Detta kan leda till dels generell malnutrition med

Tabell 2. Exempel på läkemedel med effekt på upptag och omsättning av näringssämen

Vitamin/ mineral/spärämne	Läkemedel	Mekanism
Vitamin A	Neomycin	Minskad absorption
Vitamin A och D	Resiner	Minskad absorption
Niacin (vitamin B <sub>3</sub> )	Isoniazid	Antagonism
	Östrogen	Ökad syntes
Vitamin B <sub>6</sub> (pyridoxin)	L-dopa, penicillamin, isoniazid	Komplexbildning
Folat (folsyra)	Fenytoin, fentiaziner, tricykliska antidepressiva, metotrexat, trimetoprim	Antagonism
	Isoniazid, sulfasalazin, metformin, kolestyramin	Minskad absorption
Vitamin B <sub>12</sub> (kobalamin)	Protonpumpshämmare, H <sub>2</sub> -blockerare, fenytoin, neomycin, kolestyramin, PAS, metformin	Minskad absorption
Vitamin D	Antiepileptika, kortikosteroider	Ökad omsättning via enzyminduktion i levern
	Kolestyramin	Minskad absorption
Vitamin E	Isoniazid	Minskad absorption
Vitamin K (fytomenadion)	Perorala antikoagulantia, bredspektrumantibiotika	Antagonism
	Resiner	Minskad absorption
Fosfor (fosfat)	Antacida	Minskad absorption
Jod	Sulfonureider, litium	Minskat upptag i tyreoidea
Järn	Antacida, tetracykliner, fosfater	Minskad absorption
	Askorbinsyra	Ökad absorption
Kalcium	Tetracykliner, antiepileptika, glukokortikoider Diuretika	Minskad absorption Ökad njurutsöndring
Kalium	ACE-hämmare, ARB, aldosteronantagonister	Minskad njurutsöndring
Zink, magnesium, natrium, kalium	Diuretika	Ökad njurutsöndring

ökad infektionskänslighet och nedsatt sår-läkning som följd, dels specifika brister av B-vitaminer (framför allt tiamin och folsyra) och mineraler som magnesium och zink.

### Tobaksrökning

Tobaksrökning innebär ökad oxidativ stress, vilket leder till ökad förbrukning av bl a antioxidanten vitamin C (askorbinsyra). För att bibehålla samma serumhalter av vitamin C behöver rökare inta ca 50% mer än icke-rökare. För de allra flesta är detta inget problem, men i kombination med generellt lågt intag och speciellt vid alkoholöverkonsumtion finns risk för åtminstone subklinisk brist. Nikotinbruk utan rökning påverkar inte vitaminhalten.

### Barn

Vitamin K lagras knappast i kroppen, och nyfödda har inte heller utvecklat någon tarmflora som kan syntetisera vitamin K. För att motverka intrakraniella blödningar ges vitamin K som injektion till alla nyfödda i Sverige.

Barn upp till 2 år rekommenderas dagligt tillskott av vitamin D, 10 µg (400 IE) vilket motsvarar 5 droppar av D-vitamin vatten/olja ACO orala droppar, lösning, 80 IE/droppe. Barn 2–7 år rekommenderas motsvarande tillskott under vinterhalvåret (10).

Spädbarn med marginellt låg födelsevikt (2–2,5 kg) bör sannolikt få järntillskott upp till 6 månaders ålder, vilket enligt nya svenska studier förbättrar både järn- och

**Vitamin B<sub>12</sub>**

- Brist på vitamin B<sub>12</sub> kan ge klassiska symptom som röd svullen tunga, nedsatt vibrationssinne distalt och parestesier, men också mer diffusa neurologiska och neuropsykiatriska symptom (4).
- Brist på vitamin B<sub>12</sub> är så gott som alltid kopplad till bristande upptag, då svensk kost oftast innehåller många gånger mer B<sub>12</sub> än vad som behövs.
- Diagnostik och behandling av brist på vitamin B<sub>12</sub> är ingående beskrivet i kapitlet Anemi, avsnittet Perniciös anemi, s 262.

hjärnstatus då prevalensen sjönk av såväl anemi som beteendeförändringar i förskolan (11).

**Växande ungdomar**

Under tillväxtspurten är behovet av vitaminer, mineraler och spårämnen förhöjt men så är även energibehovet, varför brister av dessa ämnen sällan uppstår. Undantagen är kalcium, främst hos flickor med lågt energiintag samt järn hos flickor efter menarke eftersom svensk kost med undantag för vissa rätter inte är speciellt järnrik. Blod- och järnstatus bör kontrolleras på vida indikationer hos tonårsflickor.

**Gravida**

Under graviditet ökar behovet av vissa näringssämen mer än energibehovet, vilket leder till större krav på näringssinnehållet i kosten med ökad näringstäthet, dvs hög koncentration av näringssämen per energienhet. Ofta är graviditeten en period då den blivande modern är mer mottaglig för att förbättra sina kostvanor, vilket bör utnyttjas.

De vitaminer och mineraler som kan bli aktuella att tillföra, utöver de som erhålls via kosten, är främst järn, folsyra och vitamin D. Järnbehovet under graviditetens sista trimester (ca 30 mg/dag) överstiger vad som kan täckas via normalt kostintag och kräver ca 500 mg järn lagrat i benmärgen för att inte depåerna ska tömmas helt. Så mycket järn har endast var 20:e kvinna, varför i praktiken järntillskott rekommenderas till alla.

**Järnupptag**

- Merparten av järnet i kosten är tvåvärt (ferro)-järn som upptas till 2–20% beroende på individens järnstatus mätt som t ex ferritin. Upptaget av ferrojärn stimuleras av samtidigt intag av kött, fisk, skaldjur och vitamin C men hämmas av många fler ämnen som ägg, te, kaffe, kakao, fytinsyra i fullkorn och kli samt av kalcium.
- Järn kan också finnas bundet i en hem-ring, som i hemoglobin eller myoglobin, och detta hemjärn upptas till ca 25%. Upptaget av hemjärn stimuleras av kött, fisk och skaldjur men hämmas bara av kalcium.

För mer information om järn, folat och vitamin D se Faktarutorna 3–5, s 224 och 225, och kapitlet Sjukdomar och läkemedel under graviditet och amning, avsnittet Information till den fertila kvinnan, s 497, respektive kapitlet Anemier, avsnittet Järnbristanemi på grund av menstruationer och under graviditet, s 256.

Lever kan innehålla mycket vitamin A, som misstänks kunna orsaka fosterskador, varför intaget bör begränsas före och under tidig graviditet.

**Amning**

Vid amning ökar energibehovet väsentligen i paritet med behovet av vitaminer, mineraler och spårämnen varför behovet av extra tillskott är lägre än under graviditet. Behovet av vitamin A är något högre, vilket sällan är något problem, och behovet av järn ofta lägre så länge menstruationerna ännu inte har kommit igång igen.

**Menstruationer**

Kvinnor i fertil ålder förlorar mycket olika mängd blod, och därmed järn, under menstruationerna. P-piller minskar ofta blodförlusterna, medan spiral utan hormontillskott eller förekomst av myom ofta ökar dessa. De kvinnor som förlorar mycket blod/järn behöver ofta järntillskott, antingen kontinuerligt eller i lindrigare fall intermittent i samband med menstruationerna. Se vidare kapitlet Anemier, avsnittet Järnbristanemi på grund av menstruationer och under graviditet, s 258, respektive avsnittet Kronisk negativ järnbalans, s 259.

**Sökord****Innehåll**

**Folat**

Folsyratillskott före och under graviditet minskar risken för fosterskador i form av neuralrörssdefekter, t ex ryggmärgsbräck (12). Folsyrabericirkning av livsmedel halverar risken för neuralrörssdefekter, och riktade tillskott (supplementering) förhindrar två tredjedelar av alla fall. I Sverige är antalet foster som föds med neuralrörssdefekter bland de längsta i världen. Årligen aborteras dock ca 80 foster pga ryggmärgsbräck, som upptäckts vid ultraljudsundersökningar under graviditeten. Ett argument emot bericirkning har varit att denna skulle kunna öka risken för twillinggraviditer, vilket ökar risken för graviditetskomplikationer.

SBU:s slutsats 2007 var att obligatorisk bericirkning av mjöl inte entydigt kunde rekommenderas (13). Livsmedelsverket rekommenderar för närvärande (2012) alla kvinnor som kan tänkas bli gravida att ta folsyratillskott motsvarande 400 µg/dag (10). Vid folatbrist ses, liksom vid B<sub>12</sub>-brist, en förhöjd halt av homocystein i blodet. Förhöjt homocystein är associerat med ökad kardiovaskulär sjuklighet. Tillskott av folsyra kan effektivt minska nivåerna av homocystein i blodet, men detta har ingen effekt på insjuknande eller överlevnad i hjärt-kärlsjukdom (14). Folsyratillskott på i medeltal 2 mg/dag under 5 år fyrdubblade folathalterna i blodet men påverkade inte alls cancerincidensen (15).

**Idrott**

All motion och idrott ökar energiomsättningen varför behovet av näringssämnen också ökar. Det är oftast lättare att tillgodose behovet av vitaminer, mineraler och spårämnen hos idrottare, under förutsättning att kostintaget inte begränsas av vikt-klasser, och motionärer än hos inaktiva. I viktindelade idrotter kan långvarigt lågt kostintag öka risken för näringssbrist. Störst risk löper kvinnliga idrottare som relativt ofta har låga järndepåer vilket försämrar funktionen även utan anemi, se kapitlet Anemier, avsnittet Symtom, s 253. Om de dessutom ska pressas ner i vikt, pga viktklassning, ökar även risken för sämre bentäthet.

**Bantning**

Vid låga eller mycket låga energiintag, som vid bantning, kan inte behovet av alla näringssämnen tillgodoses genom kosten. Vid långvarigt lågt energiintag bör kosten kom-

**Vitamin D**

Svensk husmanskost är fattig på vitamin D med undantag av fet fisk och berikade livsmedel. Medelintaget är 4–6 µg/dag, men rekommenderat intag är enligt senaste rekommendation 10 µg/dag för alla upp till 75 års ålder (16). Tillskott av 10 µg/dag kan användas till alla som inte kan eller vill utsetta sig för solljuset sommartid. Dessa doser förhindrar svår brist och kräver inte kontroll av vitaminnivåer. Halterna i serum av 25-hydroxivitamin D är högst i september (i medeltal ca 80 nmol/L) och lägst i april (ca 35 nmol/L), hos alla som vistas ute under sommaren. Flera läkemedel påverkar halten av vitamin D, se Tabell 2, s 223. Halter < 25 nmol/L anses speglar svår brist med risk för rakt/osteomalaci. Halter > 50 nmol/L anges i NNR 2012 som gräns för acceptabel D-vitaminstatus.

Se även kapitlet Rubbningar i kalciumomsättningen, avsnittet Vitamin D, s 626.

pletteras med multivitaminpreparat och för fertila kvinnor även med järn.

**Äldre**

Äldre har något lägre energiomsättning, lägre fysisk aktivitet och och mångdubbelt större risk att drabbas av sjukdomar än yngre. Sjukdomarna behandlas med allt fler läkemedel vilket ökar risken för interaktioner med näringssupptaget. Detta innebär att äldre lättare riskerar brist på vitaminer, mineraler och spårämnen.

NNR (nordiska näringssrekommendationer) 2012 rekommenderar ett dagligt intag av 20 µg vitamin D per dag till alla över 60 års ålder med bristande solexposition, och till alla över 75 års ålder, vilket i praktiken kräver vitamintillskott då kostintaget är lågt trots bericirkning av magra mejeriprodukter, margarin och vegetabiliska oljor (16, 17).

Många äldre har också B<sub>12</sub>-brist, trots ett tillfredsställande intag från husmanskost. Orsaken är med åldern sjunkande saltsyrasekretion som minskar förmågan att tillgodogöra sig vitamin B<sub>12</sub> från födan. Prevalensen atrofisk gastrit är också högre hos äldre, varvid även produktionen av IF minskar, och förvärrar redan dålig B<sub>12</sub>-absorption.

**Sökord****Innehåll**

**Tabell 3.** Symtom vid brist på olika vitaminer, mineraler och spärämnen

Vitamin/mineral/spärämne	Bristsymtom
Vitamin A (retinol)	Nattblindhet, follikulär hyperkeratos, xeroftalmi, tillväxthämning, infektionskänslighet
Vitamin D (kolekalciferol)	Rakit (barn), osteomalaci (vuxna), kramper, muskelvärk/-svaghet
Vitamin E (tokoferol)	Neurologiska symtom, myopati
Vitamin K	Ökad blödningsbenägenhet
Tiamin (vitamin B <sub>1</sub> )	Beriberi, Wernicke-Korsakoffs syndrom
Riboflavin (vitamin B <sub>2</sub> )	Munvinkelragader, seborroisk dermatit
Niacin (vitamin B <sub>3</sub> )	Pellagra (dermatit, diarré, demens)
Pantotensyra (vitamin B <sub>5</sub> )	Parestesier
Pyridoxin (vitamin B <sub>6</sub> )	Kramper, psykiska symtom, hudförändringar
Biotin (vitamin B <sub>7</sub> )	Trötthet, illamående, dermatit
Folat (folsyra, vitamin B <sub>9</sub> )	Megaloblastisk anemi, missbildningar
Kobalamin (vitamin B <sub>12</sub> )	Megaloblastisk anemi, neurologiska skador
Vitamin C (askorbinsyra)	Skörbjugg
Kalcium	Osteoporos, kramper
Fosfor	Muskelsvaghet, dålig aptit, illamående, urkalkning av skelettet
Magnesium	Muskelsvaghet, kramper
Natrium (koksalt)	Hypovolemi (trötthet, kramper)
Kalium	Muskelsvaghet, arytmier, depression, konfusion
Järn	Anemi, trötthet
Zink	Tillväxthämning, försämrad sårläckning
Jod	Struma, hypotyreos
Selen	Kardiomyopati
Koppar	Anemi, leukopeni, skelettdefekter

### Symtom

Brist på vitaminer, mineraler och spärämnen kan i vissa fall ge specifika symtom. Några sådana symtom listas i Tabell 3. De flesta symptomen är mycket ovanliga i Sverige, förutom vid sjukdom eller läkemedelsbehandling.

### Diagnostik

Diagnostiken vid brist på vitaminer, mineraler och spärämnen bygger på klinisk misstanke om brist, vilket någon gång kan väckas från klassiska bristsymtom som glossit vid brist på vitamin B<sub>12</sub> eller nedsatt mörkerseende vid brist på vitamin A, se Tabell 3. I många fall ger anamnesen ledtrådar, t ex tidigare mag-tarmoperationer, ulcusbehandling eller andra sjukdomar som medfört läkemedelsbehandling, se Tabell 2,

s 223, om interaktioner mellan läkemedel och vitaminer. Vid diarré ökar risken för elektrolytrubbningar och vid steatorré minskar upptaget av fettlösliga vitaminer, kalcium och magnesium.

Vid misstanke om brist kompletteras utredningen med laboratorieprover (18), se Tabell 4, s 227. För några vitaminer finns analyser lätt tillgängliga, t ex folat och vitamin B<sub>12</sub>, samt indirekta mätt som INR för vitamin K-aktivitet. Övriga fettlösliga vitaminer kan också analyseras men ofta endast på universitetssjukhusens laboratorier. Elektrolyter ingår i rutinanalyserna men är ofta okänsliga indikatorer på brist. Serumnatrium är normalt så välreglerat att natriumbrist kan föreligga även med normalt serumvärde, men till priset av maximal sekundär hyperaldosteronism. Då långvarig venös stas vid provtagning kan ge

**Tabell 4.** Exempel på laboratorieanalyser vid misstanke om brist på olika vitaminer och mineraler

Vitamin/mineral/ spårämne	Analys(er)	Kommentar
Vitamin A	S-retinol, S-RBP	S-retinol stiger vid leverpåverkan
Vitamin B <sub>12</sub>	S-kobalamin, S-MMA, S-homocystein	Lågt kobalamin, högt MMA och högt homocystein vid brist
Vitamin D	S-25-hydroxivitamin D	Eventuellt S-kalciumjon, S-PTH, S-1,25-dihydroxivitamin D (vid njursvikt)
Vitamin E	S-alfa-tokoferol	Bör relateras till S-kolesterol
Vitamin K	P-PK (INR), APT-tid	Högt PK och lång APT-tid vid brist
Folsyra	S-folat, S-homocystein	Lågt folat och högt homocystein vid brist
Fosfor	S-fosfat	
Järn	S-ferritin	Kan kompletteras med S-Fe, S-transferrin, Hb, MCV, MCHC Falskt högt/normalt vid inflammation, komplettera med analys av löslig transferrinreceptor
Kalcium	S-kalciumjon (joniserat kalcium)	Alternativt S-Ca och S-albumin (för beräkning av albuminkorrigerat totalkalcium)
Kalium	S-K	Alternativ tU-K som sjunker vid brist
Magnesium	S-Mg	Delvis albuminbundet, jämför S-Ca tU-Mg < 1 mmol/dygn är ett känsligare prov vid brist än S-Mg
Natrium	U-Na	< 10 mmol/L, alternativt tU-Na < 10 mmol/dygn = brist
Zink	S-Zn	Delvis albuminbundet, jämför S-Ca

förhöjda kaliumnivåer kan man alltså erhålla ett normalt eller förhöjt S-kalium trots brist.

Serumhalterna av kalcium, magnesium, zink och selen är alla till stor del bundna till albumin varför de sjunker vid även måttlig inflammation. Koppar är i stället bundet till ceruloplasmin och är därför den enda mineral/det enda spårämne som ökar vid inflammation. S-Fe sjunker kraftigt vid inflammation medan ferritin ökar och järnstatus kan då bedömas via järmättnad av transferrin och/eller löslig transferrinreceptor, se även kapitlet Anemier, avsnittet Mikrocytär anemi, Järnbrist, s 267. Däremot påverkas inte folat eller vitamin B<sub>12</sub> vid inflammation (19).

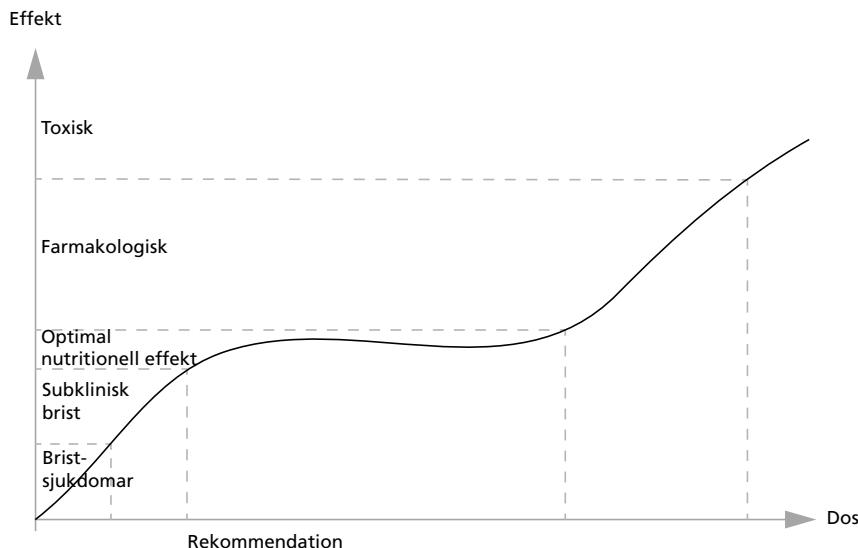
Generellt är urinutsöndring ofta ett bättre mått på eventuella brister, och detta gäller speciellt för tU-Na och tU-Jod, men även tU-K, tU-Mg och tU-Ca. Även ett enstaka urinprov med U-Na < 10 mmol/L kan ge indikation på natriumbrist (8).

## Behandling

### Dosering av vitaminer, mineraler och spårämnen

Rekommenderat genomsnittligt dagligt intag av vitaminer, mineraler och vissa spårämnen enligt svenska/nordiska näringssrekommendationer (SNR/NNR) finns i Tabell 5, s 229. Utöver vitaminernas, mineralernas och spårämnenas unika näringsmässiga effekter bör de betraktas som farmakologiska substanser, som ibland kan ge biverkningar vid höga doser, se Tabell 6, s 230. Alla substanser följer i princip samma kurva som illustreras i Figur 1, s 228. Observera att för vissa vitaminer och mineraler, t ex vitamin A och selen, är det terapeutiska intervallet smalt.

Vitamin A, D och i någon mån vitamin E kan lagras i kroppen. Därför finns det risk för att toxiska koncentrationer uppnås vid överdosering. Även vitamin B<sub>12</sub> lagras mycket effektivt i levern för flera års behov, men ger inga överdoseringssymtom. Bristsymtom för de fettlösliga vitaminerna utvecklas långsamt. Vattenlösliga vitaminer finns delvis poolade i kroppsvattnet, och



**Figur 1.** Vitaminernas dos-effektkurve (schematiskt). Figuren återgiven med tillstånd från Socialstyrelsen (20).

### Vitaminernas dos-effektkurve

Vitaminernas effekter varierar med dosen precis som för andra farmakologiska substanser och droger. Vid mycket låga doser/intag under längre tid utvecklas klassiska vitaminbristsjukdomar. Vid låga doser/intag kan ibland vitaminhalterna i serum och vävnader vara lägre än normalt utan att bristsymtom uppträder. I ett visst rekommenderat interval är nutritions-effekten optimal och utan bieffekter. Vid högre doser än rekommenderat kan även andra effekter än de nutritionella uppträda. Vid mycket höga doser/intag kan vissa vitaminer även orsaka förgiftning (toxiska effekter).

#### Exempel 1: vitamin C (askorbinsyra)

Vid intag < 5 mg/dag utvecklas skörbjugg på 1–2 månader, vilket inte ses vid ett lite högre intag men där serumhalterna av askorbinsyra är låga. Intag mellan 15 och ca 500 mg/dag motverkar helt skörbjugg, stimulerar järnupptaget i viss mån och ger optimala serumhalter av askorbinsyra. Intag mellan 500 och

1 000 mg/dag ökar järnupptaget ytterligare och kan även stimulera immunförsvaret vid vissa sällsynta medicinska sjukdomar, samt med någon dag förkorta symtomen vid vanlig förkyllning (21). Doser över 1 000 mg/dag ökar risken för njursten.

#### Exempel 2: vitamin A (retinol)

Vid långvarigt lågt intag av vitamin A (i storleksordningen < 200 µg/dag) sjunker serumhalterna till < 0,35 mikromol/L, mörkerseendet försämras och andra allvarliga symtom på vitamin A-brist kan uppstå. En dos > 330 µg/dag bibehåller mörkerseendet, men serumhalterna av vitamin A är lägre än normalt. Ett vitamin A-intag på 400–1 000 µg/dag anses optimalt för både syn och infektionsförsvar, men redan doser på > 1 500 µg/dag misstänks kunna leda till ökad risk för benskörhett hos äldre. Vid intag > 3 000 µg/dag under graviditet ökar risken för fosterskador. Vid långvarigt intag > 7 500 µg/dag finns risk för vitamin A-förgiftning.

förhindrar bristsymtom upp till några månader också utan vitamintillförsel.

Överskott av de flesta vattenlösliga vitaminerna utsöndras med urinen sedan vävnadsmättnad uppnåtts. Stor tillförsel av de

vattenlösliga vitaminerna kan i vissa fall ge bieffekter, se Tabell 6, s 230.

Behandling av vitaminbrist är idag mer komplicerad än tidigare. Många vitaminpreparat har avregistrerats och det krävs

**Tabell 5.** Rekommenderat intag av vissa näringssämnen, angivet per person och dag för olika åldrar, för användning vid planering av kost för grupper (Svenska näringssrekommendationer, SNR, Livsmedelsverket 2005 (17), kompletterat med reviderade värden för vitamin D och selen enligt Nordiska näringssrekommendationer, NNR, 2012 (16))<sup>a</sup>

Vitamin/mineral	Barn <sup>b</sup> 6–11 m	12–23 m	2–5 år	6–9 år	Män <sup>c</sup> ≥ 10 år	Kvinnor <sup>c</sup> ≥ 10 år	Gravida	Ämmande
Vitamin A (RE <sup>d</sup> )	300	300	350	400	600–900	600–700	800	1 100
Vitamin D ( $\mu\text{g}$ <sup>e</sup> )	10	10	10	10	10–20	10–20	10	10
Vitamin E (alfa-TE <sup>f</sup> )	3	4	5	6	8–10	7–8	10	11
Tiamin (mg)	0,4	0,5	0,6	0,9	1,2–1,5	1,0–1,2	1,5	1,6
Riboflavin (mg)	0,5	0,6	0,7	1,1	1,3–1,7	1,2–1,3	1,6	1,7
Niacin (NE <sup>g</sup> )	5	7	9	12	15–20	13–15	17	20
Vitamin B <sub>6</sub> (mg)	0,4	0,5	0,7	1	1,3–1,6	1,1–1,3	1,5	1,6
Folat ( $\mu\text{g}$ )	50	60	80	130	200–300	200–400 <sup>h</sup>	500	500
Vitamin B <sub>12</sub> ( $\mu\text{g}$ )	0,5	0,6	0,8	1,3	2	2	2	2,6
Vitamin C (mg)	20	25	30	40	50–75	50–75	85	100
Kalcium (mg)	540	600	600	700	800–900 <sup>i</sup>	800–900 <sup>ij</sup>	900	900
Fosfor (mg)	420	470	470	540	600–700 <sup>i</sup>	600–700 <sup>i</sup>	700	900
Kalium (g)	1,1	1,4	1,8	2	3,3–3,5	2,9–3,1	3,1	3,1
Magnesium (mg)	80	85	120	200	280–350	280	280	280
Järn (mg <sup>k</sup> )	8	8	8	9	9–11	9–15 <sup>l,m</sup>	– <sup>n</sup>	15
Zink (mg <sup>o</sup> )	5	5	6	7	9–12	7–9	9	11
Koppar (mg)	0,3	0,3	0,4	0,5	0,7–0,9	0,7–0,9	1	1,3
Jod ( $\mu\text{g}$ )	50	70	90	120	150	150	175	200
Selen ( $\mu\text{g}$ )	15	20	25	30	40–60	40–50	60	60

a. Angiven mängd avser det som ska konsumeras, dvs hänsyn måste tas till förluster vid beredning och tillagning.

b. Fullständig amning rekommenderas som näring under de första 6 månaderna. Rekommendationer för enskilda näringssämnen ges därför inte till spädbarn upp till 6 månaders ålder. För icke ammade barn rekommenderas modersmjölkersättning med en sammansättning som gör den lämplig som enda energikälla (Europeiska kommissionens vetenskapliga kommitté för livsmedel, SCF 2003). Om vanlig mat introduceras vid 4–5 månaders ålder bör värden som rekommenderas för barn 6–11 månader användas.

c. SNR anger rekommendationer för sex åldersintervall – män och kvinnor från 10 år och uppåt. I tabellen anges lägsta respektive högsta rekommenderade intag för dessa intervall.

d. RE = retinolekvivalenter. 1 RE = 1  $\mu\text{g}$  retinol = 12  $\mu\text{g}$  betakaroten.

e. Ett extra tillskott av 10  $\mu\text{g}$  (400 IE) vitamin D<sub>3</sub>/dag rekommenderas till alla barn från 1–24 månaders ålder. Äldre personer över 60 år med liten eller ingen solexponering, samt alla över 75 år rekommenderas ett intag på 20  $\mu\text{g}$  vitamin D<sub>3</sub>/dag.

f. alfa-TE = alfa-tokoferolekvivalenter. 1 alfa-TE = 1 mg RRR-alfa-tokoferol.

g. NE = niacinekquivalenter. 1 NE = 1 mg niacin = 60 mg tryptofan.

h. Kvinnor som önskar bli gravida rekommenderas ett intag av 400  $\mu\text{g}$  folat/dag (se även [www.folsyra.info](http://www.folsyra.info)).

i. Rekommendationen 900 mg kalcium och 700 mg fosfor gäller åldrarna 10–20 år.

j. För personer > 60 år kan suplementering med 500–1 000 mg kalcium/dag möjlichen försena utveckling av osteoporos (22).

k. Måltidens sammansättning spelar stor roll för utnyttjandet av järn i kosten. Tillgängligheten ökar om kosten innehåller rikligt med vitamin C, kött eller fisk, medan den minskar vid samtidigt intag av polyfenoler eller fytinsyra.

l. Järnförsluster via menstruationsblödningar varierar mycket mellan olika kvinnor. Kosten bör ge 12–15 mg järn/dag och vara sammansatt så att järnet utnyttjas optimalt. Vissa kvinnor behöver mer järn än kosten kan ge.

m. För kvinnor som inte menstruerar är rekommendationen 9 mg/dag.

n. Järmbalans under graviditet förutsätter järndepåer på ca 500 mg. Fysiologiska behovet av järn under senare delen av graviditeten kan inte tillgodoses enbart via kosten och suplementering är därför nödvändig om depåerna är otillräckliga.

o. Zinkutnyttjandet påverkas negativt av kostens innehåll av fytinsyra och positivt av animaliskt protein. För personer som enbart tar vegetarisk cerealiabaserad kost rekommenderas 25–30% högre intag.

## Sökord      Innehåll

**Tabell 6.** Toxiska symtom av vitaminer, mineraler och spårämnen

Vitamin/mineral/spårämne	Gränsvärde <sup>a</sup>	Symtom
Preformerat vitamin A (retinol eller retinylpalmitat)	3 000 µg/dag <sup>b</sup> 1 500 µg/dag <sup>b</sup>	Illamående, matleda, kräkningar, huvudvärk, muntorrhett, muskelsvaghets, lever-skador, fosterskador, benskörhets
Vitamin D (kolekalciferol)	100 µg/dag	Hyperkalciemi, nefrokalcinos, ökad kalciumutsöndring i urin, njursvikt
Vitamin E (tokoferol) <sup>c</sup>	300 alfa-TE (300 mg)/dag	Illamående, diarré, flatulens, ökad blödningsbenägenhet
Tiamin (vitamin B <sub>1</sub> )	500 mg/dag	Inga symtom
Niacin som nikotinsyra <sup>c</sup>	10 mg/dag	Ansiktsrodnad
Niacin som nikotinamid <sup>c</sup>	900 mg/dag	Leverskador
Vitamin B <sub>6</sub> (pyridoxin) <sup>c</sup>	25 mg/dag	Neurologiska skador
Folat <sup>c</sup>	1 000 µg/dag	Kan maskera B <sub>12</sub> -brist
Vitamin B <sub>12</sub> (kobalamin)	100 µg/dag	
Vitamin C (askorbinsyra)	1 000 mg/dag	Njursten
Kalcium	2,5 g/dag	Hyperkalciemi, njursten, njurskador
Fosfor	70 mg/kg kroppsvikt/dag	Förkalkningar, hypokalciemi, kramper
Magnesium	— <sup>d</sup>	Diarré, rytmrubbnings, blodtrycksfall, CNS-påverkan
Natrium (som ingår i koksalt)	— <sup>d</sup>	Hypertoni
Kalium <sup>c</sup>	3,7 g/dag	Rytmrubbnings, buksmärter, illamående, kräkningar
Järn <sup>e</sup>	25 mg/dag	Diarré, kräkning (akut), leverskada
Zink	25 mg/dag	Illamående, huvudvärk, yrsel, hämmar kopparberoende enzymer
Jod	600 µg/dag	Hyper-/hypotyreos, struma
Selen	5 µg/kg kroppsvikt/dag	Nagel- och hårförändringar, leverskador
Koppar	5 mg/dag	Diarré, huvudvärk, yrsel
Fluor	5 mg/kg kroppsvikt/dag 0,75 mg/dag barn 0–6 år 1,0 mg /dag barn 6–12 år	Akuta: buksmärter, kräkning Kroniska: Skador på tandemalj, skelett, njursvikt

a. Vid kontinuerlig tillförsel under lång tid till friska. Vid bristsjukdomar används ofta högre doser.

b. Intag av vitamin A över 3 000 µg/dag hos gravida kan möjligen vara förenad med en ökad risk för fosterskador. Det är osäkert om övre gränsvärdet som tagits fram för den normala, friska befolkningen i tillräcklig mån tar hänsyn till den möjliga risken för benfrakturer bland vissa sårbara grupper. Postmenopausala kvinnor, som löper en större risk för osteoporos och benfrakturer, bör därför begränsa sitt intag till 1 500 µg/dag.

c. I form av supplertering och berikning.

d. För vissa näringssämnener har gränsvärdet för intag inte angivits. Detta innebär inte att toxicitet saknas. Exempel är hypermagnesemi vid uremi eller kopparinläggning vid Wilsons sjukdom. För natrium är ett gränsvärde svårt att definiera beroende på individuell känslighet och olika blodtrycksnivåer.

e. 10 mg utöver järnintag från födan, hos personer utan järnbrist. Anger totalintaget inklusive kostens järn hos personer utan järnbrist. Vid järnbrist används betydligt högre doser. 1 enhet erythrocytkoncentrat till infusion motsvarar ca 225 mg järn.

numera enskild licens för att kunna ge exempelvis vitamin A (t ex A-vitamin från Medic Team, tablettor 50 000 IE, och Arovit från Bayer/Roche, orala droppar 150 000 IE/ml.) Med nuvarande förmänssystem är behandlingen dessutom ofta förenad med extra kostnader för patienterna, då vita-

minpreparat normalt inte ingår i TLV:s för-måner, med undantag för vitamintillsatser till parenteral nutrition.

Vid behandling av vitamin- och mineral-brister gäller att om möjligt åtgärda orsaken till bristen, ge adekvat substitution och följa upp effekten både kliniskt och, för fett-

lösliga vitaminer, även med kontroll av serumhalter. Observera att flera mineraler kan konkurrera om upptaget i tarmen, t ex järn, kalcium, zink och koppar. Järnupptaget påverkas även av andra ämnen i maten, se Faktaruta 3, s 224.

Vid generell malnutrition med lågt intag av såväl energigivande näringssämnen som vitaminer, mineraler och spärämnen kan det vara indicerat med ett multivitaminpreparat med mineraler i doser som inte överstiger SNR/NNR (12,16). Vid specifika brister av enstaka vitaminer eller mineraler bör behandlingen inriktas på dessa och kan initialt ges i doser betydligt över dagligt rekommenderade doser enligt SNR/NNR. Om kostintaget bedöms som otillfredsställande eller svårbedömt, bör dietist konsulteras för att med kostintervju m m ge bättre underlag för vidare nutritionsbehandling, där kosten bör vara det centrala.

Kosten kan också kompletteras med näringdrycker serverade som mellanmål. Utbudet av näringdrycker är stort, både vad gäller typer och smaker, varför dietisternas kompetens bör utnyttjas för bästa resultat. Näringdrycker och kost tillägg kan av dietister och läkare förskrivas som s k SärNär, särskilda näringssprodukter, varvid patienten ofta då får rabatt trots att dessa produkter inte ingår i högkostnadsskyddet. Se vidare kapitlet Läkemedelsförmånerna, med början avsnittet Livsmedel till barn < 16 år, s 1381.

## Antioxidanter

I vår kost finns tusentals ämnen utöver våra vanliga näringssämnen, de flesta bildade av växter för att de själva ska skydda sig mot växtätare, svampar, bakterier eller virus. Många av ämnena är antioxidanter som karotenoider och flavonoider, vilka kan spåras i blodet i låga koncentrationer.

All aerob metabolism innebär oxidation och all oxidation ger också upphov till reaktiva syreradikaler (ROS). ROS bildas också när immunförsvaret aktiveras för att skydda oss mot exempelvis bakterier. Kväveoxid (NO) är en ROS som vidgar blodkärlen. För optimal hälsa krävs balans mellan oxidativa och antioxidativa system i kroppen. Som skydd finns därför kroppsegna (endogena)

antioxidanter, t ex bilirubin, koenzym Q<sub>10</sub> och urinsyra, och även exogena antioxidanter, t ex vitamin C, karoten och alfatokoferolet.

Oxidativa processer kräver per definition syre, men också metalljoner. Plasmaproteiner som transferrin och ceruloplasmin verkar därför som antioxidanter genom att binda järn- respektive kopparjoner mycket starkt. Även albumin anses vara en antioxidant. I cellerna finns även många enzymer med bl a selen och mangan vilka alla motverkar de skadliga effekterna av ROS.

Antioxidanter har visat positiva effekter i experimentella försök och stor konsumtion av antioxidanta livsmedel, liksom höga serumvärdet av antioxidanter, har i epidemiologiska studier visat sig vara förenat med lägre risk för både hjärt-kärlsjukdom och cancer. Därför har enstaka eller några få antioxidanter och/eller vitaminer prövats mot både cancer och hjärt-kärlsjukdom i olika kliniska studier och metaanalyser, utan att man funnit belägg för några positiva effekter, annat än hos personer med bristande nutritionsstatus (4,23). Flera studier har till och med visat på en högre risk för cancer efter intag av betakaroten eller vitamin E jämfört med placebo, vilket ytterligare understryker att vitaminer inte ska användas i höga doser utan föregående utredning (24,25).

För de flesta antioxidanter gäller att de under vissa förhållanden, vid hög koncentration eller i närvaro av andra oxidativa ämnen, tvärtom kan fungera som oxidanter. Ett bra exempel på detta är vitamin C som tillsammans med järn- respektive kopparjoner ger en starkt oxiderande miljö. Detta understryker att det troligen är viktigare med balansen mellan flera samverkande ämnen än med halterna av enskilda ämnen för att bevara en hälsosam redoxförmåga.

## Sammanfattning

Alla vitaminer utom vitamin D och B<sub>12</sub> finns i varierande grad i de flesta livsmedelsgrupper.

I Sverige är intaget av vitaminer, mineraler och spärämnen tillfredsställande, med några undantag. Undantagen är främst vitamin D, järn och i viss mån folsyra och selen.

Brist på vitaminer, mineraler och spårämnen uppträder främst vid malabsorption, vid ökad metabolism inducerad av läkemedel, vid alkoholöverkonsumtion eller vid generellt lågt kostintag, ofta sekundärt till andra sjukdomar. Brist kan också förekomma i vissa fysiologiska situationer hos spädbarn, barn, ungdomar, vid menstruation, graviditet och amning samt hos äldre. Många äldre har nedsatt förmåga att ta upp vitamin B<sub>12</sub>, medan B<sub>12</sub>-brist pga lågt intag endast ses vid strikt vegetarisk kost (veganism). Vid alkoholöverkonsumtion ses ofta brist på tiamin (vitamin B<sub>1</sub>) men även av andra B-vitaminer.

## Referenser

- Berntsson M, Broberg A, Lönngren V, Svensson Å. Två fall av Pellagra. 4D-sjukdomen – bortglömd men dödlig sjukdom. *Läkartidningen*. 2012;105:228–9.
- Melhus H, Michaëllson K, Kindmark A, Bergström R, Holmberg L, Mallmin H, et al. Excessive dietary intake of vitamin A is associated with reduced bone mineral density and increased risk for hip fracture. *Ann Intern Med*. 1998;129:770–8.
- Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, ed. Modern nutrition in health and disease. 10:th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2005. ISBN 0781741335.
- Bowman A, Russell RM, ed. Present knowledge in nutrition. 9:th ed. Vol 1. Washington, DC: International Life Sciences Institute; 2006. ISBN 1578811988.
- Caballero B, Allen L, Prentice A, red. Encyclopedia of human nutrition. 2:a uppl. Elsevier; 2005. ISBN 9780122266942.
- Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD007176.
- Nyström Filipsson H, Berg G, Eggertsen R, Hulthén L, Milakovic M. Svenska joderingen av salt har minskat frekvensen av struma. *Läkartidningen*. 2012;105:90–3.
- Bosaeus I, Carlsson E, Ellegård L, Kurlberg G, Wichman H. Vårdprogram för patienter med sviktande tarmfunktion. Svensk förening för gastroenterologi, 2010. [www.svenskgastroenterologi.se](http://www.svenskgastroenterologi.se)
- Olsson K, Öhlin B. ABC om hyponatremi. *Läkartidningen*. 2012;105:888–92.
- Livsmedelsverket. [www.slv.se](http://www.slv.se)
- Berglund S. Effects of iron supplementation on iron status, health and neurological development in marginally low birth weight infants [avhandling]. Umeå: Umeå universitet; 2012. ISBN 9789174593716.
- De-Regil LM, Fernández-Gaxiola AC, Dowswell T, Peña-Rosas JP. Effects and safety of periconceptional folic acid supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;10:CD007950.
- SBU. Nyttan av att berika mjöl med folsyra i syfte att minska risken för neuralrörssdefekter. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinskt utvärdering (SBU); 2007. SBU-rapport nr 183. ISBN 9789185413157. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
- SEARCH Collaborative Group, Armitage JM, et al. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B<sub>12</sub> vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. *JAMA*. 2010;303:2486–94.
- Vollset SE, Clarke R, Lewington S, Ebbing M, Halsey J, Lonn E, et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50 000 individuals. *Lancet*. 2013;381:1029–36.
- Nordic Nutrition Recommendations 2012 (NNR 5), draft proposal. [www.nnr5.org](http://www.nnr5.org) [www.slv.se](http://www.slv.se)
- Svenska näringssrekommendationer, SNR, Livsmedelsverket 2005. [www.slv.se](http://www.slv.se)
- Nilsson-Ehle P, Berggren Söderlund M, Theodorsen E, Becker C, Grankvist K, red. Laurells Klinisk kemi i praktisk medicin. 9:e uppl. Lund: Studentlitteratur; 2012. ISBN 9789144047874.
- Galloway P, McMillan DC, Sattar N. Effect of the inflammatory response on trace element and vitamin status. *Ann Clin Biochem*. 2000;37:289–97.
- Bruce Å. Nutritional aspects on vitamin supplementation. Vitamins. Socialstyrelsens läkemedelsavdelning. 1984. ISBN 9138082446.

- 21.Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold.  
*Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD000980.
- 22.Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis.  
*Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2):CD000227.
- 23.Myung SK, Ju W, Cho B, Oh SW, Park SM, Koo BK, et al. Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2013;346:f10.
- 24.Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT).  
*JAMA.* 2011;306:1549–56.
- 25.The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group.  
*N Engl J Med.* 1994;330:1029–35.

---

## Preparat

### Kosttillägg m m

En förteckning över alla näringdrycker (kosttillägg) och priser "Livsmedel för särskilda näringssändamål" finns på Internet:  
[www.apoteketfarmaci.se](http://www.apoteketfarmaci.se)

Här finns en överskådlig och bra uppdelning av kosttilläggen såsom kompletta, icke kompletta, sjukdomsspecifika respektive lämpliga för barn.

---

# Enteral och parenteral nutrition

Ingvar Bosaeus, Enheten för klinisk nutrition,  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

## Inledning

Sjukdomsrelaterad undernäring är vanligt förekommande, särskilt hos äldre med kronisk sjukdom. Problemet uppmärksamas ofta sent i förloppet och behandlas ibland inte på ett rationellt sätt. Förutom livskvalitetsförluster och lidande för den enskilde patienten förbrukas också stora resurser, framför allt inom vård och omsorg av den äldre befolkningen. För metoder och rutiner för att identifiera och bedöma risken för undernäring hänvisas till Socialstyrelsens vägledning (1,2).

Undernäring utvecklas när förbrukningen av energi och/eller andra näringssämnen under en tillräckligt lång period är större än intaget. Förloppet påverkas starkt av om sjukdomen medför en inflammationsreaktion eller inte. Om sjukdomstillståndet inte medför någon inflammation är problemet huvudsakligen att individen inte kan äta tillräckligt. Effektiv nutritionsbehandling kan normalisera tillståndet, om behandlingen ges under tillräckligt lång tid. När sjukdomsprocessen medför en inflammatorkisk reaktion kan nutritionsbehandlingen återställa energibalansen eller förhindra fortsatt utarmning av energiförråden, men inte återställa förlusterna av muskelprotein pga den inflammationsdrivna nedbrytningsprocessen. I sådana situationer behövs därför både nutritionsbehandling och åtgärder för att behandla de sjukdomsprocesser som underhåller inflammationsreaktionen.

## Nutritionsbehandling

Med nutritionsbehandling avses tillförsel av energi och näringssämnen i syfte att tillgodose energi- och näringssbehovet på ett för omständigheterna optimalt sätt. Behandlingen inkluderar, enskilt eller i kombination: anpassad kost, speciallivsmedel, näringssupplement, artificiell nutrition (enteralt/parenteralt) och rådgivning beträffande ätande och ätbeteende. Nutritionsbehandling skiljer sig från läkemedelsbehandling bl a genom att acceptans och följsamhet varierar stort mellan individer. Artificiell nutritionsbehandling ges under en stor del av dygnets timmar varvid avbrott och störningar i tillförsel är vanligare än vid läkemedelstillförsel vid definierade tider.

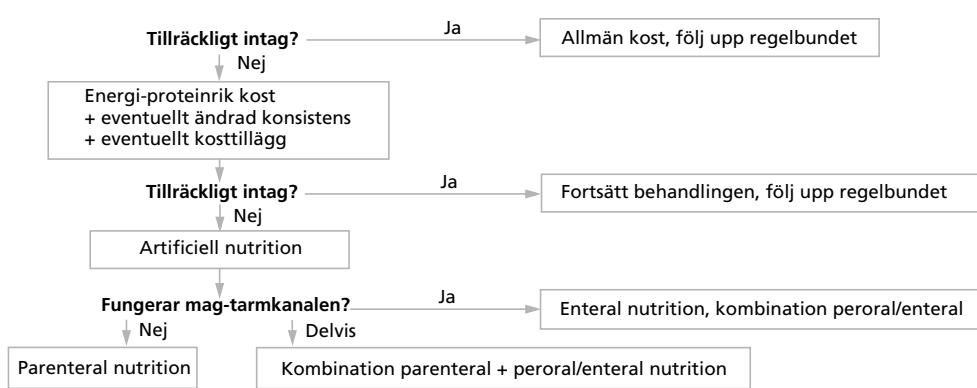
Grunden för nutritionsbehandling är ett peroralt intag av energi och näring i form av vanlig mat. Särskild hänsyn måste tas till såväl måltidsordning som sammansättning och utformning av maten för att behoven hos människor med olika sjukdomar och funktionshinder ska kunna tillgodoses.

För patienter, där sjukdomen inte medför någon påtaglig funktionsinskränkning eller näringssproblematik, bör matens sammansättning följa svenska näringrekommendationer, se [www.slv.se](http://www.slv.se). Dessa riktlinjer lämpar sig också i många fall för patienter med diabetes och blodfettsrubbningar.

När sjukdomen medför funktionsinskränkning är i allmänhet den fysiska aktiviteten nedsatt. Energibehovet är lägre, men behovet av andra näringssämnen är oftast oförändrat och ibland ökat, beroende på sjukdomen. Aptiten är ofta sänkt och maten

Sökord

Innehåll



Figur 1. Flödesschema för nutritionsbehandling

måste utformas så att de näringssämnen som behövs rymms i en mindre mängd mat.

Hos många patienter som utvecklar undernäring räcker inte anpassning av maten till för att kunna motverka försämringen. Ett viktigt komplement till maten blir då användning av berikningspreparat och näringdrycker.

Hos ett mindre antal patienter är förmågan att äta så nedsatt att anpassad mat och näringdrycker är otillräckligt för att tillgodose energi- och näringssbehov. I sådana fall bör behovet av alternativ näringstillförsel, artificiell nutrition, utredas. Sådan behandling kan utformas för tillförsel i mag-tarmkanalen, enteral nutrition, eller direkt i blodbanan, parenteral nutrition.

### Artificiell nutrition

Artificiell nutrition kan upprätthålla en adekvat näringstillförsel när förmågan att inta eller tillgodogöra sig vanlig fôda är kraftigt nedsatt eller upphävd under kortare eller längre tid. En sådan behandling måste utformas, övervakas och kontrolleras noggrant för att undvika komplikationer. Riskerna med behandlingen måste alltid vägas mot den förväntade nyttan. Detta kan bara göras utifrån en samlad bedömning av patientens tillstånd.

Den generella indikationen för artificiell nutrition är bristande näringssintag pga sjuk-

dom under en period som överstiger eller beräknas överstiga en vecka, och där medicinskt bedömning talar för att nutritionsbehandling troligen kan förbättra situationen. För barn bör ett begränsat näringssintag redan efter 3–4 dygn leda till att artificiell nutrition övervägs.

Målet med artificiell nutrition är att tillgodose patientens energi- och näringssbehov. Detta bör ske på ett så enkelt sätt som möjligt med bibeihållen effekt. I de flesta fall tillför man det som är möjligt i form av anpassad kost, eventuellt kompletterad med näringdrycker, och när detta inte räcker ges resterande mängd näring artificiellt.

När mag-tarmkanalen fungerar är enteral nutrition förstahandsalternativ. Då funktionen i mag-tarmkanalen är otillräcklig ges den resterande mängden av näring, elektrolyter och vatten parenteralt. Flertalet patienter har bäst nytta av olika kombinationer av oral, enteral och parenteral tillförsel, och endast en mindre andel kommer att vara i en situation där enbart enteral eller parenteral nutrition utnyttjas. Funktionen i mag-tarmkanalen förändras ofta över tid. Behandlingen bör anpassas till detta, med gradvisa övergångar t ex från parenteral till oral/enteral nutrition. Flödesschemat i Figur 1 illustrerar dessa principer.

En tumregel för energibehovet hos vuxna är 25 kcal/kg kroppsvikt/dygn för sängbunden och 30 kcal/kg kroppsvikt/dygn för

**Tabell 1.** Bedömning av energibehov<sup>a</sup>  
(Genomsnittligt energibehov/kg aktuell  
kroppsvikt (BW)/dygn)

	kJ/kg BW/dygn	kcal/kg BW/dygn
BMR (basalmetabolism)	85	20
BMR + 25% (sängbunden)	105	25
BMR + 50% (ej sängbunden)	126	30
BMR + 75–100% (återuppbryggnadskost)	147–168	35–40

a. Dessa värden korrigeras erfarenhetsmässigt om patienten är:

- Mager (+10%), 18–30 år (+10%), > 70 år (−10%).
- För varje grads temperaturförhöjning (+10%).
- Vid övervikt (BMI > 25) kan den kroppsvikt som motsvarar BMI = 25 användas med tillägg av 25% av den överskjutande vikten.

uppegående patient med begränsad fysisk aktivitet, Tabell 1.

Barn har avsevärt större energibehov, bl a för att de under sjukdomsförloppet ofta är tämligen aktiva och för att energi behövs för att bibehålla tillväxt.

Proteinbehovet för friska beräknas till 0,75–0,8 g/kg kroppsvikt/dygn. Proteinbehovet hos sjuka är ofta ökat till 1,0–1,5 g/kg kroppsvikt/dygn.

En förutsättning för att behandling med artificiell nutrition ska vara effektiv och säker är att det finns etablerade vårdrutiner och att övervakning sker av den samlade tillförseln av näring, dess effekter och eventuella biverkningar. Speciellt artificiell nutrition till barn bör handläggas i samråd med pediatrisk specialist med tillgång till nutritionsteam eller motsvarande kompetens.

## Enteral nutrition

### Tillförselvägar

Enteral nutrition tillförs antingen genom en sond, som läggs genom näsan och matstruppen till magsäck eller tarm, eller genom en stomi direkt in till magsäck eller tarm.

### Enterala sonder

Nasogastrisk näringssond är förstahandsalternativ när enteral nutrition ska tillföras under en begränsad tid, upp till 4–6 veckor.

### Sondläge

- Sondens spets placeras vanligen i magsäcken. Man utnyttjar då magsäckens normala reglering av födans tömning i lagom takt ut i tarmen och kan oftast ge näringen intermittent eller i bolus.
- I situationer där ventrikeltömningen inte fungerar normalt kan det vara en fördel att placera sondens spets längre ned i tarmen. Man försöker med detta undvika att sondnäring ansamlas i magsäcken (ventrikelseptation), då det medför en ökad risk för reflux till matstruppen och aspiration. Detta gäller framför allt patienter med tendens till ventrikelseptation samt medvetandessänkta patienter.

För att tolereras så väl som möjligt bör näringssonderna vara mjuka och så tunna som möjligt. Det finns inga klara bevis för att någon speciell sondkonstruktion skulle vara överlägsen någon annan.

Vid varje vårdenhet, som ger behandling med enteral nutrition, bör det finnas rutiner, som reglerar hur sonder ska läggas ner och av vem. Det är också viktigt att dessa rutiner ger anvisningar för hur sonden ska sköts och hur funktionen ska kontrolleras, Faktarutorna 1–5, s 236–238.

### Nutritiva stomier

Vid behov av enteral nutrition under längre tid (> 4–6 veckor) bör man överväga om en nutritiv stomi ska anläggas. Flertalet långtidspatienter föredrar och tolererar en nutritiv stomi bättre än en nasal sond, men detta ska vägas mot risken för komplikationer, speciellt hos äldre patienter med nedslatt allmäntillstånd.

En nutritiv stomi anläggs ofta som en förbindelse genom bukväggen till magsäcken med hjälp av gastroskopi – PEG (perkutan endoskopisk gastrostomi). Det är viktigt att PEG-kataterna sköts enligt klara rutiner så att risken för komplikationer minskar. Vid långtidsbehandling kan kataterna ersättas av en s k knapp, där kopplingen till matningsaggregat ligger i hudplanet (Gastroport).

Den traditionella nutritiva gastrostomin anläggs genom en laparotomi då en kateter med ballong läggs in i ventrikeln (Witzel-fistel).

**Sondnedläggning**

- Informera patienten
- Placer patienten sittande eller halvsittande
- Tunna, mjuka sonder läggs ned med ledare för att ge bättre stadga
- Bestäm hur lång del av sonden som ska föras in genom att mäta avståndet från näsborre till örsnibb och vidare till processus xiphoideus. Lägg till ytterligare ca 5 cm.
- Blöt med vatten eller smörj in sondspetsen med lokalbedövande gel
- Låt patienten svälja, ge eventuellt lite vatten för att underlätta införandet
- Avlägsna ledaren
- Försäkra dig om sondläget i magsäcken genom att blåsa in luft genom sonden och auskultera över epigastriet. Vid tveksamhet om sondläget ska röntgenkontroll utföras.
- Fixera sonden, vanligtvis på kinden. Undersök noggrant att den inte trycker eller skaver.

En jejunostomi för nutrition anläggs i samband med operation i buken, framför allt vid stora operativa ingrep i övre magtarmkanalen. Näringsstillförseln sker då i tunntarmen, och bör inledas långsamt och med hjälp av pump. Det finns risk för läckage till bukhålan om jejunostomikataterna glider ur läge.

Den vanligaste komplikationen är sårinfektion runt sonden. Den allvarligaste komplikationen är läckage ut i bukhålan. Risken för detta är störst under den första tiden, dvs innan magsäckens vägg runt stomin hunnit växa fast mot bukhinnan. Efter anläggning av en stomi är det därför viktigt att magsäckens framsida kommer i kontakt med främre bukväggen. En PEG bör därför inte tas bort förrän efter 14 dagar. Det finns flera olika sorters PEG. Det är viktigt med anvisningar som tydligt beskriver handhavande och skötsel. Ett vanligt problem är att en PEG eller Gastropor åker ut. Om den har varit på plats en längre tid ( $> 1$  månad) kan vårdgivare stoppa in den eller en ny omedelbart, då kanalen i bukväggen sluter sig mycket snabbt. Om man är osäker på om den kommit på rätt plats bör röntgenverifikation göras före användning.

**Tekniker och rutiner**

- Traditionellt tillfördes sondnäring som 6–7 måltider/dag, vardera om 250–300 ml. Detta kallas ofta bolusmatning. Det är viktigt att näringen inte ges för snabbt annars kan illamående, kräkningar eller andra obehag drabba patienten. Måltiden bör minst ta lika lång tid som om patienten skulle äta själv. Enteral nutrition tillförs numera i allmänhet genom ett näringssropp, som kan ges kontinuerligt eller intermittenter.
- Om sondspetsen ligger i tunntarmen bör sondnäringen tillföras kontinuerligt. Hastigheten bör i allmänhet inte överstiga 125 ml/timme. Vid behandlingens start kan låga hastigheter behövas. Upptrappling sker sedan efter ett schema, t ex 50 ml/timme dag 1, 75 ml/timme dag 2 och 100 ml/timme dag 3. Behovet av startschema varierar med tillståndet – speciellt patienter som inte ätit på länge och patienter i tidig postoperativ fas efter stor kirurgi kan ha behov av en ännu längsammare initial tillförsel (15–20 ml/timme initialt).
- Om sondspetsen ligger i magsäcken och magsäcken fungerar normalt är det i de flesta fall bäst att ge den enteralna nutritionen intermittent så att ett måltidsmönster efterliknas och patienten inte behöver vara bunden till näringssroppen under större delen av dygnet. Om mag-tarmkanalen fungerar dåligt, kan det vara nödvändigt att tillföra sondnäringen längsammare, vilket gör att en större del av dygnet tas i anspråk för att behoven ska kunna tillgodoses.
- Vid all användning av enteralna näringssropp behövs en näringssbehållare och ett aggregat för överföring av sondnäringen. Hur detta system är utformat och hur det sköts har stor betydelse både vad gäller risken för bakteriekontamination, tidsåtgång och effektivitet i behandlingen. Systemen för enteralna näringssropp kan vara öppna eller slutna.
- Vid användning av öppna system finns risk för bakteriekontamination, varför det ska finnas anvisningar om hur näringssroppen ska hanteras och hur hängtiden ska begränsas, vanligen till 4 timmar.
- Vid användning av slutna system kan hängtiden vara upp till 24 timmar, men detta måste bestämmas genom hygienanvisningar på varje vårdenhets, med hänsyn tagen till lokala förutsättningar. Likaså kan aggregat vara en källa till kontamination och rutiner för byte av dessa bör finnas.

## Mekaniska komplikationer vid enteral nutrition

### • Sonden ur läge

Noggrann fixering minskar risken för att sonden ska komma ur läge. Förebyggande och behandling av besvär från munhåla och svalg (se nedan) minskar sannolikt risken för att patienten själv drar ut sonden, vilket är den vanligaste orsaken.

### • Stopp i sond eller PEG

De vanligaste orsakerna är otillräcklig spolning med vatten efter sondmatning och stopp pga läkemedel som fastnat i sonden.

### • Information om läkemedel som kan ges i sond

I kapitlet, Läkemedelstillförsel till patienter med enteral nutrition, avsnittet Läkemedelshantering, s 249, avhandlas detta. Om ytterligare information behövs, t ex om administration av och interaktion med enskilda läkemedel, kan närmaste sjukhusapotek kontaktas alternativt de regionala informationscentralerna.

### • Besvär från munhåla och svalg

Lokala besvär, som skavarsår på näsvingen, kan förebyggas genom omsorgsfull fixering av sonden. Obehag från munhåla och svalg är ganska vanligt. Besvären är ibland mindre uttalade för de patienter som kan dricka eller äta något vid sidan om sonden. God munhygien är viktigt.

### • Aspiration

Aspiration kan ha ett dramatiskt, akut förlöpp med kräkning och felsvälvning följt av akuta andningsbesvär med kvävningsrisk, lungödem och svår lunginflammation. Betydligt vanligare är aspiration av små mängder under lång tid, med ett ganska tyst och obemärkt förlöpp. Detta yttrar sig ofta som feber och på lungröntgen med pneumoniförändringar eller atelektaser. Risken för aspiration är liten hos icke sängbundna patienter med normal sväljfunktion, men är större hos medvetandesänkta och sängbundna patienter utan normal svalgreflex. Risken kan minskas genom höjd huvudända, tillförsel av sondnäringen i tunntarmen vid dålig ventrikelfunktion och noggrann övervakning av högriskpatienter.

## Preparat för enteral nutrition

Sondnäringar ska dels innehålla alla nödvändiga näringssämnen i rätt proportion, dels vara tunnflytande så att de kan passera genom en tunn sond. För barn används speciella preparat. Det finns sondnäringar för barn från 6 månaders ålder. Först från ca 7 års ålder kan sondnäringar avsedda för vuxna användas.

## Komplikationer från mag-tarmkanalen

### • Illamående och kräkningar

Illamående kan ha många orsaker, men oavsett orsak påverkas ventrikelfunktionen med förlängsammad tömning som följd. Illamående kan försvåra eller omöjliggöra enteral nutrition med sond i magsäcken. I enklare fall kan en sänkning av tillförselhastigheten vara tillräcklig. Ibland kan läkemedelsbehandling med metoklopramid mot illamåendet ha effekt. Det är viktigt att snabbt uppmärksamma problemet och minska eller stoppa tillförseln för att förebygga kräkningar, som i sin tur kan innebära risk för aspiration.

### • Uppkördhet – buksmärta

Ospecifika buksymtom är ganska vanliga vid inledande av enteral nutrition, speciellt hos patienter där mag-tarmkanalen inte tillförts någon näring under en längre tid (> 1 vecka). En långsam tillförsel, som efterhand trappas upp, kan minska besvären. I dessa fall rekommenderas användning av pump för sondnäringen. Om inte långsam, jämn tillförsel har tillräcklig effekt på symtomen kan byte av sondpreparat prövas.

### • Diarré

Diarré är den vanligaste komplikationen vid enteral nutrition. Orsakerna kan vara många, se Faktaruta 6, s 239. En av de vanligaste orsakerna är samtidig antibiotikabehandling, som förändrar bakteriefloran i tarmen. Alltför snabb tillförsel, speciellt av hyperosmolära näringlösningar, kan inducera en osmotisk diarré. Känsligheten för detta kan variera mycket. Framför allt nedgångna eller svårt sjuka patienter med låga serumnivåer av albumin reagerar ofta med diarré.

### • Bakteriekontamination

Sondnäringar är utmärkta substrat för bakterie-tillväxt, och miljön där de används medför en stor risk för bakteriekontamination. Hygienrutiner är därför viktiga för att förebygga detta, se Faktruta 3 – Tekniker och rutiner, s 237. Bakteriekontaminerade sondnäringar kan ge svåra matförtointingssymtom med kräkningar och diarré.

## Standardsondnäringar

Standardsondnäringar har oftast en energitäthet på 1 kcal/ml (4,2 kJ/ml). Med denna energitäthet får man för de flesta patienter en balans mellan energibehov och vätskebehov. Sammansättningen av näringssämen motsvarar i regel den som finns i vanlig sjukhuskost. Standardsondnäring, som kan användas till de flesta patienter, innehåller ofta kostfiber, men mängden och typen av dessa varierar mycket mellan olika preparat.

## Sökord

## Innehåll

Det finns bara begränsad kunskap om hur mycket och vilken sorts kostfiber som bör tillföras i olika situationer. De flesta standardsondnärings har en osmolaritet i nivå med osmolariteten i plasma. Detta minskar troligen risken för biverkningar från mag-tarmkanalen hos känsliga patienter.

#### *Energirika sondnärings*

Energirika sondnärings ger en större mängd energi i en mindre vätskevolym. Dessa produkter kan vara lämpliga när extra energi behöver tillföras utan ökad vätsketillförsel, men man måste alltid försäkra sig om att patientens behov av vätska tillgodoses. Energirika sondnärings kan ge längsammare magsäckstötning.

#### *Elementardieter*

Elementardieter eller peptiddieter innehåller nedbrutet protein i form av peptider och/eller fria aminosyror. Dessa preparat kan också ha en annorlunda sammansättning, tex mycket låg halt av fett. Endast i sällsynta fall är upptaget av peptider och aminosyror från tarmen bättre än för helprotein. En låg fetthalt kan vara av värde för patienter med fettmalabsorption.

#### *Specialsondnärings*

I speciella situationer kan man använda sondnärings med en sammansättning som är anpassad till sjukdomstillståndet. Evidensbasen för dessa är fortfarande begränsad. Användning av specialsondnärings ska baseras på en medicinsk bedömning och beslutas av patientansvarig läkare.

#### **Metabola komplikationer**

##### *Rubbnings i vätske- och saltbalansen*

Alla patienter, som inte kan äta och dricka själva, måste övervakas på ett adekvat sätt så att vätskebrist eller vätskeöverskott inte uppkommer. De flesta sondnärings innehåller bara små mängder koksalt och vid tillstånd med ökade förluster av natrium kan tillförseln bli otillräcklig.

##### *Diabetes*

När patienter med manifest eller sjukdomsutlöst diabetes får enteral nutrition gäller samma principer som vid kostbehandling,

#### **Orsaker till diarré vid enteral nutrition**

- Antibiotikabehandling
- För hög belastning
  - för snabb tillförsel
  - hyperosmolära lösningar
- Bakteriekontamination

dvs näringstillförsel och diabetesbehandling ska samordnas. Enteral nutrition innebär oftast att näringstillförseln sprids ut jämnt över en större del av dygnet, och detta gör att standardsondnäring ofta kan användas. Sondnäring med kostfibrer har en teoretisk fördel på upptagshastigheten av glukos från tunntarmen, men det är oklart vilken betydelse detta har i praktiken. Diabetesanpassade sondnärings med minskad andel kolhydrater och ökad andel enkelomättat fett kan användas om mängden tillförlida kolhydrater behöver minskas, för att uppnå metabol kontroll.

#### *Näringsrubbningar*

Sondnärings innehåller i allmänhet alla näringarna i en mängd som täcker basala behov, men vid ökade förluster kan brister uppkomma. Detta har framför allt betydelse för dem som behandlas med enteral nutrition som enda näringstillförsel under lång tid (månader till år). Sådana patienter bör regelbundet bedömas vad gäller eventuella tecken på näringssbrist. Det är betydligt vanligare att patienter inte kan tillföras tillräcklig mängd enteral nutrition för att täcka sina behov eller för att återställa ett nedsatt näringstillstånd. Detta beror oftast på biverkningar, framför allt symtom från mag-tarmkanalen. En annan orsak är att patientens energi- och näringarbehov underskattas. Alla beräkningar av energibehov är skattningar och en enskild individs behov kan avvika påtagligt från andras. En uppföljning av tillståndet, framför allt viktutveckling, är därför nödvändig vid all nutritionsbehandling.

#### **Parenteral nutrition**

När funktionen i mag-tarmkanalen är otillräcklig för näringstillförsel används parenteral nutrition. Endast ett ganska litet antal

patienter behöver total parenteral nutrition. Flertalet med denna behandling behöver i stället få en del av sitt totala behov av salt, vätska och näring på detta sätt.

Parenteral nutrition kan tillämpas i både sluten och öppen vård. All tillförsel av näring i blodbanan är definitionsmässigt läkemedelsbehandling.

### Tillförselvägar

Parenteral nutrition tillförs i blodbanan genom en venkateter. Denna kan läggas i en perifer eller central ven.

#### Perifer venkateter

En perifer kateter är tekniskt enklare, men har begränsningar beträffande möjligheterna att tillföra näring, speciellt under en längre tid. Hyperosmolära lösningar har en kärlretande effekt, som de tunnare perifera blodkärlen med relativt lågt blodflöde har svårt att tolerera. Perifera venvägar lämpar sig bäst för tillförsel av isotona salt-vätskelösningar och vid begränsade mängder näring. Det går att tillföra fullständig parenteral nutrition perifert, men det kräver en utvecklad vårdteknik med noggrann aseptik, användning av tunna katetrar, borttagande av katetern omedelbart efter avslutad infusion och rotation mellan insticksställen. En uppkommen tromboflebit läker i regel snabbt ut när katetern avlägsnats, se även kapitlet Venös tromboembolism och medel mot trombos, avsnittet Tromboflebit, s 284.

Problemen med detta gör att central venväg i allmänhet väljs när parenteral nutrition ska ges under längre tid (mer än någon till några veckor), eller när patienten har central venkateter inlagd av annan orsak.

#### Central venkateter

En central venkateter läggs in i ett stort blodkärl nära hjärtat. Det höga blodflödet i dessa kärl gör att känsligheten för kärlretning minskar och undanrörer tekniska begränsningar i tillförseln. En central venkateter utgör dock alltid en risk och noggrann vårdteknik krävs. Den största risken är infektion som ger blodförgiftning, katetersepsis. Även blodproppsbildning (trombos) runt katetern kan förekomma.

Den centrala venkatetern kan vara utförd på traditionellt sätt med en koppling utanpå huden, eller som en subkutan infusionsport där katetern kopplas till en membranförsett dosa, som opereras in under huden. Fördelen med en infusionsport är att det inte behöver finnas någon permanent förbindelse mellan blodbanan och kroppens utsida mellan infusionerna. Risken för infektioner är mindre än vid percutan kateter, men noggrann aseptik är viktig.

Det finns även katetrar som läggs in via en perifer ven, men som mynnar i en central ven. Dessa klarar större mängder samt högre koncentrationer av elektrolyter och näringssämnen. Dessa så kallade PICC- (perifert insatt central kateter) eller midway-katetrar kan fungera bra under längre tid, och kan därför vara en medelväg mellan perifer och central infart.

I enstaka situationer kan patienter som vårdas inom äldrevården ges salt- och glukoslösningar subkutant för att lösa tillfälligt ökade behov.

### Preparat

Krav för att den parenterala näringstillförseln ska kunna utnyttjas effektivt är:

- att behovet av glukos tillgodoses
- att energi ges för att möta behovet
- att aminosyror, som kan utnyttjas för proteinsyntesen, tillförs.

### Kolhydrater

Om glukos inte tillförs kommer proteiner att brytas ned och via glukoneogenesen bilda glukos för att centrala nervsystemets behov. Ungefär 125 g glukos/dygn är tillräckligt för att möta dessa behov. Med upp till ca 200 g/dygn ses en förbättring av den proteinsparande effekten.

Vid metabol stress är oftast glukostoleransen nedsatt. Tillförselhastigheten för glukoslösningar bör därför begränsas, vid metabol stress till 0,3 g/kg kroppsvikt/timme, och vid normal metabolism till 0,5 g/kg kroppsvikt/timme. Blodsockernivån bör övervakas. Glukoslösningar med en koncentration upp till 100 mg/ml kan ges i perifer ven, medan mer koncentrerade lösningar fordrar central venkateter.

### Sökord

### Innehåll

**Fett**

Fett tillförs vid parenteral nutrition dels för att tillföra energi, dels för att täcka behovet av essentiella fettsyror. Utan fett tillförsel kan biokemiska tecken på essentiell fettsyrafbrist uppkomma efter 1–2 veckor.

Behovet av essentiella fettsyror kan täckas med ca 200 g fettemulsion/vecka. Fett emulsion är en bra energikälla vid parenteral nutrition, med ett högt energiinnehåll (9 kcal/g), och emulsionen kan tillföras i perifer ven. Därför ges oftast ca hälften av energin (aminosyror inte inräknade, dvs non-protein energy) som fett. Fett tillförseln bör inte överstiga 2 g/kg kroppsvikt/dygn, och tillförsel hastigheten bör begränsas till ca 0,1 g/kg kroppsvikt/timme.

I de flesta fall används fettemulsioner som består av långkedjiga triglycerider, LCT, baserade på fleromättade vegetabiliska oljor, oftast sojaolja. På marknaden finns också fettlösningar med delvis andra ingående fettkällor. Olika typer av fettemulsioner kan tänkas påverka inflammation, immun- och leverfunktion i olika omfattning, men den kliniska betydelsen av detta är oklar.

**Aminosyror**

Som proteinkälla vid parenteral nutrition används aminosyralösningar. Behovet av protein anges oftast som kvävebehov (1 g kväve = 6,25 g protein). Basalt kvävebehov är 0,10–0,15 g/kg kroppsvikt/dygn, som ges som underhållsdos. Kväveförluster, liksom energiomsättning, ökar vid metabol stress, men förluster vid hypermetabolism kan i allmänhet inte täckas med ökad tillförsel. Tillförseln av aminosyror vid hypermetabolism bör i stället ses som ett sätt att minska nettoförlusterna. Det ökade behovet brukar anges till 0,15–0,20 g kväve/kg kroppsvikt/dygn. För att undvika överdosering bör urea i serum följas vid nedslatt njurfunktion.

Metabol stress och katabolism medför sänkta nivåer av glutamin, som sannolikt har betydelse för bl a immunfunktion och energiomsättning i tarmen. Glutamintillförsel till katabola patienter kan förbättra kvävebalans och möjligens också tarm- och immunfunktion. Konventionella aminosyralösningar innehåller inte glutamin då stabiliteten i lösning är dålig. I glutamin-

innehållande aminosyralösningar används i stället dipeptider med ingående glutamin.

**Blandade näringlösningar**

Utnyttjandet av näringen är bättre när alla näringarna ges samtidigt. Idag dominerar därför färdiga blandningar av glukos, aminosyror och fett, ofta kallade storpåse-blandningar.

Till all parenteral nutrition ska sättas vitaminer och spärämnen för att näringstillsförseln ska bli fullständig. För barn tas speciella hänsyn vad gäller sammansättningen eftersom befintliga storpåsar är anpassade för vuxna.

**Komplikationer**

Vid parenteral nutrition domineras komplikationer av två slag:

- Komplikationer relaterade till tillförselvägen i blodbanan.
- Komplikationer som kan hänföras till att näringen tillförs direkt i blodbanan, metabola komplikationer.

**Katetersepsis**

Katetersepsis ska misstänkas vid feber utan annan känd orsak. Katetersepsis kan vara svår att skilja från sepsis av andra orsaker och handläggningen bör diskuteras med infektionsspecialist. I många fall är det inte nödvändigt att avlägsna katatern om antibiotikabehandling har god effekt. Efter blododling sätts antibiotikabehandling in direkt. Om temperaturen normaliseras inom 2 dygn kan katatern oftast ligga kvar. Frekvensen av katetersepsis varierar mycket, vilket framför allt speglar skillnader mellan patienter och i rutiner för skötsel.

**Central ventrombos**

Blodproppsbildning i anslutning till den centrala venkatatern är troligen vanligt, men ger sällan kliniska symtom. Kärlet kan dock i sällsynta fall ockluderas helt. Vid symtomgivande trombos ska katatern avlägsnas och antikoagulationsbehandling ges.

**Metabola komplikationer**

Metabola komplikationer som elektrolyt-rubbningar, förhöjd kroppstemperatur, för-

**Sökord****Innehåll**

höjt blodsocker och förhöjda triglyceridvärden är vanligare vid parenteral än vid enteral nutrition. Delvis beror detta på att tillförsel direkt i blodbanan kringgår normala skyddsmekanismer i tarmkanalen. Det är därför viktigt att man undviker överbelastning genom tillförsel av alltför stora mängder. Det är också viktigt att man, genom blodprov, kontrollerar förmågan att utnyttja den tillfördna näringen.

#### *Biochemisk övervakning*

Den biochemiska övervakningen bör innefatta kontroll av glukos i blod, mätning av triglycerider i serum (4 timmar efter avslutad fettinfusion; värden > 4 mmol/L talar för nedsatt fettelimation) och mätning av urea i serum vid kraftigt nedsatt njurfunktion. Dessa mätningar, som försöker avspeglar substratutnyttjandet, bör utföras något/några dygn efter behandlingens start och därefter vid behov, speciellt vid ändringar i behandlingen eller patientens tillstånd. Dessutom bör elektrolytstatus regelbundet kontrolleras efter samma principer som vid intravenös vätskebehandling. I början bör elektrolyter kontrolleras regelbundet 2 gånger/vecka, men vid längre tids behandling kan detta intervall förlängas, om patientens prover ligger bra, till var 14:e dag till månatliga kontroller. Hos stabila långtidspatienter kan kontroller vara 3:e månad vara tillräckligt.

Påverkan på olika organ, framför allt levern, kan också förekomma, speciellt vid längre tids behandling. Leverstatus bör därför kontrolleras regelbundet. Flera faktorer kan påverka frekvensen av leverbiverkningar – två viktiga faktorer tycks vara bristande stimulering av gallflödet ledande till gallstas och stenbildning samt bakteriell överväxt i övre mag-tarmkanalen. Ett peroralt eller enteralt intag av näring minskar troligen risken för leverpåverkan och bör alltid eftersträvas när så är möjligt.

#### *Refeedingsyndrom*

Vid inledande av nutritionsbehandling hos svårt nedgångna, kraftigt avmagrade patienter måste speciell försiktighet iakttas. Vid långvarig svält sker en adaptation till lågt energiintag, och vid plötslig ökning av ener-

gitillförseln, speciellt intravenöst, kan en svår metabol överbelastning med risk för livshotande komplikationer uppkomma.

Symtomen är framför allt snabbtökande vikt, stigande kroppstemperatur och cirkulatoriska symtom (bröstsmärta, lungödem, takykardi och arytmier). Både vätskerentention och elektrolytrubbningar bidrar till utvecklingen av tillståndet. Framför allt sjunker nivåerna i blod av fosfat men även kalium och magnesium, som bör kontrolleras något dygn efter behandlingens start hos svårt nedgångna patienter. På EKG kan förlängning av QT-tiden ses. Tillståndet förebyggs genom att tillförseln initialt reduceras (med 20–30%, annu mer vid extrem avmagring) för att sedan successivt trappas upp under 3–5 dagar.

#### **Omvårdnad vid artificiell nutrition**

Patienter som får artificiell nutrition har inte måltider och gemenskap kring dessa att se fram emot, vilket kan leda till isolering och att den sociala gemenskapen med andra bryts. Det är viktigt att tänka på att en person som får artificiell nutrition saknar de smaksensationer som fast föda ger. Patienten behöver därför extra stöd och uppmuntran från vårdpersonalen.

Munhygien flera gånger dagligen är viktig, eftersom salivproduktionen minskar och slemhinnorna lätt blir sköra när patienten inte äter och dricker. Vid muntorrhett ökar karies- och infektionsrisken. Problem med muntorrhett kan till viss del dämpas genom att patienten suger på isbitar eller salivstimulerande sugtablett. Andra alternativ kan vara att patienten använder sockerfritt tuggummi eller saliversättningsmedel. Patienten uppmanas att använda en mjuk tandborste för att inte skada munslimhinnan.

---

## Referenser

---

1. Näring för god vård och omsorg – en vägledning för att förebygga och behandla undernäring. Socialstyrelsen 2011. Artikelnummer: 2011-9-2.  
ISBN 9789186885397. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
2. Personer med demenssjukdom och undernäring. Socialstyrelsen. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)

### För vidare läsning

3. Livsmedelsverket. Mat och näring för sjuka inom vård och omsorg. Uppsala; 2003.  
ISBN 9177141660.
4. ASPEN. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients.  
*JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2002;26 (1 Suppl):1SA–138SA.
5. ESPEN. Guidelines on paediatric parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 2006;25:177–360.
6. ESPEN. Guidelines for adult parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 2009;28:359–479.
7. SBU. Perifert inlagd central venkateter (PICC). Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2011. SBU Alert-rapport nr 2011-08. ISSN 1652-7151. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)

---

## Preparat

### Livsmedel för speciella medicinska ändamål

Se prislista Livsmedel för särskilda näringssändamål, Apoteket Farmaci. Broschyren nås via internet: [www.apoteketfarmaci.se](http://www.apoteketfarmaci.se)

---

# Läkemedelstillförsel till patienter med enteral nutrition

Gunilla Englund, Läkemedelsverket, Uppsala

## Inledning

Patienter vars näringssbehov inte täcks av normalt födointag kan behöva artificiell näringstillförsel. När det är möjligt tillförs denne näring till mag-tarmkanalen (enteralt) (1). Enteral nutrition kan ges via enteral sond (t ex nasogastrisk sond, nasoenteral sond) eller nutritiv stomi (t ex perkutan endoskopisk gastrostomi, PEG).

Många patienter som behandlas med enteral nutrition är också i behov av läkemedel. Då flertalet av våra läkemedel är avsedda för intag via munnen är dessa patienter i vissa fall beroende av läkemedelstillförsel via sonden/katetern (enteral läkemedelstillförsel). Effekt och säkerhet för detta sätt att administrera läkemedel är sällan utvärderat. En rad aspekter måste beaktas när läkemedel ska administreras enteralt för att detta ska kunna ske så säkert och effektivt som möjligt. Genom att vårdpersonal har kunskap om vilka problem som kan uppstå i samband med enteral läkemedelsadministrering kan komplikationer förebyggas.

## Näring via enteral sond eller nutritiv stomi

Patienter som behandlas med enteral nutrition utgör en mycket heterogen patientgrupp med stora skillnader i underliggande sjukdomstillstånd, organfunktion, ålder, kroppsvekt och samtidig medicinering. Sänkt medvetandegrad, oförmåga att sväl-

ja, tillstånd med försämrat näringssupptag och/eller ett ökat energibehov, malignitet, medfödda missbildningar och underburenhet är exempel på tillstånd som kan medföra behov av enteral nutrition. I en svensk studie av patienter äldre än 65 år med enteral nutrition via perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG) var stroke den vanligaste diagnosen, följt av malignitet med sväljsvårigheter (2).

Beroende på patientens energibehov kan enteral nutrition tillföras kontinuerligt under hela dygnet, intermittent under vissa tider på dygnet eller som bolusmatning – en större mängd sondnäring tillförs med hjälp av sonda spruta via gastrostomi på regelbundna tider.

Vid behov av enteral nutrition under en kort period (upp till 4–6 veckor) är nasogastrisk näringssond förstahandsalternativet (1). Vid behov av enteral nutrition under lång tid (mer än 4–6 veckor) kan en nutritiv stomi (vanligtvis PEG) anläggas (1). Se kapitlet Enteral och parenteral nutrition, avsnittet Tillförselvägar, s 240.

## Enteral läkemedelsadministrering

Vid administrering via sond eller stomi används läkemedlet inte på avsett vis, dvs hanteringen ligger utanför det läkemedlet prövats för i samband med kliniska prövningar inför godkännande av marknadsföringstillstånd. Detta medför att vårdgivaren sällan har information om följande:

## Sökord

## Innehåll

- Hur läkemedelsformen och den verksamma substansen kommer att påverkas av iordningställande och administrering via sond (lösighet, adsorption till slangmaterial, fysikalisk stabilitet och kemisk stabilitet kan påverkas).
- Hur administreringen via sond påverkar läkemedlets omsättning i kroppen (absorptionsgrad, biotillgänglighet, tid till effekt etc).
- Hur iordningställande och administrering via sond eller stomi påverkar behandlingseffekt och uppkomst av biverkningar och interaktioner.

Denna brist på information leder till ökat behov av en noggrann klinisk uppföljning av önskade och oönskade effekter av behandlingen. Det finns få randomiserade, kontrollerade studier som utvärderat enteral tillförsl av läkemedel, och en stor del av den information som finns att tillgå idag bygger på expertutlåtanden och beprövad erfarenhet.

Flera yrkeskategorier (sjukskötterskor, farmaceuter, dietister och läkare) har värdefull kunskap för att optimera läkemedelsadministrering till patienter med enteral nutrition. I produktresumé och Fass-text finns viss information som är viktig när ett specifikt läkemedel ska administreras enteralt, t ex om det finns en flytande oral beredning att tillgå och om en fast oral beredning får finfördelas (se avsnittet om "Dosering" i Fass-texten, i vissa fall finns "Administreringssätt" som underrubrik, se avsnitt 4.2 i produktresumén). Lokala instruktioner för läkemedelshantering är också en viktig informationskälla. Fördjupad information om enteral läkemedelsadministrering finns på Läkemedelsverkets webbplats ([www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)). I de fall ytterligare information behövs bör man vända sig till kliniskt verksam farmaceut, sjukhusapotek eller läkemedelsinformationscentral, [www.lic.nu](http://www.lic.nu) (se kapitlet Läkemedelsbiverkningar, Faktaruta 7, s 1266). För beskrivningar av hur enskilda läkemedel har administrerats via sond/stomi är brittiska "Handbook of Drug Administration via enteral feeding tubes" användbar (3). Den innehåller monografier för ca 400 läkemedelssubstanser, baserade

### Enteral läkemedelsadministrering – tillvägagångssätt

- Inför enteral administrering måste varje läkemedel utvärderas med avseende på lämplighet för detta administreringssätt.
- Använd i första hand flytande beredningar för oral administrering (t ex lösningar, droppar). Späť flytande beredningar som är trögflytande samt hyperosmolära lösningar.
- Fasta beredningar som inte får krossas, exempelvis depåberedningar, läkemedel som administreras i munhålan (buckala och sublinguala beredningar) och enterodragerade beredningar, ska inte administreras via sond/stomi.
- Använd endast sprutor avsedda för enteral administrering.
- Avbryt tillförsl av sondnäring innan läkemedel administreras. För vissa läkemedel krävs ett förlängt uppehåll i tillförsl av sondnäring. Uppehåll i näringstillförsel bör vara så korta som möjligt.
- Ge ett läkemedel i taget.
- Spola sonden/katetern med vatten innan, mellan och efter avslutad läkemedelstillförsel.
- Följ noga upp behandlingseffekter och eventuella problem (igentäpta slangar, behandlingssvikt, biverkningar).

på tillgänglig litteratur, klinisk erfarenhet och kommunikation med tillverkarna. Observera att denna handbok inte är skriven för svenska förhållanden.

Genom att vårdpersonalen har kunskap om vilka problem som kan uppstå i samband med enteral läkemedelsadministrering kan komplikationer förebyggas (4–6). Grundläggande tillvägagångssätt för administrering av läkemedel via sond/stomi finns sammanfattade i Faktaruta 1. Faktarutan bygger på rekommendationer från amerikanska nutritionsföreningen ASPEN (7) och brittiska NHS Foundation Trust (8).

### Problem i samband med enteral läkemedelsadministrering

Precis som vid all annan läkemedelsanvändning ska felaktigheter, misstag och läkemedelsbiverkningar som uppkommer i samband med administrering via sond/stomi rapporteras enligt gängse rutiner (avvikelserapportering och biverkningsrapportering,

se kapitlet Läkemedelsbiverkningar, avsnittet Biverkningsrapportering, s 1265, se också [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

Vanliga problem som kan uppkomma vid enteral läkemedelstillförsel är stopp i slangar (ocklusion), otillräcklig effekt (behandlingssvikt) och biverkningar. Risken för såväl behandlingssvikt som biverkningar är störst för läkemedel med smal terapeutisk bredd (se kapitlet Kliniskt farmakologiska principer, bl i Faktaruta 3, s 1155).

### Slangocklusion

Stopp i slangar är en vanligt förekommande komplikation för patienter som behandlas med enteral nutrition. Slangocklusion innebär en säkerhetsrisk för patienten som dels inte får i sig aktuellt läkemedel, dels inte avsedd vätska eller sondnäring. En igensatt slang kan exempelvis bero på sondnäringen i sig (för hög viskositet eller klumpbildning då proteiner koagulerar i kontakt med vätska med lågt pH), egenskaper hos sonden eller felaktigt administrerade läkemedel (3). Att åtgärda ocklusion kan innebära att slangen spolas ren med vatten eller i värsta fall byte till en helt ny slang.

Slangens tjocklek (innerdiameter) och material, egenskaper hos läkemedlet och hantering av läkemedlet påverkar risken för ocklusion i samband med läkemedelsadministrering. Många gånger kan ocklusion förebyggas genom korrekt administrering, se Faktaruta 2, baserad på (3) och (9).

### Behandlingssvikt

Ett förändrat hälsotillstånd hos patienten måste alltid övervägas som orsak till behandlingssvikt. Att patienter som får läkemedel tillfört via sond/stomi drabbas av behandlingssvikt kan ibland förklaras med att patienten fått en för låg dos eller att hanteringen lett till en lägre exponering än avsett. Sondens läge kan också ha betydelse vid behandlingssvikt, t ex för läkemedel som utövar lokal effekt i magsäcken och sådana som endast absorberas i en begränsad del av tarmen.

### Felaktig dos

För en patient som är välinställd på ett läkemedel i fast form (tablett, kapsel) före behandling med enteral nutrition kan det

### Hur man förebygger slangocklusion i samband med läkemedelsadministrering

- Blanda aldrig läkemedlet direkt med sondnäringen.
- Spola slangar med vatten före och efter administrering av läkemedel. Om mer än ett läkemedel tillförs ska spolning också ske mellan tillförsel av dessa.
- Tillför endast läkemedel i flytande form. Beredningen måste vara lättflytande (ha låg viskositet) för att kunna tillföras via sond. Om en fast oral beredning (tablett) behöver användas, måste denna först lösas upp eller slammras upp (dispergeras) i en liten mängd vatten.
- Krossa och tillför inte filmdragerade eller enterodragerade (magsäftresistenta) beredningar via sond/stomi. Hjälppännen i dessa beredningar kan bidra till stopp i slangen.

bli aktuellt att byta till en flytande beredning. Behandling med depåpreparat kräver också byte av beredningsform vid övergång till enteral läkemedelsadministrering. Vid dessa byten måste förskrivaren säkerställa dosekvivalens.

Brister i doseringsnoggrannhet, i synnerhet om en fast läkemedelsform manipuleras i samband med iordningställande, kan leda till att patienten får en felaktig dos.

### Lägre exponering på grund av enteral administrering

Behandlingssvikt kan också bero på att patientens faktiska exponering för den verksamma substansen blir lägre än vad som avses. En fast, oral beredning (tablett eller kapsel) är utformad så att den ska fungera optimalt vid ett normalt intag via munnen. Problem med löslighet och stabilitet kan uppstå om läkemedlet finfördelas och blandas med vatten. Det finns risk att den verksamma substansen snabbt bryts ner i kontakt med vattnet eller magsäckens sura miljö. Enterodragerade beredningar ska av denna anledning inte krossas och tillföras via sond/stomi som slutar i magsäcken.

För både flytande orala och fasta beredningar, som iordningställts och lösats upp i vatten, finns vid tillförsel via sond/stomi en risk att den verksamma substansen fastnar på slangen (adsorption). Också i detta fall

blir patientens exponering för den verksamma substansen oförutsägbar, och behandlingseffekten kan bli för liten.

Precis som vid normal tillförsl via munnen kan läkemedel som tillförs via sond/stomi interagera (se kapitlet Kliniskt farmakologiska principer, avsnittet Läkemedelsinteraktioner, s 1157) med andra läkemedel eller med beståndsdelar i mat/sondnärings. Det finns sällan information i en produktresumé/Fass-text om ett läkemedel interagerar med sondnärings, som dåtill kan skilja väsentligt i sammansättning. Exempel på beståndsdelar i sondnärings som kan ge upphov till läkemedelsinteraktioner är mineraler (t ex kalций och järn) och kostfibrer. Sådana interaktioner leder till en minskad biotillgänglighet och kräver att administrering av läkemedel sker på tom mage. Läkemedel som ger en lösning med lågt pH kan ge interaktioner med sondnärings pga att proteiner i sondnäringen koagulerar. Om produktresumé eller Fass-text rekommenderar att ett läkemedel ska ges på fastande mage ska detta eftersträvas också vid enteral administrering. För enstaka läkemedel, exempelvis fenytoin, rekommenderas ett förlängt uppehåll i tillförsl av sondnärings (8).

I vissa fall kan sondadministrering påverka absorptionen av läkemedel över mag-tarmkanalens slemhinna. Till exempel kan ett läkemedel som till stor del absorberas i tunntarmens övre del (duodenum) få en minskad absorption om det tillförs via en sond som har sin spets i tunntarmens nedre del (jejunum). Förändrad tarmmotilitet och förändrat pH i mag-tarmkanalen kan också leda till lägre biotillgänglighet.

### Biverkningar och toxicitet

Många biverkningar är dosberoende (se kapitlet Läkemedelsbiverkningar, s 1240), och brister i doseringsnoggrannhet ökar risken för att patienten ska drabbas av oönskade effekter. Patienter som behandlas med enteral nutrition kan också vara extra känsliga för vissa biverkningar, som försämrad tarmperistaltik, ventrikelseptation, illamående, påverkan av vätske-/elektrolytbalsans och metabola effekter.

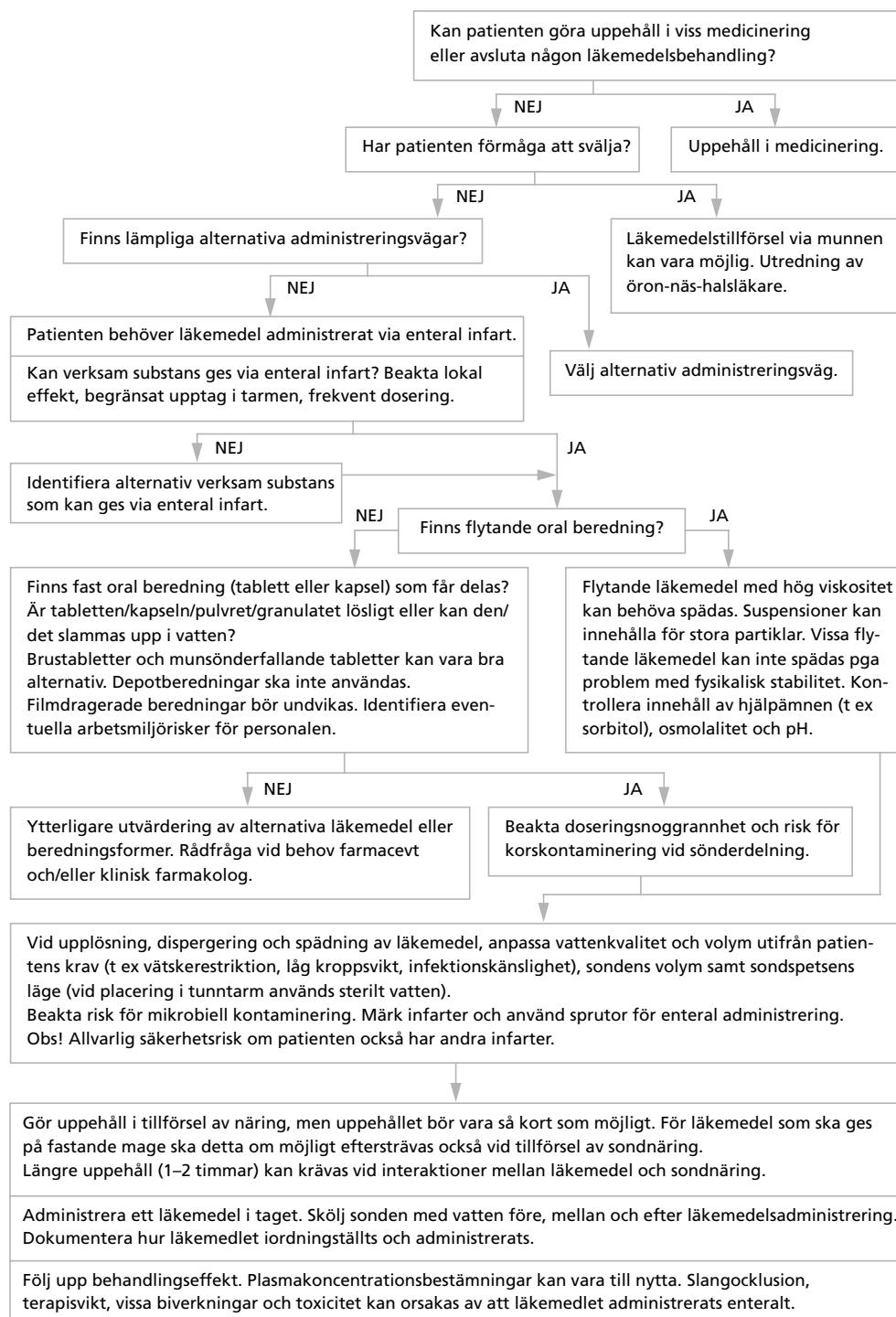
### Depåberedningar

Felaktig hantering av läkemedel kan i värsta fall leda till toxicitet för den drabbade patienten. Det finns t ex fallrapporter om toxicitet och dödsfall till följd av att depåberedningar krossats och administrerats via sond (10). En depåberedning är utformad så att patienten ska uppnå en viss koncentration av läkemedlet under en förlängd tidsperiod. När en depåberedning krossats kommer i stället för höga koncentrationer att uppnås under vissa tider, och för låga under andra.

### Mag-tarmproblem

Patienter som behandlas med enteral nutrition drabbas i relativt stor utsträckning av olika mag-tarmproblem som illamående, uppståndhet, buksmärta, förstopning och diarré. I vissa fall kan problemen härledas till läkemedelsbehandlingen, antingen pga farmakologisk effekt eller pga hjälpämnen. Antibiotika, NSAID, laxativa, antacida, protonpumpshämmare, antiarrytmika och antihypertensiva läkemedel är exempel på läkemedel som är kända för att kunna orsaka gastrointestinal intolerans, hos patienter med enteral nutrition, pga farmakologisk effekt (11).

Diarré är ett vanligt förekommande problem hos patienter med enteral nutrition och kan vara en reaktion på sondnäringen, på behandling med antibiotika och vissa andra läkemedel eller på sjukdom, och särskilt bör risk för överväxt av Clostridium difficile beaktas. Vid administrering av läkemedel via sond/stomi kan patienten också drabbas av osmotisk diarré. Detta inträffar då en hyperosmolär lösning (lösning som har hög totalkoncentration av lösta ämnen) tillförs direkt till mag-tarmkanalen (12). Många flytande, orala beredningar är hyperosmolära pga hjälpämnen som sötningsmedel, framför allt sorbitol. Om endast en liten volym flytande beredning tillförs är hyperosmolalitet sällan ett problem. Spädning med en liten volym vatten kan vara ett sätt att minska risken för osmotisk diarré (7). Om sonden/stomien mynnar ut i tunntarmen (i synnerhet i jejunum) behöver man särskilt beakta risken för uppkomst av osmotisk diarré.

**Figur 1.** Läkemedelsbehandling av patienter som behandlas med enteral nutrition

**Sökord**      **Innehåll**

## Läkemedelshantering

För en översikt av ställningstaganden och tillvägagångssätt i samband med tillförsel av läkemedel till patienter med enteral nutrition, se Figur 1, s 248. Kontrollera lokala anvisningar angående praktiska rutiner kring läkemedelshantering i samband med administrering via sond/stomi.

### Ordination

Inför läkemedelsbehandling måste förskrivaren noggrant väga risken med sjukdomstillståndet mot nyttan och risken med en behandling. En aktuell förteckning över patientens läkemedel bör finnas inför ordination. Förskrivaren måste alltid se till den enskilda patientens behov, och vid ordination till en patient med enteral nutrition behöver förutom kroppsvikt, organfunktion, kontraindikationer, samtidig sjukdom och samtidig medicinering också vätske-/elektrolytbalans, krav på vätskereduktion och näringstillbehov beaktas. I de fall då patienten har förmåga att svälja kan det fungera att patienten tar sina läkemedel på vanligt sätt via munnen, trots behandling med enteral nutrition. För att ordinera läkemedel för enteral administrering behöver förskrivaren ha tillgång till information om den enteralna infarten. Sondens slutpunkt, i magsäck eller tunntarm, spelar exempelvis roll för vattenkvaliteten vid iordningställande och spolning, och kan påverka biotillgängligheten av ett läkemedel.

### Uppehåll i läkemedelsbehandlingen?

Läkemedelstillförsel till en patient via sond är tids- och arbetskrävande. Förskrivaren tar ställning till om uppehåll i behandlingen med något preparat kan göras under den period som patienten behöver enteral näringstillförsel. I synnerhet för patienter med behov av kontinuerlig näringstillförsel ska man komma ihåg att administrering av läkemedel innebär att tiden för tillförsel av vätska och näring minskar.

### Minskat antal administreringstillfällen och/eller andra administreringsvägar

Antalet administreringstillfällen kan begränsas genom val av preparat med motsvarande behandlingseffekt men med en längre halveringstid, eller genom att antalet läke-

medel minskas. Tillförsel av flera läkemedel innebär också att mer vatten tillförs patienten, vilket kan bli problematiskt för små barn (som endast kan tillföras små volymer via den enteralna infarten), samt för patienter med vätskerestriktion eller patienter som är övervätskade. Förskrivaren behöver också se över om det finns lämpliga alternativa administreringsvägar för det aktuella läkemedlet, så att administrering via sond kan undvikas. Transdermal, rektal, intramuskulär, intravenös, subkutan, bukal eller sublingual administrering kan vara alternativ.

### Att tänka på vid administrering via sond/stomi

Om administrering av läkemedel via sond/stomi blir aktuell ska i första hand flytande beredningar för oral administrering, som orala vätskor och orala droppar, väljas. För att kunna administreras via sond/stomi måste den flytande beredningen vara lättflytande (ha låg viskositet), eventuella partiklar måste vara små och beredningen får inte vara oljebaserad. Den flytande orala beredningen är utvärderad vad gäller doseringsnoggrannhet, löslighet och stabilitet. Däremot finns ytterst sällan information om administrering via sond. Adsorption av verksam substans till slangmaterial, lågt pH hos läkemedelsformen, hög viskositet, hög osmolalitet och förekomst av vissa hjälvpämnar kan ge upphov till läkemedelsrelaterade problem vid administrering via sond.

I vissa fall kommer patienter som tidigare behandlats med tabletter eller kapslar att övergå till behandling med en flytande oral beredning. För vissa läkemedel kan det finnas skillnader i farmakokinetik (t ex biotillgänglighet och tid till maximal plasmakoncentration) mellan en fast och en flytande beredning.

I andra fall ordinaras en fast, oral beredning, som kan lösas upp direkt i vatten (exempelvis munsönderfallande tabletter och brustabletter). Alternativt finfördelas beredningen och lösas eller slamas upp (disperseras) i en liten volym vatten (10–20 ml) (8).

Lämpligheten att administrera injektionslösningar enteralt varierar stort, men detta förekommer för enstaka produkter. Observera risken för administrering via fel infart.

## Sökord

## Innehåll

### Anledningar till varför vissa tabletter och kapslar inte får delas/öppnas

- Successiv frisättning av läkemedel under en längre tid (depåberedning). Om beredningen delas, krossas eller tuggas verkar läkemedlet under kortare tid än förväntat och koncentrationen av den verksamma substansen blir högre än avsedd under en viss tid – risk för toxicitet.
- Magsaftrésistent överdrag (enterodragering) som skyddar verksam substans från nedbrytning i magsäckens sura miljö. Risk för behandlingssvikt.
- Doseringssnoggrannhet. Vid för små tabletter, tabletter som smulas sönder vid delning eller läkemedel med mycket kraftigt verkande substanser finns det risk för en alltför osäker dosering.
- Biverkningar som t ex irritation av slemhinnor i mage, munhåla och svalg samt frätskador på matstrupe. Enterodragering kan ha som funktion att skydda slemhinnorna i matstrupe och magsäck.
- Risk för toxicitet om verksam substans sprids i omgivningen. Cellgifter, fosterskadande läkemedel och läkemedel som verkar irriterande på luftvägar, hud och ögon (se skyddsinformation om läkemedel via Fass, [www.fass.se](http://www.fass.se)).
- Stabilitet hos verksam substans. Substanser kan vara extremt känsliga för fukt, syre och ljus.
- Dålig smak<sup>a</sup>.
- Starkt färgat läkemedel som medför risk för missfärgning<sup>a</sup>.
- Läkemedlet ska utöva effekt lokalt i tarmen.
- Flytande innehåll i kapslar.

a. Utgör inget hinder för sönderdelning inför enteral administrering.

### Iordningställande

Läkemedel ska iordningställas i direkt anslutning till administrering (13). Korrekt märkning ska ske enligt lokala anvisningar.

Flytande orala beredningar ska i vissa fall skakas om innan de används. För hög viskositet och/eller osmolalitet utgör skäl till att beredningen ska spädas med vatten (7).

Många tabletter är varken lämpade för eller avsedda att delas, och det finns en rad anledningar till att tabletter inte får delas, se Faktaruta 3. I bland anges i en produktresumé/Fass-text att en tablett inte får delas pga dålig smak eller att läkemedlet är

kraftigt färgande. Om något av detta är enda anledningen till att beredningen inte får delas kan sönderdelning i samband med administrering via sond ändå vara möjlig. En förteckning över läkemedel som ska sväljas hela finns utgiven av Apoteket AB (Sväljes Hela, [www.apoteket.se](http://www.apoteket.se)) (14). Ta hjälp av farmaceut vid osäkerhet om en tabletter får sönderdelas.

Det finns risker med att finfördela och tillämpa vatten till en fast läkemedelsform. Doseringssnoggrannheten blir försämrat, det finns risk för kontamination (mikrobiell kontamination samt kontamination av andra läkemedel), hanteringen kan innebära en arbetsmiljörisk för personalen, och kunskap saknas om löslighet och stabilitet för den iordningställda lösningen/dispersonen. För att minimera risken för kontamination, och för att eftersträva största möjliga doseringssnoggrannhet, måste rena hjälpmedel (tablett-kross, tablettmortel, sprutor) användas vid iordningställandet och hanteringen ska ske i så få steg som möjligt och utföras med god hygien.

### Administrering

All hantering av tillförselsystem för enteral nutrition ska ske med god hygien. För att förhindra förväxlingar och felkopplingar, som riskerar att leda till allvarliga skador eller dödsfall, ska endast sprutor tillverkade för enteral nutrition (orala sprutor) användas när läkemedel administreras via sond (15). Sprutor med tillräckligt stor volym, minst 30 ml, används för att undvika för högt tryck i slangen (8). Se eventuell information om administrering av läkemedel från tillverkaren av det specifika sondaggregat som används.

Stoppa tillförseln av sondnäring innan administrering av läkemedel. När Fass-text eller produktresumé anger att ett läkemedel ska ges på fastande mage gäller detta också för patienter som behandlas med enteral nutrition (8). Spola slang/kateter med vatten. Vanligtvis används 20–50 ml till vuxna patienter, men volymen anpassas utifrån kropstorlek, om patienten har behov av vätskerestriktion samt typ av sond. Till små barn, och i synnerhet nyfödda, kan endast mycket små volymer tillföras enteralt. Kranvatten, färsktappat från frekvent

### Sökord

### Innehåll

använt kran, eller sterilt vatten används beroende på patientspecifika krav. När sonden/stomin har sin slutpunkt i tunntarmen används sterilt vatten. När sondaggregatet har en specifik läkemedelsport administreas läkemedlet (ordningställd flytande oral beredning eller lösning/dispersion i ordningställd från fast oral beredning) via denna. För vissa sondaggregat tillförs läkemedel via samma port som sondnäringen. I dessa fall är det bra att försöka ”klocka byten” av näringsspåsar med läkemedelsadministren.

Sedvanlig kontroll av utlämnade läkemedel samt dokumentation i journal utförs. Vatten som tillförs i samband med läkemedelsadministreringen dokumenteras i patientens vätskebalanskort. Noggrann uppföljning av behandlingseffekt möjliggör att eventuella läkemedelsrelaterade problem kan upptäckas och åtgärdas.

## Referenser

1. Socialstyrelsen. Näringsförädling för god vård och omsorg – en vägledning för att förebygga och behandla undernäring. Rapport 2011-9-2. ISBN 9789186885397. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
2. Malmgren A, Hede GW, Karlström B, Cederholm T, Lundquist P, Wiren M, et al. Indications for percutaneous endoscopic gastrostomy and survival in old adults. *Food Nutr Res.* 2011;55.
3. White R, Bradnam V. Handbook of drug administration via enteral feeding tubes. Pharmaceutical Press; 2011. Elektronisk version finns tillgänglig via abonnemang på [www.medicinescomplete.com](http://www.medicinescomplete.com)
4. Cerulli J, Malone M. Assessment of drug-related problems in clinical nutrition patients. *J PEN J Parenter Enteral Nutr.* 1999;23:218–21.
5. Phillips NM, Endacott R. Medication administration via enteral tubes: a survey of nurses' practices. *J Adv Nurs.* 2011;67:2586–92.
6. van den Bermt PM, Cusell MB, Overbeeke PW, Trommelen M, van Dooren D, Ophorst WR, Egberts AC. Quality improvement of oral medication administration in patients with enteral feeding tubes. *Qual Saf Health Care.* 2006;15:44–7.
7. Bankhead R, Boullata J, Brantley S, Corkins M, Guenter P, Krenitsky J, et al. Enteral nutrition practice recommendations. *J PEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33:122–67.
8. NHS Foundation Trust, Medicine Risk Management Sub Group. Guidance on the administration of medicines to patients who have swallowing difficulties or who are using enteral feeding tubes. February 2010. [www.dbh.nhs.uk](http://www.dbh.nhs.uk)
9. Bankhead R, Boullata J, Brantley S, Corkins M, Guenter P, Krenitsky J, et al. Medication administration. In: A.S.P.E.N. enteral nutrition practice recommendations. In: AHRQ, ed: National Guideline Clearinghouse; 2009. [www.guidelines.gov](http://www.guidelines.gov)
10. Schier JG, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. Fatality from administration of labetalol and crushed extended-release nifedipine. *Ann Pharmacother.* 2003;37:1420–3.
11. Stroud M, Duncan H, Nightingale J. Guidelines for enteral feeding in adult hospital patients. *Gut.* 2003;52 Suppl 7:vii1–vii12.
12. Dickerson RN. Medication administration considerations for patients receiving enteral tube feedings. *Hosp Pharm.* 2004;39:84–9.
13. Socialstyrelsen. Ändringsföräftning SOSFS 2012:9. Socialstyrelsens föreskrifter om ändring i föreskrifterna och allmänna råden (SOSFS 2000:1) om läkemedelshantering i hälso- och sjukvården. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
14. Apoteket AB. Sväljes hela. 2012. [www.apoteketfarmaci.se](http://www.apoteketfarmaci.se)
15. Guenter P, Hicks RW, Simmons D. Enteral feeding misconceptions: an update. *Nutr Clin Pract.* 2009;24:325–34.

## För vidare läsning

16. Kunskapsstöd om enteral läkemedelsadministration från Läkemedelsverket. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
17. Bankhead R, Boullata J, Brantley S, et al. Enteral nutrition practice recommendations. *J PEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33:122–67.
18. NHS Foundation Trust, Medicine Risk Management Sub Group. Guidance on the administration of medicines to patients who have swallowing-difficulties or who are using enteral feeding tubes. February 2010. [www.dbh.nhs.uk](http://www.dbh.nhs.uk)
19. White R, Bradnam V. Handbook of drug administration via enteral feeding tubes. Pharmaceutical Press; 2011. Elektronisk version finns tillgänglig via abonnemang på [www.medicinescomplete.com](http://www.medicinescomplete.com)



# Anemier

Gunnar Birgegård, Medicinkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala  
Karin Björkegren, Flogsta vårdcentral, Uppsala  
Rolf Ljung, Barn- och ungdomscentrum, Skånes universitetssjukhus, Malmö

## Inledning

Anemi är ett av de äldsta medicinska tillstånd som definierats, och dess betydelse i den medicinska världen har skiftat genom århundradena. Eftersom anemi dels kan vara primär, dels orsakas av annan sjukdom måste alla läkare kunna handskas med både utredning och behandling av anemi. Mer än 2 miljarder människor lider av anemi, och i ett globalt perspektiv domineras järnbristanaemi och anemi sekundär till infektioner. I den rika delen av världen finns numera goda möjligheter att diagnostisera och behandla de flesta former av anemi, och intresset för och medvetenheten om nyttan med att behandla anemi har ökat starkt under det senaste decenniet.

## Definitioner och fysiologi

Anemi definieras av praktiska skäl som ett hemoglobinvärde (Hb) lägre än referensområdet (populationsmedelvärdet -2 SD). Numera används det referensområdet som definierats av WHO, med anemigräns 120 g/L för (ickegravida) kvinnor och 130 g/L för män. Det är dock viktigt att komma ihåg att en individs Hb-nivå är tämligen stabil genom livet och att en biologiskt mer korrekt definition skulle vara "ett lägre Hb än individens optimala". Om tidigare Hb-nivå är känd, är alltså ett lägre Hb att betrakta som anemi hos individen, även om sänkningen inte passerat WHO-gränsen. Detta synsätt har särskild betydelse för att tidigt

upptäcka processer med progredierande anemi. Vid hög ålder är Hb-nivån generellt lägre, men om orsaken är andra sjukdomar eller en oberoende Hb-sänkning är oklart.

Anemi kan orsakas av många sjukdomar, särskilt malignitet och inflammatorisk sjukdom. Tidigare trodde man allmänt att anemin då var en oförarglig eller rent av nyttig anpassning till grundsjukdomen. Nya studier har tvärtom visat att anemi i sig medför försämringar i funktionstillstånd och livskvalitet. Anemi ska alltid betraktas som patologisk och utgör vid sekundär anemi ett tillstånd som den normala homeostasen inte har förutsättningar för att korrigera, även om kompensationsmekanismer i viss mån lindrar effekterna av anemin. Symtomen vid anemi orsakas av den vävnadshypoxi som blir följd av en lägre syrebärande kapacitet.

Hb är ett koncentrationsmått, vilket innebär att det är beroende av förändringar i plasmavolymen. Intorkning ger därför ett högre mätvärde för Hb, och vid akut blödning sjunker inte Hb förrän volymsförlusten ersatts av vätskeinträde till blodbanan från vävnaderna eller vätska genom intravenös tillförsel.

## Symtom

Huvudsymtom vid anemi av alla slag är trötthet, nedsatt fysisk prestationsförmåga, huvudvärk, dyspné, koncentrationssvårigheter, nedstämdhet och andra mentala symptom, allt orsakat av vävnadshypoxi (se Tabell 1, s 254). Toleransen för anemi varie-

## Sökord

## Innehåll

**Tabell 1.** Vanliga anemisymtom

Trötthet	Huvudvärk
Yrsel	Kraftlöshet
Dyspné	Koncentrationssvårigheter
Sömnstörningar	Hjärtklappning
Menstruations-rubbningar	Nedstämdhet

rar kraftigt, beroende på individuella skillnader i de kompensatoriska mekanismernas effektivitet, bl a förmågan att högerförsökjuta syredissociationskurvan genom ökning av 2,3-bisfosfoglycerat (2,3-BPG) i erytrocyterna. Om anemin utvecklas långsamt kan kompensatoriska mekanismer göra att symtomen förblir lindriga även vid låga Hb-nivåer. Ett sakta sjunkande Hb brukar också medföra en psykologisk anpassning till en lägre funktionsnivå, där ansträngning som ger symptom undviks. Anemi är därför inte sällan ett accidentellt fynd. Toleransen för anemi är lägre vid högre ålder. En kompensatorisk takykardi i vila uppträder ofta vid Hb-nivåer under 100 g/L, medan svårare kardiovaskulära symptom är ovanliga vid Hb över 80 g/L. Det bör dock understrykas att den individuella variationen är stor och att vissa individer har tämligen uttalade symptom av trötthet även vid måttlig anemi.

Vid järnbristanemi finns ibland vissa specifika symptom. Frekvensen av restless legs (RLS) har visats vara ökad vid järnbrist och järnbristanemi och förbättras av järnbhandling, se vidare kapitlet Allmän neurologi och multipel skleros, avsnittet Restless legs-syndrom, s 934. Pica-beteende (skata på latin) innebär en svår bemästrad lust att äta något speciellt, märkligt nog sällan något järninnehållande. Epitelförändringar som munvinkelragader och glossit har tidigare angivits som järnbristspecifika men är sällsynta och sannolikt orsakade av kombinerad brist på flera spärmetaller.

Det har under lång tid diskuterats huruvida järnbrist utan anemi ger symptom. I den diskussionen glöms ofta bort att somliga av de patienter som har tomma järnförråd, men Hb inom referensområdet, kan ha sjunkit från sitt optimala till ett lägre Hb. På senare år har flera studier publicerats som visar att patienter (särskilt kvinnor)

med tomma järnförråd på gruppennivå uppvissar mer trötthet och andra anemisymtom än jämförelsegrupper och att symtomen förbättras av järnterapi. Detta gäller särskilt RLS, som kunnat reduceras i exempelvis blodgivarstudier med järnbrist utan anemi. Det förefaller som om järnet har en specifik effekt oberoende av Hb i dessa studier. Flera studier har visat att järnbrist utan anemi kan påverka funktionsnivån (1).

### Anamnes och patientundersökning

Allmän trötthet är den vanligaste anledningen till att patienter med anemi söker läkare (2). Statusfynd som antyder vilken sorts anemi patienten har är tämligen sällsynta. Ikterus antyder hemolys, njältförstoring likaså och/eller malignitetsanemi. Torrt och risigt hår är vanligt vid hypotyreos, en inte ovanlig anemiorsak. Telangiektasier i munnen eller näsan vid järnbristanemi kan vara tecken på kroniska blödningar pga Mb Osler.

Ofta finns vid första patientmötet redan svar på blodstatus och andra enkla laboratorieprover, som kan rikta anamnesen. Vid mikrocytär anemi hos en kvinna i fertil ålder är förstås en noggrann menstruationsanamnes avgörande liksom familjehistorien vid mikrocytär anemi hos en patient med rötter i endemiska talassemiområden. Allmänsymtom som viktnedgång, aptitförlust och rubbade avföringsvanor kan antyda malign genes. Trötthet är det vanligaste symtomet på anemin i sig själv, ibland ackompanjerad av huvudvärk, koncentrationssvårigheter och nedsatt fysisk prestationsförmåga.

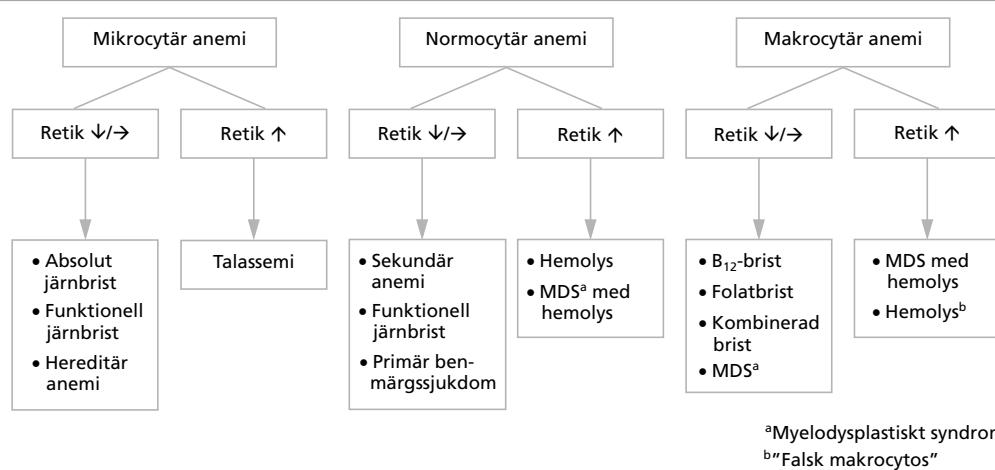
Vissa slutsatser kan ibland dras om dynamiken i sjukdomen. En opåverkad patient med uttalad anemi har sannolikt anemiserats långsamt, medan en ung och för övrigt frisk patient med måttlig anemi och kardiovaskulär påverkan troligen har utvecklat anemin på kort tid.

### Laboratorieutredningens första steg

Några enkla grundläggande undersökningar ger anemiutredningen dess inriktning, och att utvärdera dessa sparar tid och kostnader. Allra först karakteriseras anemin

### Sökord

### Innehåll



Figur 1. Anemiutredning med utgångspunkt från MCV och retikulocyter

med hjälp av erytrocyternas (RBC) storlek, mean corpuscular volume (MCV), och retikulocyternas antal, se Figur 1.

Anemierna indelas traditionellt i mikro-, normo- och makrocytära anemier, och denna indelning är fortsfarande en mycket effektiv utgångspunkt för utredning. Retikulocytaletet avslöjar om benmärgen kunnat svara med ökad RBC-produktion och ger däriigenom omedelbart besked om huruvida hela produktionskedjan är intakt. Förhöjda retikulocyter avfärdar ett flertal tänkbara orsaker till anemin: vitaminbrist, järnbrist, benmärgssvikt och benmärgshämning.

### Mikro- och makrocytos

De mest avgörande byggstenarna för erytropoesen är järn respektive vitaminerna B<sub>12</sub> (kobalamin) och folat (folsyra). Utredning av anemi underlättas starkt av att brist på dem ger motsatt effekt på RBC-storleken: mikrocytos är alltid ett tecken på järnbegränsad erytropoës (utom vid talassemi), medan brist på B<sub>12</sub> och folat ger makrocytos via födröjd celldelning. Vid samtidig brist (exempelvis vid malabsorption) överväger oftast makrocytos så att patientens RBC antingen är normocytära eller makrocytära.

Järnbegränsad erytropoës kan antingen bero på vanlig järnbrist (“tomma järnförråden”), eller på att beftingligt järn inte kan ut-

nyttjas, som vid funktionell järnbrist (se Sekundär anemi, s 260). I båda fallen utvecklas mikrocytos, men vid funktionell järnbrist föreligger oftast en samtidig inflammation, som kan ge en blandning av små och stora RBC och därmed ett normalt värde för MCV.

En viktig aspekt på mikrocytos är att måttet MCV utgör ett medeltal för volymen hos de röda blodkropparna i ett blodprov. Eftersom livslängden hos RBC är ca 3 månader, kan cellerna ha bildats under olika förhållanden. Om en pågående blödning exempelvis tömt ut järnförråden för bara några veckor sedan, kan MCV vara normalt i ett aktuellt blodprov trots att patienten har järnbrist. Omvänt betyder ett uppmätt lågt värde för MCV att järnbristen har förelegat i minst 5–6 veckor.

### Fortsatt utredning

När den initiala karaktäristiken är utförd, kan utredningen inriktas specifikt. Det finns i princip 3 olika geneser till blödning:

1. minskad RBC-produktion
  - a. brist på byggstenar
  - b. primär benmärgssjukdom
  - c. hämning av benmärgen
2. ökat RBC-sönderfall (hemolys)
3. ökade förluster av RBC (blödning).

**Mikrocytär anemi**

Mikrocytär anemi beror antingen på talassemi eller på järnbegränsad erythropoies. Om S-ferritin är sänkt, är järnbrist bekräftad och orsaken till denna ska efterforskas. Om järnbrist inte kan bekräftas (normalt eller högt S-ferritin) kan anamnesen vara till hjälp. Om patienten har förhöjda retikulocyter och ursprung i endemiskt talassemitområde utförs Hb-elektrofores. Om annan sjukdom föreligger samtidigt, särskilt inflammatorisk eller malign sjukdom, kan funktionell järnbrist misstänkas och provtagningen kompletteras med transferrinmättnad. Järnfärgning av ett representativt benmärgsutstryk är det säkraste sättet att avgöra om patienten har järndepåer eller ej. S-ferritin är det effektivaste provet för att skilja järnbristanemi från annan anemi men kan, pga S-ferritins karaktär av akutfasreaktant, vara normalt trots tomma järnförråd vid samtidig inflammation.

Om ingen förklaring till mikrocytär anemi framkommer med tagna prover, kan enligt nya forskningsresultat en kronisk atrofisk gastrit, med eller utan Helicobacter pylori (HP)-infektion, misstänkas. Se vidare avsnittet Kronisk autoimmun gastrit, s 258.

Mer sällsynta orsaker till mikrocytär anemi innefattar mutationer i järnreglerande gener, som kan diagnostiseras med prov analyserade av speciallaboratorier.

**Normocytär anemi**

En kombinerad brist på järn och  $B_{12}$ /folat ger oftast en makrocytär anemi, men normocytos kan också förekomma. En lång rad sjukdomar kan ge anemi som sekundärt fenomen, och anemin är då ofta normocytär. Eftersom mekanismerna kan vara helt olika vid olika sjukdomar, kräver en normocytär anemi utan uppenbar förklaring en utvidgning av provtagningen till att omfatta njurfunktion, leverskademarkörer, inflammationsmarkörer, SR (CRP är otillräckligt) och P/S-albumin.

Renal anemi uppstår grovt sett när en kronisk njurinsufficiens ger P/S-kreatininvärdet omkring 200  $\mu\text{mol/L}$ . Primär benmärgssjukdom, t ex leukemi, myelomatosis och myelofibros, är oftast normocytär. När leukemi är orsak till anemi riktas ofta misstankarna mot denna sjukdom genom avvi-

kelser i de andra cellinjerna. Även om myelodysplastiskt syndrom (MDS) oftast ger en makrocytär bild förekommer normocytos.

**Makrocytär anemi**

Den vanligaste uppkomstmekanismen för makrocytos är en födröjd celldelning hos erytroblasterna, vilket dels kan uppstå pga brist på vitamin  $B_{12}$  eller folat (se nedan), dels pga rubbning i deras metabolism som vid leverpåverkan av exempelvis alkohol. Vid förhöjt antal retikulocyter stiger MCV som en direkt följd av att retikulocyterna är större än mogna RBC, vilket ger en "falsk makrocytos". Redan vid en måttlig retikulocytos kan MCV överstiga 105 fL.

Primära blodsjukdomar som MDS kan också ge makrocytos pga rubbningar i apoptotiska och andra mekanismer i mognad och differentiering.

**Anemi med retikulocytvar**

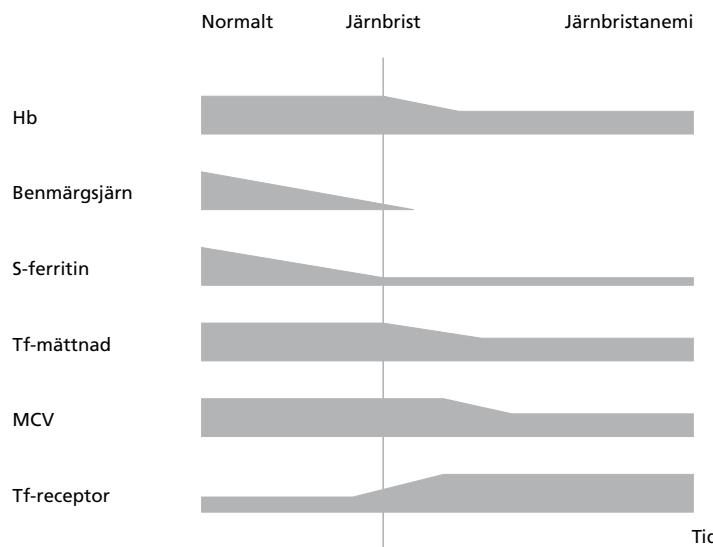
En normocytär eller makrocytär anemi med retikulocytvar är oftast en hemolytisk anemi. Haptoglobin konsumeras av frisatt hemoglobin, och S-haptoglobin är en känslig indikator på hemolys, men har ett begränsat värde när det gäller att gradera hemolysens intensitet eftersom redan en måttlig hemolys åstadkommer värden under metadens sensitivitetsgräns. Förhöjning av laktatdehydrogenas (LD) i kombination med lågt S-haptoglobin konfirmerar också hemolysen och utgör ett bättre mått på dess intensitet. På grund av hemoglobinet nedbrytning stiger också bilirubin, framför allt okonjugerat. Den stepringen kan komma senare än LD-stepringen, och är också något nyckfullare.

Om anemin är mikrocytär, bör talassemi misstänkas och Hb-elektrofores utföras. Vid normocytos är nästa steg direkt antiglobulintest, DAT, för att spåra en autoimmun hemolys. För detaljer, se avsnittet Hemolytisk anemi, s 264, och kapitlet Hematologiska maligniteter, avsnittet Kronisk lymfatisk leukemi och autoimmun hemolys, s 567.

**Järnbristanemi**

Järnbristanemi bör numera indelas i två huvudgrupper: absolut järnbrist med tomma järnförråd ("iron deficiency anemia",

**Sökord****Innehåll**



**Figur 2.** Tidsförloppet för utveckling av olika laboratorievariabler vid negativ järnbalans. Vid järnförlust bibehålls Hb tills järnförråden är uttömda, vilket avspeglas i negativ järnfärgning av benmärgsutstryk och subnormalt S-ferritin. Detta kallas järbrist utan anemi. När förråden är tomma sjunker transferrinmättnaden och Hb, medan Tf-receptorns uttryck ökar för att försöka fånga in mer transferrinjärn. Efter 5–6 veckor, när tillräckligt stort antal mikrocytära celler bildats, uppmäts också ett subnormalt MCV.

IDA) och funktionell järbrist ("functional iron deficiency", FID) med befintliga järnförråd men försvårat järnutnyttjande. Det senare är ett tillstånd som kartlagts det senaste decenniet, främst som en följd av de nya kunskapserna om järnets reglering via hepcidin. Båda formerna benämns numera "järnbegränsad erythropoiesis" ("iron-restricted erythropoiesis", IRE).

### Absolut järbrist

Uttrycket järbrist används både om det tillstånd då järnförråden är tomma men Hb normalt, och om järbistanemi. Vid järnförlust, pga blödning eller negativ järnbalans av annat skäl, förbrukas förrådsjärnet i en strävan att behålla ett normalt Hb. Efter en viss tid är då förråden uttömda utan att Hb förändrats (Figur 2). Benmärgsjärn kan inte påvisas och S-ferritin är, om inte samtidig inflammation föreligger, subnormalt. Från denna tidpunkt är de nyproducerade röda blodkropparna hypokroma och mikrocytära. Om den negativa järnbalansen

består, utvecklas anemi. Då sjunker också transferrinmättnaden, och efter 5–6 veckor när tillblandningen av hypokroma, mikrocytära RBC blivit tillräcklig, blir också MCV subnormalt.

### Prevalens

I de rika länderna är prevalensen av järbistanemi bland kvinnor 7–8% och bland män 1–3%, medan järbrist utan anemi återfinns hos ca 25% av kvinnor i fertil ålder.

### Etiologi

Blödning är den dominerande orsaken till järbistanemi. Genesen har oftast med den kvinnliga reproduktionen att göra i form av menstruationer, graviditet och förlossning. Gastrointestinal blödning förekommer i alla åldrar men särskilt hos äldre.

## Järnbristanemi på grund av menstruationer och under graviditet

Negativ järnbalans uppstår hos menstruerande kvinnor vid stora menstruationsblödningar, särskilt vid månatlig blödningsmängd över 80 ml. Ett underskott kan också uppstå hos en kvinna med tämligen ordinära blödningsmängder om hon samtidigt befinner sig i den nedre delen av normalfordelningen beträffande absorptionsförmåga. Det bör också framhållas, att kvinnor kan anse menstruationsvolymer klart över 80 ml som normala eftersom de oftast bara kan referera till sig själva. En noggrann menstruationsanamnes är därför nödvändig för att få en uppfattning om blödningens storlek.

### Anemi under graviditet

Under graviditet har kvinnan ett extra behov av järn, som uppskattats till ca 1 000 mg. Absorptionen ökar visserligen när järnförträden minskar, men nettoresultatet är klart negativt, och bara kvinnor med goda järnförträden kan räkna med att inte tömma ut dessa under en graviditet. Se vidare kapitlet Sjukdomar och läkemedel under graviditet och amning, avsnittet Anemi, s 499.

Målsättningen vid graviditet är i första hand att undvika anemi med Hb < 100–105 g/L eftersom negativa effekter påvisats både hos mor och foster vid dessa nivåer. Anemi före förlossning är också den viktigaste prognostiska faktorn för uttalad anemi post partum. Däremot är det inte visat att generell järnsubstitution till alla reducerar komplikationer. Vanligen rekommenderas nu mätning av S-ferritin vid första MVC-besöket och järnsubstitution vid värden < 60 µg/L. Denna gräns är arbiträr, har svagt stöd i litteraturen och är enligt vår mening för lågt satt.

### Anemi efter förlossning

Anemi efter förlossning är vanligt förekommande även om tillförlitliga incidenssiffror saknas. Kvinnor som har tomma järnförträden eller järnbristanemi före förlossningen har ett klart behov av järnsubstitution, särskilt om de får en signifikant förlossningsblödning. Innan en sådan patient skrivs ut från förlossningsavdelning, bör järnsituationen utvärderas av läkare.

Korrigering av post partum-anemi är av stor betydelse eftersom det visats att sådan kan medföra depression och anknytningssvårigheter. Det mänskliga argumentet att det borde vara självklart att ge en nybliven mor optimala förutsättningar för att ta hand om sitt barn och avnjuta den första tiden med barnet har också stor tyngd.

### Övrig järnbristanemi

Gastrointestinal blödning är den vanligaste järnbrisorsaken hos kvinnor efter menopaus och hos män. Diafragmabräck och ulkussjukdom är välkända orsaker liksom tumorer, särskilt koloncancer. Den senare är en av de sjukdomar som alltför ofta diagnostiseras med fördräjning både pga att patienten söker sent och pga fördräjningar i utredningen. Koloncancer och kolondivertiklar har högre incidens hos äldre, medan ventrikelsår och hiatusbräck har högre incidens hos yngre, se även kapitlet Kolorektala sjukdomar, avsnittet Koloncancer, s 157, respektive avsnittet Kolondivertiklar/divertikulit, s 159, och kapitlet Sjukdomar i matstrupe, magsäck och tolvfingerarm, avsnittet Ventrikululcus, s 83. Anemi pga hematuri är sällsynt. Kronisk inflammatorisk tarmsjukdom kan vålla dels tarmlödning, dels sekundär anemi och funktionell järnbrist.

Mb Osler är en hereditär sjukdom med telangioktasier i nässeptum, munslemhinnan, tarmen och ibland även i luftvägarna. Blödningar förekommer särskilt från nässlemhinnan (> 90% av fallen), men också från GI-kanalen, och blodförlusterna kan kräva stora doser järn.

Malabsorption (t ex celiaki) ger ofta en kombinerad brist av såväl järn som B<sub>12</sub> och/eller folat; anemin är då oftast normo- eller makrocytär. Dietär järnbrist är ovanlig i Sverige och bör inte accepteras som etiologi annat än i undantagsfall, exempelvis vid strikt veganskost.

### Kronisk autoimmun gastrit

På senare år har ett samband mellan kronisk autoimmun gastrit och järnbrist uppmärksammats, särskilt hos Helicobacter pylori (HP)-infekterade individer (3). Bakterien reducerar järnabsorptionen bl a genom att ge hypoklorhydri via en skada på ventrikelcellerna, en skada som kan utvecklas till au-

toimmun kronisk gastrit. Efter lång tid anses detta tillstånd kunna utvecklas till perniciös anemi, se vidare avsnittet Perniciös anemi, s 262. Nya rekommendationer anger därför att diagnostiken vid järnbristanemi utan påvisad blödning bör innefatta HP-diagnostik samt serologisk diagnostik för kronisk autoimmun gastrit (4). En eventuell HP-infektion bör behandlas med eradikering (se kapitlet Sjukdomar i matstrupe, magsäck och tolvfingertarm, Terapirekommendationerna – Eradikering av Helicobacter pylori s 87) samtidigt som järnbristen behandlas.

### Behandling av järnbristanemi

Standardbehandlingen vid järnbristanemi är järn peroralt som ferrosulfat (Duroferon) eller ferroglycinsulfat (Niferex) i en dos motsvarande 100 mg Fe<sup>2+</sup> 2 gånger/dag. En högre initialdos skulle egentligen vara önskvärd eftersom absorptionen är högst när järnbristen är som mest uttalad, men risken för gastrointestinala biverkningar talar för en måttlig dos.

Partiell intolerans för peroralt järn är vanlig, och därför är det viktigt att undvika biverkningar som medför att patienten får aversion mot behandlingen. Man ska därför tala med patienten om biverkningar, hur man undviker dem och vad man ska göra om de uppträder. Man kan be patienten att till en början ta järntabletterna efter maten, trots att absorptionen är högst på fastande mage. Om inga obehag uppträder, kan patienten pröva att gradvis övergå till att ta tabletterna någon timme före måltid. Om biverkningar hindrar patienten från att ta ordinerad dos bör behandlande läkare genast kontaktas för diskussion om åtgärder. Gastrointestinala biverkningar av järn brukar inte ge med sig under fortsatt behandling med oförändrad dos. Ofta minskar patienten på eget beväg dosen till en nivå som de tolererar, och risken är då stor att dosen blir otillräcklig.

Vid all behandling av järnbristanemi bör effekten kontrolleras varannan vecka tills Hb-värdet planat ut på en normal nivå. Om Hb-värdet inte har stigit efter 2 veckors behandling vid en okomplicerad anemi hos en patient med förmadad normal benmärgsfunktion, bör man undersöka om patienten

kunnat ta den ordinerade dosen. Om så är fallet, bör diagnosen ifrågasättas liksom möjligheten av en pågående blödning. Om benmärgsfunktionen är normal och inga hämmande tillstånd bromsar, bör Hb-ökningen uppgå till 7–10 g/L och vecka vid järnbehandling.

Järnbehandlingen bör fortsätta ca 1 månad efter att Hb-nivån planat ut för att tillförsäkra patienten ett visst järnförråd. Detta gäller tillfälligt järnbristanemi.

### Kronisk negativ järnbalans

Helt annorlunda är situationen vid kroniskt negativ järnbalans, som utgör majoriteten av all järnbristanemi i Sverige. Det gäller menstruationsbetingad järnbrist, som ju är ett kroniskt tillstånd fram till menopaus (5). Menstruationsblödningar kan reduceras med hjälp av fibrinolyshämmare (tranexamsyra), eller med hormonbehandling (p-piller). Om järnbalansen fortfarande är negativ efter sådana åtgärder, bör patienten ha en kontinuerlig uppföljning för monitorering av järnsubstitionen tills menopaus inträder. Efter överenskommelse med patienten om substitionens utformning bör blodstatus och S-ferritin kontrolleras regelbundet för styrning av järndosen och förnyelse av recept. Blodkontroll var 3:e till 6:e månad med besked, t ex brevsvar, om provresultat och ordination är lämpligt i de flesta fall. På detta sätt skapas stabilitet och trygghet för att kvinnan alltid har adekvata järnförråd, och recidiv i anemi kan helt undvikas.

Substitutionens utformning diskuteras med patienten. Vissa kvinnor, som har god tolerans för peroralt järn, föredrar att ta exempelvis 100 mg Fe<sup>2+</sup> 2 gånger/dag under veckan efter menstruationen då absorptionen är något högre, andra föredrar att ta en tablett dagligen kontinuerligt. Vid bristande tolerans för tabletter kan parenteralt järn ges med långa intervall.

### Parenteral järnbehandling

Om den dos patienten tolererar är för låg för ett fullgott resultat av behandling med peroralt järn, kan parenteralt järn väljas (6). Rädsan för anafylaxi, som uppstod på de gamla högmolekulära dextran-järnpreparatens tid, hämmar fortfarande en adek-

## Terapirekommanderationer – Behandling av järnbristanemi

### Peroral järnbehandling

Standardbehandling vid tillfällig järnbristanemi är en dos motsvarande 100 mg Fe<sup>2+</sup> 2 gånger/dag tills Hb normaliseras (planat ut) och ytterligare ca 4 veckor.

Tillgängliga preparat: Duroferon, Niferex

### Parenteral järnbehandling

Flera alternativ beträffande dosering finns och får vägas mot varandra med avseende på kostnad, patientens önskemål och möjligheter. 200 mg varannan vecka räcker väl för adekvat Hb-ökning. Alternativt kan högre dos ges vid ett eller flera tillfällen, beroende på behov.

Tillgängliga preparat (för information om administration av respektive preparat, se produktresumé/Fass): Venofer, Järnsackaros Rechon (järnsackaros). Kan ges som långsam iv injektion eller infusion i en dos upp till 200 mg.

Ferinject (dextriferron). Kan ges som långsam iv injektion eller infusion i en dos upp till 1 000 mg.

Monofer (järn(III)isomaltosid 1 000). Kan ges som iv infusion upp till 20 mg/kg kroppsvikt.

Cosmofer (järndextrankomplex). Kan ges som iv infusion upp till 20 mg/kg kroppsvikt. Cosmofer kan även ges intramuskulärt. Kräver testdos inför användandet.

### Uppföljning vid järnbristanemi

Hb kontrolleras varannan vecka tills optimering uppnåtts. Vid otillräcklig Hb-ökning (< 7 g/L och vecka) kontrolleras följsamheten och diagnosen ifrågasätts. S-ferritin kontrolleras innan behandlingen avslutas.

vat användning av parenteralt järn. De fyra preparat som för närvarande är registrerade i Sverige (se Terapirekommanderationerna – Behandling av järnbristanemi) har emellertid alla låg biverkningsfrekvens och hög andel biologiskt tillgängligt järn.

Järnsackaros (Venofer, Järnsackaros Rechon) kan ges i maxdos om 200 mg. Dextriferron (Ferinject) och järn(III)isomaltosid 1 000 (Monofer) kan ges i stora engångsdoser om 1 000 mg eller mer. Priset för dessa är högre än för järnsackaros, men de längre behandlingsintervallen kan ibland neutralisera kostnaden. Järndextrankomplex (Cosmofer), som också kan ges intramuskulärt, innehåller endast lågmolekylärt dextran, vilket i jämförelse med de äldre högmolekylära dextranpreparaten reducerar risken för anafylaktiska reaktioner. Inför användning krävs dock, liksom för tidigare högmolekylära preparat, att man ger en testdos<sup>1</sup>.

I vissa situationer, exempelvis vid post partum-anemi, är det klart visat att parente-

ralt järn ger en snabbare Hb-ökning än peroralt järn, men för standardsituationer gäller fortfarande att peroralt järn är första handsväl (7).

## Sekundär anemi och funktionell järnbrist (FID)

Många kroniska sjukdomar vållar sekundär anemi, som kallas "anemia of chronic disease" (ACD). Mekanismerna är flerfaldiga: en direkt hämning av erytrocytproliferationen i benmärgen, ett nedsatt Epo (erythropoietin)-svar på hypoxin, förkortad livslängd hos RBC och, i många fall, en rubbad järnomsättning med funktionell järnbrist. De olika ingredienserna varierar mellan olika sjukdomar men också från individ till individ.

### Vanliga orsaker till sekundär anemi

Alla inflammatoriska sjukdomar inklusive infektioner kan ge anemi, ofta komplicerad av funktionell järnbrist. Anemi vid malignitet är oftast ACD, med eller utan funktionell järnbrist, men kan vid hematologiska maligniter också bero på benmärgssvikt eller -infiltration.

Njursviktanemi har flera kända ingredienser: ökad nedbrytning av erytrocyter, nedsatt svar på endogent Epo och inade-

1. Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMAs vetenskapliga kommitté CHMP (Committee for Medicinal Products for Human use) har slutfört en granskning av intravenösa järnpreparat som används för att behandla järnbrist och anemi. Nyttan med dessa läkemedel är större än dess risker förutsatt att lämpliga åtgärder vidtas för att minska risken för allergiska reaktioner. CHMP:s rekommendation överlämnas nu till Europeiska kommissionen som kommer att fatta det slutgiltiga beslutet för hela EU. Se vidare [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se) (red. anmärkning)

**Tabell 2.** Diagnostik av "vanlig" järnbristanemi, ACD<sup>a</sup> med FID<sup>b</sup> respektive ACD utan FID

	"Vanlig" järnbrist-anemi	ACD med FID	ACD utan FID
S-ferritin	Subnormalt	Normalt eller högt	Normalt eller högt
MCV	Lågt	Lågt eller normalt	Normalt
Transferrinmättnad	Låg	Låg	Normal
Transferrinreceptor, löslig	Förhöjd	Förhöjd	Normal
Hypokroma RBC	Ökade	Ökade	Normala

a. ACD = anemi vid kronisk sjukdom

b. FID = funktionell järnbrist

vat Epo-stegring vid anemi. Betydelsen av uremiska toxiner som hämmar benmärgen är omdiskuterad.

Av hormonrubbningarna är hypotyreos och testosteronbrist (oftast orsakad av testosteronsupprimerande behandling, exempelvis vid prostatacancer) välkända orsaker.

### Beskrivning av ACD

Den klassiska beskrivningen av ACD är en måttligt uttalad, normocytär anemi med dåligt benmärgssvar. Om funktionell järnbrist är en del av anemin, kan bilden i stället vara mikrocytär.

Vid inflammation sker viktiga förändringar i järnomsättningen. Den normala erytropoesen är beroende av att 25–30 mg järn dagligen transportereras från makrofagerna, där de nedbrutna erytrocyternas järn omhändertas, via plasman till mälcclellerna, erytroblasterna. Denna transport är beroende av kroppens enda kända "exportör" av järn, ferroportin, som för järnet över cellmembranet till transferrinet i plasma. Vid inflammation ger inflammatoriska cytokiner (främst IL-6) en uppreglering av järnproteinernas "dirigent" hepcidin, och som en direkt följd nedregleras produktionen av ferroportin och dess nedbrytning ökar. Bristen på ferroportin försvårar exporten av järn från makrofagerna, vilket gör att transferrinmättnaden i plasma sjunker och att järnet ansamlas i makrofagerna. Transferrinmättnaden är ett uttryck för den tillgängliga (funktionella) järnpoolen, och när den är sänkt får erytroblasterna inte adekvata mängder järn, varvid Hb-produktionen minskar (8), se även avsnittet

Absolut järnbrist, s 257. På sikt sänker detta MCV, och FID är ofta mikrocytär.

Inflammatoriska tillstånd ger emellertid också en störning av mognadsprocessen, vilken åstadkommer en förlängsammad celldelning och hos en del av erytroblasterna makrocytos, vilket tenderar att ge ett normalt MCV hos många patienter med påvisad FID.

Incidensten av FID är ännu dåligt kartlagd, men från cancersjukvården har nyligen rapporterats att 40–50% av patienter med solida tumörer och anemi har FID (9). All inflammatorisk sjukdom kan vålla FID, och kronisk inflammatorisk tarmsjukdom kan dessutom ännu oftare orsaka vanlig blödningsanemi.

Sammanfattningsvis är sekundär anemi (ACD) en övergripande term. Hos vissa patienter kan ACD förvärras av ett inslag av funktionell järnbrist (FID). Mekanismen för FID illustreras i Figur 3, s 262.

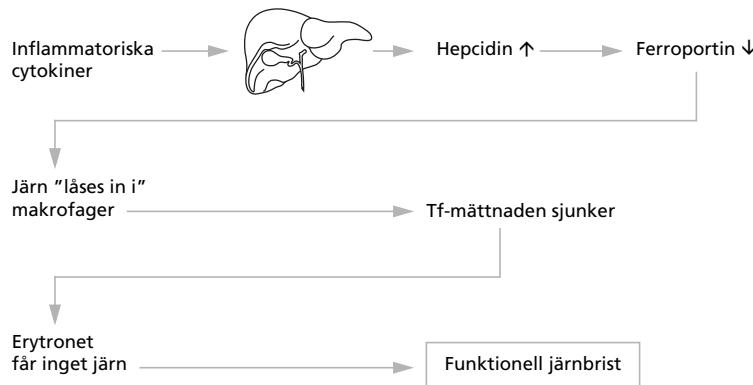
### Diagnostik

Typiskt för FID är kombinationen av normala eller förhöjda järnförråd och låg transferrinmättnad vilket skiljer den från klassisk järnbrist med tomma förråd och subnormalt S-ferritin. Alla tillstånd med järnbegränsad erytropoës ger förhöjning av transferrinreceptorer och andel hypokroma erythrocyter. De senare analyserna är inte allmänt tillgängliga ännu.

För differentialdiagnostik mellan "vanlig" järnbristanemi, ACD med FID respektive ACD utan FID se Tabell 2.

### Behandling av funktionell järnbrist

I första hand optimeras behandlingen av den grundsjukdom som gett upphov till den



**Figur 3.** Figuren illustrerar mekanismen vid funktionell järnbrist. Vid inflammatoriska tillstånd är järnmetabolismen rubbad genom uppregleringen av hepcidin, som åstadkommer en ”inläsning” av järn från nedbrutna erytrocyter i makrofagerna.

sekundära anemin och rubbningen av järnomsättningen. Om anemin kvarstår och FID kan påvisas ges parenteralt järn eftersom peroralt järn inte har effekt på detta tillstånd, eventuellt pga att hepcidinökningen minskar järnabsorptionen. Varför järn givet intravenöst inte stängs in i makrofagerna trots hepcidinökningen, utan tycks vara tillgängligt för erythropoesen, är inte känt.

### Perniciös anemi

Perniciös anemi orsakas av en kronisk autoimmun gastrit som i sent skede ger skador på parietalcellerna och en minskad eller upphävd produktion av intrinsic factor (IF). Detta ger en isolerad  $B_{12}$ -brist och är ett tillstånd som kräver livslång behandling och noga bör skiljas från generell malabsorption. Förekomsten av perniciös anemi är ca 1 promille i befolkningen och sjukdomen är mycket vanligare i högre åldrar.

$B_{12}$  är ett coenzym i DNA-syntesen, och brist på vitaminet orsakar fördöjd celldelning av erytroblasterna, vilket leder till en megaloblastisk cellbild i benmärgen och makrocytos (högt MCV) i blodet. Som vid alla bristanemier är retikulocytsvaret dåligt. S-Folat är normalt eller förhöjt. B-folat är en dålig analys som är på väg ut. Trombocytopeni förekommer men är relativt ovanligt.

Innan  $B_{12}$  kunde ges som läkemedel var sjukdomen mycket farlig, därav namnet perniciös anemi. Anemin utvecklas ofta mycket långsamt, vilket ger tid för kompensatoriska mekanismer att utvecklas. Patienterna har därför ibland mycket låga Hb-nivåer men relativt måttliga anemisymtom, se avsnittet Anamnes och patientundersökning, s 254. Vid uttalad  $B_{12}$ -brist kan dock neurologiska symtom uppträda, som är reversibla så länge de är sensoriska rubbningar, medan senare uppträdande motoriska rubbningar kan bli permanenta. Med  $B_{12}$ -substitution lever patienterna ett friskt liv med en normal förväntad livslängd.

Eftersom behandlingen är specifik och livslång är en säker diagnos viktig, och i lägre åldrar, där sjukdomen är mindre vanlig, ska diagnostiken drivas särskilt långt.

Vid makrocytär anemi med ett lågt/normalt antal retikulocyter tas S-kobalamin ( $B_{12}$ ), S-folat och S-ferritin. Om endast  $B_{12}$ -värdet är lågt misstänks i första hand en perniciös anemi varvid man kan tillämpa en åldersstyrd utredning, där yngre patienter prövas särskilt noga, se Faktaruta 1, s 263.

Gastrin och pepsinogen i serum, båda markörer för funktionen av magsslemhinnan, är två användbara test vid misstanke om atrofisk gastrit som orsak till perniciös anemi. Pepsinogen brukar anses motsvara ”en kemisk biopsi” av magsslemhinnan. Ett lågt

## Utredning av makrocytär anemi med isolerad B<sub>12</sub>-brist (där man uteslutit kombinerad brist)

### > 65 år – begränsad utredning

- Lågt/subnormalt S-kobalamin, normalt/högt S-folat och normalt S-ferritin
- Behandla och utvärdera effekten

### 40–65 år – måttlig utredning

- Lågt/subnormalt S-kobalamin, normalt/högt S-folat och normalt S-ferritin
- S-gastrin och S-pepsinogen (gastrin högt och/eller pepsinogen sänkt)
- S-IgA-transglutaminasantikroppar
- Behandla och utvärdera effekten
- Gastroskopi med biopsi i oklara fall – syftar till att bekräfta förekomsten av kronisk autoimmun gastrit och utesluta celiaki.

### < 40 år – maximal utredning

- Lågt/subnormalt S-kobalamin, normalt/högt S-folat och normalt S-ferritin
- S-gastrin och S-pepsinogen (gastrin högt och/eller pepsinogen sänkt)
- S-IgA-transglutaminasantikroppar
- Gastroskopi med biopsi i oklara fall – syftar till att bekräfta förekomsten av kronisk autoimmun gastrit och utesluta celiaki.

S-pepsinogen talar för uttalad atrofi av parietalcellsmassan. Ett högt gastrinvärde kan ibland bero på en gastrinproducerande tumor, men indikerar i allmänhet atrofi av corpus och fundus. Gastrin kan vara falskt normalt om även antrum omfattas av atrofin.

### Behandling och behandlingskontroll

Om diagnosen perniciös anemi är rätt ska Hb normaliseras hos en patient med adekvat järnförbråd med B<sub>12</sub>-behandling, se Terapirekommendationerna, s 264.

Efter 10 dagars behandling kontrolleras Hb, retikulocyter, MCV och S-ferritin eller S-järn (sänkning av S-järn ses redan inom ett dygn). Det ska då föreligga retikulocytos. MCV och S-ferritin (eller S-järn) ska ha sjunkit. Hb ska öka 7–10 g/vecka. Om detta inte sker måste man omvärdra och ta ny ställning till diagnosen. Annars följer man Hb varannan vecka tills normalisering skett. Vid uttalad anemi förbrukas stora mängder järn och järntillskott bör ges. Även

folatförrådet kan minska drastiskt och behöva fyllas på.

## Andra orsaker till brist på B<sub>12</sub>/folat

Utöver perniciös anemi är malabsorption den vanligaste orsaken till B<sub>12</sub>-brist, som då oftast är förenad med brist på folat och ibland även järn. Celiaki och kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (särskilt Mb Crohn), ventrikelsektion och tunntarmsresektion ger risk för brister, men även överviktsopererade löper hög risk att utveckla framför allt B<sub>12</sub>-brist och ska substitueras livslångt efter magsäcksoperationen. Då B<sub>12</sub> bara finns i animaliska produkter utvecklar veganer brist på sikt, men även genetiska defekter i de enzym till vilka B<sub>12</sub> och folat är coenzym respektive substrat kan ge brist. Dessa enzymdefekter kan ofta kompenseras genom ökat vitaminintag.

Andra förklaringar är ökat vitaminbehov till följd av läkemedelsinteraktioner (t ex med antiepileptika, metotrexat och trimetoprim) och sjukdomar. En minskad absorption kan ses vid metforminbehandling, se kapitlet Diabetes mellitus, avsnittet Metformin, s 595. Ett ökat behov av folat ses vid graviditet, se kapitlet Sjukdomar och läkemedel under graviditet och amning, avsnittet Information till den fertila kvinnan, s 497.

### Utredning av kombinerad brist

Vid kombinerad brist på B<sub>12</sub> och folat föreligger ofta även järnbrist varvid utredningen utvidgas för att finna/utesluta celiaki, kronisk gastrit, inflammatorisk tarmsjukdom samt nutritionell brist.

## Låga B<sub>12</sub>-/folatvärden utan anemi

B<sub>12</sub> och folat samverkar i en central reaktion i metyleringscykeln som om den störs resulterar i förhöjd S-homocysteinnivå (Hcy). Eftersom ett normalt Hcy i praktiken utesluter såväl folat- som B<sub>12</sub>-brist kan Hcy användas som initialt diagnostiskt test, särskilt vid låg klinisk misstanke. Det prediktiva värdet för folatbrist av ett förhöjt Hcy-värde är dock begränsat, exempelvis vid nedsatt njurfunktion, då värdet stiger.

**Terapirekommanderationer – Behandling av brist på vitamin B<sub>12</sub> och folat****Behandling av brist på B<sub>12</sub><sup>a</sup>**

Remissionsbehandling	Cyanokobalamin 2 mg peroralt 2 gånger dagligen i 1 månad eller Hydroxokobalamin 1 mg injiceras intramuskulärt eller subkutant var till varannan dag i 7–14 dagar
Underhållsbehandling	Cyanokobalamin 1 mg peroralt dagligen eller Hydroxokobalamin 1 mg injiceras med 1–3 månaders intervall (se produktresumé/Fass)

**Behandling av brist på folat<sup>b</sup>**

Remissionsbehandling	Folsyra 1 mg, 2 tablett 2–3 gånger/dag i ca 2 veckor
Underhållsbehandling	Folsyra 1 mg, 1 tablett 1 gång dagligen

a. Vid svåra akuta fall med fastställd eller misstänkt neuropati bör initialt intensiv parenteral behandling ges intramuskulärt eller subkutant (se produktresumé/Fass).

Vid uttalad anemi bör S-ferritin mätas för att bestämma järnförräddens storlek, eftersom järnbrist kan uppstå när Hb-nivån korrigeras. Järnsubstitution tillråds om S-ferritin är < 100 µg/L vid terapistart.

b. B<sub>12</sub>-brist måste uteslutas innan folsyratebehandling inleds eftersom en B<sub>12</sub>-brist kan maskeras och därav beroende neurologiska symptom progrediera.

Kvarstår den anamnestiska, kliniska miss-tanken starkt om B<sub>12</sub>-brist bör S-metylmalonat (MMA) mätas. Ett förhöjt värde kan påvisa brist i vävnaderna innan B<sub>12</sub> sjukvit. Vid ett förhöjt MMA bör man mäta gastrin och pepsinogen (se Måttlig utredning Faktaruta 1, s 263).

Omkring 8% av befolkningen har en homozygot mutation av genen för enzymet metylentetrahydrofolatreduktas (MTHFR) med låga eller subnormala folatnivåer. Bland kvinnor i den här gruppen finns en ökad risk för återkommande spontanaborter samt att föda barn med ryggmärgsbråck. Man anser att dessa personer har en funktionell folatbrist och bör ha folsyratillskott för att upprätthålla en normal enzymfunktion, framför allt inför och under graviditet. Se även kapitlet Sjukdomar och läkemedel under graviditet och amning, avsnittet Information till den fertila kvinnan, s 497.

Observera att B<sub>12</sub>-brist kan leda till falskt normalt folatvärde (minskad folatförbrukning ger anhopning). Omvänt kan folatbrist leda till falskt normalt B<sub>12</sub>-värde. Folat i serum är, som tidigare nämnts, ofta högt vid B<sub>12</sub>-brist men nivåerna kan sjunka kraftigt efter insatt B<sub>12</sub>-behandling.

**Behandling**

För behandling av B<sub>12</sub>- och folatbrist se Terapirekommanderationerna ovan. B<sub>12</sub>-behandling i Sverige är världsunikt på det

viset att de flesta behandlas med tablettter. De svenska traditionerna på området håller även på att slå igenom internationellt (10). Svenska forskare har länge varit på det klara med att de klassiska dosrekommendationerna för folsyra varit alldeles för höga, varför man nu rekommenderar lägre doser än tidigare.

**Hemolytisk anemi**

Hemolytiska anemier utgör en heterogen grupp av sjukdomar som karaktäriseras av att röda blodkroppar sönderfaller i förtid. Orsakerna kan vara defekter i cellerna, autoimmuna eller mekaniska mekanismer eller exogena faktorer. Faktaruta 3, s 268, ger en översikt.

**Utdredning av misstänkt hemolys**

Anemi med förhöjda retikulocyter visar att både homeostatiska signaler och alla delar i erytrocytbildningen fungerar normalt, dvs att den hypoxiska stimulationen resulterar i en ökad nybildning av röda blodkroppar. Brist tillstånd, benmärgssvikt och benmärgshämning kan då genast avfärdas som anemiorsak. I stället misstänks i första hand hemolys, som kan verifieras genom att S-haptoglobin är sänkt, S-LD och eventuellt S-bilirubin är förhöjda. Bekräftas hemolysmisstanke är det lämpligt att remittera till specialist för fortsatt utredning, varvid direkt antikroppstest (DAT) utförs

för att utröna om hemolysen är autoimmun. Vid positivt DAT-test anges också från laboratoriet antikropparnas temperaturopimum ("varm" eller "kall"). År DAT negativt, görs blodutstryk för att leta schistocytes, vilket kan indikera mikroangiopatisk hemolytisk anemi (MAHA), eller sfärocyster vid hereditär sfärocytos.

### Medfödda hemolytiska anemier

Medfödda hemolytiska anemier, t ex hereditär sfärocytos, sicklecellanemi och G6PD, behandlas under Anemi hos barn, avsnittet Erytrocytär orsak till hemolys, s 268.

### Förvärvade hemolytiska anemier

#### *Autoimmun hemolytisk anemi (AIHA)*

Vid "varm" AIHA destrueras antikroppsbelädda erythrocyter av mjältens makrofager. Antikropparna är oftast av IgG-natur och har temperaturopimum på ca 37 °C.

Typiskt för sjukdomen är dess skovvisa förlopp. Intensiteten i processen varierar kraftigt från en lindrig, tämligen asymptomatisk hemolys till ett stormande förlopp med mycket snabba och livshotande Hb-fall. Vid mycket uttalad hemolys kan fritt hemoglobin uppmätas i urinen, och njurfunktionsnedsättning förekommer i vissa fall.

Vid "kall" AIHA är temperaturopimum ≤ 32 °C, vilket innebär att antikroppar fäster vid erythrocyterna i perifera kärl med lägre temperatur, där en komplementmedierad intravasal hemolys sker, som oftast är tämligen låggradig. Akrocyanos och Raynauds fenomen är vanliga.

I många fall har patienten redan en diagnostisrad sjukdom som är en rimlig orsak till sekundär AIHA, exempelvis lymfatisk leukemi/lymfom (se kapitlet Hematologiska maligniteter, avsnittet Kronisk lymfatisk leukemi och autoimmun hemolys, s 567) eller autoimmun sjukdom, men saknas detta måste patienten utredas för att spåra en bakomliggande behandlingsbar sjukdom.

#### *Behandling av*

#### *autoimmun hemolytisk anemi*

"Varm" AIHA behandlas med prednisolon 1–2 mg/kg kroppsvikt per dag. I behandlingsrefraktära fall prövas ibland högdos gammaglobulin, som dock oftast har en

kortvarig effekt, eller splenektomi. Vid snabbt Hb-fall ges transfusioner, som kan vara brådskande och livräddande. Positivt korstest får inte utgöra hinder vid ett akut transfusionsbehov. Det är ett "provrörsfenomen" som uppträder vid de allra flesta immunhemolytiska anemier men som inte har klinisk relevans.

Vid "kall" AIHA har steroider och splenektomi sällan effekt. Cytostatika och monoklonala antikroppar mot lymfocyter, exempelvis anti-CD-20-antikroppar (rituximab), prövas ibland. Folatsubstitution bör ges vid AIHA för att undvika brist.

### Mekanisk hemolys

Klaffproteser i hjärtat kan ge intravasal mekanisk destruktion av erythrocyter, vilket kan leda till anemi. Som vid all kronisk hemolys behövs substitution med folat vid detta tillstånd.

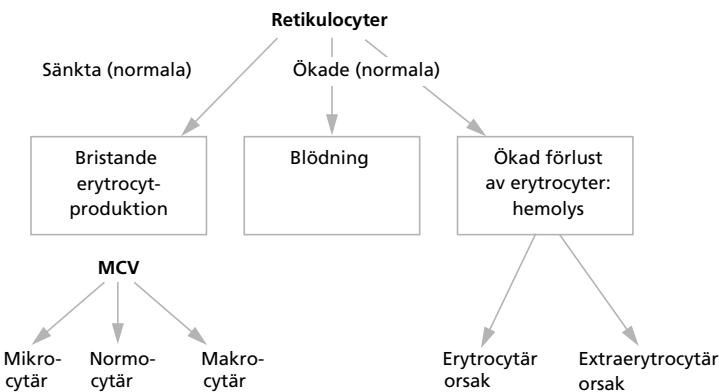
Tillfällig mekanisk hemolys kan uppträda vid långdistanslöpning men utgör sällan ett kliniskt problem.

### Andra hematologiska anemisjukdomar

#### *Myelodysplastiskt syndrom*

Myelodysplastiskt syndrom (MDS) kallas också refraktäraneami och är en stamcells-sjukdom med risk för övergång i akut leukemi. En normo- eller makrocytär anemi utan retikulocytvar, som inte uppvisar brister eller annan förklaring till anemin, bör misstänkas vara MDS. Många patienter debuterar således med enbart anemi, men förr eller senare tillkommer leukopeni och/eller trombocytopeni. Hemolys är inte ovanligt som inslag i bilden vid MDS. Benmärgsundersökning och cytogenetik är nödvändiga för diagnostiken, som bör ske vid hematologisk enhet.

Anemin kan behandlas med erythropoëstimerande medel som erythropoietin (Epo), vilket ger en svarsfrekvens på ca 25%. Genom tillägg av granulocytstimulerande behandling höjs denna siffra till ca 40%. Algoritmer finns för bedömning av chansen till svar på tillväxtfaktorbehandling. Se även kapitlet Hematologiska maligniteter, avsnittet Myelodysplastiskt syndrom, s 569.



Figur 4. Hur retikulocytalet kan användas för att avgöra typen av anemi

### Aplastisk anemi

Aplastisk anemi är en sällsynt sjukdom som kan vara en stamcellsjukdom alternativt orsakad av ett läkemedel (t ex tiklopidin och kloramfenikol) eller en virusinfektion. Karaktäristiskt är engagemang av alla celllinjer i benmärgen som ger en pancytopeni, som kan vara mer eller mindre uttalad. Vid svår aplastisk anemi med neutrofila granulocyter  $< 0,5 \times 10^9/L$  är risken stor för livshotande septiska infektioner. Dessa patienter ska tas om hand omedelbart på hematologisk enhet.

Diagnosen kräver benmärgsbiopti, och behandlingen består av kraftig immunsuppression eller stamcellstransplantation. En speciell form av aplasi är Pure Red Cell Aplasia (PRCA), som enbart berör erytropoesen och som i vissa fall orsakas av parvovirus.

### Myelofibros

Myelofibros räknas till de myeloproliferativa sjukdomarna men debuterar ofta med enbart normocytär anemi, ibland också med trombocytemi. Splenomegali föreligger i ca 25% av fallen vid debuten.

Diagnosen kräver benmärgsbiopti, och i ca 50% av fallen finns en mutation i pseudokinasegenen på kromosom 9, JAK2V617F.

Den enda behandling som är botande är stamcellstransplantation. Övrig terapi är symptomatisk, exempelvis anemibehandling med tillväxtfaktor. Nyligen har s k JAK2-inhibitorer visats ha god symtoma-

tisk effekt på allmänsymtom, avmagring och mjälftörstoring, och ett dylikt preparat finns sedan 2013 registrerat för denna indikation. Se även kapitlet Hematologiska maligniteter, avsnittet Myeloproliferativa neoplasier, s 565.

### Anemi hos barn

Anemi hos barn har delvis andra orsaker än hos vuxna. Flertalet hereditära anemier debuterar under barnåren. Utredning av anemi börjar med att försöka fastställa om anemin beror på en produktionsbrist eller en ökad destruktion av erytrociter (hemolys). Screeningundersökning framgår av Faktaruta 2, s 267.

Figur 4 visar schematiskt hur retikulocytalet kan användas för att avgöra typen av anemi. Sänkt antal retikulocyter betyder att man har en bristande produktion av erytrociter, medan ett ökat antal retikulocyter i regel tyder på en kompensation av en ökad hemolys. Det finns dock undantagsfall från denna enkla regel och ibland är retikulocytalet normalt oavsett genes. Exempelvis ger hemolys som huvudsakligen sker i benmärgen ingen ökad retikulocytos. Värdet på MCV möjliggör indelning av anemin i mikro-, normo- respektive makrocytär form. I barnåren är anemin vanligen mikrocytär och orsakad av bristande erytropoës med järnbrist och bärarskap av talassemi som de vanligaste orsakerna.

### Screeningundersökning vid anemi hos barn

- Hb
- MCV
- Retikulocyter
- Vita blodkroppar
- Trombocyter
- Differentialräkning

Hemolytiska anemier uppdelas enklast i dem som beror på problem i erytrocyten själv såsom hemoglobinopati, cellväggsdefekt eller enzymbrist, respektive extraerytrocytära orsaker såsom immunhemolytisk anemi.

### Mikrocytär anemi

#### Järnbrist

Den vanligaste orsaken till mikrocytär anemi i barnåldern är järnbrist. Under de sista veckorna av graviditeten sker en aktiv transport av järn över placenta. De mest prematura barnen går miste om detta och brukar därför profylaktiskt få järnsubststitution. I 1-årsåldern ses järnbrist hos barn som endast ammats. I småbarnsåldern ses ibland järnbrist i samband med komjölks- eller glutenintolerans, blödande Meckels divertikel, näsblödningar eller gastrointestinala blödningar och ibland i kombination med ökad blödningsbenägenhet, vanligen trombocytdysfunktion eller lindriga former av von Willebrands sjukdom. Hos de äldre barnen kan inflammatorisk tarmsjukdom vara orsak till järnbrist och hos flickor tillkommer menstruation, eventuellt kombinerat med lågt järnintag.

Om samtidig inflammation misstänks måste man tänka på att S-ferritin stiger och S-järn sjunker vid inflammatoriska processer varför löslig transferrinreceptor (S-TfR), som inte påverkas av inflammation, ger en säkrare bedömning av järnbrist. Se även avsnittet Mikrocytär anemi, s 256.

Järnbrist är relativt vanligt hos barn och ungdomar och har inte enbart intresse för erytropoesen utan även för andra funktioner i den växande individen. Behandling sker med tillskott av järn, ca 3 mg/kg kroppsvikt/dag, samt järnrik kost, framför allt kött och fisk. Järnbehandling till de

minsta barnen ges lämpligen som droppar/lösning och ska inte avslutas förrän man ser att förrådsjärnet, mätt som S-ferritin, har normalisering. Ibland kan det vara svårt att motivera tonåringar till järnmedicinering och det kan då vara aktuellt att erbjuda ett antal intravenösa injektioner av järn för att få snabb bättring.

### Talassemia minor

Talassemia minor, bärarskap, heterozygoti för  $\alpha$ -talassemi eller  $\beta$ -talassemi, är en vanlig orsak till mikrocytär anemi hos barn med invandrarbakgrund. Talassemia minor ger upphov till lindrig mikrocytär hypokrom anemi, som kan förväxlas med järnbristanemi. I blodutstryk finns s k targetceller och fraktionering av hemoglobin visar i regel förhöjt HbA<sub>2</sub> och vid  $\beta$ -talassemi ibland även förhöjt HbF. Järnbrist ger sänkt HbA<sub>2</sub> vilket kan maskera diagnosen talassemia minor vid Hb-fraktionering. Diagnosen  $\alpha$ -talassemi fordrar ofta genanalys eftersom Hb-fraktionering i regel är normal eller visar endast lätt sänkt HbA<sub>2</sub>.

### Behandling

$\alpha$ - eller  $\beta$ -talassemia minor kräver som regel ingen behandling utöver information om tillståndet, men det är viktigt att i vuxen ålder erbjudas genetisk information. Om man har tecken på livlig erytropoies med förhöjda retikulocytta kan det ibland, framför allt i perioder av snabb tillväxt, uppstå folsybrist och därmed behov av substitution.

De svåra formerna av talassemi fordrar regelbunden transfusion av erytrocyter för att hålla medel-Hb över ca 100 g/L och på så sätt stänga av den egna ineffektiva erytropoesen. Kronisk blodtransfusion leder till järnupplagring med problem från myokard (arytmia, hjärtinsufficiens), lever (cirros) samt endokrina organ med problem såsom diabetes, infertilitet och tillväxt. För att minska järninslagringen är det viktigt att behandla med kelerare – deferoxamin, deferipron eller deferasirox – som singel- eller kombinationsbehandling. För detaljer om denna behandling, som bör skötas av regionklinik, hänvisas till vårdprogram utarbetade av VPH (Vårdplaneringsgrupp för Pediatric Hematologi: se [VPH:s webbplats](#) (11)).

### Sökord

### Innehåll

## Normocytär anemi

Normocytär anemi hos barn är antingen isolerad eller som del i en pancytopeni. TEC (Transient Erythroblastopenia of Childhood) är en isolerad anemi som drabbar småbarn som vid diagnos kan ha uttalad anemi, mycket lågt retikulocyttal och benmärg med mycket svag erythropoies. Vanligen är barnen tämligen opåverkade av sitt låga Hb och man saknar andra sjukdomssymtom utöver trötthet och blekhet. Sannolikt orsakas sjukdomen av virus och går i spontan regress men barnet kan behöva tillfällig erytrocyttransfusion. Ibland diagnostiseras sjukdomen just då retikulocyterna återvänder och de kan då vara höga och man kan miss tolka att det rör sig om hemolytisk anemi. Andra tecken på hemolys såsom förhöjt okonjugerat bilirubin saknas dock.

### *Andra orsaker till isolerad normocytär anemi*

Andra orsaker till isolerad anemi hos barn kan vara tidig benmärgssjukdom (leukemi!), kronisk inflammation, aplastisk anemi, njurinsufficiens eller hypotyreos. Aplastisk anemi kan vara konstitutionell såsom vid fanconianemi (FA) eller dyskeratosis congenita (DC). FA kan debutera i olika åldrar och debutsymtomen kan vara från olika poeser – anemi, leukopeni och trombocytopeni. Vid DC finns benmärgssjukdom i ca hälften av fallen och vanligen leder nagelförändringar, leukoplaki i munhålan eller hyperpigmentering till korrekt diagnos.

## Makrocytär anemi

Makrocytär anemi är ovanlig hos barn men kan uppträda vid en del genetiska sjukdomar eller vara förvärvad. I nyföddhets- och småbarnsåldern kan man överväga Diamond–Blackfans anemi (DBA), FA, sideroblastanemi, kongenital dyserythropoetisk anemi och DC. En viktig differentialdiagnos till DBA är TEC (se Normocytär anemi, s 256).

Makrocytär anemi kan vara hereditär såsom brist på/dysfunktion av intrinsic factor eller Imerslund–Gräsbecks syndrom där barnet har normal intrinsic factor men en selektiv defekt i upptaget av vitamin B<sub>12</sub> som inte kan korrigeras med intrinsic factor. Det finns ett flertal sällsynta defekter i folsyra-

## Vanliga hemolytiska anemier hos barn

### Erytrocytdefekter

- Membransjukdomar: sfärocytos, elliptocytes
- Hemoglobinopati: talassemi, sicklecellanemi
- Enzymdefekter: glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist (G6PD), pyruvatkinasbrist

### Extraerytrocytära orsaker

- Immunhemolytisk anemi (postinfektiös, autoimmun)
- DIC (disseminerad intravasal koagulation)
- Hemolytiskt uremiskt syndrom
- Paroxysmal nocturn hemoglobinuri (PNH)

metabolismen. Tonåringar, framför allt de som är veganer, utvecklar ibland alimentär brist på folsyra och/eller vitamin B<sub>12</sub>.

Utöver dietråd är behandlingen som hos vuxna. Folsyrabrist kan också uppträda som läkemedelsbiverkning t ex av epilepsi mediciner. Perniciös anemi är sällsynt hos barn men kan uppträda som del i polyglandulära autoimmuna syndrom.

## Hemolytisk anemi

Hemolytisk anemi kan ha erytrocytär eller extraerytrocytär orsak. I Faktaruta 3 finns de vanligaste formerna av hemolytisk anemi. Barn har samma laboratorieprofil vid hemolys som vuxna, se avsnittet Hemolytisk anemi, s 264, men haptoglobin kan saknas eller vara lågt hos friska mindre barn.

### *Erytrocytär orsak till hemolys*

*Hereditär sfärocytos* har varierande penetrans och symtomen kan variera kraftigt mellan olika familjemedlemmar. Typiska symtom är intermittent trötthet, blekhet, ikterus och man finner anemi och ofta splenomegali. Ökad bilirubinutsöndring kan leda till gallsten och symtom från gallväggarna i tidig ålder. Man försöker undvika splenektomi i alltför tidig ålder men ibland är det nödvändigt om det finns ett stort behov av erytrocyttransfusion och därmed problem med järnupplagring.

*Sicklecellanemi (HbSS)* orsakas av en punktmutation i β-globingenen, och är en av de vanligaste ärfliga sjukdomarna i världen, framför allt i Afrika och Mellanöstern. Vid sicklecellanemi är individen känslig för oxidativ stress som leder till deformation av

## Sökord

## Innehåll

### Läkemedel som kan utlösa hemolys vid G6PD

- Antimalariamedel
- Sulfonamider/sulfoner
- Nitrofurantoin
- Nalidixinsyra
- Kloramfenikol
- Ciprofloxacin
- Acetylsalicylsyra
- Vitamin K-analoger
- Askorbinsyra

den röda blodkroppen som blir halvmåneformad (sicklad). Sicklade celler fastnar i mikrocirkulationen och ger de typiska vasoocklusive kriserna med ischemi, smärta och ibland trombos. Vanliga symtom är svullnad och smärta i fingrar, händer, fötter och extremiteter. Allvarliga former av vasoocklusive kris är akut stroke, akut "chest-syndrome" och priapism. Det kan också uppstå akut anemi pga hemolytisk kris i samband med infektioner, aplastisk kris vid t ex infektion med parvovirus eller s k sekvestringskriser med akut, kraftig mjältförstoring, buksmärter och cirkulatorisk kollaps. Det finns också en ökad risk för infektioner, såsom osteomyelit och peritonit, orsakade av främst salmonella och pneumokocker.

G6PD är en av de mest spridda mutationerna vi känner till hos mänskliga och finns i hög prevalens (5–20%) i Mellanöstern, Afrika och Fjärran Östern. Det finns över 200 mutationer med olika klinisk bild i olika befolkningar. G6PD-brist gör att erytrocyterna skadas av fria syreradikaler med hemolys som följd. Sjukdomen är X-kromosomal och drabbar pojkar, men även flickor kan vid extrem inaktivering av den ena X-kromosomen (lyonisering) få symtom.

Under normala förhållanden är patienten symptomfri, men akut hemolys kan utlösas av Fava (bond)-bönor, infektion samt vissa läkemedel. Olika mutationer ger dock en varierad klinisk bild. Faktaruta 4 tar upp läkemedel som kan orsaka hemolys vid G6PD. Den intravasala hemolysen kan vara mycket kraftig med feber, snabbt fall av hemoglobinnivån och mörk urin. Hemolysen avstanar utan specifik behandling men erytro-

cyttransfusion är ofta nödvändig i den akuta fasen.

### *Extraerytrocytär orsak till hemolys*

*Autoimmun hemolys* kan vara postinfektiös eller kopplad till annan autoimmun sjukdom som exempelvis SLE. Med DAT (Coombs direkta antiglobulintest) kan man påvisa immunglobuliner eller komplement på erytrocytens yta. Alternativt kan man också påvisa cirkulerande antikroppar. Ibland förekommer köldagglutininer (IgM), t ex vid mykoplasmainfektion. Sjukdomen kan ha ett mycket snabbt förflopp och leda till livshotande anemi. I lindriga, infektionsutlösta fall kan sjukdomen vara själv begränsande men ofta behövs steroidbehandling. Ovanliga fall kan kräva intensivvård, plasmabyte, erytrocyttransfusioner och behandling med intravenöst gammaglobulin, rituximab, azatioprin eller annan immunsuppressiv behandling.

### Referenser

1. Haas JD, Brownlie T. Iron deficiency and reduced work capacity: A critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr.* 2001;131:676S–88S, diskussion 688S–90S.
2. Bickley LS, Szilagyi PG. Bates guide to physical examination and history-taking with access code. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. ISBN 13: 9781609137625.
3. Veijola LI, Oksanen AM, Sipponen PI, Rautelin HI. Association of autoimmune type atrophic corpus gastritis with Helicobacter pylori infection. *World J Gastroenterol.* 2010;16:83–8.
4. Mana F. The Maastricht III consensus: summary and comments. *Acta Gastroenterol Belg.* 2009;72:344–9.
5. Duport N, Preziosi P, Boutron-Ruault MC, et al. Consequences of iron depletion on health in menstruating women. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:1169–75.
6. Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:338–47.
7. Bhandal N, Russell R. Intravenous versus oral iron therapy for postpartum anaemia. *BJOG.* 2006;113:1248–52.

8. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood*. 2010;116: 4754–61.
9. Aapro M, Österborg A, Gascon P, Ludwig H, Beguin Y. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. *Ann Oncol*. 2012;23:1954–62.
10. Castelli MC, Friedman K, Sherry J, Brazzillo K, Genoble L, Bhargava P, Riley MG. Comparing the efficacy and tolerability of a new daily oral vitamin B<sub>12</sub> formulation and intermittent intramuscular vitamin B<sub>12</sub> in normalizing low cobalamin levels: a randomized, open-label, parallel-group study. *Clin Ther*. 2011;33:358–71.
11. Vårdprogram VPH (Vårdplaneringsgrupp för Pediatrik Hematologi). [www.blf.net](http://www.blf.net)

**För vidare läsning**

12. Garthon G, Juliusson G, red. Blodets sjukdomar. Lund: Studentlitteratur AB; 2012 s 195–253.  
ISBN 9789144069241.
  13. Internationella hematologiska standardverk som har utkommit under senare år finns redovisade under rubriken Hematologisk onkologi i förordet till avdelningen Onkologi, s 542.
-

# Venös tromboembolism och medel mot trombos

Sam Schulman, HHS General Hospital, Hamilton, ON, Kanada  
Kjell Lindström, Primärvårdens FoU-enhet, Jönköping

## Inledning

Djup ventrombos (DVT) diagnostiseras hos 15 000–20 000 patienter årligen i Sverige och lungemboli hos ca 4 000 patienter. Båda tillstånden underdiagnoseras, tex påträffas fatal lungemboli ofta vid obduktioner – i den mån sådana numera utförs. Även om fördelningen mellan könen totalt sett är lika, drabbas fler kvinnor upp till drygt 50 års ålder än män, beroende på hormonella faktorer. Risken för venös tromboembolism ökar generellt med åldern på ett exponentiellt sätt.

## Etiologi

Orsakerna till venös tromboembolism kan alltid hänföras till en eller flera av komponenterna i Virchows triad bestående av försämrat blodflöde, förändringar i blodets sammansättning och i kärlväggen. I Fakturuta 1 sammanfattas riskfaktorerna för venös tromboembolism. Den inbördes ordningen motsvarar inte frekvensen, som kan vara svår att jämföra.

Numera ges trombosprofylax rutinmässigt vid större ortopedisk kirurgi och andra ingrepp hos högriskpatienter, varför trombosincidenten för denna grupp har reducerats. Med tilltagande användning av förlängd postoperativ trombosprofylax bör ytterligare reduktion vara möjlig.

## Riskfaktorer för venös tromboembolism

### Förvärvade

- Kirurgiska ingrepp – speciellt vid
  - a) större ortopediskt ingrepp eller cancerkirurgi
  - b) lång operationstid
  - c) generell anestesi
  - d) reoperation
  - e) äldre patient
- Trauma, speciellt höftfraktur och ryggmärgsskada
- Stroke, mest i det paretiska benet (60–70%)
- Hjärtinfarkt med hjärtsvikt
- Cancer
- Myeloproliferativa sjukdomar
- Nefrotiskt syndrom
- Systemisk lupus erythematosus
- Fosfolipidantikroppssyndrom (kardiolipin-antikroppar och/eller lupusantikoagulans)
- Inflammatorisk tarmsjukdom
- Hjärtsvikt
- Immobilisering
- Tidigare venös tromboembolism
- Graviditet
- Hyperhomocysteinemi
- Förhöjd nivå av koagulationsfaktorer (framför allt faktor VIII)
- Läkemedel (östrogener, cytostatika, steroider, heparin vid heparininducerad trombocytopeni)

### Medfödda

- Kärlanomalier och toraxapertursyndrom
- Brist på antitrombin, protein C eller protein S
- Mutation i protrombingenen (G20210A) eller i faktor V (G1691A) med APC-resistens

## Patogenes

En venös trombos uppstår vanligen på lässidan av en venklaff, där blodflödet är långsamt eller obefintligt. Syrebrist med åtföljande endotelskada och adhererande leukocyter förmådas bidra till patogenesen. Detta inträffar ofta i någon av vadens veneer eller i en muskelven och tillväxten sker först i proximal riktning. Om kärlet ockluderas helt av trombosens kan också retrograd tillväxt ske. Adherens av tromben till en utbredd endotelyta tycks vara associerad till mer inflammatoriska symtom (smärta, värmeökning, rodnad), medan ocklusion av kärlet åtföljs av svullnad, ökad venteckning och cyanos.

Naturalförfloppet för trombosens kan vara

- spontan lysering
- avstannad tillväxt med fibrotisering, inkorporering i venväggen och eventuellt rekanalisering
- fortsatt tillväxt och/eller
- embolisering.

Risken för det sistnämnda ökar ju mer proximalt trombosens når, medan spontan lys är vanligast vid isolerad vadvenstrombos. Asymptomatiska lungembolier ses vid screeningundersökning hos ca hälften av patienterna med symptomgivande djup ventrombos.

## Primärprofylax

Kostnadseffektiv primärprofylax förutsätter en hög incidens av venös tromboembolism samt att den profylaktiska metoden reducerar antalet symptomgivande sjukdomsfall betydligt och innebär en låg risk för blödningsbiverkningar. Vid större kirurgi är incidensen av venös tromboembolism ofta så hög att trombosprofylax bör ges. Klara indikationer för profylax anges i Faktabrut 2 (1).

Kompressionsstrumpor är den metod som ger lägst antal biverkningar men den profylaktiska effekten är låg om den inte kombineras med läkemedel. Lågmolekylärt heparin (LMH) är effektivare än ofraktionerat heparin för att förebygga lungembolier och används därför i hög utsträckning på Sveriges opererande kliniker. Vid allmänskirurgi

## Profylax mot venös tromboembolism

### Primärprofylax

- Postoperativt – särskilt vid
  - ortopedisk kirurgi vid större fraktur i bäcken/nedre extremitet
  - artroplastik på nedre extremitet
  - laparotomi eller motsvarande och en patient > 40 år
  - reoperation
  - tidigare tromboembolism, utbredda symptomatiska varicor eller känd koagulationsrubbning
  - malignitet
  - fetma ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ )
  - operationstid > 90 minuter
  - p-piller eller östrogensubstitution som inte hunnit sättas ut 1 månad före operationen
  - graviditet
- En patient som immobiliseras och har cancer, tidigare trombos eller känd koagulationsrubbning

### 4–6 veckors sekundärprofylax

- Vid utbredd tromboflebit
- Vid distal djup ventrombos (DVT) med känd orsak (t ex postoperativt)

### Sekundärprofylax under längre tid efter venös tromboembolism

- Se Terapirekommendationerna Duration av sekundärprofylax, s 280

är profylaxstart postoperativt en fördel, pga lägre blödningsrisk. Vid ortopedisk kirurgi är start kvällen före eller 4–8 timmar efter operationen sannolikt likvärdigt.

Vid ortopedisk kirurgi är de perorala medlen rivaroxaban och dabigatran goda alternativ, som underlättar den rekommenderade förlängda profylaxen upp till 35 dagar postoperativt.

Lokala vårdprogram som detaljerat beskriver indikationer, profylaxmetod och behandlingslängd bör finnas på varje klinik.

Vid icke-kirurgiska sjukdomar bör patienter med ökad trombosrisk få profylax. Den validerade Padua Prediction Score kan användas för att selektera fram dessa patienter (Tabell 1, s 273) (2). Vid hjärtinfarkt ges idag vanligen så pass omfattande koagulations- och trombocythämmande behandling för grundsjukdomen att profylax mot venös tromboembolism därutöver inte är indicerad, se kapitlet Ischemisk hjärtsjukdom,

## Sökord

## Innehåll

**Tabell 1.** Padua Prediction Score för invärtes-medicinska patienter

Riskfaktor	Poäng
Aktiv cancer	3
Tidigare djup ventrombos eller lung-emboli	3
Sängbunden i minst 3 dygn	3
Känd trombofilidefekt	3
Kirurgi eller trauma senaste månaden	2
70 år eller äldre	1
Hjärtsvikt och/eller respiratorisk insuf- ficiens	1
Ischemisk stroke eller hjärtinfarkt	1
Akut infektion och/eller reumatolo- gisk sjukdom	1
Fetma ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ )	1
Pågående hormonbehandling	1
$\geq 4 = \text{hög risk (11\% tromboembolism utan profylax)}$	
$< 4 = \text{låg risk (0,3\% tromboembolism utan profylax)}$	

Terapirekommendationerna AKS-behandling (STEMI och NSTEMI), s 312.

För profylax med de nya antikoagulantia se s 282.

### Symtom

Det vanligaste symtomet vid djup ventrombos är smärta (90%) följt i turordning av ömhet, ankelödem, vadsvullnad, Homans tecken (skärande vadsmärta vid passiv dorsalflexion av foten) och dilaterade arter.

Vid lungemboli leder hypoxin till dyspné. Infarcering av lungvävnad orsakar pleura-engagemang med pleuritsmärta och ibland hemoptys, medan obstruktion av flödet till lilla kretsloppet medför hjärtsvikt och i svåra fall chock. Cirka 10% av patienter med symptomgivande lungemboli avlider inom 1 timme efter debuten.

Differentialdiagnoserna varierar från atelektas och pneumoni till hjärtsvikt och hjärtinfarkt.

### Diagnostik

Symtom och fynd är ofta mycket ospecifika och kan inte ensamma användas för diagnostik. Dessa uppgifter har däremot, till-

sammans med viktiga anamnestiska uppgifter om förekomst av aktiv cancer, kirurgi eller immobilisering de senaste veckorna, i kombination med enklare objektiv diagnostik, t ex D-dimerer, visats kunna reducera behovet av mer resurskrävande bilddiagnostik vid misstanke om venös tromboembolism.

### D-dimerer

D-dimerer utgörs av nedbrytningsprodukter av korsbundet fibrin och förhöjda D-dimerer ses vid venös tromboembolism men också postoperativt, hos de flesta svårt sjuka, hos gravida och vid hög ålder. Ett negativt D-dimertest kan användas som stöd för att utesluta akut venös tromboembolism. Manuella semikvantitativa latexmetoder är enkla att använda men är i hög grad observeratörsberoende. Metoder som bygger på helblodsagglutination är av värde för att utesluta djup ventrombos men är möjligen sämre för lungemboli. ELISA-metoder kräver utrustning och någon till några timmars analysstid men är mer tillförlitliga. Varje metod kräver lokal validering, vilket kan vara problematiskt på en vårdcentral.

### Bilddiagnostik

Ultraljud har ersatt flebografi för diagnostik av djup ventrombos i majoriteten av alla fall. För bedömning av underbenets veneer krävs stor erfarenhet av undersökaren, medan diagnostiken av en proximal ventrombos är enklare.

Både med ultraljud och flebografi förekommer falskt positiva och falskt negativa resultat och en absolut säker diagnos går därför inte alltid att erhålla. En negativ flebografi utesluter dock med tillfredsställande säkerhet en djup ventrombos, men metoden är resurskrävande och obehaglig för patienten, och behov av röntgenkontrastmedel begränsar användningen vid t ex nedsatt njurfunktion. En negativ ultraljudsundersökning, där även underbenets veneer identifierats, utesluter också djup ventrombos med god säkerhet. Valet av metod får ofta bero på vad det lokala sjukhuset erbjuder.

Spiraldatortomografi används oftare än lungskintigrafi för objektiv diagnostik av lungemboli. Fördelen med datortomografi

### Sökord

### Innehåll

**Tabell 2.** Diagnostik av djup ventrombhos. Poängsystem enligt Wells för klinisk sannolikhetsbedömning av djup ventrombhos (3).

Kliniskt fynd eller symptom	Poäng
Aktiv cancer (behandling pågående eller avslutad senaste 6 månaderna, palliativ behandling)	1
Paralys, pares, nyligen gipsat ben	1
Nyligen sängbunden > 3 dagar eller omfattande kirurgi de senaste 12 veckorna	1
Lokalisering ömhet längs det djupa vensystemet	1
Svullnad i hela benet	1
Vadomfång > 3 cm större än på asymmetriska sidan (mätt 10 cm nedom tuberositas)	1
Pittingödem (mer på den symptom-givande sidan)	1
Ytliga venkollateraler synliga (inte åderbräck)	1
Tidigare dokumenterad DVT	1
Alternativ diagnos lika eller mer sannolik än DVT	-2
Vid symptom från båda benen används det med mest symptom.	
0–1 poäng = osannolik	
2–9 poäng = sannolik	

är en undersökning i stället för vanligen två (perfusions- och ventilationsskintografi), bättre överensstämmelse mellan olika bedömare och att metoden vanligen är tillgänglig dygnet runt. En negativ perfusions-skintografi kräver ingen ventilationsundersökning och utesluter kliniskt betydelsefull lungemboli. Vid kronisk obstruktiv lungsjukdom är skintografi mycket svårbedömd.

För gravida kvinnor kan båda strategierna användas. Spiraldatortomografi ger mer strålning till modern, speciellt till bröstvävnaden, och lungskintografi ger mer tillförtret.

### Diagnostiska strategier

Eftersom uppemot 80% av alla patienter med misstänkt venös tromboembolism inte visar sig ha detta tillstånd vore det önskvärt att reducera den resurskrävande bilddiagnosten, framför allt de invasiva undersökningarna, för uteslutandet av en diagnos. Ett antal olika diagnostiska strategier har

**Tabell 3.** Diagnostik av lungemboli. Poängsystem enligt Wells för klinisk sannolikhetsbedömning av lungemboli (4).

Variabel	Poäng
Tecken på DVT (svullnad + ömhet)	3
Puls > 100 slag/minut	1,5
Immobilisering > 2 dagar eller nyligen genomgången kirurgi (< 4 veckor)	1,5
Tidigare objektivt verifierad venös tromboemboli	1,5
Hemoptys	1
Malignitet	1
Lungemboli lika eller mer sannolik än andra diagnoser	3
0–4 poäng = osannolik	
5–12,5 poäng = sannolik	

föreslagits och en del har även testats i praktiken.

Vid låg klinisk sannolikhet (se Tabell 2 och 3) och negativa D-dimerer krävs ingen ytterligare utredning. Om D-dimeranalys inte är tillgänglig eller användbar (graviditet, samtidig annan sjukdom etc) används kombinationen låg klinisk sannolikhet och negativt proximalt ultraljud eller negativ datortomografi av lungartärer/perfusions-skintografi för att utesluta djup ventrombhos respektive lungemboli.

När resultaten av klinisk diagnostik och D-dimerer/ultraljud/datortomografi lungartärer är motsägelsefulla, kompletterar man med annan undersökning.

Vid primärt misstänkt lungemboli kan utredning även drivas vidare med ultraljudsundersökning av benens vene. Ett alternativ till att direkt gå vidare med flebografi vid medelhög klinisk sannolikhetsdiagnos för djup ventrombhos och negativt ultraljud, är att ta tillbaka patienten efter 3 dygn för ett nytt ultraljud, men detta upplevs ofta som opraktiskt.

### Malignetsutredning

Sambandet mellan trombos och cancer är välkänt, och även om eponymen Troussseau syndrom avser migrerande tromboflebit som första symtom på visceral cancer, förekommer djup ventrombhos och lungembolier hos ca 20% av patienter med malignitet någon

### Sökord

### Innehåll

### Indikationer för malignitetsutredning vid venös tromboembolism

- Utbredda, migrerande tromboflebiter  
= Trousseaus syndrom
- Bilateral djup ventrombos
- Progress eller recidiv av venös tromboembolism, trots adekvat antikoagulation
- Allmänna symptom talande för malignitet (t ex viktnedgång)
- Laboratoriefynd som kan indikera malignitet (t ex anemi, hög sänka, patologiska leverprover)

#### Riktad utredning görs vid

- Specifika symptom från ett organssystem (t ex hosta, kräkningar, miktionssvårigheter)
- Fynd i status (t ex palpabel tumör, ikterus)
- Blödning från mag-tarmkanal, urinvägar eller genitalia under antikoagulantibehandling inom/under terapeutiskt intervall

### Trombofiliutredning vid venös tromboembolism

#### Vilka ska utredas? <sup>a</sup>

- Venös tromboembolism hos patient < 50 år
- Recidiverande venös tromboembolism utan klar orsak
- Familjär anhopning av venös tromboembolism
- Anhöriga (barn > 10–12 år, syskon, föräldrar) till en person med påvisad koagulationsrubbning (riktad provtagning)

#### Vilka prover tas vid utredning av trombofili hos en patient med venös tromboembolism?

- Antitrombin, protein C, protein S fritt, faktor V-mutation, protrombinmutation, kardiolipinantikroppar (IgG), lupusantikoagulans och eventuellt faktor VIII
- Proverna kan tas vid laboratorier som har tillgång till frys

a. Vid påvisad koagulationsrubbning ska fortsatt handläggning ske vid, eller i samråd med, specialistklinik.

gång under sjukdomsförloppet. Patienter med tromboskomplikationer har i allmänhet sämre prognos beträffande cancersjukdomen.

Dessvärre finns det ingen evidens för att en allmän malignitetsutredning hos alla patienter med nydiagnostiserad venös tromboembolism skulle vara av värde. Det är däremot rimligt att bedriva malignitetsutredning när sannolikheten för sådan sjukdom är hög (se Faktaruta 3). Då symptom eller fynd som indikerar lokaliseringen för cancer saknas är datortomografi buk och bäcken (om möjligt även kombinerat med torax) den enskilda undersökning som ger störst utbyte. Malignitetsutredningen bedrivs med fördel inom primärvården.

### Utredning beträffande trombofili

För utredning av biokemiska och genetiska riskfaktorer för trombosuppkomst ska vissa grupper prioriteras, baserat på hos vilka sannolikheten är störst att hitta någon defekt (se Faktaruta 4).

Vilka prover som ska ingå beror i viss mån på om man utreder inför beslut om behandlingens duration eller för genetisk information och riskförebyggande åtgärder hos släktingar. Det sistnämnda medför också etiska avvägningar mellan behovet av

att reducera en sjukdomsrisk gentemot skapandet av oro för ett insjuknande som kanske aldrig kommer att inträffa.

Vid släktutredning bör provtagningen vara riktad mot enbart den trombofili som har påvisats hos patienten. I stort sett gäller att de rubbningar som har högst prevalens samtidigt medför den lägsta risken för recidiv av trombos hos patienten eller för insjuknande hos släktingar (faktor V-mutation med APC-resistens, protrombinmutation eller förhöjd nivå av faktor VIII) och vice versa (lupusantikoagulans, kongenital brist på antitrombin, protein C eller protein S, homozygota gendefekter eller kombinationer av defekter).

Utredning beträffande trombofili och i synnerhet bedömningen av den är betjänt av viss centralisering till mottagningar med specialkunskap. Det är viktigt att primärvård och berörd sjukhusklinik utformar lokala riktlinjer för hur man ska hantera det växande problemet med trombofiliutredningar. Exempel på en sådan riktlinje vid påvisad heterozygot faktor V-mutation finns i Faktaruta 5, s 276.

### Åtgärder vid påvisad heterozygot faktor V- eller protrombinmutation

#### Vid mutation utan genomgången trombos ges följande råd:

- Patienten ska aktivt röra på benen vid längre resor/flygresor samt undvika uttorkning.
- Kombinerade p-piller och östrogenbehandling ska undvikas under fertil ålder.
- Östrogenbehandling postmenopausalt (mindre risk) ska individualiseras.
- Profylax bör diskuteras vid operation, benbrott, graviditet och långvarigt sängläge.
- Vid sjukdom bör patienten berätta för läkaren om sin koagulationsrubbning.

#### Vid mutation och genomgången trombos

- Fortsatt handläggning ska ske vid, eller i samråd med, specialistklinik.

5

- vid lungemboli så att cirkulationen i lungkretsloppet normaliseras och härmed reducera mortaliteten.

I praktiken används denna behandling endast för en liten andel av patienterna pga att ovan nämnda fördelar inte kunnat påvisas vid begränsad trombosmassa och pga 2–3 gånger högre risk för allvarlig blödning vid systemisk behandling (5). Lokal trombolys av iliofemoral trombos, vanligtvis med kateter via vena poplitea, med eller utan mekanisk fragmentering av trombosen, kan reducera risken för posttrombotiskt syndrom med ca 14% (absolut reduktion) (6). Metoden kräver tillgängliga resurser och radiologisk expertis och medför viss blödningsrisk.

Indikation för trombolys vid djup venotrombos beskrivs i Terapirekommendationerna, s 277. Noggrann anamnes krävs för att utesluta kontraindikationer. Trombolys vid malignitet medför en mycket hög blödningsrisk.

Vid lungemboli är mortalitetsvinst med trombolys endast visad hos patienter med högerkammarsvikt och hemodynamisk påverkan (chock), men även vid enbart högerkammarsvikt hos patienter med nedsatt kardiopulmonell funktionsreserv av annan orsak reduceras troligen mortaliteten. Bäst dokumenterad är behandlingen med alteplas, 10 mg som bolusdos intravenöst, följt av infusion med 90 mg under 2 timmar.

Trombotisering runt eller i en central ventkateter eller Port-A-Cath kan lösas upp med rt-PA (alteplas), spätt till 1 mg/ml, som får fylla kateterlumen och verka under 20–30 minuter, varefter försök att aspirera görs.

### Läkemedel för akut antikoagulation

Heparin är en heterogen glukosaminoglykan av animaliskt ursprung. De i Sverige registrerade substanserna utvinns ur porcin (svin) tarmmukosa. Ofraktionerat heparin ges som intravenös bolusdos, kontinuerlig intravenös infusion eller subkutan injektion. Halveringstiden är 1–2 timmar vid intravenös tillförsel.

Biverkningar är blödningar, sällsynta anafylaktiska och andra allergiska reaktioner, lätt trombocytopeni utan klinisk betydelse samt mer ovanlig immunmedierad

### Akut behandling av venös tromboembolism

Behandlingsprinciperna framgår av Terapirekommendationerna, s 277.

#### Läkemedel för trombolys

TVå substanser med trombolytisk effekt, streptokinase och rt-PA (alteplas), är godkända för behandling av venös tromboembolism. Nästan uteslutande används det kroppsegna t-PA, som inte ger allergiska reaktioner och upprepad behandling är fullt möjlig.

Blödning vid trombolys behandlas med erytrocytkoncentrat och färskplasma. Antidot är aprotinin (Trasylol), 100 000 KIE som långsam intravenös bolus, följt av infusion med 300 000 KIE under 3–4 timmar. Läkemedlet har dock inte marknadsförts sedan 2008 då det har kopplats till ökad mortalitet i samband med hjärtkirurgi. Möjlighet till licensförskrivning finns (Trasylol injektionsvätska, lösning 10 000 KIU/ml, Bayer).

#### Behandling med trombolys

Målet med trombolytisk behandling är att snabbt eliminera trombosmassorna:

- vid djup ventrombos innan klaffarna i benets vene tagit skada för att härfred undvika utveckling av posttrombotiskt syndrom *eller*

## Terapirekommanderationer – Behandling av venös tromboembolism

		Rekommenda-tionsgrad (7) <sup>a</sup>
<b>Behandling av djup ventrombos</b>		
Allmänt omhänder-tagande, se även s 279	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stödstrumpa och mobilisering</li> <li>Antiflogistika med kort halveringstid vid smärter</li> <li>Vid kvarstående symtom – prova in strumpa med kompressionsgrad 2 (25–32 mm Hg), 2 års behandling</li> </ul>	2B, 2C
Initial behandling	<ul style="list-style-type: none"> <li>LMH subkutant 1 gång/dag tills INR ≥ 2,0 i 1 dygn</li> <li>Warfarinbehandling påbörjas samtidigt, doseras enligt INR</li> </ul>	1B 2C 2C
Trombolytisk behandling <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lokal trombolys via kateter med t-PA (alteplas) 20 mg i 9 mg/ml (0,9%) NaCl, 500 ml/24 timmar i upp till 3 dygn, beroende på venografisk förbättring. Samtidigt ges ofraktionerat heparin, 15 IE/kg kroppsvikt/timme intravenöst</li> </ul>	2C
Sekundärprofylax	<ul style="list-style-type: none"> <li>Warfarin enligt individualiserad behandlingstid (Terapirekommandationerna, s 280)</li> </ul>	1B
<b>Behandling av lungemboli</b>		
Initial behandling	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ofraktionerat heparin 80 IE/kg kroppsvikt som intravenös bolusdos och 250 IE/kg kroppsvikt/12 timmar, styrt enligt APTT eller LMH subkutant 1 eller 2 gånger/dag tills INR ≥ 2,0 i 1 dygn</li> <li>Warfarinbehandling startas samtidigt och doseras enligt INR</li> </ul>	1B 1B 2C
Trombolytisk behandling <sup>c</sup>	Alteplas 10 mg som bolusdos intravenöst och 90 mg som infusion/2 timmar	2C
Sekundärprofylax	Warfarin enligt individualiserad behandlingstid (Terapirekommandationerna, s 280)	1B

a. Rekommendationsgradens siffra visar på styrkan i evidensen för nyttå eller risk och bokstaven motsvarar studiemetodikens kvalitet. När önskvärd effekt klart väger över mot oönskade effekter är rekommendationen för en intervention stark, grad 1. Om skillnaden mellan nyttå och skada är liten blir rekommendationen svag, grad 2. Evidens av hög kvalitet kommer från enstämmande resultat från randomiserade studier eller exceptionellt bra observationsstudier (A). Medelhög kvalitet motsvarar evidens från randomiserade studier med klara begränsningar eller bra observationsstudier (B). Låg kvalitet härrör från randomiserade studier med allvarliga brister eller från observations- eller fallstudier med minst ett kritiskt utfall (C).

b. Indikation för trombolytisk behandling är massiv trombotisering med hotad cirkulation, patient < 30–40 år, utbredd trombos och symtomduration < 3 veckor.

c. Vid massiv lungemboli och instabil cirkulation eller i selekterade fall med högerkammarsvikt.

trombocytopeni (< 100 x 10<sup>9</sup>/L eller > 50% sänkning) med eller utan samtidig arteriell och/eller venös tromboembolism (heparin-inducera trombocytopeni typ 2). Vid profylax eller behandling under lång tid finns risk för osteoporos, varför sedvanliga osteoporosförebyggande åtgärder bör övervägas i dessa fall. Aminotransferasstegring under heparinbehandling är vanlig, men utan klinisk relevans.

Fraktionerat heparin, LMH, har högre biotillgänglighet, längre biologisk halveringstid och ger mindre trombocytpåverkan än ofraktionerat heparin. Risken för osteoporos vid användning under lång tid är signifikant lägre med LMH. Eliminering sker genom renal utsöndring.

Förekomsten av ofraktionerat heparin och LMH, olika styrkor och på vissa avdelningar även egna spädningar samt heterogen styrkeangivelse för LMH (antifaktor-X-Enheter eller mg) medför hög risk för förväxlingar och anmälningar om feldoseringar är vanliga.

Vid överdosering eller blödning räcker det oftast att sätta ut heparin, pga kort halveringstid. I allvarligare fall ges antidotten protamin. För att neutralisera 5 000 E heparin ges 50 mg protamin. Paradoxalt nog kan en för hög dos protamin förvärra blödningarna pga trombocytaggregation, se överdoseringsskapitlet i Fass. LMH neutraliseras endast delvis av protamin. Se även kapitlet Blödningstillstånd, Terapirekom-

**Terapirekommanderationer – Dosering av lågmolekylära hepariner vid venös tromboembolism<sup>a</sup>**

Lågmolekylärt heparin	Djup ventrombos/lungemboli	Massiv lungembolism
Dalteparin	200 IE/kg kroppsvikt 1 gång/dag	Dito eller 120 IE/kg kroppsvikt 2 gånger/dag
Enoxaparin	1,5 mg/kg kroppsvikt 1 gång/dag	Dito eller 1 mg/kg kroppsvikt 2 gånger/dag
Tinzaparin	175 IE/kg kroppsvikt 1 gång/dag	Dito eller 100 IE/kg kroppsvikt 2 gånger/dag

a. Vid mättlig njurinsufficiens, se texten s 279, reduceras dosen med 25%.

**Indikationer för sluten vård vid venös tromboembolism****Djup ventrombos**

- Utalade symtom
- Trombos som kan komma att kräva trombolyt (inklusive cava-trombos, inälvstrombos)
- Hög blödningsrisk (t ex aktiv blödning, grav leversjukdom, dialysberoende njurinsufficiens, aktivt ulcus < 4 veckor, intrakranell blödning < 2 månader, skada/operation inom CNS/öga/öra < 14 dagar, okontrollerad hypertoni (> 200/110 mm Hg), trombocytopeni)
- Graviditet
- Dålig fölsamhet

**Lungemboli (utöver vad som gäller för djup ventrombos)**

- Lungemboli där trombolyt kan bli aktuell
- Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) (8)
- Ålder 1 p per års
- Manligt kön 10 p
- Cancer 30 p
- Hjärtsvikt 10 p
- Kronisk lungsjukdom 10 p
- Mental påverkan 60 p
- Systoliskt tryck < 100 mm Hg, 30 p
- Puls > 110 slag/minut, 20 p
- Andningsfrekvens > 30 andetag/minut, 20 p
- Temperatur < 36 °C, 20 p
- Syremättnad < 90%, 20 p

PESI < 85 p: NPV (negativt prediktivt värde) för fatal lungemboli = 99%, patienten kan behandlas i öppen vård

**Patienter som tar acetylsalicylsyra (ASA) sedan tidigare och ska behandlas med antikoagulantia**

Behåll ASA om indikationen är

- hjärtinfarkt/instabil angina
- stent
- karotisstenos med TIA/stroke.

Men byt eventuellt till en lägre dos ASA, 75 mg/dag.

**Avbryt ASA vid andra indikationer eller**

- om patienten är ≥ 80 år
- om blödningstendens föreligger.

s 279). Halveringstiden är 17 timmar och administrationen är subkutant 1 gång/dag. Eliminationen sker via njurarna.

**Behandling med antikoagulantia**

Majoriteten av patienterna med venös tromboembolism behandlas effektivt och säkert med någon form av heparin under den initiala fasen, vanligen till dess att behandling med vitamin K-antagonist (warfarin) uppnått terapeutisk nivå. LMH är effektivare och säkrare än ofraktionerat heparin vid djup ventrombos och är därför att föredra, liksom vid okomplicerad lungemboli (9). Tack vare god biotillgänglighet med subkutana injektioner och att dosjustering endast sker i förhållande till kroppsvikt (vid normal njurfunktion) krävs ingen monitorering av koagulationsparametrar och behandlingen kan ges polikliniskt, utom för det fatal som av andra orsaker är i behov av sluten vård, se Faktaruta 6. Vad gäller patienter som tar acetylsalicylsyra sedan tidigare och ska behandlas med antikoagulantia, se Faktaruta 7.

Behandling med LMH ges i fulldos (se Terapirekommanderationerna) under 5–6 dygn,

mendationerna om läkemedel vid blödningstillstånd, s 298.

Pentasackarden fondaparinux är den minsta aktiva beståndsdelen av heparin. Den tillverkas syntetiskt och är därför till skillnad från heparin en homogen produkt. Det är ett dyrare behandlingsalternativ som reserveras för speciella situationer (se

**Sökord****Innehåll**

och till dess att terapeutiskt PK-värde uppnåtts i minst 1 dygn, om sekundärprofylax ska ges med warfarin (se nedan).

Vid måttlig njurinsufficiens (glomerulärfiltration, GFR, 30–59 ml/min) (se kapitlet Njursjukdomar, avsnittet Kronisk njursjukdom, s 466) reduceras LMH-dosen med 25% och prov för kontroll av anti-faktor Xa tas efter 2–3 dagar.

Ofraktionerat heparin är indicerat vid mer avancerad njurinsufficiens, liksom när övergång till trombolys kan bli aktuell eller vid hög blödningsrisk och då som infusion, som snabbt kan stängas av och full reversering med protamin är möjlig. Doseeringen av ofraktionerat heparin är 80 IE/kg kroppsvikt som intravenös bolusinjektion, följt av infusion med 250 IE/kg kroppsvikt/12 timmar och dosjustering för att förlänga APTT 2–3 gånger normalvärdet.

Pentasackarden fondaparinux utgör ett alternativ till LMH. Speciellt lämpade patientgrupper är sådana med tidigare allergiska reaktioner mot hepariner eller heparininducerad trombocytopeni. Fondaparinux är lika effektivt och säkert som LMH vid djup ventrombos (10) och som heparininfusion vid lungemboli (11). Dosen är 7,5 mg subkutant 1 gång/dag, 5 mg vid vikt < 50 kg och 10 mg vid vikt > 100 kg.

#### Allmänt omhänder-tagande under akutskedet

Mobilisering av patienten har inte visats öka risken för lungembolering men kan förbättra den fibrinolytiska kapaciteten och därmed upplösningen av trombosen. Sängläge rekommenderas enbart vid uttalade symtom eller påverkad hemodynamik. Vid svullnad i benet ska benänden höjas. Vid massiv lungemboli ges oxygen.

Stödstrumpa används dagtid för uppegående patient, i avvaktan på att bensvullnaden lägger sig, vilket kan ta någon månad. Vid kvarstående symtom är det då lämpligt att mäta benet för en strumpa med kompressionsgrad 2 (25–32 mm Hg), som patienten bör använda dagtid för att reducera värv eller svullnad.

Vid uttalade inflammatoriska symtom, framför allt smärta i benet eller hållsmärtor, kan tillägg med kortverkande antiinflammatoriskt medel (t ex ibuprofen 400 mg 3 gånger/dag) ges under några dagar.

matoriskt medel (t ex ibuprofen 400 mg 3 gånger/dag) ges under några dagar.

#### Sekundärprofylaktisk behandling

##### Läkemedel vid sekundärprofylax

Vitamin K-antagonister (anti-vitamin K [AVK]-medel) har sedan 60 år en etablerad plats i terapin för att förhindra recidiv av venös tromboembolism. Under senare år har även LMH (se ovan) börjat användas på denna indikation. Endast ett AVK-medel, warfarin, är godkänt i Sverige. Full effekt uppnås efter i genomsnitt 5 dygn, med stor individuell variation, och halveringstiden är ca 40 timmar. Underhållsdosen varierar mellan 1 och 15 mg för olika individer.

Vid allergiska eller andra biverkningar av icke-blödningstyp kan vita tabletter (Warfarin Orion) provas eller licens sökas för acenokumarol (Sintrom tabletter 1 och 4 mg från Novartis) eller fenprocumon (Marcoumar tabletter 3 mg från Meda AS) tabletter utan färgämne. Det stora antalet interaktioner mellan AVK-medel och andra läkemedel (se t ex informationskällan SFINX (Swedish Finnish Interaction X-referencing) på [www.janusinfo.se](http://www.janusinfo.se)) medför ofta betydande svårigheter att bibehålla en stabil antikoagulationseffekt och ökar därmed blödningsrisken. Se avsnittet Blödningskomplikationer, s 281. Övriga biverkningar av AVK-medel är sällsynta och utgörs av hudnekros, purpurtår, härvfall och allergiska hudreaktioner.

##### Graviditet

AVK-medel passerar placenta och kan vid behandling under vecka 6–12 orsaka embryopati med skelettala defekter, mental retardation och optikusatrofi. Under andra trimestern och i samband med förlössningen ökar risken för att barnet ska drabbas av hjärnblödning. AVK-medel ska därför undvikas under graviditet och ges endast på stark indikation om andra alternativ är ineffektiva. Se även kapitlet Sjukdomar och läkemedel under graviditet och amning, avsnittet Graviditet och läkemedel, s 495.

**Terapirekommanderationer – Duration av sekundärprofylax efter venös tromboembolism enligt riskfaktorer för recidiv (inom parentes anges reducerad behandlingstid vid blödningsrisk)**

Tillstånd	Rekommenderad behandlingstid
<b>Trombofildefekt inte känd/påvisad</b>	
Första DVT, distal, tillfällig riskfaktor	6 veckor
Första DVT, distal med okänd/permanent riskfaktor eller proximal Första lungembolin	6 månader (3 månader)
Första insjuknandet, livshotande tromboembolism	12 månader (6 månader)
Första insjuknandet, aktiv cancer	Tills cancer är borta
Andra insjuknandet, kontralateral DVT	Som första DVT
Andra insjuknandet, ipsilateral djup ventrombos eller lungembolism	≥ 12 månader (6–12 månader)
Tredje (eller fler) insjuknandet	Tills vidare
<b>Trombofildefekt känd</b>	
Antitrombinbrist Homozygoti för trombofildefekt <sup>a</sup> Dubbel heterozygoti för defekter Livshotande insjuknande med någon defekt	Tills vidare
Protein C- eller protein S-brist	≥ 12 månader (6 månader)
Kardiolipinantikroppar/lupusantikoagulans	Flera år
Förhöjd nivå av faktor VIII (= 2,3 IE/ml)	≥ 6 månader (3–6 månader)
Heterozygoti för faktor V Leiden-mutation Heterozygoti för protrombinmutation	Som utan defekt

a. Möjlig med undantag för protrombinmutationen.

### Sekundärprofylax med lågmolekylärt heparin

Utan uppföljande sekundärprofylaktisk behandling är risken för recidiv inom 3 månader 25–30% vid distal djup ventrombos och sannolikt ännu högre vid proximal trombos eller lungemboli.

Vid behov av kortvarig sekundärprofylax kan det vara fördelaktigt att fortsätta med LMH, som då ges i halverad dos efter de första 5–6 dygnen, under 4–6 veckor. Därmed undviker man den besvärliga inställningsfasen med warfarin. Se vidare Faktaruta 2, s 272.

Patienter med malignitet och tromboembolism har behov av sekundärprofylax under lång tid, men warfarinbehandling är ofta problematisk pga ett stort antal interaktioner med cytostatika, analgetika m m, svårberäknad absorption vid kräkningar och diarréer samt behov av dosjusteringar vid biopsier och andra invasiva ingrepp. Sekundärprofylax med LMH till dessa patienter är enkel och mer effektiv (9% recidiv jämfört med 17%) och ger färre blöd-

ningar än warfarin, beroende på vilken dosregim som väljs. Den dosering med LMH som användes i den största studien (12) var fulldos i 28 dagar (se Terapirekommandationerna, s 278), följt av ca 75% under 5 månader. Behandling med LMH eller warfarin bör dock fortsätta så länge patienten har aktiv cancer. Vid normal njurfunktion behövs ingen monitorering av anti-faktor Xa.

### Sekundärprofylax med warfarin

Inställning med warfarin bör, för att vinna tid, starta samtidigt med den akuta behandlingen, såvida inte trombolyt kan bli aktuell. Hos patienter utan ökad blödningsrisk (operation, trauma etc) ger en startdos med 10–15 mg/dag, till INR > 1,8, en snabbare inställning som dock kräver daglig kontroll av PK. Vid ökad blödningsrisk ges i stället 5–7,5 mg/dag. Full effekt av warfarin inträder först när INR-värdet är ≥ 2,0 två dagar i rad, och utsättning av heparin innan dess innebär risk för trombosprogress. Härför kontrolleras PK initialt

1 gång/vecka, vilket vid stabila INR-nivåer successivt kan drygas ut till 4 veckor, för mycket stabila patienter upp till 12 veckor (13). Datorstöd eller nomogram rekommenderas för såväl inställnings- som underhållsfasen för att förkorta inställningstiden respektive för att ge stabilare underhållsbehandling.

Välmotiverade patienter med förväntad långvarig warfarinbehandling kan läras upp att själva ta kapillärblodprov, testa PK-värdet och ordinera med vanligtvis lika gott resultat som vid kontroll via specialiserad mottagning. Undervisning av sådana patienter bör ske enligt särskild kursplan och ges på flera orter i Sverige.

Behandlingsintensiteten med warfarin vid venös tromboembolism är PK-INR 2,0–3,0. Högre intensitet är nästan aldrig indicerad, utom möjligent vid recidiv trots terapeutiskt PK (se dock under avsnittet Malignitetsutredning, Faktaruta 3, s 275). Vid behov av lång tids sekundärprofylax har en sänkning av intensiteten till INR 1,5–2,0 studerats med förhoppning att blödningsrisken ska reduceras. Resultaten är inte helt entydiga, men detta kan vara ett alternativ för patienter som fått konventionell behandling under minst 6 månader och som inte har mycket hög risk för recidiv (malignitet, svår trombofibrinogen, eftersom intervallet mellan PK-kontrollerna då kan drygas ut till 2 månader vid stabila värden).

Behandlingsdurationen är mycket omdiskuterad och hänsyn bör tas till riskfaktorer för såväl recidiv som för blödningskomplikationer. I en studie identifierades fyra obezoende riskfaktorer för blödning: ålder > 65 år, tidigare gastrointestinal blödning, tidigare stroke samt 1 av 4 specifika samtidiga sjukdomstillstånd (nyligen genomgången hjärtinfarkt, njurinsufficiens, svår anemi vid utskrivning eller diabetes mellitus) (14). Med 3 av dessa 4 riskfaktorer var den kumulativa incidensen av allvarlig blödning under 4 år 53%, vilket kan vara en rimlig anledning att förkorta behandlingstiden.

I Terapirekommendationerna, s 280, sammansättas rekommendationer med utgångspunkt från riskfaktorer för trombosrecidiv. När behandling ges ”tills vidare” är det viktigt att göra en förynyad bedömning varje år, där hänsyn tas till stabiliteten i behandling-

### Att tänka på vid AVK-behandling

- Informera patienten väl, inklusive med skriftlig information om handläggning av blödningar, sår, tandläkarbesök, interaktioner med smärtstillande medel m m.
- Väl synlig varningsbricka.
- Fråga alltid patienten om eventuell orsak vid oväntade avvikande INR-värden.
- Uppmärksamma interaktioner med andra läkemedel.
- Klargör vem (sjukhusläkare eller distriktsläkare) som har ansvar för omprövning/utsättning.
- Ompröva behandlingen vid svängande värden, tveksam patientmedverkan, fallrisk, missbruk, begynnande demens, vid behov av trombocythämmande behandling m m.
- Ompröva behandlingen varje år.

en, följsamhet, eventuella komplikationer, nya behandlingsalternativ och patientens krav. Denna bedömning bör göras av den läkare som träffar patienten. Det är viktigt att det finns rutiner som klargör vilken läkare som har ansvaret för att ompröva behandlingen. Utsättning av warfarin vid planerad avslutning av behandlingen kan göras tvärt.

I Faktaruta 8, redovisas en rad faktorer att tänka på vid AVK-behandling. Behovet av trombocythämmare ska noga övervägas se Faktaruta 7, s 278.

### Blödningskomplikationer under behandling med warfarin

Allvarliga blödningskomplikationer under behandling med vitamin K-antagonister rapporteras förekomma hos 1,2–7% av patienterna per år i olika patientmaterial och mindre blödningar ses hos upp till 24% av patienterna årligen. Blödningsrisken är direkt relaterad till INR-värdet.

Vid ett INR-värde > 4,5 hos patienter som inte blöder gör man uppehåll med warfarin i 1–2 dagar och tar därefter om INR.

Vid ett högt INR och samtidig blödning kan patienten behöva sjukhusvård och behandling med protrombinkomplexkoncentrat (Ocplex och Confidex), beroende på blödningens svårighetsgrad. Vid osäkerhet beträffande bedömningen tas kontakt med specialiserad mottagning eller med koagula-

### Tandextraktioner vid bibehållt terapeutiskt INR

- Munsköljning med tranexamsyra oral lösning (100 mg/ml) 5–10 ml eller brustablett 1 g upplöst i 5 ml vatten enligt följande:
- 2 minuter före extraktion
  - var 6:e timme efter extraktion i 1 vecka
  - ingen förtäring av mat eller dryck första timmen efter sköljning.

### Åtgärder vid för lågt INR

#### Patient med hög trombosrisk

(hjärtklaffprotes, tromboembolisk episod senaste månaden, förmaksflimmer med riskfaktorer m fl)

- Vid INR 1,8–2,0 dosjustering
- Vid INR 1,6–1,7 tillägg av LMH i halv dos
- Vid INR < 1,6 tillägg av LMH i fulldos

#### Patient med måttlig trombosrisk

- Dosjustering för terapeutiskt INR inom 3–5 dagar

tionsjour. Se även kapitlet Blödningstillstånd, avsnittet Blödning till följd av anti-koagulationsbehandling och trombolys, s 297, och Läkemedelsverkets Behandlingsrekommendation ”Profylax mot och reverseering av blödning orsakad av anti-vitamin K (AVK)-läkemedel” (15).

#### Ingrepp på antikoagulerad patient

Mindre hudkirurgi och mjukdelspunktioner kan utföras vid terapeutiskt INR, dock gärna med god kompression efteråt.

Vid ledpunktioner, biopsier av inre organ eller större kirurgi behöver INR-värdet sänkas till 1,5, vilket bör göras i samråd med specialiserad mottagning. Behandlingsråd för tandextraktioner ges i Faktaruta 9 och i kapitlet Munhålans sjukdomar, avsnittet Blödningsrisk, s 792.

### Åtgärder vid lågt INR

I Faktaruta 10 redovisas åtgärder vid för lågt INR dels hos patienter med hög trombosrisk, t ex hjärtklaffprotes, dels hos patienter med måttlig trombosrisk.

### Profylax med de nya antikoagulantia

Gemensamt för de nya antikoagulantia är att de ges peroralt, ger maximal effekt redan inom ett par timmar, har betydligt kortare halveringstid än warfarin, har ingen eller begränsad metabolisering i levern och har därmed mycket färre interaktioner med andra mediciner än warfarin. Dessa egenskaper leder till ökad förutsägbarhet av effekt och inget behov av rutinmässig laboratoriemonitorering eller upprepade justeringar av doseringen. Dabigatran hämmar specifikt trombin (faktor IIa) medan rivaroxaban och apixaban hämmar specifikt

koagulationsfaktor Xa. Alla tre medlen är godkända för primärprofylax. Hittills har endast rivaroxaban registrerats för behandling av venös tromboembolism.

Dabigatran har jämförts med warfarin som sekundärprofylax efter akut behandling med heparin under 7–10 dygn. Dabigatran (150 mg 2 gånger/dag) har under 6 månader efter insjuknande i venös tromboembolism likvärdigt skyddande effekt mot recidiv med en reducerad risk för blödning (16).

Rivaroxaban har studerats både som akutbehandling och som sekundärprofylax vid djup ventrombos (17) och lungemboli (18). Patienterna fick initialt en eller ett par doser av något parenteralt antikoagulantium. Under 3 veckor gavs rivaroxaban 15 mg 2 gånger/dag och därefter 20 mg 1 gång/dag i totalt 3, 6 eller 12 månader. Effekten var likvärdig med ovan beskriven standardbehandling (se Terapirekommendationerna – Behandling av venös tromboembolism, s 277) och i lungembolistudien gav rivaroxaban färre allvarliga blödningar. Apixaban, 10 mg 2 gånger/dag i 1 vecka följt av 5 mg 2 gånger/dag i 6 månader, har också studerats vid venös tromboembolism med liknande uppläggning som rivaroxaban-studierna. Effekten motsvarade standardbehandling men risken för allvarlig blödning var reducerad med apixaiban (19).

Dabigatran (150 mg 2 gånger/dag) (20), rivaroxaban (20 mg 1 gång/dag) (17) och apixaban (2,5 eller 5 mg 2 gånger/dag) (21) har också studerats som förlängd sekundärprofylax i jämförelse med placebo. Medlen gav 80–90% riskreduktion för recidiv utan signifikant ökad risk för allvarlig blödning. Rivaroxaban och dabigatran ökade risken

för kliniskt betydelsefull icke-allvarlig blödning medan så inte var fallet för apixaban i den lägre dosen. Dabigatran jämfördes i ytterligare en studie med warfarin i förlängd behandling under ett par år (20). Effekten var jämförbar och dabigatran halverade risken för blödning.

De nya medlen har varierande grad av beroende av njurfunktionen för elimination och vid svår njurinsufficiens kan ackumuleringsrisk för läkemedlen uppstå. För rivaroxaban gäller att underhållsdosen ska sänkas från 20 till 15 mg/dag vid kreatininclearance 15–29 mL/minut, baserat på farmakokinetisk modellering, men kliniska data saknas. Dabigatran ska inte användas vid kreatininclearance under 30 mL/minut.

Vid blödning i samband med behandling med dessa nya medel ska i första hand understödjande behandling ges, dvs efter behov volymersättning, blodtransfusion och lokal blodstillning. Därtill görs uppehåll med alla antitrombotiska medel inklusive eventuell trombocythämmare. Det saknas kliniska data för reverserande effekt av olika koagulationsfaktorkoncentrat. Specifica antidoter är under utveckling.

### Östrogener och trombos

Östrogenkomponenten i p-piller ökar risken för trombos 3-faldigt. Gestagenkomponenten i 3:e generationens p-piller (desogestrel, gestoden) ökar risken uppskattningsvis 1,7 gånger jämfört med 2:a generationens p-piller, sannolikt pga en mer uttalad antiandrogener effekt. Kvinnor med venös insufficiens och kraftig övervikt bör ordinaras antikonceptionsmedel utan östrogen. Se även kapitlet Antikonception och aborter, avsnittet Djup ventrombos, s 530.

Risken för venös tromboembolism ökar 2–3 gånger av östrogenerätning mot klimakteriella besvär och det har i senare studier visats att även risken för hjärtinfarkt ökar (22). Vid elektiv kirurgi är det önskvärt att all behandling som innehåller östrogen sätts ut 1 månad i förväg för att minska trombosrisken. Återinsättning kan ske 1 månad efter operation. Hos patienter med konstaterad tromboembolism kan östrogenbehandling behållas så länge patienten är skyddad med antikoagulantia.

### Riskfaktorer för tromboembolism under graviditet och puerperium

- BMI > 28 kg/m<sup>2</sup>
- Rökning
- Tidigare venös tromboembolism
- Varicer
- Trombofili (speciellt antitrombinbrist)
- Akut kejsarsnitt
- Preeekklampsi

Kombinationen rökning och p-piller ger synergistisk riskökning för trombos.

Kvinnor som önskar p-piller men har en nära släkting med venös tromboembolism bör också erhålla antikonceptionsmedel utan östrogen. Det finns inte indikation för trombofiliutredning hos dessa, då ett negativt resultat inte utesluter trombofili och därmed inte ändrar ställningstagandet.

### Graviditet och tromboembolism

Incidensen av tromboembolism är ungefär 1 på 1 000 graviditer. Riskfaktorer anges i Faktaruta 11.

Kompressionsstrumpor ska användas profylaktiskt vid ökad risk. Medikamentell profylax ges med LMH, men dosen beror på graden av trombosrisk och behöver dessutom höjas under en graviditet. Denna behandling bör skötas via specialistmödravården. Vid misstänkt djup ventrombos drivs diagnostiken i första hand med ultraljud – för bäckentrombos helst med magnetkameror. Lungemboli diagnostiseras med lungskintografi, datortomografi eller bilateralt ultraljud av benens veneer. D-dimertest är inte användbart på gravida. Se vidare avsnittet Bilddiagnostik, s 273, och avsnittet Diagnostiska strategier, s 274.

Behandling av tromboembolism bör initialt ges på sjukhus. I akutskedet används ofraktionerat heparin eller eventuellt LMH. För sekundärprofylax är LMH att föredra, pga mindre påverkan på akutfasproteiner och signifikant lägre risk för osteoporos. Efter förlossningen är warfarin ett alternativ till LMH, då passagen till modersmjölken är försumbar (se även kapitlet Sjukdomar och läkemedel under graviditet och amning, avsnittet Graviditet och läkemedel, s 495) (23).

**Terapirekommendationer – Dosering av hepariner vid venös tromboembolism hos barn**

Lågmolekylära hepariner	Dosering <sup>a</sup>	Önskvärda plasmanivåer
Enoxaparin	1,0–1,5 mg/kg kroppsvikt 2 gånger/dag	0,5–1,0 anti-Xa-enheter i prov taget 4–6 timmar efter subkutan injektion
Dalteparin	100–150 IE/kg kroppsvikt 1 gång/dag	
Tinzaparin	175–275 IE/kg kroppsvikt 1 gång/dag	
<b>Ofraktionerat heparin</b>		
Bolusdos	Högst 75–100 IE/kg kroppsvikt	0,35–0,70 anti-Xa-enheter/ml (eller APTT motsvarande detta)
Infusion	20–28 IE/kg kroppsvikt/timme	

a. Doserna för alla hepariner är högst neonatalt och reduceras successivt från 2 månaders ålder.

**Venös tromboembolism hos barn**

Incidensen av venös tromboembolism är ca 0,7 per 100 000 barn och år, med en topp hos barn < 1 års ålder, för att sedan åter öka i tonåren. Till skillnad från vuxna påvisas hos barn nästan alltid en utlösande orsak. Hos en tredjedel av fallen är trombosen associerad till en central venkateter (CVK) eller liknande och lokaliseringen är nästan lika ofta i övre som i nedre extremiteten. För diagnostik av venös tromboembolism är den huvudsakliga erfarenheten baserad på flebografi och lungskintigrafi.

Trombolytisk terapi kan ges vid lungembolism som är massiv eller inte svarar på heparin samt vid utbredd djup ventrombos. Förstahandsvalet är alteplas 0,5 mg/kg kroppsvikt/timme i 6 timmar. Vanligen ges heparin i samtidig infusion (20 IE/kg kroppsvikt/timme). I övriga fall ges enligt svensk terapitradition i första hand LMH, alternativt ges ofraktionerat heparin, se Terapirekommendationerna ovan.

Sekundärprofylax kan ges med fortsatt heparin eller övergång till warfarin som hos vuxna. Vid tillfälligt utlösande trombosorsak, som elimineras och med normalisering av status, ges sekundärprofylax i 3 månader. Efter oprovokerad tromboembolism förlängs behandlingen till 6–12 månader och om denna recidiverar ges behandling tills vidare (24).

Bland lågmolekylära hepariner som är registrerade i Sverige finns nämnvärd pediatrisk dokumentation endast för enoxaparin. Se vidare Terapirekommendationerna ovan.

**Tromboflebit**

Ytlig trombos eller tromboflebit är framför allt av inflammatorisk natur, med sekundär trombosbildning. Tromboflebit kan uppstå i ett kärl, vars endotel retats av läkemedel eller bakterier, vid kirurgi (av varicer), spontant (i varicer) eller sekundärt till vissa sjukdomar (malignitet, Behçets syndrom eller morbus Bürger) samt i ökad frekvens vid vissa trombofiliar (brist på protein C eller protein S). Eftersom djup ventrombos i samma eller kontralaterala benet förekommer samtidigt hos 10–50% i olika patientmaterial där screeningundersökning gjorts, bör noggrant status utföras.

Korta isolerade tromboflebiter behandlas med antiinflammatoriska medel, t ex ibuprofen, 400 mg 3 gånger/dag. Mer utbredda eller progredierande tromboflebiter behandlas lämpligen med LMH i fulldos subkutan 1 gång/dag i 5 dagar, följt av ½ dos i ytterligare 3 veckor eller med fondaparinux 2,5 mg 1 gång/dag i 4–6 veckor. Trombofiliutredning är som regel inte indicerad. Vid samtidig djup ventrombos ges behandling för denna. Vid progredierande vena saphena magna-tromboflebit, som närmars sig ljumsken, bör ställning tas till ligatur av venen.

## Referenser

1. Bergqvist D, Eriksson B, Eriksson H, Nyman U, Ljungström K-G, Schulman S, et al. Socialstyrelsens riktlinjer för vård av blodpropp/venös tromboembolism 2004. Elanders Gotab, Stockholm, juli 2004, s 1–147. ISBN 9172018801.
2. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost.* 2010;8:2450–7.
3. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 2003;349:1227–35.
4. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000;83:416–20.
5. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation.* 2004;110:744–9.
6. Enden T, Haig Y, Klow NE, Slagsvold CE, Sandvik L, Ghanima W, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379:31–8.
7. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:e419S–94S.
8. Aujesky D, Perrier A, Roy PM, Stone RA, Cornuz J, Meyer G, et al. Validation of a clinical prognostic model to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *J Intern Med.* 2007;261:597–604.
9. van Dongen CJJ, van der Belt AGM, Prins MH, Lensing AWA. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; CD001100.
10. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2004;140:867–73.
11. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2003;349:1695–702.
12. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:146–53.
13. Schulman S, Parpia S, Stewart C, Rudd-Scott L, Julian J, Levine M. Warfarin dose assessment every 4 weeks versus every 12 weeks in patients with stable international normalized ratios: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2011;155:653–9.
14. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med.* 1998;105:91–9.
15. Profylax mot och reversering av blödning orsakad av anti-vitamin K (AVK)-läkemedel – Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2006(17)1. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
16. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361:2342–52.
17. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363:2499–510.
18. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366:1287–97.
19. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:799–808.
20. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368:709–18.

- 21.Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368:699–708.
- 22.Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;7:CD004143.
- 23.Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:e691S–736S.
- 24.Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, Vesely SK. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:e737S–801S.

#### För vidare läsning

- 25.Gottläger A, Svensson PJ, red. Klinisk handläggning av venös tromboembolism. Lund: Studentlitteratur AB. 2010. ISBN 9144053196.
  - 26.Schulman S. Trombos och emboli. I: Gahrton G, Juliusson G. Blodets sjukdomar. Lund: Studentlitteratur AB; 2012. s 299–308. ISBN 9789144069241.
-

# Blödningstillstånd

Jan Astermark och Erik Berntorp,  
Hematologi- och koagulationskliniken,  
Skånes universitetssjukhus, Malmö

## Inledning

**Blödningssymtom uppträder vid störningar i hemostasprocessens olika delmoment (primär hemostas, plasmakoagulation och fibrinolys) och kan orsakas av medfödda och/eller förvärvade defekter.** Eftersom blödningssymtom är vanligt förekommande i normalbefolkningen och i många fall inte bör utredas vidare är anamnesen betydelsefull. Tillgängliga laboratorieundersökningar ska ses som ett komplement.

**Störningar i trombocytfunktionen är sannolikt den vanligaste orsaken till ökad blödningsbenägenhet och många av dessa fall är av förvärvad natur. Defekter i plasmakoagulationen är ofta medfödda och ärftliga, men kan också vara förvärvade i samband med i första hand leversjukdom och behandling med antikoagulantia. Disseminerad intravasal koagulation (DIC) utgör en komplex störning i hemostasen med konsumtion av olika koagulationsfaktorer och successivt tilltagande blödningstendens.**

## Utredning

### Anamnes

Eftersom blödningssymtom är vanligt förekommande i befolkningen är en noggrann blödningssanamnes väsentlig för den vidare handläggningen. För ändamålet har olika scoresystem föreslagits där blödningstyp och svårighetsgrad värderas (1). Eventuella blödningar från slemhinnor, muskler och ledar liksom blödningar som uppstått vid ope-

rationer, förlossningar och/eller tandextraktioner ges poäng enligt en särskild mall. Individer med blödningsrubbningar har oftast flera symtom och vid endast en blödningslokalisering ska i första hand lokala orsaker misstänkas. Vid klassisk blödarsjuka ses ofta spontana ledblödningar. Ärftlighet är en viktig faktor att utvärdera och i förekommande fall ska släktutredning övervägas. Läkemedel med påverkan på trombocytfunktionen (t ex acetylsalicylsyra, NSAID och klopidogrel) eller plasmakoagulationen (t ex warfarin, trombin eller faktor X-hämmare och hepariner) kan orsaka blödningssymtom och ska uteslutas som möjlig orsak. Detta gäller även användandet av naturmedel, som i vissa fall sammankopplats med ökad blödningstendens (t ex ginkgo).

### Fysikalisk undersökning

Vid rubbningsar i den primära hemostasen är petekier och slemhinneblödningar vanligast, men vid svårare störningar kan även andra typer av blödningar ses. Större och frekventa blåmärken bör i första hand inge misstanke om en störning i plasmakoagulationen. Andra förklaringar såsom misshandling bör också övervägas. Lever, mjälte och lymfkörtlar bör palperas.

### Laboratorieutredning

Blodstatus med Hb, LPK, differentialräkning och trombocyter ska primärt analyseras för att utesluta anemi, trombocytopeni samt malign blodsjukdom.

## Sökord

## Innehåll

APTT (aktiverad partiell tromboplastintid) mäts i sekunder och avslöjar eventuella brister i koagulationsproteinernas aktivitet förutom för faktor VII och faktor XIII. Tider > 150 sekunder orsakas i princip alltid av heparinkontamination, faktor XII- eller fibrinogenbrist. De lågmolekylära heparinerna påverkar i terapeutiska doser APT-tiden endast i mindre omfattning. Vid klassisk blödarsjuka med brist på faktor VIII (FVIII) eller IX (FIX) och andra medfödda koagulationsdefekter erhålls vanligen tider mellan 45 och 100 sekunder. Det finns en rad olika APTT-reagens vilket gör att resultaten mellan olika laboratorier är svåra att jämföra. Lupus antikoagulans ger ofta en förlängning av APT-tiden men orsakar normalt sett inte blödningar utan ökar i stället trombosrisken.

PK(INR) mäter totalaktiviteten av de K-vitaminberoende faktorerna II, VII och X. Vid brist på en eller flera av dessa ökar INR-värde. Om isolerad brist misstänks kan de specifika faktoraktiviteterna mätas vid ett speciallaboratorium. Isolerad brist tyder på medfödd rubbning medan en sänkt aktivitet av flera faktorer tyder på antivitamin K (AVK)-behandling, K-vitaminbrist eller leversjukdom.

Blödningstiden har låg sensitivitet och specificitet och rekommenderas inte för utvärdering av den primära hemostasen. Mer specifika tester av trombocyternas förmåga till adhesion och aggregation krävs och dessa finns tillgängliga på speciallaboratorier.

## Primär hemostasrubbning

### Trombocytopeni

Trombocyter bildas i benmärgen av megakarycyter och lever normalt sett i ca en vecka. Brist på trombocyter kan uppstå vid en rad olika tillstånd och beror på minskad produktion och/eller ökad konsumtion (Faktaruta 1).

### Minskad produktion

Trombocytopeni ses ofta vid olika typer av benmärgssjukdomar såsom akut leukemi, lymfoproliferativa sjukdomar, myelodysplastiska syndrom, aplastisk anemi samt vid infiltration i benmärgen av benmärgsförämmande celler. Antalet megakarycyter

## Differentialdiagnos vid trombocytopeni

### Minskad produktion

- Primär benmärgssjukdom (akut leukemi, myelodysplastiskt syndrom (MDS), myelom, lymfoproliferativ sjukdom, aplastisk anemi)
- Benmärgsförämmande celler
- Läkemedel
- Alkohol
- Hereditära trombocytopenier

### Ökad destruktions

- Immunologisk trombocytopeni (ITP) samt annan antikroppsmedierad destruktions
- Heparininducerad trombocytopeni (HIT)
- Hypersplenism
- Trombotisk trombocytopen purpura (TTP/TMA)
- Disseminerad intravasal koagulation (DIC)
- Nephropathia epidemica

är mindre än normalt och vanligtvis är trombocytopenin inte isolerad utan kombinerad med förändringar i den röda och vita blodkroppsbylden.

Flera olika läkemedel vid sidan av cytostatika kan påverka megakaryocyterna negativt och ge upphov till trombocytopeni, i vissa fall i kombination med andra blodbildsförändringar. Alkohol har en toxisk effekt på benmärgen. Vanligtvis är dessa benmärgseffekter reversibla då exponeringen upphör.

Sällsynta former av hereditära trombocytopenier med varierande patogenes finns beskrivna och ska i brist på andra förklaringar uteslutas. Vid vissa av dessa tillstånd ses en avvikande trombocytmorphologi.

### Ökad destruktions

Trombocytopeni orsakad av ökad destruktions är oftast isolerad, immunologiskt utlöst och orsakad av antikroppar. Dessa autoantikroppar binder till trombocyttan och stimulerar makrofagernas fagocytos i framför allt mjälte men till viss del även i benmärg och lever. Benmärgens normala svar på denna destruktions är ökad produktion av trombocyter och vid benmärgsundersökning ses en normal eller ökad mängd megakarycyter.

Den vanligaste formen av immunologiskt orsakad trombocytopeni är immunologisk trombocytopeni (ITP) (2). Detta är en auto-

## Sökord

## Innehåll

**Tabell 1.** Diagnostik av och sannolikhet för heparininducerad trombocytopeni (HIT) enligt "Fyra T"

	<b>2 poäng</b>	<b>1 poäng</b>	<b>0 poäng</b>
<b>Trombocytopeni</b>	> 50% trombocytfall till $\geq 20 \times 10^9/L$	30–50% trombocytfall eller en nivå mellan 10 och $19 \times 10^9/L$	< 30% trombocytfall eller en nivå < $10 \times 10^9/L$
<b>Tidsintervall (dag 0 motsvarar första heparindosen)</b>	5–10 dagar eller 1 dag vid tidigare exponering för heparin inom 30 dagar	> 10 dagar eller oklart tidsintervall eller < 1 dag vid tidigare exponering för heparin för 31–100 dagar sedan	< 5 dagar utan tidigare exponering för heparin
<b>Trombos eller annan förändring</b>	Verifierad ny trombos eller hudnekros eller akut systemreaktion efter ofraktionerat heparin intravenöst	Progressiv eller återkommande trombos eller misstänkt men ej verifierad trombos eller rodnad hudförändring	Ingen
<b>Trombocytopeni av annan orsak</b>	Ingen annan uppenbar orsak	Möjlig annan orsak	Klarlagd annan orsak

Sannolikhet för HIT:  
 Hög = 6–8 poäng  
 Intermediär = 4–5 poäng  
 Låg = 0–3 poäng

immun sjukdom med en incidens hos vuxna på 1,6–3,9 fall/100 000 invånare och år. Både trombocyterna och megakaryocyterna är engagerade med ökad perifer destruktion samt minskad produktion i benmärgen.

Sjukdomen benämndes tidigare idiopatisk trombocytopen purpura, men eftersom det nu är klarlagt att det är en autoimmun gen och att blödningssymtom inte alltid uppträder har benämningen ändrats till immunologisk trombocytopeni och gränsen för trombocytopeni har satts vid  $< 100 \times 10^9/L$ .

Benämningarna akut och kronisk ITP har ersatts av nydiagnostiserad ITP under de första 3 månaderna, persistenterande ITP mellan 3 och 12 månader samt kronisk ITP om trombocytopenin varar > 12 månader. Refraktär ITP karakteriseras av en primär ITP-sjukdom som är behandlingskrävande trots genomförd splenektomi. Hos barn ses ofta en snabbt övergående ITP som debuterar i anslutning till en virusinfektion och normaliseras hos 90% inom 6 månader. ITP hos vuxna blir dock ofta kronisk.

ITP-sjukdomen kan vara primär alternativt sekundär till ett annat bakomliggande tillstånd, såsom systemisk lupus erythematosus (SLE), hepatit C, hiv, Helicobacter pylori-infektion, samt lymfoproliferativ sjukdom eller orsakad av läkemedel.

Posttransfusionspurpura ses framför allt hos kvinnor som genomgått flera graviditer, men även hos män och orsakas av en immunisering mot vanligtvis trombocytalloan-

tigenet HPA-1 (human platelet antigen 1). Trombocytfallet, som kan utvecklas snabbt till låga nivåer, ses vanligtvis drygt 1 vecka efter transfusionen, men kan även uppträda tidigare eller senare, upp till några veckor. Trombocytinvåerna återhämtar sig vanligen spontant och behöver sällan behandlas, men skulle så vara fallet är intravenös behandling med gammaglobuliner förstahandsalternativet.

Immunisering av modern med trombocytantigener från fostret kan orsaka fetal neonatal alloimmun trombocytopeni (FNAIT). IgG-antikroppar från modern inducerar då en destruktion av fostrets trombocyter och symtomen kan vara alltför från sytomfrihet till smärre blödningar vid födseln och intrakraniella eller andra livshotande blödningar. Vid klinisk misstanke ska neonatal expertis kontaktas. Behandlingen utgörs av immunglobuliner till modern, eventuellt trombocyttransfusioner och kejsarschnitt vid mycket låga trombocytal (3). Trombocytinvåerna hos barnet återgår till det normala inom några veckor i takt med att antikropparna försvinner.

Refraktaritet mot trombocyttransfusioner kan vanligen undvikas genom att använda filtrerade blodprodukter.

Vid sidan av den toxiska effekten som vissa läkemedel kan utöva på benmärgen, finns även läkemedel som på immunologisk väg kan öka destruktionen. I första hand gäller detta kinin, kinidin, sulfonamider och hepa-

### Diagnostik vid isolerad trombocytopeni

- Konfirmera trombocytopenin med manuell granskning och uteslut pseudotrombocytopeni
- Vitamin B<sub>12</sub> och folsyra
- Elektrolyter, S-kreatinin
- Leverprover, S-elfores
- Tyreoidaprover
- Hepatitis A, B och C samt hiv
- Autoimmun screening inklusive ANA
- Graviditetstest
- Överväg H. pylori-diagnostik
- Överväg benmärgsaspiration och biopsi
- Överväg antifosfolipidantikroppar
- Överväg von Willebrandss sjukdom typ 2B

### Rekommenderade trombocytnivåer vid olika typer av ingrepp enligt BCSH Guidelines (5)

- Tandvård  $\geq 10 \times 10^9/L$
- Tandextraktioner  $\geq 30 \times 10^9/L$
- Ledningsanestesi  $\geq 30 \times 10^9/L$
- Mindre kirurgi  $\geq 50 \times 10^9/L$
- Avancerad kirurgi  $\geq 80 \times 10^9/L$
- Obstetrik
  - Under graviditet  $\geq 20-30 \times 10^9/L$
  - Vaginal förlossning/kejsarsnitt  $\geq 50 \times 10^9/L$
  - Vaginal förlossning/kejsarsnitt med epidural anestesi  $\geq 80 \times 10^9/L$

riner (heparininducerad trombocytopeni, HIT). Dessa fall är ofta övergående och trombocytantalet normaliseras då exponeringen upphör. Däremot återkommer den eventuellt vid förnyad exponering. Se även kapitlet Läkemedelsbiverkningar, avsnittet Blodsänder, s 1243.

HIT förekommer i 2 former, typ I och II (4). Orsaken till typ I är oklar, men vanligen ses en lindrig trombocytopeni utan att detta skapar kliniska problem. Typ II orsakas av IgG-antikroppar mot trombocytfaktor 4 (TF4). Dessa antikroppar binder TF4 i närvaro av hepariner och aktiverar trombocytarna. Trombocytantalet sjunker vanligen till  $< 50 \times 10^9/L$  5–10 dagar efter insatt behandling och risken för venös trombos är stor. Även arteriella tromboser kan förekomma. Om patienten tidigare exponerats för hepariner kan reaktionen ses redan inom något dygn. Risken är betydligt högre med ofraktionerat heparin än med lågmolekylära former. Sannolikheten för HIT kan uppskattas med hjälp av ett score-system, "fyra T" (Tabell 1, s 289), och kompletteras med antikroppsdiagnostik. Vid HIT ska heparinbehandlingen sättas ut och alternativt antikoagulantium ges i första hand i form av trombinhämmare och/eller hämmare av faktor Xa.

Poolen av trombocyter lokaliseras till mjälten ökar med ökad mjältvolym (splenomegalii) och vid oklar trombocytopeni med eller utan annan förändring av blodbilden ska mjältförstoring uteslutas (hypersple-

nism) samt i förekommande fall en förklaring till denna förstöring såsom portal hypertension, lymfo- och myeloproliferativa sjukdomar utvärderas.

Trombotisk trombocytopen purpura (TTP) orsakas av brist på enzymet ADAMTS 13 (6). Detta enzym bryter ned von Willebrandfaktorns högmolekylära subenheter och brist på detta enzym leder till trombbildning i de små kärlen till följd av trombocyt-aggregation. Dessutom ses trombocytopeni samt i typfallet hemolytisk anemi, neurologiska symptom, njurpåverkan och feber. I flertalet fall orsakas enzymbristen av autoantikroppar mot enzymet, men en ärlig form med genetisk bakgrund förekommer också (Upshaw-Schulman-syndrom). Behandlingen utgörs av plasmaferes och plasmatransfusioner. Trombocytttransfusioner ska dock inte ges då dessa kan aggraverat kliniska bilden.

Trombocytopeni uppstår även i samband med generella störningar i hemostasen av typ disseminerad intravasal koagulation (DIC), där vid sidan av trombocytkonsumtionen även koagulationsfaktorer och deras hämmare förbrukas.

### Utredning

Vid isolerad trombocytopeni utan påverkan på de övriga hemostasproverna ska utredningen kompletteras enligt Faktaruta 2.

Pseudotrombocytopeni kan ses när trombocytantalet bestämts i ett EDTA-innehållande provrör. EDTA har nämligen en förmåga att aggregera trombocyterna och därigenom i analysapparaten generera falskt

### Sökord

### Innehåll

**Desmopressin**

Desmopressin (DDAVP, [1-Desamino-cystein, 8-D-arginin]vasopressin) stimulerar frisättningen av bl a FVIII och vWF (von Willebrandfaktorn) från kroppens egna depåer, samt ökar trombocyternas adhesivitet utan att inducera aggregation och har därför ett brett användningsområde för patienter med olika typer av blödningstendens.

Vid hemofili är desmopressin ur ekonomisk synvinkel att föredra framför FVIII-koncentrat till desmopressin responders. FVIII-koncentrat kan vara ca 3 till mer än 5 gånger dyrare än desmopressin, beroende på dosering.

Desmopressin är en syntetisk analog av hormonet vasopressin (7,8). Hormonets pressoreffekt har minskats och den antidiuretiska effekten har förstärkts genom modifiering av den kemiska strukturen. Desmopressin har därför en kraftig antidiuretisk effekt, som varar 24 timmar efter enstaka doser. Det finns risk för hyponatremi vid upprepade doseringar, om inte vätskeintaget begränsas. Barn löper störst risk för övervätskning. Man bör därför, om möjligt, undvika att ge desmopressin i hemostatisk dosering till små barn. Om barn < 2 år ska behandlas med desmopressin rekommenderas att man monitorerar elektrolytbalanzen, att vätsketillförselen reduceras till högst  $\frac{3}{4}$  av den normala och att man undviker upprepade desmopressindoser.

Desmopressin orsakar en viss blodtryckssänkning (10–20 mm Hg) till följd av övergående vasodilatation. Desmopressin ska därför ges långsamt vid intravenös administration, och bör inte ges till personer med grav arterioskleros eller svår kärlkramp eftersom en blodtryckssänkning kan vara kritisk vid dessa tillstånd.

Desmopressin har använts utan större problem till gravida kvinnor i samband med fostervattensprov, moderkaksbiopsi och förlossning utan några negativa effekter på graviditet eller foster.

läga värden. Detta uppstår exempelvis inte i citratrör. En pseudotrombocytopeni kan också avslöjas genom manuell granskning av ett kapillärt blodutstryk. Huvudsyftet med övrig provtagning är att utesluta andra orsaker till trombocytopenin.

**Behandling**

Huvudprincipen vid trombocytopeni är att behandla blödningar samt att rikta behandlingen mot den bakomliggande grundåkom-

**Akut ITP-behandling vid livshotande blödning (9)**

- IVIG 1 g/kg kroppsvikt intravenöst dag 1 och 2
- Metylprednisolon 1 g intravenöst dag 1 till 3
- Trombocyttransfusion – 2 enheter (4 givare/enhet) eller 1 enhet erhållens genom aferes var 4–6 timme
- Tranexamsyra (Cyklokapron) 10 mg/kg kroppsvikt intravenöst var 8 timme (alternativt peroralt 25 mg/kg kroppsvikt)

man. Specifik behandling kan ges i syfte att minska destruktionen och/eller öka produktionen av trombocyter.

*Behandling i syfte att minska blödningssymtom*

Blödningssymtom är sällsynta vid trombocytinvåer  $> 50 \times 10^9/L$  och svårare blödningar uppkommer vanligen först vid värden  $< 10–20 \times 10^9/L$ . Risken för blödning är generellt sett större vid hög ålder. I Faktaruta 3, s 290, anges riktnivåer för olika ingrepp.

Tranexamsyra hämmar fibrinolysen och kan oavsett orsak till trombocytopenin minska blödningsbenägenheten från framför allt slemhinnor. Se också Terapirekommandationerna, s 298.

Desmopressin (DDAVP) (se Faktaruta 4) förbättrar trombocytfunktionen genom att frisätta von Willebrandfaktorn. Effekten avtar dock med sjunkande antal trombocyter och trombocytinvåer  $> 50 \times 10^9/L$  ska eftersträvas.

Trombocyttransfusioner ges vid primär ITP endast vid mycket allvarliga och livshotande blödningar. Vid övriga tillstånd är trombocyttransfusioner indicerade vid blödning samt inför ingrepp och punktioner av olika natur där riktmärket bör vara en trombocytinvå  $> 50 \times 10^9/L$ . Därtill bör man överväga förebyggande transfusioner hos patienter med en förväntad övergående icke-immunologiskt utlösad trombocytopeni i syfte att hålla trombocytinvå  $> 10 \times 10^9/L$ .

*Behandling av ITP i syfte att minska destruktionen av trombocyter*

Det vetenskapliga underlaget för behandling av patienter med ITP är bristfälligt men en allmän konsensus råder om att pa-

Tabell 2. Tillgänglig läkemedelsbehandling vid ITP<sup>a</sup>

Läkemedel	Dos	Tid (dagar) till initialt terapisvar	Tid (dagar) till max terapisvar
Prednisolon	1–2 mg/kg kroppsvikt/dag peroralt i 1–4 veckor	4–14	7–28
Dexametason	40 mg peroralt/dag i 4 dagar under 4–6 månadsvisa cykler	2–14	4–28
Gammaglobulin (IVIG)	0,4–1 g/kg kroppsvikt intravenöst (1–5 doser)	1–3	2–7
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> intravenöst (4 veckovisa doser)	7–56	14–180
Vinkristin	2 mg intravenöst (4–6 veckovisa doser)	7–14	7–42
Vinblastin	0,1 mg/kg kroppsvikt intravenöst (6 veckovisa doser)	7–14	7–42
Danazol (licenspreparat, t ex Danol kapslar 100 mg, 200 mg)	400–800 mg/dag peroralt	14–90	28–180
Azatioprin	2 mg/kg kroppsvikt/dag peroralt	30–90	30–180
Romiplostim	1–10 mikrog/kg kroppsvikt/vecka subkutant	5–14	14–60
Eltrombopag	25–75 mg/dag peroralt	7–28	14–90

a. Modifierad efter (9)

tinter med värden > 30 x 10<sup>9</sup>/L i frånvaro av blödningssymtom i princip kan lämnas utan behandling (10,11). Vid nivåer < 10–20 x 10<sup>9</sup>/L bör dock alltid behandling övervägas, men det är blödningsbenägenheten och inte trombocytvärdet som ska styra. Tillgängliga behandlingsalternativ sammanfattas i Tabell 2.

Vid allvarliga och livshotande blödningar och uttalad trombocytopeni ska akutbehandling ges enligt Faktaruta 5, s 291. I dessa fall ges intravenöst gammaglobulin under 2 dagar i kombination med högdos methylprednisolon samt trombocyttransfusioner och cyklokapsor. Effekten av gammaglobulin är vanligen övergående men kan via anti-idiotypiska antikroppar och blockering av Fc-receptorer minska makrofagernas fagocytos. Gammaglobulin är även ett betydelsefullt förstahandsalternativ innan operation, till gravida kvinnor samt till barn.

Kortikosteroider har framgångsrikt getts till patienter med ITP sedan 1950-talet och utgör fortfarande förstahandsbehandling i form av prednisolon 1–2 mg/kg kroppsvikt/dag. När trombocyterna stigit kan dosen successivt minskas under kommande veckor med målet att avsluta behandlingen efter

2–3 månader. I vissa fall krävs en mindre underhållsdos för att hålla trombocyterna > 30 x 10<sup>9</sup>/L. Prednisoloneffekten kommer vanligen inom 7–10 dagar men kan i vissa fall dröja något längre. Även höga doser dexametason, licenspreparat t ex Dexamethason Galenpharma GmbH 8 mg tabletter (40 mg/dag i cykler om 4 dagar/månad), har visat god effekt, men frekvensen biverkningar är högre.

Merparten av makrofagernas fagocytos sker i mjälten och splenektomi intar därför fortsatt en central roll i behandlingen av ITP hos vuxna. Däremot genomförs splenektomi mycket sällan hos barn. Indikationen hos vuxna utgörs av behandlingskrävande ITP där den primära behandlingen med kortikosteroider och intravenöst gammaglobulin inte gett tillfredsställande resultat. Cirka 70% av patienterna normaliseras sitt trombocytal efter splenektomi. Huruvida behandlingssvaret på intravenöst gammaglobulin kan prediktera resultatet av splenektomi är oklart.

En komplikationsfrekvens på ca 10% har beskrivits efter splenektomi men med optimala förutsättningar är denna siffra sannolikt lägre. Till följd av ökad risk för allvarliga infektioner med kapselförsedda bakte-

## Sökord

## Innehåll

rier, framför allt pneumokocker, meningo-kocker och Haemophilus influenzae, ska vaccinationer ges preoperativt och upp- repas i fallet meningokocker efter 3 år och pneumokocker efter 5 år. Vaccinationerna ger dock inte ett absolut skydd och patienterna ska informeras om att kontakta sjuk-vården vid stigande feber  $> 38^{\circ}\text{C}$ . En bimjälte har beskrivits hos 10% av patienterna och vid fall av kvarstående trombocyto-peni ska förekomsten av detta uteslutas.

Rituximab utgör ett andrahandsalternati-v vid ITP, men exakt hur detta preparat ska hanteras är fortfarande oklart. Med den dos som framgångsrikt använts vid lym-fomsjukdom (375 mg/m<sup>2</sup> per vecka i 4 veckor) har hälften av patienterna med kronisk refraktär ITP erhållit god behandlingsef-fekt och 15–20% långvarig remission. Effekten förefaller vara oberoende av om mjälten finns kvar eller ej.

Patienter som är refraktära trots korti-kosteroider och splenektomi kan i syfte att minska nedbrytningen av trombocyterna behandlas med danazol, immunsuppression och/eller cytostatika (se Tabell 2, s 292).

#### *Behandling i syfte att öka trombocytproduktionen*

Suboptimala nivåer av trombopoietin samt minskad produktion av trombocyter utgör en viktig del i patofysiologin vid ITP. Läke-medel som binder till och aktiverar trombo-poietinreceptorn har utvecklats och utgör ett av andrahandsalternativen till patienter med kronisk och refraktär ITP. I vissa fall kan dessa läkemedel även övervägas in-för operation om kortikosteroider och gammaglobulin inte givit önskad effekt.

Romiplostim ges subkutant 1 gång/vecka med dosen 1–10 mikrog/kg kroppsvikt. Do-sen ökas tills man erhåller ett adekvat svar med trombocyter mellan 50 och 200 x 10<sup>9</sup>/L. Läkemedlet liknar inte sekvensmässigt endogent trombopoietin och risken för anti-kroppsutveckling förefaller vara låg. Effekt ses hos drygt 50% av patienterna och en fö-regående splenektomi förefaller inte påverka behandlingssvaret. Dock är effekten övergående och trombocytopeni utvecklas ånyo då behandlingen avslutas.

Eltrombopag ges peroralt 1 gång/dag med dosen 25–75 mg. Effekten liknar den vid be-

handling med romiplostim. För båda läke-medlen finns en ökad risk för retikulinbild-ing i benmärgen och tromboemboliska kom-plikationer kan förekomma.

#### **Trombocytfunktionsrubbningar**

Nedsatt trombocytfunktion vid normala trombocytantalet är ofta en förvärvad åkomma, men förekommer även i ärfliga former. Utredningen går i första hand ut på att ute-sluta förvärvade orsaker. Vid påtagliga blödningssymtom ska von Willebrands sjukdom uteslutas. Vid negativt utfall kan sedan trombocytfunktionen utvärderas med olika specialtester.

**Förvärvade trombocytfunktionsrubbningar**  
En försämrad trombocytfunktion kan ses vid olika former av benmärgssjukdomar. Trombocytantalet kan variera och kan vid myeloproliferativa sjukdomar även vara förhöjda. Genesen till trombocytdifekten kan variera men förbättras vanligen genom att grundsjukdomen behandlas.

Vid leversjukdom kan både trombocyto-peni och trombocytfunktionsrubbning upp-komma. Det är emellertid i dessa fall även viktigt att utvärdera den övriga koagulatio-nen samt fibrinolysen då dessa ofta samtidigt är påverkade och därigenom bidrar till eventuella blödningssymtom.

Vid uremi ses försämrad trombocytfunk-tion och genesen till detta är sannolikt tox-iska metaboliter.

En rad olika läkemedel påverkar trombo-cyternas funktion och dessa utgör i själva verket den vanligaste orsaken till trombocytfunktionsstörningar. Acetylsalicylsyra hämmar trombocyternas aggregationsförmåga genom att irreversibelt inaktivera enzymet cyklooxygenas (COX-1) och därigenom bild-ningen av tromboxan A<sub>2</sub>. Eftersom effekten sitter i hela trombocytens livstid bör ASA-innehållande läkemedel utsättas ca 7 dagar före operativa åtgärder där man säkert vill undvika ökad blödningsbenägenhet. Om man vid akut operation behöver motverka ASA-effekten ges desmopressin samt vid be-hov trombocytransfusion.

Flertalet NSAID-preparat hämmar också COX-1 men till skillnad från ASA är denna hämning reversibel och därigenom blöd-

ningsrisken mindre. Inför operation ska man dock överväga att sätta ut även dessa preparat. Vissa NSAID-preparat av typen coxiber hämmar selektivt cyklooxygenas (COX-2) och påverkar därigenom inte trombocyternas funktion. Dessa preparat är lämpliga till patienter med ökad blödningsrisk.

Tiklopidin och klopidogrel samt deras metaboliter motverkar trombocyternas aggregation genom att irreversibelt binda till ADP-receptorn och därigenom hämma aktiveringens av glykoproteinkomplexet GPIIb/IIIa. Halveringstiden för tiklopidin är 30–50 timmar och för klopidogrel minst 8–10 timmar. Prasugrel har flera aktiva metaboliter med samma blockerande effekt. Halveringstiden för den aktiva substansen är ca 10 timmar men aktiva metaboliter kan påvisas i över en vecka. Dessa förhållandevis långa halveringstider och aktiva metaboliter gör att det kan vara svårt att motverka effekten av ADP-receptorblockerare vid blödningar och/eller operativa ingrepp. Specifik behandling saknas.

Abciximab är en monoklonal antikropp som blockerar GPIIb/IIIa-receptorn. Läke-medlet har associerats med en risk för trombocytkonsumtion inom det första dygnet. Halveringstiden är kort men hämmande effekt av receptorn har påvisats ännu efter 1–2 veckor. Hämning av receptorn GPIIb/IIIa erhålls även med peptiden eptifibatid samt tirofiban. Dessa läkemedel har dock kortare halveringstid än abciximab och trombocytfunktionen återgår vanligen till den normala 4 respektive 8 timmar efter det att behandlingen upphört.

Iloprost är en prostacyklinanalog som binder till cellernas prostacyklinreceptorer och ökar mängden cAMP. Trombocyternas funktion hämmas, men den exakta verkningsmekanismen är oklar.

Dextran är en polysackarid som hämmar trombocyternas aggregation.

Dipyridamol motverkar COX-2 och medför vanligen inte ökad blödningsbenägenhet.

### Ärftliga trombocytrubbningar

Ärftliga rubbningar av trombocytfunktionen är ovanliga men viktiga att känna till och utgörs av i första hand olika tillstånd samman-

fattade under benämningen storage pool deficiency (SPD), Glanzmanns trombasteni och Bernard-Souliers syndrom (12). Diagnos-tiken av dessa åkommor sker via aggregationstester samt i de senare fallen med flödescytometri. Vid Glanzmanns trombasteni saknas GPIIb/IIIa, medan en brist på GPIb ses vid Bernard-Souliers syndrom. Blödningssymtomen kan vara mycket allvarliga och svårbehandlade.

### Behandling av trombocytfunktionsrubbningar

Vid behandling av trombocytfunktionsrubbningar och blödningsbenägenhet utgör tranexamsyra oberoende av grundorsak ett förstahandsmedel. Tranexamsyra hämmar fibrinolysen genom att binda till plasminogen och förhindra dess aktivering till aktivt plasmin. Tranexamsyra ska dock inte ges vid hematuri.

Desmopressin (se vidare den utförliga beskrivningen av behandling med desmopressin i Faktaruta 4, s 291) frisätter von Willebrandfaktorn och förbättrar därigenom trombocytfunktionen samt utgör ett viktigt behandlingsalternativ vid i princip alla typer av trombocytfunktionsrubbningar. Desmopressin har även andra effekter på hemostasen, varav endast en del är klarlagda. Fibrinolysen stimuleras genom frisättning av plasminogenaktivatorer och därför kombineras desmopressin ofta med tranexamsyra.

Trombocytkoncentrat bör alltid övervägas vid allvarlig blödningsbenägenhet samt inför operationer där effekten av desmopressin med eller utan tranexamsyra bedöms otillräcklig. Risken för alloimmunisering måste dock beaktas, vilket kan medföra att patienten fortsättningsvis blir refraktär mot framtidiga transfusioner.

Vid benmärgssjukdomar förbättras ofta trombocytfunktionen vid behandling av grundsjukdomen, men andra hemostas-befrämjande åtgärder såsom tranexamsyra, desmopressin och trombocytransfusioner kan krävas. Vid myelom och makroglobulinemi kan även plasmaferes minska blödningstendensen.

Effekten av desmopressin kan vara tillräcklig vid läkemedelsinducerad trombocytfunktionsrubbning, men till följd av de

**Hemofilicentra i Sverige****Malmö**

Hematologi- och koagulationskliniken  
Skånes universitetssjukhus  
205 02 Malmö  
tfn 040-33 10 00, begär "Koagulationsjouren"

**Göteborg**

Koagulationscentrum  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset  
413 45 Göteborg  
tfn 031-342 10 00, begär "Koagulationsjouren"

**Stockholm**

Koagulationsmottagningen  
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna  
171 76 Stockholm  
tfn 08-517 700 00

märkestendens. Ökad blödningsrisk föreligger i samband med tandextraktioner, operationer och andra ingrepp. Ledblödningar kan förekomma i svåra fall, framför allt vid VWS typ 3 där faktor VIII-nivån är sänkt till den nivå som ses vid moderat form av hemofili, dvs till 1–5% av den normala.

Utredning och uppföljning sker i första hand vid landets tre hemofilicentra i Stockholm, Göteborg och Malmö (se Faktaruta 6).

**Diagnostik av VWS**

Den kliniska bilden, med typiska blödningssymtom och positiv familjeanamnes, inger misstanke om diagnosen. Det finns inga bra screeningmetoder: PK(INR)-värdet är alltid normalt och APTT är normalt utom i de svåraste fallen. Blödningstidsmetoden används inte längre pga låg sensitivitet och specificitet. Trombocytantalet är normalt, utom ibland vid den ovanliga subtypen 2B då trombocytopeni kan förekomma vid t ex stress, infektioner och graviditet.

VWS-diagnosen kräver analys av vWF och FVIII, bedömning av klinisk blödningsbenägenhet och ärftlighet. Flera specialanalyser av vWF på olika funktioner utförs för att bestämma typ och svårighetsgrad. I ett första steg kan blodprov skickas till ett hemofilicentrum för analys av vWF och FVIII. Om detta inger misstanke om diagnosen kallas patienten för fullständig utredning. Därefter följer en familjeutredning för att kartlägga utbredningen av VWS i släkten.

**von Willebrands sjukdom**

von Willebrands sjukdom (VWS) är en ärftlig blödningsrubbning som drabbar båda könen (13). Den orsakas av brist på von Willebrandfaktorn (vWF), antingen pga sänkt koncentration (typ 1), funktionella defekter (typ 2) eller total avsaknad (typ 3). Prevalensen i flera populationsstudier har varit ca 1% men symptomgivande sjukdom är sannolikt betydligt ovanligare och prevalensen av VWS vid olika koagulationscentra har angetts till 23–113 fall/miljon invånare.

Symtomen vid VWS domineras av de för rubbningar i den primära hemostasen typiska, nämligen slemhinneblödningar såsom riklig menstruation, blödningar från näsa och munhåla, urinvägsblödningar och blå-

**Behandling av VWS**

Desmopressin stimulerar frisättning av vWF och FVIII från kroppens egna depåer (se Faktaruta 4, s 291). Svaret är individuellt och kan utvärderas med en testdos, varvid man mäter ökningen av FVIII och vWF i plasma samt bedömer om dessa nivåer är tillräckliga vid blödningsepisoder och/eller ingrepp. Flertalet patienter med typ 1, men endast ett fåtal med typ 2 och inga med typ 3, svarar på desmopressin. Desmopressin är kontraindicerat vid typ 2B eftersom trombocytopeni ofta utlöses av behandlingen.

I de fall desmopressin inte kan användas ger man i stället substitutionsbehandling med koncentrat av vWF och FVIII som fram-

ställdes från blodgivarplasma. Numera finns även koncentrat med hög renhetsgrad av vWF och minimalt innehåll av faktor VIII.

Vid behandling av akuta blödningar i samband med akut kirurgi måste koncentrat innehållande såväl vWF som FVIII tillföras. Vid elektiva ingrepp och vid regelbunden profylaxbehandling kan renad vWF ges eftersom korrektion av vWF ger en sekundär stegring av endogen producerat FVIII inom ett dygn. Numera pågår en klinisk prövning av vWF producerat med rekombinant DNA-teknik. Framtiden får utvisa om detta är lika effektivt som det som utvunnits ur plasma men hittillsvarande resultat ser lovande ut.

## Koagulationsrubbningar Hemofili

Hemofili (klassisk blödarsjuka) är en ärflig koagulationsrubbning som drabbar män, medan kvinnor är anlagsbärare (14). Hemofili orsakas av brist på FVIII (hemofili A) eller FIX (hemofili B). Prevalensen är ca 20 fall/100 000 män. Blödningsbenägenheten är uttalad med risk för spontana blödningar hos dem med svår (< 1% FVIII eller FIX) eller moderat (1 till < 5% FVIII eller IX) form av hemofili. Ledblödningar är ett typiskt symptom och debuterar kring 1 års ålder då barnet börjar gå. Vid lindrig hemofili (5–40% FVIII eller FIX) uppkommer blödningar vid trauma. APT-tiden är förlängd vid hemofili, och analys av FVIII respektive FIX bekräftar diagnosen.

Blödarsjuka handläggs vid landets hemofilicentra (se Faktaruta 6, s 295) som alltid ska kontaktas utan dröjsmål vid trauma eller blödning. Patienterna är försedda med ett s k blödningsriskkort där diagnos och kontaktuppgifter till sjukvården framgår.

Modern svensk hemofilivård kännetecknas av att patienter med svår hemofili får substitutionsbehandling (profylax) redan innan ledblödningar inträffat och fortsätter sedan genom vuxen ålder. Därför kan dagens patienter med hemofili se fram emot att kunna leva ett nästan normalt liv.

### Behandling

FVIII- eller FIX-koncentrat för behandling av hemofili framställs från blodgivarplas-

ma eller med rekombinant DNA-teknik. I huvudsak används idag rekombinanta preparat i vårt land. Regelbunden substitutionsbehandling (profylax) startas kring 1 års ålder vid svår hemofili. Behandlingen är i princip livslång.

Patienter med lindrig hemofili A kan behandlas med desmopressin om de uppnår tillräckligt hög FVIII-nivå för att tillräcklig hemostas ska uppnås (> 0,5 kIU/L eller 50% vid stor kirurgi).

Blodsmitta (hepatit och hiv) har tidigare förekommit med plasmabaserade faktorkoncentrat – idag är dock alla koncentrat virusinaktivierade och blodgivarna noggrant utvalda och testade.

Hos 5–30% av patienter med svår hemofili (den högre siffran vid hemofili A) uppkommer antikroppar mot injicerat FVIII eller FIX (antikoagulans) vilket oftast omöjliggör substitutionsbehandling. Vid hög antikoagulanstiter behandlas blödningar i stället med en "bypassing agent", antingen rekombinant aktiverat FVII (rFVIIa) eller aktiverat protrombinkomplexkoncentrat. Effekten av behandlingen är svår att förutsäga i det enskilda fallet och laboratorieanalyser saknas för att mäta effekten på ett pålitligt sätt. Alla patienter som utvecklar antikroppar i titer som försvårar behandling ska genomgå s k immuntoleransinduktion (i första hand hög dos faktorkoncentrat under lång tid) syftande till att utsläcka antikroppsproduktionen och därmed göra patienten tillgänglig för sedvanlig behandling.

### Evidens vid

#### behandling av VWS och hemofili

I en SBU-rapport från 2011, "Treatment of hemophilia A and B and von Willebrand disease" (15), konstaterades att evidensen bakom koncentratbehandling av dessa blödningsåkommor samt av patienter med uppkomna inhibitorer är bristfällig. Studier med hög evidensgrad är svåra att göra inom området. Samtidigt fastslogs att koncentratbehandlingen har god effekt.

### Co-morbiditet vid VWS och hemofili – ett nytt problem

Den förbättrade behandlingen av VWS och hemofili gör att man i en nära framtid kommer att se allt fler åldrande patienter och

### Sökord

### Innehåll

Co-morbiditet vid VWS och hemofili – problemställningar	
Co-morbiditet	Problemställning
Kardiovaskulär	Hur förfara med antikoagulanta och trombocythämmare?
Hypertoni	Vanligt vid hemofili. Etiologi?
Malignitet	Blödningsskomplikationer?
Försämrad motorik	Fallrisk med traumatisk blödning.
Demens	Omvårdnadsproblematik. Kostnad gentemot andra patientgrupper.

därmed co-morbiditet som ställer speciella krav på omhändertagandet. Den mycket dyrbara behandlingen kan resa etiska frågor. Se Faktaruta 7.

### Förvärvad hemofili

Förvärvad hemofili är ett ovanligt tillstånd (ca 1 fall/miljon invånare) som framför allt drabbar äldre individer. Det kan även drabba kvinnor post partum. Utbredda hudblödningar och stora muskelblödningar är typiskt. APTT är förlängd, men PK(INR) är normalt. Koagulationsutredning visar anti-kroppar vanligtvis riktade mot FVIII (antikoagulans) och avsaknad av FVIII i patientens plasma. Förvärvad hemofili B eller antikroppar mot annan koagulationsfaktor är extremt sällsynt.

Patienter med förvärvad hemofili bör handläggas i samråd med koagulationsspecialist. Behandlingen består i första hand av högdos steroider för att försöka minska antikoagulanstiter samt hemostatiska medel för att stoppa pågående blödningar. FVIII-nivån kan ibland ökas med desmopressin eller substitution med FVIII-koncentrat, men vid hög titer måste man i stället ge en "bypassing agent", som rFVIIa eller aktiverat protrombinkomplexkoncentrat.

### Vitamin K-brist

Brist på vitamin K orsakar brist på de funktionsdugliga koagulationsfaktorerna FII, FVII, FIX, FX och koagulationshämmarna protein C samt protein S, vilka samtliga är

beroende av vitamin K för att karboxyleras och kunna binda kalcium och därmed vara aktiva i koagulationsmekanismen. PK(INR) är förhöjt. I uttalade fall blir även APTT förlängd. Brist på vitamin K kan föreligga i nyföddhetsperioden samt vid olika sjukdomstillstånd, exempelvis celiaki, samt vid nutritionsbrist.

Substitutionsbehandling med vitamin K kan ges peroralt eller parenteralt. Maximal effekt uppnås efter 12–24 timmar. Vid malabsorption bör vitamin K ges parenteralt pga dåligt upptag från mag-tarmkanalen. Vid blödningstendens ska man undvika intramuskulär injektion eftersom det kan orsaka muskelblödningar. Vid allvarliga blödningar, som kräver omedelbar behandling, substitueras de vitamin K-beroende koagulationsfaktorerna med protrombinkomplexkoncentrat. Plasma används fortfarande men är mindre effektivt och ska i allmänhet inte användas.

### Blödning till följd av

**antikoagulationsbehandling och trombolys**  
Antivitamin K-behandling (AVK-behandling) orsakar brist på funktionsdugliga vitamin K-beroende koagulationsfaktorer och -hämmare. Handläggning av blödning eller överdosering beskrivs i kapitlet Venös tromboembolism och medel mot trombos, avsnittet Blödningsskomplikationer under behandling med warfarin, (s 281), och i Behandlingsrekommendation från Läkemedelsverket (16).

Effekten av standardheparin är relativt kortvarig och har försvunnit ca 4 timmar efter utsättning av ett heparindropp. Vid överdosering kan heparineffekten reverseras med antidoten protamin. Lågmolekyllärt heparin har längre halveringstid och endast 25–50% av effekten kan reverseras med protamin. Protamin ska inte överdoses eftersom höga doser har antikoagulerande effekt. Se även kapitlet Venös tromboembolism och medel mot trombos, avsnittet Läkemedel för akut antikoagulation, s 276.

Direkta trombinhämmare och FXa-hämmare saknar specifika antidoter. Halveringstiderna för dessa produkter är korta men vid allvarliga blödningar kan behandling vara nödvändig. I nuläget kan tillförsel av protrombinkomplexkoncentrat rekomm-

**Terapirekommanderationer – Läkemedel vid blödningstillstånd**

Läkemedel	Mekanism	Indikation	Kommentar
Desmopressin	Frisättning av endogen FVIII och vWF Stimulerar trombocyt-adhesivitet	VWS typ 1 Lindrig hemofili A Trombocytdysfunktion	Antidiuretisk effekt, se Faktaruta 4, s 291 Särskild varsamhet hos små barn.
Tranexamsyra	Fibrinolyshämmare	Slemhinneblödningar Ortopedisk och gynekologisk kirurgi Tandextraktioner	Kontraindicerat vid makroskopisk hematuri Dosreduktion vid förhöjt kreatinin (Fass/SPC)
Vitamin K	Vitamin K-substitution Antidot till warfarin	Vitamin K-brist Reversering av warfarineffekt	Långsam ökning av vitamin K-beroende faktorer
Protrombin-komplex-koncentrat	Substitution med vitamin K-beroende koagulationsfaktorer (II, VII, IX och X)	Omedelbar reversering av warfarineffekt Blödning vid leversvikt Reversering av trombin- och faktor Xa-hämmare	Omedelbar men relativt kortvarig effekt Dos 10–30 IE/kg kroppsvikt
FVIII-koncentrat	Substitution med koagulationsfaktor VIII	Hemofili A	
FIX-koncentrat	Substitution med koagulationsfaktor IX	Hemofili B	
vWF/FVIII-koncentrat	Substitution med von Willebrandfaktor och FVIII	von Willebrands sjukdom	
Aktiverat protrombinkomplex-koncentrat	Aktiverade vitamin K-beroende koagulationsfaktorer aktiverar koagulationen	Hemofili med antikroppar mot FVIII Reversering av trombin- och faktor Xa-hämmare	"Bypassing agent"
rFVIIa-koncentrat	Aktiverat rekombinant FVII aktiverar koagulationen	Hemofili med antikroppar mot FVIII eller FIX Glanzmanns trombasteni Reversering av trombin- och faktor Xa-hämmare	"Bypassing agent"

menderas eftersom dessa innehåller bl a protrombin och faktor X. Se även Terapirekommanderationerna och kapitlet Venös tromboembolism och medel mot trombos, avsnittet Profylax med de nya antikoagulantia, s 282.

Blödning vid trombols behandlas, beroende på den kliniska situationen, med plasma- och fibrinolyshämmare, se kapitlet Venös tromboembolism och medel mot trombos, avsnittet Akut behandling av venös tromboembolism, s 276.

### Leversvikt

Vid sviktande leverfunktion, t ex till följd av levercirros, kan ökad blödningstendens orsakas av brist på koagulationsfaktorer, trombocytopeni och ökad fibrinolys. Fibrinolys hämning med tranexamsyra kan räcka vid

mindre blödningstendens, medan mer uttalad leversvikt kan kräva tillförsel av plasma- eller protrombinkomplexkoncentrat. Vid uttalad trombocytopeni kan man även behöva tillföra trombocyter.

### Lupusantikoagulans

Lupusantikoagulans (LAK) är autoantikroppar riktade mot fosfolipidassocierade lipoproteiner. LAK ingår tillsammans med trombocytopeni i antifosfolipidantikropps-syndromet och ger upphov till ökad blodpropbsbenägenhet och obstetriska komplikationer oftare än ökad blödningstendens. LAK ger förlängd APTT genom att interagera med fosfolipid i testet. Förlängd APTT indikerar alltså inte ökad blödningsbenägenhet i dessa fall.

**Principer för behandling av DIC**

Principer för koagulationsbehandling vid uttalad disseminerad intravasal koagulation (DIC) med blödning. Typ av behandling styrs av klinik tillsammans med laboratorievärden.

- Plasma
- Trombocytkoncentrat
- Fibrinolyshämmare (tranexamsyra)
- Protrombinkomplexkoncentrat
- Fibrinogenkoncentrat
- Andra koagulationsfaktorkoncentrat

**Disseminerad intravasal koagulation (DIC)**

Disseminerad intravasal koagulation (DIC) kan uppstå vid t ex svår sepsis, obstetriska komplikationer och multitrauma (17). Mikrotromber bildas generellt och bidrar till organsvikt och hudnekroser. Blödningstendens uppkommer till följd av brist på koagulationsfaktorer och trombocyter. Man finner förlängd APTT och förhöjt PK(INR), låga värden för koagulationsfaktorer och hämmare (protein C och antitrombin).

**Behandling av DIC**

Grundläggande för behandling är att utlösande orsak åtgärdas – eventuell infektion bekämpas, frakturer stabiliseras etc. Den vetenskapliga grunden för koagulationsbehandling är svag, men inriktas på att tillföra koagulationshämmare för att dämpa aktyveringen samt att substituera brist på koagulationsfaktorer om patienten blöder (se Faktaruta 8).

Trombocyttransfusion ges endast vid uttalad trombocytopeni (< ca  $10 \times 10^9/L$ ) och om man misstänker att denna bidrar till en pågående blödning. Plasma ges i en dos av minst 10–15 ml/kg kroppsvikt. Vid uttalad brist på enskilda faktorer och hämmare kan substitution med specifika koncentrat behövas, varvid samråd tillräds med koagulationsspecialist vid något av landets hemofilicentra (se Faktaruta 6, s 295).

Protrombinkomplexkoncentrat ges i do-sen 10–30 IE/kg kroppsvikt vid blödning som bedöms bero på brist på FII, FVII, FIX och FX. Andra specifika koagulationsfaktorkoncentrat, såsom FVIII-, vWF- och fibrinogenkoncentrat, ges vid uttalad blödning som bedöms bero på brist på respektive fak-

tor. Fibrinolyshämmare (tranexamsyra) ges om man misstänker att en patient blöder pga förhöjd fibrinolytisk aktivitet. Försiktighet tillräds eftersom även nedsatt fibrinolys förekommer vid DIC. Doseringen av tranexamsyra är 10 mg/kg kroppsvikt intravenöst 1–4 gånger/dygn. Heparin ska inte ges vid DIC om blödningsrisk föreligger.

**Referenser**

1. Tosoletti A, Rodeghiero F, Castaman G, Goodeve A, Federici AB, Batlle J, et al. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD). *J Thromb Haemost.* 2006;4:766–73.
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009;113:2386–93.
3. Tiblad E, Westgren M. Fetal neonatal alloimmun thrombocytopeni – underdiagnositerad komplikation. *Läkartidningen.* 2005;102:130–2.
4. Keeling D, Davidson S, Watson H. Haemostasis and thrombosis task force of the british committee for standards in haematology. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2006;133:259–69.
5. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol.* 2003;120:574–96.
6. Sadler JE, Moake JL, Miyata T, George JN. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2004:407–23.
7. Mannucci PM. Use of desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. *Blood.* 2005;105:3382.
8. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first twenty years. *Haemophilia.* 2000;6 Suppl 1:60–7.
9. Primär immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna – Nationella rekommendationer för utredning och behandling. 2010. [www.sfhem.se](http://www.sfhem.se)

- 10.Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010;115:168–86.
- 11.Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011;117:4190–207.
- 12.Cattaneo M. Inherited platelet-based bleeding disorders. *J Thromb Haemost.* 2003;1:1628–36.
- 13.Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E, Bochkov N, Boulyjenkov V, Ginsburg D, et al. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost.* 2000; 84:160–74.
- 14.Mannucci PM. Hemophilia: treatment options in the twenty-first century. *J Thromb Haemost.* 2003;1:1349–55.
- 15.SBU. Treatment of Hemophilia A and B and von Willebrand disease. A systematic review. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2011. Report No. 208E, ISBN9789185413447. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
- 16.Profylax mot och reversering av blödning orsakad av antivitamin-K (AVK)-läkemedel – Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2006;(17)1. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
- 17.Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 2007;35:2191–5.

#### För vidare läsning

- 18.Essential guide to blood coagulation. Antovic JP, Blombäck M, editors. Wiley-Blackwell; 2010. ISBN 9781405196277.
  - 19.Se också hematologisk litteratur i det inledande förordet till onkologiavdelningen, s 542.
- 
-

# Ischemisk hjärtsjukdom

Martin Stagmo, Hjärtsviks- och klaffkliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö  
 Jerker Persson, Akut-, Medicin- och Infektionsklinikerna, Hallands sjukhus  
 Patrik Tydén, Kranskärkskliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund/Malmö  
 Mikael Truedsson, Örestadskliniken, Malmö

## Inledning

Med ischemisk hjärtsjukdom (ischemic heart disease; IHD) menas sjukdomstillstånd med otillräcklig blodtillförsel till myokardiet. Ischemisk hjärtsjukdom orsakas i de allra flesta fall av aterosklerotiska processer, ofta med trombotiska komplikationer, i hjärtats kranskärl.

Vanligtvis delas ischemisk hjärtsjukdom upp i stabil och instabil kranskärlssjukdom. Den stabila formen innefattar stabil angina pectoris (stabil kärlkramp) och stabil tyst myokardischemi, dvs syrebrist i myokardiet utan symptom. Den instabila kranskärlssjukdomen, som också går under benämningen akuta koronara syndrom (AKS), delas upp i ST-höjningsinfarkt (ST elevation myocardial infarction; STEMI), icke-ST-höjningsinfarkt (non-ST elevation myocardial infarction; NSTEMI), instabil angina och plötslig död. Dessa begrepp kommer att ingående beskrivas i kapitlet.

## Epidemiologi

I Sverige liksom i stora delar av världen är ischemisk hjärtsjukdom (IHD) – se Faktaruta 1 för förkortningar – att betrakta som en folksjukdom som utgör en dominerande dödsorsak, framför allt i högre åldrar. IHD drabbar även mäniskor i produktiv ålder, ibland med dödlig utgång. I Sverige sjukhusvårdas över 50 000 personer för IHD, varav cirka hälften pga hjärtinfarkt. Förekomst av IHD uppväxer betydande skillnader i olika

## Förkortningar

AKS	Akuta koronara syndrom
ARB	Angiotensin II-receptorblockerare
ASA	Acetylsalicylsyra
BMS	Bare metal (icke-läkemedels-bärande) stent
CABG	Coronary artery bypass grafting (kranskärlsoperation)
DES	Drug eluting (läkemedelsavgivande) stent
EF	Ejektionsfraktion
FaR	Fysisk aktivitet på recept
IGT	Impaired glucose tolerance (nedslitt glukostolerans)
IHD	Ischemic heart disease (ischemisk hjärtsjukdom)
LMWH	Low molecular weight heparin (lågmolekylärt heparin)
NSTEMI	Non-ST elevation myocardial infarction (icke-ST-höjningsinfarkt)
PCI	Percutaneous coronary intervention (ballongvidgning)
RAAS	Renin-angiotensin-aldosteronsystemet
STEMI	ST-elevation myocardial infarction (ST-höjningsinfarkt)
UKG	Ultradjuktardiografi

befolkningsgrupper. Det förekommer stora geografiska skillnader i Sverige. Den högsta förekomsten av IHD ses i Dalarna, norra Sverige samt i Malmö. Det finns även betydande skillnader mellan könen där kvinnor förefaller relativt skyddade från IHD före menopaus. Efter menopaus minskar skillnaden snabbt och det är värt att påpeka att

## Sökord

## Innehåll

kardiovaskulär sjukdom är den vanligaste dödsorsaken även för kvinnor.

Behandlingen av såväl akut kranskärlssjukdom som åtgärder för att minska på inverkan av riskfaktorer, samtidigt med minskad förekomst av rökning i befolkningen förefaller på ett positivt sätt ha minskat sjuklighet och dödlighet i IHD under de senaste decennierna. Det återstår att se om denna positiva trend kommer att fortsätta eller brytas. För det senare talar den kraftiga ökningen av övervikt och fetma och därmed ökad förekomst av typ 2-diabetes, i sig en viktig riskfaktor för IHD.

### **Patofysiologi**

Vanligtvis orsakas IHD av ateroskleros i hjärtats kranskärl, som genom att skapa en förträngning försvårar tillförseln av syresatt blod till myokardiet. Ofta finns det även ett inslag av spasm i den muskulatur som omger kransartären, vilket ytterligare förtränger kärllumen. Inflammatoriska processer i aterosklerotiska plack har betydelse både för tillväxt av placket och för risken att ett plack ska gå sönder, rupturera. Om ett aterosklerotiskt plack rupturerar kan en trombos bildas inne i kälet, och i så fall kan kranskälet snabbt förträngas ytterligare eller kanske helt ockluderas.

### **Stabil kranskärlssjukdom**

Så länge enbart de långsamma aterosklerotiska processerna är aktuella i den kliniska situationen talar vi om stabil kranskärlssjukdom, eller stabil angina. Ischemi kan föreligga utan att patienten har några symptom, s k tyst ischemi. Det bör poängteras att den aterosklerotiska processen inte enbart växer inåt i kälet. Under lång tid sker förändringar i kärväggen som inte alls påverkar diametern av lumen. Detta betyder att kranskärlssjukdom inte tillfullt kan studeras med angiografi som ju enbart visualisrar lumen.

### **Instabil kranskärlssjukdom**

En hög inflammatorisk aktivitet i placket innebär att närvarande makrofager bildar proteinaser som kan bryta ner kollagen, och dessutom utsöndras ämnen som inducerar celldöd, apoptosis, i de kollagentillverkande

cellerna. Följden kan bli att den fibrösa kapselförsvagas, rupturerar och mot blodbanan blottlägger subendotelial vävnad som aktiverar trombocyterna och koagulationsprocessen med trombosbildning och kärlspasm. Detta orsakar en snabb tilltagande förträngning och eventuellt en total ocklusion. I rupturprocessen kan även innehåll i placket sköljas bort, varvid mer distala delar av kärlträdet emboliseras. Denna snabbt progredierande aterotrombotiska händelse är alltså mekanismen bakom akuta koronara syndrom, som för patienten kan innebära instabil kärlkramp, hjärtinfarkt eller plötslig död. I det efterföljande förloppet kan tromben rekanaliskeras, organiseras eller lyseras mycket beroende på vilken behandling patienten får i det akuta skedet.

### **Risk- och skyddsfaktorer**

Ett stort antal riskfaktorer som associerats med IHD är idag identifierade. Det finns vetenskapliga belägg för att 9 påverkbara risk- och skyddsfaktorer (epidemiologiska data) står för 90% av risken att insjukna i en första hjärtinfarkt, Faktaruta 2, s 303 (1). Dessa gäller för både män och kvinnor och är gemensamma för flera geografiska och etniska områden. De två viktigaste riskfaktorerna är rökning och blodfettsrubbningar. Dessa två tillsammans står för två tredjedelar av den totala risken. Ytterligare riskfaktorer är bukfetma, diabetes och hypertoni. Även psykosociala faktorer innefattande depression, individens uppfattning om i vilken omfattning hon/han kan påverka sitt eget liv, upplevd stress och livshändelser utgör riskfaktorer. Det måste dock understrykas att man hos en del hjärtinfarktspatienter inte kan identifiera någon enskild riskfaktor.

Dagligt intag av frukt och grönsaker, regelbunden fysisk aktivitet och ett måttligt alkoholintag utgör skyddsfaktorer mot att insjukna i hjärtinfarkt.

Alkohol är en omdiskuterad skyddsfaktor och ett ökat intag kan knappast rekommenderas i ett samhällsperspektiv. Orsaken är naturligtvis de risker som finns med ett generellt ökat alkoholintag i befolkningen, något som kan leda till en ök-

## Risk- och skyddsfaktorer för en första hjärtinfarkt

### Riskfaktorer

- Rökning
- Hypertoni
- Diabetes
- Bukfetma
- Psykosocial belastning
- Hög Apo B/Apo A-1-kvot

### Skyddsfaktorer

- Högt intag av frukt och grönsaker
- Hög grad av fysisk aktivitet
- Måttligt intag av alkohol

ning av alkoholrelaterade sjukdomar, trafikolyckor och våld.

Med *riskfaktorer* för hjärt-kärlsjukdom menas i snäv bemärkelse påverkbara faktorer med ett kausalt samband med sjukdomsutvecklingen. Detta bör skiljas från *riskmarkörer*, som kan indikera en ökad risk men inte behöver vara kausalt knutna till sjukdomsprocessen. Det finns ett klart statistiskt samband mellan dessa och insjuknandet i hjärtinfarkt, men insjuknandefrekvensen eller sjukdomsförloppet påverkas inte i positiv riktning även om man minskar nivån av riskmarkörerna, i motsats till om man sänker nivån av riskfaktorer. Hög ålder, manligt kön och ärflighet för hjärt-kärlsjukdom är förvisso icke-påverkbara faktorer, men brukar likväld benämnes som riskfaktorer för ischemisk hjärtsjukdom.

Diabetes eller nedsatt glukostolerans (impaired glucose tolerance; IGT), föreligger i betydligt högre grad hos patienter som nyinsjuknar i akut koronart syndrom än vad som tidigare varit känt (2). Sambanden mellan sjukdomstillstånden föranleder att man vid diabetes och IGT ska vara observant på symptom som kan tyda på IHD och vara frikostig med utredning som kan leda fram till en tidig diagnos. På samma vis bör man vid upptäckt av IHD göra upprepade kontroller av fastebloodsocker och eventuellt utföra oral glukosbelastning.

## Prevention

Primärprevention av kranskärlssjukdom innebär åtgärder som syftar till att förhindra

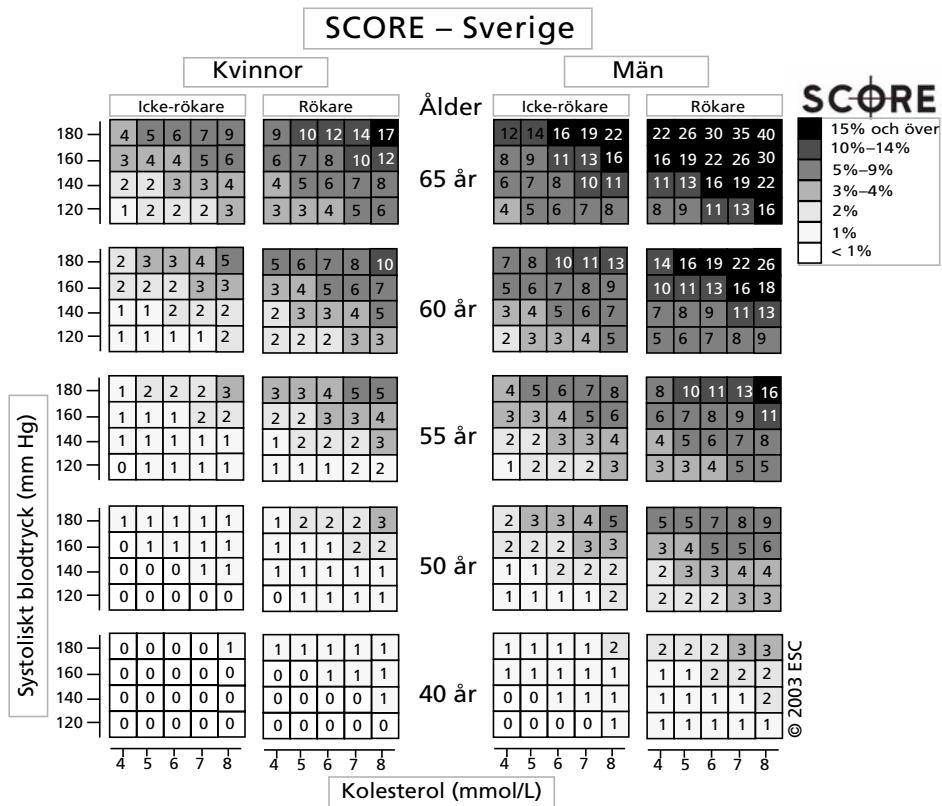
eller skjuta upp insjuknandet hos friska individer. Två tredjedelar av alla hjärtinfarkter anses kunna förhindras genom att förebygga ohälsosamma levnadsvanor (tobaksrökning, alkoholriskbruk, fysisk inaktivitet och dåliga matvanor) (3).

Primärvården spelar en viktig och central roll i det preventiva arbetet. En strukturert kartläggning av patientens levnadsvanor kan tydliggöra vilka levnadsvanor som kan förändras till det bättre.

Socialstyrelsen har tagit fram standardiserade, kvantitativa frågor om levnadsvanor, se Indikatorer för sjukdomsförebyggande metoder på [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se). Det är frågor om rök-/snusvanor, alkoholkonsumtion, fysisk aktivitet och matvanor.

Under senare år har det tagits fram en rad instrument för att beräkna en patients sammanlagda kardiovaskulära risk. Detta anses vara ett mer modernt och adekvat sätt att betrakta risk än att utgå från enskilda riskfaktorer. Framingham Risk Score, UKPDS Risk Engine och SCORE, är exempel på riskberäkningsinstrument varav det sistnämnda har vunnit viss popularitet i Sverige. SCORE bygger på europeiska epidemiologiska studier men finns i en svensk variant som är modifierad efter svenska förhållanden, se Figur 1, s 304 och Faktaruta 3, s 305. Utifrån kön, ålder, rökvanor, blodtryck och kolesterolnivå får man fram en procentuell risk för att inom den närmaste 10-årsperioden drabbas av kardiovaskulär död. En uppdaterad version av de europeiska riktlinjerna för riskvärdering har nyligen publicerats (4,5). Se även kapitlet Blodfettsrubbnings, avsnittet Riskvärdering, s 354, och kapitlet Cerebrovaskulära sjukdomar, avsnittet Riskbedömning och primärprevention, s 375.

En invändning mot denna typ av beräkningar är naturligtvis att det blir en grov förenkling av verkligheten då det finns en rad risk- och skyddsfaktorer som inte tas i beaktande. SCORE bör dock fungera som en bättre grund för en sammantagen klinisk bedömning än enskilda riskfaktorer för ställningstagande till intervention i form av livsstilsåtgärder eller farmakologisk behandling. Det ger dessutom förutsättningar för en mer homogen syn på preventiva åtgärder än om varje läkare gör sin



#### Instruktioner för användning av diagrammet

- Effekterna av livslång exponering av riskfaktorer kan ses genom att följa diagrammet uppåt. För att definiera en persons relativa risk kan man jämföra aktuell individ med en icke-rökares risk – med samma ålder och kön, som har blodtryck < 140/90 mm Hg och totalkolesterol < 5 mmol/L. SCORE-diagrammet kan användas för att ge en fingervisning om effekten av förändringar från en riskkategori till en annan, exempelvis när patienten slutar röka.

#### Specialfall

- För patienter med genomgången stroke eller hjärtinfarkt finns inte separata risksiffror i SCORE-diagrammet utan aktuella siffror multipliceras med 5.
- På motsvarande sätt multipliceras risksiffran vid angina pectoris och/eller ischemiska EKG-förändringar med 3.
- Vid diabetes multipliceras risksiffran hos kvinnor med 4 och hos män med 2.
- För kvinnor multipliceras risksiffran med 1,5 för varje mmol/L triglyceridförhöjning.

**Figur 1.** SCORE-diagram med siffror som anger procentuell beräknad risk att avlida inom 10 år till följd av kardiovaskulär sjukdom (stroke, hjärtinfarkt eller perifer kärlsjukdom). Diagammet återgett med tillstånd från the European Society of Cardiology. Copyright ©: 2003 European Society of Cardiology. En uppdaterad version av de europeiska riktlinjerna för riskvärdering har nyligen publicerats (4,5). Se även kapitlet Blodfettsrubbningar, avsnittet Riskvärdering, s 354, och kapitlet Cerebrovaskulära sjukdomar, avsnittet Riskbedömning och primärprevention, s 375.

egen riskbedömning utifrån enbart egna erfarenheter och åsikter.

Det brukar rekommenderas att man vid en risk på 5% eller mer, ska överväga farma-

kologisk intervention om inte livsstilsförändringar haft tillräcklig effekt.

Kraftigt förhöjda värden av enskilda riskfaktorer, som exempelvis blodtryck > 180/

**Användandet av SCORE för prediktion av kardiovaskulär sjukdom**

- 60-årig man. Rökare. Systoliskt blodtryck 160 mm Hg. Totalkolesterol 7,0 mmol/L.  
Risk för kardiovaskulär död inom 10 år: 16%.
- 60-årig man. Icke-rökare. Systoliskt blodtryck 140 mm Hg. Totalkolesterol 5,0 mmol/L.  
Risk för kardiovaskulär död inom 10 år: 4%.

110 mm Hg eller S-kolesterol > 8,0 mmol/L, innebär i sig en hög risk och bör vara föremål för farmakologiska åtgärder.

Kontroll av olika riskfaktorer bör alltid göras i samråd med patienten och föregås av noggrann information om de för- och nackdelar som screening och eventuell behandling innebär.

**Stabil kranskärlssjukdom****Symtom**

Symtombilden vid IHD kan sträcka sig alltifrån total frånvaro av symptom (tyst ischemi) till en mycket dramatisk bild av intensiva centrala bröstmärter med utstrålning i armar och hals kombinerat med andningsbesvär, illamående och ångest. Utlösande faktorer kan utöver fysisk ansträngning vara psykisk påfrestning, kall väderlek och stora måltider. Olika personer kan få helt olika symptom, och plötsligt påkommen andfåddhet är faktiskt ett vanligare symptom än bröstmärter vid akut myokardischemi hos äldre män. Även hos kvinnor kan symtombilden vara svårtolkad. Spasmangina är exempelvis mer vanligt förekommande hos kvinnor än hos män. Bröstmärtan kan då förekomma utan samband med ansträngning eftersom orsaken är en spasm i koronarkärlen snarare än stenosar orsakade av ateroskleros. Den klassiska symptomatologin vid stabil kranskärlssjukdom är ansträngningskorrelerat bandformat tryck över bröstet, ibland med utstrålning till armar, käkar eller rygg.

Det är vanligt att smärtan upplevs som om den kommer från någon annanstans än det ställe där felet egentligen sitter, s.k referred pain. Det förekommer därför att patienter som har ischemisk hjärtsjukdom

söker vård pga smärtor i vänster arm, käkarna, ryggen eller epigastriet. En del patienter som har kranskärlssjukdom och esofagussjukdom samtidigt, kan ibland faktiskt inte avgöra vad ett aktuellt symptom beror på – angina pectoris eller reflux. Ofta får man i diagnostiken emellertid vägledning av symptomens samband med fysisk aktivitet och av kroppsläge, av eventuellt samband med måltider samt av individens riskfaktorbelastrning.

En viktig skiljelinje går mellan stabil angina och akuta koronara syndrom då handläggningen och det vidare omhändertaget skiljer sig markant. Vid akuta koronara syndrom har den aterosklerotiska stenosen i kranskärllet komplicerats av en trombos, vilket kräver akut handläggning på sjukhus medan den stabila formen oftast går att hantera polikliniskt.

**Diagnos**

Hos en akut sökande patient i primärvården är bröstmärter ett ganska vanligt symptom, men kranskärlssjukdom en ovanlig orsak. På sjukhusens akutmottagningar är bröstmärter ett mycket vanligt symptom och kranskärlssjukdom en betydligt vanligare orsak till symptomen än vad som är fallet på en vårdcentral. Detta kan vara viktigt att ta i beaktande vid diagnostiska överväganden.

Anamnesen är som vanligt vägledande, och utgör basen i diagnostiken. Härvid tar man hänsyn inte bara till symptom utan också till patientens riskfaktorbelastrning. Kliniskt status omfattar bedömning av allmäntillstånd, hjärt- och lungstatus, blodtryck, perifera pulsar, och det som behövs för differentialdiagnosiken, exempelvis bukstatus.

**Vilo-EKG**

EKG är centralt vid diagnostik av bröstmärta. Om patienten söker pga symptom som avklingat, och är besvärsfri vid undersökningen, kan man inte räkna med att finna några avvikelse på viro-EKG, såvida patienten inte haft infarkt tidigare. Dynamiska förändringar orsakade av pågående myokardischemi ger ST-påverkan, exempelvis ST-höjningar, ST-sänkningar eller negativa T-vågor. Etablerad myokardskada,

**Sökord****Innehåll**

pga tidigare infarkt, kan visa sig som Q-vågor, QS-komplex eller patologisk R-progression över framväggen, om skadan varit transmural. Genomgången subendokardiell hjärtinfarkt ger inga, eller små, förändringar i QRS-komplexet. ST-förändringarna kan kvarstå mycket länge efter genomgången infarkt, subendokardiell liksom transmural sådan. För övrigt kan även myokarditer ge ST-förändringar som kan kvarstå under mycket lång tid efter tillfrisknandet. Man ska inte glömma att arytmier, såväl extraslag som olika grad av retledningsblockeringar, kan orsakas av ischemi. Vilo-EKG kan alltså ge god vägledning men kan i många fall inte med säkerhet bekräfta eller avfärdha misstanken om kranskärlssjukdom (varken stabil eller instabil).

#### *Arbets-EKG*

Arbets-EKG syftar till att vid kranskärlssjukdom provocera fram ischemiförändringar, men det förutsätter att patienten förmår att prestera ett fysiskt arbete som är tillräckligt ansträngande för att man ska kunna göra bedömningen. Om konditionen är så dålig att patienten bryter provet innan någon vidare belastning uppnåtts, eller om pulsen inte kommer i närheten av beräknad maximal frekvens, blir arbetsprovet inkonklusivt.

Beroende på ålder, kön och på hur pass typiska symptom en patient har, varierar sensitiviteten och specificiteten av ett arbets-EKG betydligt. Om en medelålders man som har typiska bröstsmärtor vid ansträngning uppväxer ST-sänkningar på ett arbetsprov, är det mycket sannolikt att dessa orsakas av ischemi i myokardiet. Om en ung kvinna med atypiska bröstsmärtor uppväxer liknande ST-sänkningar vid ett arbets-EKG, är det ändå ganska osannolikt att stenosar i kranskärlen orsakar de smärtor som föranlett arbetsprovet.

#### *Myokardskintografi*

Myokardskintografi, med fysisk eller farmakologisk provokation, kan användas då arbetsprov inte ger tillräcklig information för att utesluta eller bekräfta kranskärlssjukdom. Generellt kan man säga att indikation för myokardskint finns vid typiska symptom men avsaknad av ischemitecken på arbets-

EKG, vid avsaknad av symptom men typiska ischemitecken på arbets-EKG, eller vid behov av ischemidiagnostik men oförmåga att genomföra ett arbets-EKG. Utredning med myokardscintigrafi bör göras i samråd med kardiolog.

#### *Koronarangiografi*

Om symptomen är så besvärande att indikation för invasiv behandling finns, remitteras patienten till kardiologienhet för ställningstagande till koronarangiografi. Syftet med den undersökningen är att finna stenosar som man antingen kan dilatera (percutaneous coronary intervention; PCI) eller kranskärlsoperera (coronary artery bypass grafting; CABG). Det händer emellertid då och då att man vid angiografin inte finner några stenosar alls, eller att man finner ett kärlträd som är så pass ”sjukt” att invasiva åtgärder inte kan rekommenderas.

Kranskärlsröntgen med datortomografi är en relativt ny metod som i vissa fall kan vara ett billigare och mindre invasivt alternativ till invasiv koronarangiografi. Metoden lämpar sig bäst för att hitta eller utesluta kranskärlssjukdom hos patienter med intermediär risk (10–85% sannolikhet) för kranskärlssjukdom. För detaljer se SBU:s rapport ([www.sbu.se](http://www.sbu.se)).

#### **Behandling**

I behandlingen av stabil kranskärlssjukdom kan ingå såväl påverkan på livsstilsfaktorer och farmakologisk behandling, som invasiv intervention. Vikten av att påverka livsstilsfaktorer i riktning mot rökstopp, mer motion, nyttigare mat och frånvaro av övervikt, framför allt bukfetma, kan inte nog betonas. En genomgång med patienten av dessa faktorer bör alltid ligga till grund för behandlingen och varken farmakologisk eller invasiv intervention kan ersätta de nödvändiga livsstilsförändringar som patienten själv äger ansvaret för. Att överväga fysisk aktivitet på recept, i praktiken en remiss till en sjukgymnast som kan hjälpa patienten att finna ett lämpligt motionssätt, bör vara lika självklart som att överväga recept på kolesterolssänkande läkemedel. Givetvis måste speciell uppmärksamhet fästas på den aktuella patientens unika riskfaktorprofil. Farmakologisk behandling syftar till att

#### Sökord

#### Innehåll

förebygga symtom, att behandla symtom som ändå uppkommer, och att minska risken för sjukdomsprogress. Se Terapirekomendationerna – Stabil angina pectoris, s 308.

### *Trombocythämning*

Acetylsalicylsyra (ASA) minskar trombocytarnas benägenhet att aggregera, och denna mot hjärtinfarkt och stroke förebyggande behandling är idag ett av de vanligaste använda läkemedlen. ASA ingår i basbehandlingen av all hjärt-kärlsjukdom i västvärlden, om än i något varierande doser. En metaanalys av studier med ASA vid stabil kranskärlssjukdom uppskattar effekten till att 22 vaskulära händelser undviks per 1 000 personer behandlade under 22 månader (6). I Sverige är normaldosen 75 mg/dag.

Vid ASA-allergi kan klopidogrel ersätta ASA. Det finns dock få belägg för att klopidogrel ensamt eller i kombination med ASA skulle vara så pass mycket mer effektivt än ASA ensamt vid stabil kranskärlssjukdom att det kan motivera ett generellt byte från ASA till klopidogrel även om prisdifferensen nu är liten då exklusiviteten/patentet för det sistnämnda gått ut. I en stor randomiserad studie noterades en relativ riskreduktion av ischemisk stroke, hjärtinfarkt och vaskulär död på 8,7% med 95% konfidensintervall 0,3–16,5%, (absolut riskreduktion 0,51%, NNT 199) då klopidogrel jämfördes med ASA vid stabil angina pectoris (7).

### *Kortverkande nitrater*

Kortverkande nitrater (nitroglycerin; glyceryltrinitrat) används för att behandla uppkomna kärlkramppssymtom. Sublingualt ger man antingen resoribletter 0,25–0,5 mg eller spray 0,4 mg/dos. Det sistnämnda blir allt vanligare eftersom resoribletorna är ljuskänsliga och tenderar att vittra sönder i burken efter en tid. Buckalt används kortverkande nitroglycerin även som korttidsprofylax.

Patienter med kranskärlssjukdom bör noga instrueras att alltid ha kortverkande nitroglycerin till hands, även sådana patienter som sällan har symtom. En enkel tumregel vid kärlkrampsanfall är att ta en omgång kortverkande nitroglycerin, värta fem minuter och ta en omgång till ifall symptomen inte givit vika. Ifall symtom finns

kvar även efter dos nummer två, tar man dos nummer tre och ser till att på något sätt ta sig till akuten. Kortverkande nitroglycerin kan ge blodtrycksfall, varför patienten bör instrueras att ta medicinen sittande eller liggande första gången.

### *Långverkande nitrater*

Långverkande nitrater (isosorbidmononitrat med doseringen 30–120 mg/dag eller isosorbiddinitrat upp till 120 mg/dag) används i syfte att förebygga anginaattacker, men man måste komma ihåg risken för toleransutveckling varför ett nitratfritt intervall under dygnet är viktigt. Man ger därför preparatet enbart en gång per dag eller möjligtvis morgon och lunch. De patienter som framför allt har nattlig angina kan med fördel ta sin medicin på kvällen men då utelämnas naturligtvis morgondosen. I början av behandlingen är huvudvärk en vanlig biverkning, varför det är lämpligt att börja med halv dos, och sedan efter någon veckas tid titrera upp dosen.

Man måste komma ihåg att användning av fosfodiesterashämmare (sildenafil, tadalafil och vardenafil mot erektil dysfunktion) under samma dygn som intag av kort- eller långverkande nitroglycerin, är förknippat med stor risk för uttalat blodtrycksfall. Noggrann läkemedelsanamnes måste tas upp så att inga missförstånd finns, och så att denna potentiellt livshotande interaktion undviks.

### *Betablockerare*

Betablockad tillhör basbehandlingen vid stabil kranskärlssjukdom. Betablockerare (metoprolol, bisoprolol, karvedilol och atenolol) minskar hjärtfrekvensen och motverkar den kontraktilitetsökning som cirkulerande katekolaminer medför. Båda mekanismerna medför ett minskat energibehov i myokardiet varför betablockerarna har en god anginaförebyggande effekt.

### *Kalciumflödeskämmare*

Kalciumflödeskämmare (kalciumblockerare, kalciumantagonister) är ett annat alternativ till anginaförebyggande behandling. De olika preparaten skiljer sig visserligen en hel del åt.

**Terapirekommanderationer – Stabil angina pectoris****Antianginös behandling**

Anfallsbehandling	Kortverkande nitroglycerin 0,25–0,5 mg/dos
Anfallsprofylax	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Långverkande nitroglycerin upp till 120 mg/dag</li> <li>• Betablockerare, t ex metoprolol 50–200 mg/dag, bisoprolol 5–10 mg/dag eller atenolol 50–100 mg/dag</li> <li>• Kalciumflödeskämmare, t ex amlodipin eller felodipin 5–10 mg/dag</li> </ul>

**Behandling av sjukdomsprogress**

Antitrombotisk behandling	ASA, klopidogrel vid intolerans, 75 mg/dag
Lipidsänkande behandling	Statiner 10–80 mg/dag beroende på LDL-kolesterolvärdet
RAAS-blockad	ACE-hämmare, t ex ramipril 5–10 mg/dag ARB vid intolerans, t ex kandesartan 4–32 mg/dag

**Val av behandling**

Det går ofta bra att kombinera långverkande nitrater, betablockerare och kalciumflödeskämmare, men det är inte givet att effekten blir bättre av mer behandling. Myokardiets perfunderas som bekant i diastole. Om patienten har tätta, eller flera, stenosar i kranskärlen kan den minskning av diastoliskt blodtryck som läkemedlen orsakar, därför resultera i ett sänkt perfusionstryck. Detta i sin tur kan paradoxalt nog öka risken för angina i stället för att minska den. Även tilltagande stelhet i aorta och övriga stora artärer kan orsaka försämrat diastoliskt flöde till kranskärlen. Vid behandling av äldre patienter med besvärlig kärlkramp, kan därför seponering av exempelvis kalciumblockad, göra att kärlkrampen minskar.

**Övriga läkemedel**

Andra farmakologiska angreppspunkter vid stabil kranskärlssjukdom är de åtgärder som förebygger progress av ateroskleros. I detta sammanhang är det framför allt frågan om kolesterolsänkande behandling, noggrann kontroll av diabetes samt aggressiv behandling av högt blodtryck. De läkemedel som används i dessa syften avhandlas i andra kapitel i denna bok.

**Uppföljning**

Om farmakologisk behandling och livsstilsförändringar genomförs, och patienten fortfarande har en oacceptabel symptomatologi, föreligger indikation för invasiv intervention. I vissa fall kan det finnas indikation för

invasiv utredning även vid lindriga symtom, exempelvis ifall patienten har samtidig hjärtsvikt och/eller diabetes. Val av invasiv behandlingsstrategi (PCI eller CABG) är en kardiologisk angelägenhet.

När de normala farmakologiska och invasiva behandlingsmöjligheterna är uttömda och patienten fortfarande har en oacceptabel situation föreligger ”refraktär angina”. Det finns ett antal olika principer varmed man med varierande framgång har behandlat sådana patienter. Ryggmärgsstimulering är en metod som lyckats i många fall, och enhanced external counter-pulsation (EECP) är en annan. Oftast bedrivs refraktär angina-verksamhet vid särskilda kompetenscentra, där noggrann smärtanamnes föregår val av behandling.

**Akuta koronara syndrom**

Med akuta koronara syndrom (AKS) menas såväl ST-höjningsinfarkt (STEMI) som icke-ST-höjningsinfarkt (NSTEMI), och instabil angina pectoris. Även plötslig hjärt-död brukar hänföras till detta tillstånd eftersom den bakomliggande patofysiologiska mekanismen är densamma. Den innefattar, som tidigare beskrivits, en trombotisk komplikation till ett oftast rupturerat aterosklerotiskt plack i en kransartär, snabbt progredierande förträngning eller ocklusion och därpå följande begränsning av myokardperfusionen resulterande i varierande grad av hjärtmuskelskada. Den deskriptiva indelningen i STEMI och NSTEMI är baserad på EKG-utseendet

och har praktisk betydelse för handläggningen i det akuta skedet.

ST-höjningsinfarkt, STEMI, som beror på total kranskärlsocklusion, är ofta förenad med ett stort hotat myokardområde. STEMI kräver urakut reperfunderande handläggning medan NSTEMI initialt ofta kan handläggas lika bra farmakologiskt med revascularisering senare under vårdtiden.

De tidigare använda benämningarna Q-vågs- respektive icke-Q-vågsinfarkt beskriver EKG-bilden i efterfölloppet till infarkten, och speglar utbredningen av etablerad myokardskada. Denna gamla uppdelning har man alltså ingen nytta av i handläggningen av det akuta skedet. Såväl STEMI som NSTEMI kan leda till Q-vågsutveckling även om det troligen är vanligare i det förstnämnda fallet. Q-vågsutveckling tyder på en utbredd transmural hjärtskada och sannolikt en större risk för hjärtsvikt i efterfölloppet.

### Nya definitioner av hjärtinfarkt

I den kliniska vardagen använder vi oss ofta av nyare definitioner av hjärtinfarkt, som tar fasta på den patofysiologiska uppkomsten till infarkten (8). European Society of Cardiology (ESC), American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA) och World Heart Federation (WHF) publicerade 2007 ett gemensamt expertdokument i vilket dessa nya definitioner beskrivs (9). Förhoppningsvis kan de nya definitionerna hjälpa oss att bättre skräddarsy behandlingen till varje enskild patient, såväl i akutskedet som sekundärprofylaktiskt, se Faktaruta 4 (10). Sannolikt kommer man med tiden att kunna klassificera i enlighet med de nya definitionerna, såväl i ICD-10 som i Riks-HIA.

### Symtom

Det som skiljer ett akut koronart syndrom från stabil kranskärlssjukdom är alltså att det aterosklerotiska placket rupturerat och givit upphov till en trombotisk komplikation, vilken är orsaken till behovet av en snabb handläggning vid AKS. Symtomen vid de båda tillstånden behöver annars inte vara så divergerande.

Symtomen vid AKS är i de flesta fall varierande grad av bröstsmärta eller akut på-

### Klassificering av hjärtinfarkter enligt nya definitioner

**Typ 1.** Spontan hjärtinfarkt orsakad av en primär händelse som plackruptur. Troponinökning till över den 99:e centilen.

**Typ 2.** Hjärtinfarkt orsakad av ett ökat behov av eller minskad tillgång på syrgas. Detta kan t ex vara koronarspasm, anemi, hypertoni, hypoton och arytmia. Troponinökning till över den 99:e centilen.

**Typ 3.** Plötslig hjärtdöd. Ofta med föregående symptom indikerande kardiell ischemi, åtföljt av ny ST-höjning, nytt grenblock, detektion av koronar trombos på angiografi där döden inträffar innan hjärtskademärkörerna kan kontrolleras, liksom vid obduktion, eller vid en tidpunkt då hjärtskademärkörerna inte hunnit stiga.

**Typ 4a.** Hjärtinfarkt i samband med PCI. Troponinökning till över 3 gånger den 99:e centilen.<sup>a</sup>

**Typ 4b.** Hjärtinfarkt i samband med stenttrombos som är dokumenterad vid angiografi eller obduktion.

**Typ 5.** Hjärtinfarkt i samband med koronar bypasskirurgi. Troponinökning till över 5 gånger den 99:e centilen.<sup>a</sup>

a. Förutsatt att utgångsvärde för troponin var normalt

kommen dyspné (Faktaruta 5, s 310). Smärtan kan upplevas som tryckande/kramande eller bränrande till sin karaktär. Smärtutstrålning upp mot halsen liksom ut i armarna är vanligt. Smärtor under höger arcus förekommer ofta, särskilt vid inferiöra hjärtinfarkter, något som ibland kan förväxlas med gallsmärta. Även smärtutstrålning till ryggen är vanligt. Symtomen vid AKS skiljer sig annars från de vid stabil angina framför allt genom att de förra uppträder i vila eller vid endast lätt ansträngning. Vegetativa symptom som illamående, svettning och oro/ångest är vanliga vid AKS.

Vid akut påkomna symptom är det extra viktigt att betänka att olika männskor har en benägenhet att uppvisa olika symptom. Svår och hastigt påkommen andfåddhet eller orkeslöshet/trötthet kan vara symptom på AKS, framför allt hos äldre patienter.

**Symtom som bör föranleda misstanke om akut koronart syndrom**

- Se instabil angina, avsnittet Symtom, s 309
- Bröstsmärtor eller tryck över bröstet  
> 15 minuter
- Akut allvarlig allmänpåverkan
- Chock utan misstanke om blödning, hypovolemi, anafylaxi, sepsis eller intoxikation
- Akut hjärtsvikt med eller utan lungödem, akuta andningsbesvär
- Arytmia: ventrikelflimmer/-takykardi, akut AV-block II eller III
- Akut påkomna symptom som svettning, ångest, illamående eller uttalad trötthet/orkeslöshet

5

**AKS – differentialdiagnosar**

- Aortadissektion
- Pneumotorax
- Lungemboli
- Perikardit/myokardit
- Pneumoni
- Bukäkomma
- Esofagussjukdom (distal esofagusdysfunktion, dysmotorik, esofagit)
- Ulcus ventriculi/duodeni, gastrit
- Gallvägssjukdom
- Pleurit
- Panikångest

6

Klassiska symptom (typiska bröstsmärtor) uppvisas mindre ofta hos kvinnor med AKS, och diabetiker med (ibland tidigare okänd) neuropati kan ha AKS utan att känna smärta alls, men i stället ha andra, ofta vegetativa, symptom. Ischemin kan även vid akut sjukdom vara tyst, dvs asymptomatisk, och en inte oansenlig andel av hjärtinfarkterna förefaller förflyta helt utan att patienten upplever symptom som är så allvarliga att man kontaktar sjukvården över huvud taget.

Smärta som beskrivs som stickande eller huggande, med punktformig lokalisering är för det mesta inte orsakad av ischemisk hjärtsjukdom. Smärta som uppkommer vid vissa kroppsrörelser eller är andningskorrelerad och som utlöses vid palpation av bröstkorgen talar inte heller för kardiell genes, framför allt inte vid avsaknad av riskfaktorer för kranskärlssjukdom.

**Diagnos**

Det är ofta svårt att direkt utesluta AKS i öppenvården och undersökning på sjukhus är i många fall indicerad. Det är inte alldeles ovanligt att patienter med STEMI söker akut i primärvården, särskilt i områden med stora avstånd till ett sjukhus. Se också Faktaruta 6.

Anamnesen är som nämnts tidigare det viktigaste instrumentet för att ställa rätt diagnos. Den innefattar en noggrann smärtanamnes samt insamlandet av uppgifter som stärker eller försvagar misstanke om AKS, men som också belyser prognostiska faktorer vilka kan ha betydelse för hur

aggressiv man behöver vara i behandlingen. För sämre prognos talar exempelvis diabetes, genomgången CABG, ålder > 70 år, tidigare hjärtinfarkt och njursvikt.

Status omfattar självfallet en bedömning av allmäntillståndet, förekomst av takypné, cyanos, perifera ödem, hjärt- och lungauskultation, blodtryck osv. Nyttillskommet förmaksflimmer, tecken på lungstas (lösa rassel, lungödem), lågt blodtryck (kardio-gen chock) och uttalad allmänpåverkan är prognostiskt ogynnsamma tecken.

EKG-utseendet, framför allt förekomst eller avsaknad av ST-höjning (eller grenblock), är en vattendelare i ställningstagandet till vilken behandling patienten ska få. Man bör således tillse att alla patienter med bröstsmärta eller andra symptom som inger misstanke om AKS genomgår EKGundersökning så fort som möjligt. Den fortsatta handläggningen beror i de flesta fall på EKG-utseendet.

De specifika hjärtskademarkörer som idag används för att upptäcka myokardnekros är troponiner, oftast subgrupp I eller T. Troponiner är mycket känsliga för myokardskada och kan även vara förhöjda vid andra tillstånd med sönderfall av myokardceller eller vid belastning, exempelvis mekanisk hjärtskada (trauma), lungemboli och vid myokardit. De nyare högsensitiva troponin I- och T-analyserna kan detektera förhöjda nivåer i blodet inom 3 timmar efter ischemidebut, men det bör beaktas att det kan vara svårt att definiera debuten i tid i praktiken. Seriell bestämning av högsensitivitativ troponin var 3:e timme under 6(–9) tim-

**Sökord**

**Innehåll**

mar efter ankomst används därför i rutinen för att bekräfta eller avfärda en hjärtinfarkt. Eftersom det tar tid innan hjärtskademarkörerna stiger efter att en myokardskada börjat inträda, är det inte medicinskt korrekt att vid EKG-mässigt påvisad STEMI vänta på analys av exempelvis troponin innan behandling sätts in. Troponiner kan vara förhöjda i blodet upp till 10 dagar efter en hjärtinfarkt.

Det bör noteras att troponiner utsöndras via njurarna och att nedsatt njurfunktion därför kan resultera i en ackumulation som ger förhöjda troponinnivåer utan att någon aktuell myokardskada föreligger. Även andra tillstånd som rhabdomyolys, reumatoid artrit och SLE anses kunna ge förhöjda troponinnivåer utan att hjärtmuskelpåverkan föreligger.

### Behandling

Det initiala omhändertagandet och behandlingen av patienter med AKS kan vara avgörande för hur omfattande myokardskadan blir, och dessa rutiner måste därför vara välkända av alla läkare. Behandling på eller utanför sjukhus bör inledas med oxygen på mask eller i näskateter. Alla patienter som inte redan behandlas med acetylsalicylsyra (ASA) ska snarast ha en peroral startdos på 320–500 mg. Om patienten fortfarande har ont efter att ha fått sublingualt nitroglycerin påbörjas smärtbehandling med intravenöst morfinpreparat. Även nitroglycerininfusion kan vara av värde, framför allt vid persistenterande smärta, hypertoni och lungödem.

Vid ångest kan diazepam eller annan benzodiazepin användas. Bradykardi kan motivera atropin intravenöst. Om hjärtsvikt eller lungödem skulle uppträda ges furosemid intravenöst. Transporten till sjukhus bör ske under kontinuerlig EKG-övervakning och med beredskap för defibrillering.

Även antiischemisk behandling kan startas utanför sjukhus om hjärtfrekvens och blodtryck är stabila. Förslagsvis ges då sublingualt nitroglycerin. Akut betablockad riskerar att utlösa hemodynamisk påverkan och kardiogen chock, därav stor försiktighet framför allt vid STEMI.

### STEMI

#### Diagnos

I de flesta fall beror STEMI på en total ocklusion av ett kranskärl, vilket orsakar ischemi inom en stor bit av myokardiet med uppenbar och snar risk för irreversibel myokardskada, dvs nekros. Omfattningen av myokardskadan beror på flera faktorer, exempelvis vilket kranskärl som är affekterat, förekomst av befintliga kollateraler och inte minst på tiden till att reperfunderande behandling påbörjats. STEMI är följdaktligen ett medicinskt akuttillstånd och ska prioriteras mycket högt vid triagering av patienter.

EKG-mässigt definieras STEMI av en höjning av ST-sträckan. Man brukar kräva  $> 1 \text{ mm}$  ST-höjning i minst 2 extremitetsavleddningar, eller  $> 2 \text{ mm}$  höjning i minst 2 intill varandra liggande prekordialavleddningar. Även djupa ST-sänkningar i avleddning V1–V3 kan vara tecken på transmural skada i hjärtats posteriota vägg. Dessa ST-sänkningar är så att säga "spegelvända" uttryck för repolarisationen posteriort, när de projiceras i avleddningarna som man anuars brukar betrakta som "anteriora". Vid utbredd anteroseptal hjärtinfarkt kan reoledningssystemet som förlöper i kammarseptum påverkas till en sådan grad att ett vänstersidigt skänkelblock uppträder. Denna EKG-bild som kraftigt försvårar bedömning av ST-sträckan kan alltså, om nyttillskommen, vara ett tecken på utbredd akut myokardskada och bör hanteras som om en ST-höjning föreläg. Mycket utbredd ischemi kan till och med orsaka totalt AV-block.

### Behandling

Det som framför allt avgör myokardskadans storlek är tiden till, och effekten av, reperfunderande behandling. En grundprincip vid behandling av ST-höjningsinfarkt är därför att så snabbt och effektivt som möjligt skapa reperfusion. Även vårdcentraler bör vara utrustade för och förberedda på att inleda behandling av patienter med hjärtinfarkt. Eventuellt kan trombolytisk behandling påbörjas redan där eller i ambulans. Reperfunderande behandling utanför sjukhus (prehospital trombolys) kan vara indicerad när avståndet till närmaste sjukhus med till-

### Terapirekommanderationer – AKS-behandling (STEMI och NSTEMI)

#### Behandling utanför sjukhus (ambulans och vårdcentral)

- Oxygen 3–5 L/minut med grimma/näskateter eller modern s k öppen mask. Med klassisk mask bör flödet vara 5–10 L/minut (försiktighet vid känd KOL).
- Nitroglycerin 0,4–0,5 mg sublingualt
- Morfin 5–10 mg intravenöst. Kan upprepas.
- ASA 320–500 mg peroralt
- Vid STEMI P2Y<sub>12</sub>-hämmare i laddningsdos (för preparat och doser se nedan) i ambulans

#### Behandling på sjukhus

- Läkemedel enligt ovan om detta inte redan givits prehospitalt.
- P2Y<sub>12</sub>-hämmare: Klopipogrel, laddningsdos 300 mg därefter 75 mg 1 x 1, ticagrelor laddningsdos 180 mg därefter 90 mg 1 x 2 eller prasugrel laddningsdos 60 mg därefter 10 mg 1 x 1. Laddnings- och underhållsdoserna av P2Y<sub>12</sub>-hämmare gäller både NSTEMI och STEMI. Laddningsdos ges ej om sådan redan givits prehospitalt.

#### NSTEMI

- LMWH, t ex enoxaparin 1 mg/kg kroppsvikt subkutan 1 x 2, dock max 100 mg 1 x 2. Fondaparinux 2,5 mg subkutan 1 x 1. Obs vid nedsatt njurfunktion reduceras LMWH- och fondaparinuxdosen.

#### STEMI

- Direkt-PCI om tillgängligt, annars trombolyx

gång till PCI-kapacitet är långt. Reperfusjon kan åstadkommas antingen med trombolyx eller primär PCI. Se vidare Terapirekommanderationer – AKS-behandling (STEMI och NSTEMI).

#### Trombolyx

Trombolyxläkemedel beskrivs närmare i kapitlet Venös tromboembolism och medel mot trombos, avsnittet Läkemedel för trombolyx, s 276. Fördelarna med trombolyx är dess tillgänglighet och att det går snabbt att starta behandlingen redan i hemmet, på vårdcentralen eller i ambulansen.

Nackdelarna är att behandlingen oftare än vid PCI endast leder till partiell reperfusjon och att risken för reockklusion är relativt stor. För det mesta kräver trombolyxbehandling uppföljning med koronarangiografi (och därpå eventuellt följande intervention med PCI eller CABG) i alla fall. Andra nackdelar är risken för allvarliga blödningskomplikationer och att det finns förhållandevis många kontraindikationer. Intracerebrale blödningar förekommer hos 1–2% av patienterna. Kontraindikationer för trombolyx är gastrointestinal eller annan allvarlig inre blödning inom de senaste 2 månaderna, operation eller trauma inom de senaste 10 dagarna, tidigare hjärnblödning eller dåligt kontrollerad hypertoni.

Vid trombolyx är det lämpligt att ge ett preparat ur t-PA-gruppen till patienter med utbredda EKG-förändringar (ST-höjning i flera avledningar), till patienter som inkommer med kort smärtduration (< 6 timmar), och till patienter som tidigare behandlats med streptokinase. I samband med t-PA-behandling ges antikoagulerande behandling i form av ofraktionerat eller lågmolekylärt heparin.

Trombolyxmedlet streptokinase är lämpligt att ge vid mer begränsad utbredning av infarkten, om smärtdurationen överstiger 6 timmar och till patienter med ökad blödningsrisk, exempelvis patienter med hög ålder, hypertoni och tidigare stroke. Observera att streptokinase kan utlösa allergiska reaktioner, och ska därför inte ges till patienter som redan fått det en gång tidigare.

#### PCI och stentar

Med primär PCI åstadkommer man invasivt reperfusjon genom ballongvidgning och oftast även stenting av stenosar och/eller ocklusioner i kranskärlen. Studier talar för att det kan löna sig att transportera en patient med STEMI till ett centrum som kan utföra primär PCI även om transporttiden uppgår till ett par timmar (11). Om transporttiden är längre än så, bör trombolyx tillgripas. Andra indikationer för pri-

mär PCI är kontraindikationer för trombolyx samt vid kardiogen chock.

Utvecklingen går mot ett alltmer utbrett användande av primär PCI i kombination med tidigt insatt tromboshämmande behandling. För att minska risken för stent-ocklusion ges så tidigt som möjligt förutom trombocythämning med ASA också trombocythämning med P2Y<sub>12</sub>-hämmare (klopidogrel, ticagrelor eller prasugrel) i enlighet med lokala riktlinjer. Under ingreppet ges antikoagulation oftast i form av ofraktionerat heparin och bivalirudin (specifik trombinhämmare). I samband med STEMI och direkt-PCI kombineras ofraktionerat heparin också på många ställen med ytterligare trombocythämning i form av GP IIb/IIIa-receptorhämmare, t ex eptifibatid och abciximab.

Bruket av stentar vid PCI har reducerat risken för restenos jämfört med enbart ballongvidgning. Införandet av läkemedelsbärande stentar (drug eluting stent; DES), som utsöndrar läkemedel som minskar tillväxten av glatta muskel- och endotelceller, har ytterligare minskat denna risk för restenosering i stentet.

Det rekommenderas idag att behandling med P2Y<sub>12</sub>-receptorhämmare (klopidogrel, ticagrelor eller prasugrel) i tillägg till "livslång" ASA-behandling pågår i 12 månader vid användandet av DES, men att 3–12 månaders kombinationsbehandling efter PCI med BMS är tillräckligt efter AKS (12).

### Komplikationer

Arytmier förekommer ofta i samband med reperfusjon. De flesta är intermittenta och går över av sig själva och behöver inte behandlas. Behandlingskrävande är arytmier som ger hemodynamisk påverkan som kammarflimmer, persistenterande kammartakykardi, förmaksflimmer samt höggradiga AV-block. Kammarflimmer behandlas i enlighet med programmet för Avancerad Hjärt-Lung-Räddning (A-HLR). För mer information hänvisas till kapitlet Den akut medvetslöse patienten, avsnittet Hjärt-lungräddning, s 6. Kammararytmier som debuterar sent (dagar) efter hjärtinfarkten är ett speciellt problem och kan motivera behandling med implantbar defibrillator (implantable cardiac defibrillator; ICD).

Hjärtsvikt av olika grad är inte ovanligt redan under akutfasen vid hjärtinfarkt och behandlas då med diuretika, oftast furosemid, intravenöst 20–80 mg. Patienter med kvarstående nedsatt vänsterkammarfunktion (ejektionsfraktion < 35%) 3 månader efter infarkten, bör bli föremål för bedömning av behov av ICD profylaktiskt.

Högerkammarinfarkt, ofta med högersvikt och hypotension, är ett terapeutiskt problem som behandlas med bl a volymsubstitution.

Kardiogen chock är ett mycket allvarligt tillstånd med hög mortalitet trots invasiv behandling med PCI. Ofta kombineras PCI då med mekaniskt vänsterkammarstöd (aorta-ballongpump; intra-aortic balloon pump; IABP), kalciumpsensiteraren levosimendan och positivt inotropa läkemedel som dobutamin och i vissa fall även noradrenalin. Kardiogen chock och svår hjärtsvikt kan förutom av utbredd myokardskada orsakas av ruptur i kammarskiljeväggen eller av en papillarmuskel. Behandlingen av dessa tillstånd kräver akut eller subakut toraxkirurgi.

## NSTEMI och instabil angina pectoris

### Diagnos

Den EKG-mässiga bilden vid NSTEMI kan variera från helt normal till gravt patologisk med ST-sänkningar och/eller T-negativiseringar. ST-sänkning > 1 mm i 2 närliggande avleddningar hos en patient med symtom som vid AKS talar starkt för NSTEMI eller instabil angina pectoris (Faktaruta 7 s 314), särskilt om EKG är taget under pågående smärta och om ST-sträckans plan lutar nedåt ("negative slope"). Även nytilkommen eller tidigare okänd negativisering av T-våg i flera avleddningar kan tala för NSTEMI. En relativt vanlig bild som ofta är förenad med allvarlig kranskärlssjukdom i hjärtats framvägg är djupa, symmetriska, negativa T-vågor i flertalet prekordialavleddningar, s k koronara T. Såväl ST-sänkning som T-vågsnegativitet är fynd som kan förekomma vid andra tillstånd och är inte patognomona för NSTEMI eller instabil angina.

Vid NSTEMI och instabil angina spelar analys av hjärteskademärkörer en större roll än vid STEMI, särskilt vid normalt eller nästan normalt EKG. Vid klinisk AKS-miss-

tanke, patologiskt EKG med eller utan förhöjda hjärtskademärker är patienten att betrakta som en högriskpatient som ska övervakas och behandlas inneliggande. En patient med bröstsmärta, utan vare sig EKG-förändringar eller förhöjda hjärtskademärker, kan naturligtvis ha ett AKS men är generellt sett att betrakta som en lågriskpatient. Eftersom hjärtskademärker (hög-sensitiva troponinanalyser) stiger till patologiska nivåer först 3 timmar efter cellsönderfall krävs minst 2 negativa prov med 3 tímars intervall för att myokardskada ska kunna uteslutas.

Instabil angina pectoris är en klinisk diagnos. Om patienten har en tydligt ”instabil” anamnes, men undersöks i smärtfritt skede, kan vederbörande uppvisa ett fullständigt normalt EKG och hjärtskademärkerna är naturligtvis normala. Detta understryker än en gång vikten av en noggrann anamnes.

### Behandling

Den farmakologiska behandlingen skiljer sig initialt inte från den vid STEMI. Oxygen, smärtlindring med morfinpreparat, anti-ischemisk behandling med betablockerare och nitroglycerinpreparat bör ingå. Vid tidig behandling med betablockerare (första dygnet) måste alltid risken för hemodynamisk påverkan vägas mot den antiischemiska nyttan. Jämfört med STEMI-patienter är dock risken för chock generellt sett lägre hos NSTEMI-patienter. Mot bakgrund av den patofysiologiska processen som beskrivits tidigare används tromboshämmende läkemedel för att hämma trombpåbyggnaden över det rupturerade placket. Den antitrombotiska behandlingen inkluderar ASA i kombination med P2Y<sub>12</sub>-receptorhämmare (clopidogrel, ticagrelor eller prasugrel) samt antikoagulation i form av LMWH eller fondaparinux. Patienterna bör ha kontinuerlig EKG-overvakning.

Det är välkänt att tidig utredning med kranskärlsröntgen och vid behov revaskularisering med PCI eller CABG förbättrar prognoserna avseende både mortalitet och morbiditet hos högriskindivider med NSTEMI och instabil angina. Till gruppen högriskpatienter hör bl a patienter med bröstsmärta och samtidiga ischemitecken på EKG, med eller utan förhöjning av hjärtskademärker. Vid

### Instabil angina

- Nyttilkommens, allvarlig, ansträngnings-utlösat angina under de senaste 4 veckorna
- Ökande besvär (mer lättutlösata) av ansträngningsutlösat angina under de senaste 4 veckorna
- Angina i vila tillkommen under de senaste 4 veckorna
- Angina inom 1 månad efter hjärtinfarkt

avsaknad av EKG-förändringar avslöjar också förhöjda hjärtskademärker en högrisk-individ.

Även diabetiker, patienter med nedsatt vänsterkammarfunktion och äldre har ökad risk för framtida hjärthändelser. Det ska dock noteras att de sistnämnda grupperna också har högre risk för komplikationer och biverkningar vid kranskärlsingrepp varför värdering av risk/nytta alltid ska göras för varje individ innan eventuell intervention genomförs.

Patienter som identifieras som högrisk-individer med indikation för invasiv utredning och behandling bör kranskärlsröntgas tidigt, redan under det första vårdtillfället och helst inom 1–2 dgn.

Kranskärlsanatomin och patientens övriga sjukdomsbild avgör oftast val av revaskulariseringssmetod. Som generell regel kan sägas att patienter med stenosar i vänster huvudstam eller stenosar i alla tre kranskärlen behandlas med CABG medan övriga patienter behandlas med PCI. Vid nedsatt vänsterkammarfunktion och diabetes mellitus anses CABG vara ett bättre val än PCI. Variationer från denna grundregel förekommer ofta beroende på tillgänglighet till respektive revaskulariseringssmetod och på lokala preferenser.

Under hela vårdtiden, eller fram till eventuell revaskularisering, brukar patienten ha ”trippelbehandling” med ASA, P2Y<sub>12</sub>-hämmare och LMWH eller fondaparinux. P2Y<sub>12</sub>-hämmare brukar dock sättas ut minst 5 dagar innan CABG för att minska risken för peroperativa blödningskomplikationer.

Vid behandling av äldre patienter måste man beakta att dessa ofta har en större benägenhet att utveckla biverkningar av läkemedel än yngre patienter. Försiktighet när det gäller framför allt antikoagulantia är

### Sökord

### Innehåll

därför på sin plats, och reducerade doser av vissa läkemedel eller förkortad behandlingstid kan också övervägas. Det finns emellertid inte någon allmänt spridd consensus om vilka avsteg från normala rutiner man ska göra när man hanterar den åldrade infarktpatienten. Här måste man utgå från den kliniska situationen i varje enskilt fall.

### **AKS – riskvärdering**

Under den tid patienten vårdas inneliggande genomförs ofta undersökningar som ger information om patientens totala riskfaktorbelastning och som därmed ger vägledning för fortsatt handläggning. Den kontinuerliga EKG-övervakningen ger information om bl a arytmiforekomst. Ultraljudsundersökning av hjärtat (UKG), ger bl a information om systolisk och diastolisk funktion, om hur klaffapparaten ser ut och om eventuell förekomst av vänsterkammarhypertrofi.

AKS drabbar mycket oftare patienter med diabetes eller IGT (impaired glucose tolerance; ett förstadium till typ 2-diabetes), än icke-diabetiker (13). För att finna patienter med IGT, liksom för att finna de med typ 2-diabetes och normalt faste-P-glukos, genomförs ofta peroral glukosbelastning under vårdtiden.

Blodfetter kontrolleras oftast fastande morgonen efter ankomst. Kontroller av blodtryck görs regelbundet under vårdtiden. Ibland genomförs arbetsprov dels för att bedöma patientens kondition och symptom, dels i de fall invasiv intervention inte är en självklar åtgärd och förekomst av ansträngningsutlösta ischemitecken kan avgöra val av behandling.

### **AKS – sekundärprevention**

Hos alla patienter med kranskärlssjukdom gäller naturligtvis att livsstilsförändringar, innefattande rökstopp, rätt kost och tillräckligt med motion, ska vara basintervention. Det finns idag på de flesta sjukhus väl uppbyggda kranskärls- och hjärtsviktsmottagningar. Dessa erbjuder ofta såväl hjälp för rökavvänjning som sjukgymnastik, eventuellt kuratorsstöd och kontakt med hjärtrehabiliteringsgrupper och patientorganisationer. Behovet av sekundärpre-

vention bedöms även vid uppföljande läkarbesök. Ofta finns anledning att remittera patienten till dietist, och idag finns också, som tidigare nämnts, möjligheten att förskriva fysisk aktivitet på recept. Det är givetvis också viktigt att behandla andra tillstånd som hypertoni, hyperlipidemi och diabes mellitus.

Det finns idag inte några allmänt vedertagna rutiner för sekundärprevention till äldre patienter. Det är inte givet att man kan extrapolera resultaten från preventionsstudier som inte inkluderat äldre patienter till denna del av populationen. Å andra sidan kan man inte heller påstå att äldre patienter inte skulle kunna ha nytta av sekundärpreventiv behandling. Även här måste man göra en risk-nyttaanalys för varje patient för sig.

För en översikt över sekundärprevention efter AKS se Terapirekommendationerna – Sekundärprevention efter AKS, s 316.

#### **Trombocythämmande läkemedel**

Trombocythämmande behandling med ASA 75 mg/dag och, vid intolerans mot ASA, klopidogrel 75 mg/dag är rutinbehandling vid all koronarsjukdom (3). Vid ASA-allergi är kontinuerlig behandling med klopidogrel indicerat men vid gastrointestinala biverkningar kan ASA ofta tolereras med tillägg av en protonpumpshämmare (PPI). För interaktionen klopidogrel och PPI se kapitlet Sjukdomar i matstrupe, magsäck och tolvfingertarm, avsnittet Protonpumpshämmare, s 89.

Kombinationsbehandling med ASA, i ovan angiven dos, och P2Y<sub>12</sub>-receptorhämmare (klopidogrel 75 mg/dag, ticagrelor 180 mg/dag eller prasugrel 10 mg/dag) är aktuell för i stort sett alla patienter som vårdats för AKS under 3–12 månader. Vid stentingplantering ses en absolut reduktion av kardiovaskulära händelser på 3% under 1 år vid dubbelbehandling med ASA/klopidogrel jämfört med enbart ASA (3).

I Sverige rekommenderas idag kombinationsbehandling med ASA och P2Y<sub>12</sub>-receptorhämmare i 3–12 månader efter inläggning av en metallstent och i 12 månader efter läkemedelsavgivande stent (12). För patienter med AKS som inte behandlas invasivt rekommenderas i de flesta fall dub-

### Terapirekommanderationer – Sekundärprevention efter AKS

Kortverkande nitroglycerin 0,4–0,5 mg sublingualt

Betablockerare, t ex metoprolol 50–200 mg/dag

ACE-hämmare (t ex ramipril 5–10 mg/dag), ARB vid intolerans (t ex kandesartan 8–32 mg/dag).

Statin, exempelvis simvastatin i dosen (20–)40 mg/dag (se s 317 samt kapitlet Blodfettsrubbningar, avsnittet om statiner, s 356)

ASA 75 mg/dag

P2Y<sub>12</sub>-hämmare (klopidogrel 75 mg, 1 tablett 1 gång/dag; ticagrelor 90 mg, 1 tablett 2 gånger/dag eller prasugrel 10 mg, 1 tablett 1 gång/dag i 3–12 månader eller kontinuerligt vid ASA-överkänslighet)

Fysisk Aktivitet på Recept

belbehandling med ASA och P2Y<sub>12</sub>-receptorhämmare i 3–12 månader.

Prasugrel är en nyare P2Y<sub>12</sub>-receptorhämmare. Indikationen är tillägg till ASA-behandling vid PCI och stentbehandling av STEMI eller NSTEMI. Kontraindikationer innefattar bl a ålder > 75 år och tidigare genomgången CVI (cerebrovaskulär insult). Prasugrel har i studier visat en fördel gentemot klopidogrel när det gäller att minska kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt och stroke hos patienter som genomgått PCI med stent i samband med STEMI eller NSTEMI (9,4% mot 11,5%, riskförhållande, HR, 0,812). Den ökning av blödningar som sägs i prasugrelgruppen uppvägdes av minskade kranskärlshändelser vilket gjorde att nettoeffekten fortfarande blev positiv för prasugrel. Det beräknades att 2 allvarliga kranskärlshändelser (hjärtinfarkter) förhindras per 100 behandlade patienter med prasugrel framför klopidogrel till priset av 1 extra allvarlig blödning (14).

Ytterligare ett nytt trombocythämmande läkemedel som verkar på P2Y<sub>12</sub>-receptorn är ticagrelor. Detta preparat har i den dubbelblint randomiserade PLATO-studien reducerat ett kombinerat resultatmått av död, hjärtinfarkt och stroke med 1,9% i absoluta tal efter 12 månader (NNT = 53) för patienter med AKS jämfört med klopidogrel. Frekvensen av större blödningar var samma i båda grupperna (15).

Några direkta jämförelser mellan prasugrel och ticagrelor föreligger för närvarande inte och för val av P2Y<sub>12</sub>-hämning hänvisas till lokala behandlingsriktlinjer.

### Betablockerare

Betablockerare som långtidsbehandling har i flera studier visat en signifikant effekt i form av minskat återinsjuknande och död i hjärtinfarkt och bör därför ges till alla patienter som haft AKS.

En metaanalys av långtidssstudier med betablockerare efter hjärtinfarkt påvisade en signifikant effekt på mortalitet. Enligt denna metaanalys behöver 84 patienter behandles under 1 år för att undvika ett dödsfall (16). De betablockerare som har visat signifika effekter på mortalitet som sekundärprofylax efter hjärtinfarkt är metoprolol, propranolol, timolol (tabletterna inte längre registrerade i Sverige) och acebutolol (ej registrerat i Sverige). Det har i metaanalyserna inte framkommit data som tyder på att något preparat har fördelar framför något annat.

### ACE-hämmare och ARB

ACE-hämmare har i flera stora studier visat sekundärprofylaktiska effekter både efter hjärtinfarkt och hos patienter med generaliserad aterosklerotisk kärlsjukdom. Det är således rimligt att behandla alla patienter med IHD och nedsatt vänsterkammarfunktion med ACE-hämmare. En systematisk genomgång av ett flertal randomiserade studier med olika ACE-hämmare (kaptopril, ramipril, trandolapril och enalapril) visar att ACE-hämmarbehandling minskade mortaliteten från 29,1 till 23,4% (OR 0,74 med konfidensintervallet 0,66–0,83), förekomsten av reinfarkt från 13,2 till 10,8% (OR 0,80 med konfidensintervallet 0,69–0,94) och återinläggning för hjärtsvikt från 15,5 till 11,9% (OR

**Tabell 1.** Exempel på strukturerat omhändertagande av patienter med ischemisk hjärtsjukdom i primärvården

Besök	Åtgärd	Innehåll	Effekt
1	Symtom-skattning	Patienten skattar bröstmärta, andfåddhet och bensvullnad. Standardiserat formulär för att kunna följa förlopp.	Tidig upptäckt av ny tillkomna eller ökande besvär. Rapporteras till behandlande läkare vid avvikelse.
2	Farmakologisk genomgång	Enkel muntlig och skriftlig information om hur ordinerade läkemedel fungerar, när de ska tas och eventuella biverkningar.	Förbättrad kunskap om de läkemedel patienten tar ger bättre compliance. Stämma av ordinationer i förhållande till aktuella vårdprogram.
3	Riskfaktor-genomgång	Kontroll av blodprover, blodtryck och livsstilsfaktorer. Motiverande samtal.	Förbättrad kontroll av biokemiska riskfaktorer och argument för att förbättra levnadsvanorna.
4	Psykosocial genomgång	Samtal kring patientens upplevelser, kan kompletteras med depressions- och ångestskalar.	Tidig upptäckt av psykologiska reaktioner på sjukdomen och möjlighet till tidig intervention.

0,73 med konfidensintervallet 0,63–0,85) (17). Även vissa angiotensin II-receptorblockerare (ARB) har dokumenterad effekt vid hjärtsvikt efter hjärtinfarkt.

Även till patienter med IHD och bevarad vänsterkammarfunktion har behandling med ACE-hämmarna ramipril och perindopril samt med telmisartan (ARB) visat minskad mortalitet och morbiditet. En metaanalys av studier med ACE-hämmare vid kranskärlssjukdom med bevarad vänsterkammarfunktion påvisar en 14% mortalitetsreduktion under 2–5 år (18). Denna metaanalys visar att behandling med ACE-hämmare till patienter med känd kranskärlssjukdom och bevarad vänsterkammarfunktion signifikant minskar mortaliteten (OR 0,86 med konfidensintervallet 0,79–0,95), kardiovaskulär mortalitet (OR 0,81 med konfidensintervallet 0,73–0,90), hjärtinfarkt (OR 0,82 med konfidensintervallet 0,75–0,89) och stroke (OR 0,77 med konfidensintervallet 0,66–0,88).

#### Lipidsänkande läkemedel

Lipidsänkande behandling bör sättas in till de flesta patienter redan under sjukhusvistelsen. Kontroll av lipidnivåerna bör ske vid återbesök, och justering av behandlingen får göras om målvärdena inte uppnåtts. Behandling med lipidsänkande farmaka bör inledas med statiner som har dokumenterat god effekt på mortalitet och morbiditet vid sekundärprevention.

En metaanalys av sekundärpreventiva studier med statiner har visat på en 21% relativ mortalitetsreduktion som kan översättas till en absolut mortalitetsreduktion på 5,7% (19). Detta betyder att 18 patienter måste behandlas i genomsnitt 4,7 år för att spara ett liv.

Alla de i Sverige tillgängliga statinerna har i vetenskapliga studier visat effekt på hårda resultatomätt avseende hjärt-kärlsjukdom, om än i olika patientpopulationer. Prisbildet har radikalt förändrats under det senaste decenniet då exklusiviteten/patienten för simvastatin, pravastatin och atorvastatin gått ut och kostnaden för generika är ungefär en tiodel av originalläkemedlens kostnad. För närvarande är simvastatin i dosen (20–)40 mg dagligen väl etablerat som förstahandspreparat. För utförlig information om lipidsänkande behandling hänvisas till kapitlet Blodfettsrubbningar, avsnittet Läkemedel, s 356.

#### Kortverkande nitroglycerin

Alla patienter som vårdats för AKS bör utrustas med kortverkande nitroglycerin som spray eller resoribletter för anfallsupskering. Preparaten kan också användas som kortvarig anfallsprofylax inför situationer som för patienten brukar utlösa kärlkrampsbesvär. Om patienten inte provat läkemedlet tidigare, är det klokt att göra detta innan hemgång ("nitrotest"). Det är ganska vanligt med blodtrycksfall och huvudvärk de första

gångerna man tar kortverkande nitroglycerin varför patienten bör instrueras att inta läkemedlet sittande eller liggande den första gången.

### Strukturerade mottagningar

Det finns ett flertal exempel på strukturera- de sjuksköterskebaserade mottagningar, för patienter som drabbats av kranskärlssjuk- dom, på såväl kardiologmottagningar som inom primärvården. Det finns stöd för att denna typ av mottagningar kan minska risken att drabbas av komplikationer till sjukdomen (20). Flera korta besök hos en sjuksköterska kan delvis ersätta och komplettera kontroller hos läkare.

Se Tabell 1 för strukturerat omhänderta- gande, s 317.

### Referenser

1. INTERHEART study investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364:937–52.
2. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Rydén L, Malmberg K. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet.* 2002;359:2140–4.
3. Komplettering av Nationella riktlinjer för hjärt- sjukvård 2008 och strokesjukvård 2009 – stöd för styrning och ledning. Slutlig version. Socialstyrelsen 2011. Artikelnummer: 2011-12-21. ISBN 9789186885861. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
4. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Atherosclerosis.* 2012;223:1–68.
5. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012;33:1635–701.
6. Anti Trombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of anti-platelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324:71–86.
7. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996;348:1329–39.
8. Agewall S. Nya riktlinjer definierar fem olika typer av hjärtinfarkt. *Läkartidningen.* 2008;16:1192–3.
9. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2007;116:2634–53.
10. Qaseem A, Fihn SD, Williams S, Dallas P, Owens DK, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Diagnosis of stable ischemic heart disease: summary of a clinical practice guideline from the American College of Physicians/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American Association for Thoracic Surgery/Preventive Cardiovascular Nurses Association/Society of Thoracic Surgeons. *Ann Intern Med.* 2012;157:729–34.
11. Busk M, Maeng M, Rasmussen K, Kelbaek H, Thayssen P, Abildgaard U, et al. The Danish multicentre randomized study of fibrinolytic therapy vs. primary angioplasty in acute myocardial infarction (the DANAMI-2 trial): outcome after 3 years follow-up. *Eur Heart J.* 2008;29:1259–66.
12. ESC guidelines för STEMI respektive NSTEMI. [www.escardio.org](http://www.escardio.org)
13. Hage C, Lundman P, Rydén L, Mellbin L. Fasting glucose, HbA1c, or oral glucose tolerance testing for the detection of glucose abnormalities in patients with acute coronary syndromes. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20:549–54.
14. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373:723–31.

- 15.Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361:1045–57.
- 16.Freeman N, Cleland J, Young P, Mason J, et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ.* 1999;318:1730–7.
- 17.Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet.* 2000;355:1575–81.
- 18.Danchin N, Cucherat M, Thulliez C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction. *Arch Intern Med.* 2006;166:787–796.
- 19.Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366:1267–78.
- 20.Campbell NC. Secondary prevention clinics: improving quality of life and outcome. *Heart.* 2004;90 Suppl 4:iv29–32; discussion iv39–40.
- För vidare läsning**
- 21.Förebyggande av aterosklerotisk hjärtsjukdom – Behandlingsrekommendation. Läkemedelsverket 2006. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
- 22.Persson J, Stagmo M. Perssons Kardiologi – Hjärt-sjukdomar hos vuxna, Studentlitteratur 2007. ISBN 9789144019895.
- 23.Camm AJ, Serreys P, Lüscher TF. The ESC textbook of cardiovascular medicine. Oxford University Press, USA. 2009. ISBN 9780199566990.
- 24.Nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder 2011. Socialstyrelsen. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
- 25.Komplettering av Nationella riktlinjer för hjärt-sjukvård 2008 och strokesjukvård 2009 – stöd för styrning och ledning. Slutlig version. Socialstyrelsen 2011. Artikelnummer: 2011-12-21. ISBN 978918688861. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
- 26.Qaseem A, Fihn SD, Dallas P, Williams S, Owens DK, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of stable ischemic heart disease: summary of a clinical practice guideline from the American College of Physicians/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American Association for Thoracic Surgery/Preventive Cardiovascular Nurses Association/Society of Thoracic Surgeons. *Ann Intern Med.* 2012;157:735–43.
- 27.Kussmaul WG. Guidelines on diagnosis and treatment of stable ischemic heart disease: keeping up with a constantly evolving evidence base. *Ann Intern Med.* 2012;157:749–51.

# Hjärtsvikt

Hans Persson, Hjärtkliniken, Danderyds sjukhus, Stockholm  
Björn Eriksson, Gustavsbergs vårdcentral, Gustavsberg

## Inledning

Hjärtsvikt är vanligt förekommande särskilt hos äldre och orsakar stort lidande för patienten. Med hjärtsvikt förstas att hjärtat inte kan ge tillräcklig blodförsörjning till kroppens organ vid normalt fyllnadstryck. Dödligheten är hög och hjärtsvikt medför stora samhällskostnader framför allt pga stort behov av vård på sjukhus (1,2). Kliniskt rör det sig om ett syndrom, ett symptomkomplex med ett antal möjliga orsaker.

Patienten med hjärtsvikt bör förbättras efter insatt behandling, annars har man skäl att ompröva diagnosen och komplettera med ytterligare diagnostik. Dagens behandling är, väl utförd, kraftfull och sjukdomspåverkande. Alla vårdgivare som hanterar hjärtsviktspatienten har ett ansvar att se till att behandlingen blir väl utförd, en process som tar 3–6 månader och det är viktigt att den följs upp korrekt. Behandlingen förbättrar patienten, hjärtfunktionen liksom överlevnaden vid hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion (EF). Vid hjärtsvikt och bevarad EF är evidensen för behandling lägre.

## Kriterier för diagnos

Hjärtsvikt indelas enligt nya europeiska riktlinjer med utgångspunkt från om ejektionsfraktionen (EF) är nedsatt eller inte (3). Kriterier för diagnosen hjärtsvikt, se Faktaruta 1.

### Kriterier för diagnosen hjärtsvikt

#### Hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion (EF < 40%)

- Symtom förenliga med hjärtsvikt i vila eller vid ansträngning såsom andnöd, trötthet och periphera ödem.
- Kliniska fynd som talar för hjärtsvikt är takykardi, 3:e hjärtton, bläsljud, lungrassel, pleuravätska, perifera ödem, halsvensstas eller takypné, lågt blodtryck och perifer kyla.

#### Hjärtsvikt med bevarad ejektionsfraktion (> 40–45%)

- Symtom förenliga med hjärtsvikt, som ovan.
- Kliniska fynd som talar för hjärtsvikt, som ovan.
- Normal vänsterkammerstorlek.
- Fynd som talar för relevant strukturell hjärtsjukdom såsom hypertrofi av vänster kammare, förstoring av vänster förmak, diastolisk vänsterkammardysfunktion och förhöjd natriuretisk peptid (BNP/NT-proBNP).

## Epidemiologi

Hjärtsvikt är en folksjukdom där prevalensen i olika undersökningar uppskattats till ca 2% med en uttalad ökning i högre åldrar (4,5). I 50-årsåldern är förekomsten ca 1% för att stiga till över 10% vid 80 år. På en normalstor vårdcentral med 2 000 listade patienter per distriktsläkare innebär det ca 40 patienter per lista. På sjukhus är hjärtsvikt den vanligaste inläggningsorsaken för patienter > 65 år. En tredjedel av hjärtsviktspatienter på sjukhus har nydebuterad, outredd eller utredd, eller inte tidigare behandlad hjärtsvikt. En majoritet

**Symtom vid hjärtsvikt**

- Andfåddhet
- Andfåddhet i liggande (ortopné) och hosta
- Nykturi
- Trötthet, förvirring
- Ödem, bensvullnad av pittingtyp
- Viktuppgång
- Hjärtklappning
- Nedsatt kondition och allmäntillstånd
- Aptitlöshet
- Synkope

har återkommande försämrad eller kronisk hjärtsvikt.

Studier har pekat på att förekomsten av nedsatt systolisk vänsterkammarfunktion utan symtom är lika stor som förekomsten av symtomgivande hjärtsvikt i befolkningen (6). Till detta kommer en stor grupp med klinisk hjärtsvikt och bevarad EF (bevarad systolisk funktion), s k diastolisk hjärtsvikt (7).

Hjärtsvikt är förenad med stora kostnader, uppskattas till 2–3% av den totala sjukvårdkostnaden i Sverige (8,9). Hjärtsvikt utgör tillsammans med höftfrakturer, stroke och hjärtinfarkt de mest vårdtunga och kostsamma diagnoserna inom den somatiska slutenvården (10,11).

**Symtom**

Kardinalsymtomet är dyspné som ofta förvärras vid ansträngning och i liggande ställning (Faktaruta 2). Trötthet är också ett dominerande symtom. Viktigt att komma ihåg är att symptomen kan vara diffusa, variabla och ospecifika varför det ibland är svårt att tänka på diagnosen, speciellt när ödem inte präglar bilden, t ex hos en urvätskad patient. Andnöd i liggande ställning (ortopné) och förekomst av tredje hjärtton är de mest specifika tecknen på hjärtsvikt medan rassel och dyspné är känsliga men ospecifika tecken. Patienterna är ofta äldre och multisjuka vilket kan komplikera bilden.

Hjärtsvikt indelas i 4 funktionsklasser enligt New York Heart Association (NYHA-klassificering), Tabell 1, s 322. Klassificeringen är utgångspunkt för behandlingsin-

satser och har även en prognostisk betydelse där de med högst NYHA-klass har sämst prognos.

Symtomen vid hjärtsvikt är bara delvis relaterade till vätskeretentionen. Symtom uppstår också som följd av den nedsatta hjärtminutvolymen vilka är svårare att urskilja kliniskt. Utöver pittingödem ska således tecken till nedsatt arteriell cirkulation till extremiteter (perifer kyla), hjärna (förvirring) eller njurar (nedsatt diures) beaktas. Även en urvätskad hjärtsviktpatient har begränsad fysisk ork vid hjärtsvikt pga nedsatt hjärtminutvolym.

**Patogenes**

Hjärtsvikt orsakas till 80% av högt blodtryck (ökad belastning) och/eller ischemisk hjärtsjukdom (förlust av myokard). Övriga orsaker är ökad belastning pga klaffel samt primär hjärtmuskelsjukdom (kardiomyopati) (Faktaruta 3, s 322). Hjärtfunktionsnedsättningen är relaterad till graden av hjärtmuskelskadans omfattning. Nedsättningen kan yttra sig som en minskad systolisk sammandragningskraft parallellt med en ökning av vänster kammars storlek.

Patienter med bevarad EF har oftast tecken till väggförtjockning och en kammares som inte vidgas, vanligen till följd av minskad avslappningsförmåga i början av diastole (relaxationsstörning) eller ökad styvhets i den senare fasen av diastole (restriktiv störning). Den nedsatta eftergivligheten ökar det diastoliska fyllnadstrycket och vänster förmak belastas och vidgas.

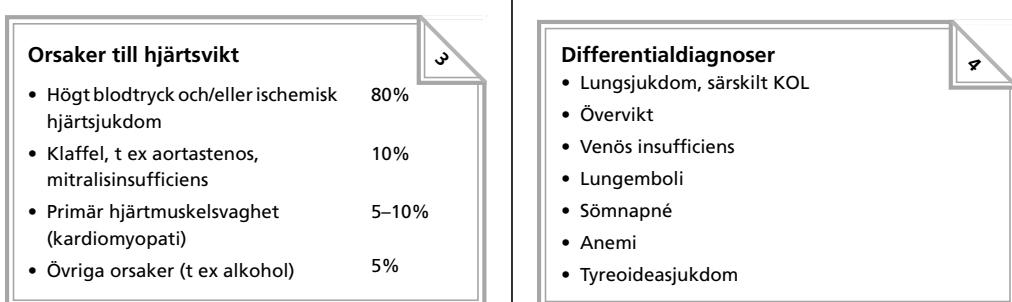
Sekundärt till vänstersvikt, såväl vid bevarad som vid sänkt EF, påverkas höger kammare med nedsatt funktion som följd. Enskild påverkan på höger kammare är ovanligt men kan uppkomma av såväl klaffel som en följd av andra orsaker, t ex isolerat högt blodtryck i lungcirkulationen (pulmonell arteriell hypertension, PAH) eller vid KOL.

Den initiala påverkan på hjärtat leder till aktivering av flera neurohormonella system. Tidigt aktiveras sympatiska nervsystemet och renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) med kärlsammandragning, högre blodtryck och minskad urinmängd som följd. Vidare utsöndras natriuretiska peptider från

**Sökord****Innehåll**

Tabell 1. NYHA-klassificering

NYHA I	• Nedsatt hjärtfunktion utan symtom.
NYHA II	• Lätt hjärtsvikt med andfåddhet och trötthet endast vid uttalad fysisk aktivitet.
NYHA III	• Måttlig hjärtsvikt med andfåddhet och trötthet vid lått till måttlig fysisk aktivitet. • Klassen delas upp i IIIa och IIIb beroende på om patienten klarar av att gå > 200 m på plan mark utan besvär eller inte.
NYHA IV	• Svår hjärtsvikt med andfåddhet och trötthet redan i vila. • Symtomökning vid minsta ansträngning. Patienten är oftast sängbunden.



hjärtats förmak (ANP) och kammare (BNP). Den fysiologiska effekten av dessa är sjunkande fyllnadstryck, ökad diures och natriumutsöndring. De biologiskt inaktiva N-terminala fragmenten, vanligen NT-proANP och NT-proBNP, kan liksom BNP mätas som diagnostiska och prognostiska markörer. Sympatikus- och RAAS-aktiveringen medför en ökad belastning på hjärtat och ytterligare försämrad funktion (remodellering).

Dyssynkroni, som innebär att hjärtat pumpar med dålig synkronisering, visar sig oftast som elektrisk dyssynkroni i form av breddökat EKG med QRS > 120 ms och speciellt vid vänster grenblock.

### Diagnostik

Hjärtsvikt är ett symptom på en allvarlig bakomliggande hjärtsjukdom. Dagens behandling är väl utförd både kraftfull och sjukdomspåverkande. Patienter med symptom/kliniska tecken, som vid hjärtsvikt, bör därför fångas upp och genomgå en adekvat utredning, Figur 1, s 323 (3,12–15). Särskild anledning att misstänka hjärtsvikt föreligger hos patienter med hypertoni och ischemisk hjärtsjukdom samt hos patienter med känt blåsljud (klaffel), ärftlighet för hjärtmuskelsjukdom samt hos patienter

som överförbrukar alkohol. Utredning inleds med EKG och bestämning av natriuretisk peptid (NT-proBNP/BNP) (3,16). Röntgen behöver inte göras om inte annan åkomma misstänks. Om EKG är utan anmärkning och/eller värdet för natriuretisk peptid är normalt är diagnosen osannolik. I annat fall bör ekokardiografi utföras för att bekräfta eller utesluta diagnosen. Diagnos baserad på kliniska fynd enbart är otillräcklig och leder dessutom till dåligt genombordad behandling på patienter med hjärtsvikt och onödig behandling till patienter utan hjärtsvikt (17).

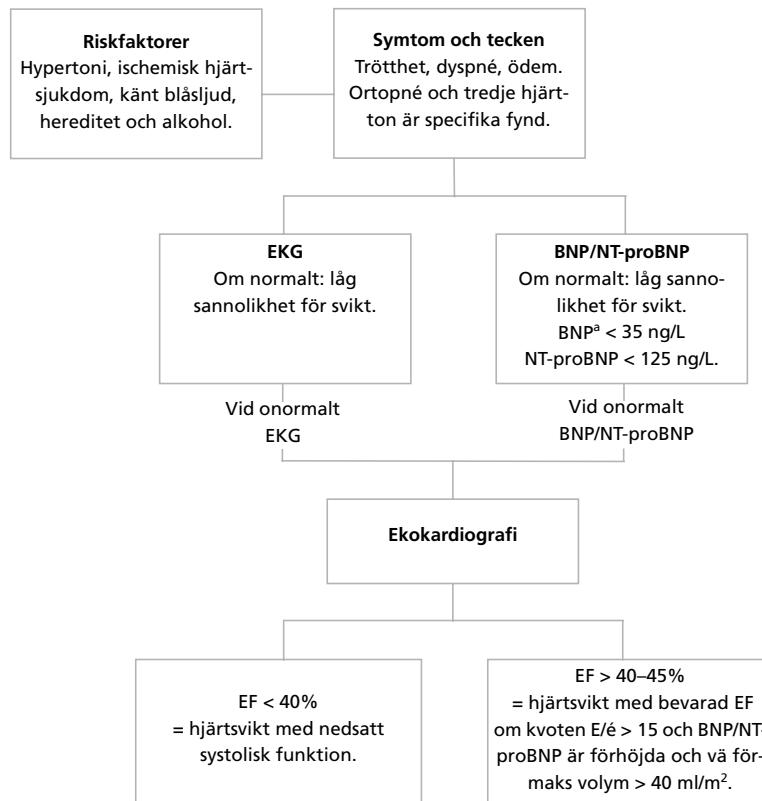
Normal ekokardiografi, inkluderande mätning av diastolisk funktion och förmaxvolym, utesluter i princip hjärtsvikt.

### Hjärtsvikt med sänkt EF

Vid påvisad sänkt EF är diagnosen som regel klar. Osäkerhet i EF-bestämningen finns vid snabbare förmaksflimmer men diagnosen stöds då av förstorad vänsterkammar vid ekokardiografi.

### Hjärtsvikt med bevarad EF

Kriterier för vänsterhjärtsvikt med bevarad EF är förhöjd koncentration av natriuretisk peptid, vid ekokardiografi förhöjt E/é-värde (E/é-kvoten korrelerar med fyllnadstrycket



**Figur 1.** Identifiering/utredning av patienter hos vilka hjärtsvikt bör misstänkas

i vänster kammare och en kvot  $> 15$  talar för ett ökat fyllnadstryck.) samt förstorad vänster förmaksvolym. Vanligen ses också vänsterkammarhypertrofi och normal vänsterkammerstorlek. Äldre kvinnor med hypertoni och flimmar är särskilt vanliga i denna grupp.

#### Differentialdiagnostik

Se Faktaruta 4, s 322. Differentialdiagnos-tiskt är spirometri ofta indicerad för att utesluta eller bekräfta KOL som kan finnas samtidigt med hjärtsvikt. Röntgen av hjärta och lungor kan behöva göras för att utesluta annan lungsjukdom, malignitet etc.

#### Behandling

##### Icke-farmakologisk behandling

Det är viktigt att både patient och anhöriga förstår vad sjukdomen innebär, hur livsstilen påverkar den och hur man kan monitörra sina symtom (18,19). Ett omhändertagande med fokus på information och utbildning är av stor vikt och kan med fördel utföras på särskilda hjärtsviktsmottagningar. Här kan man också noga följa och titrera läkemedelsbehandlingen. För de viktigaste icke-farmakologiska åtgärderna se Terapirekommendationerna, s 324.

I Tabell 2, s 325, listas viktig information till patienter med hjärtsvikt rörande åtgärder vid olika symtom.

**Terapirekommanderationer – Icke-farmakologiska åtgärder**

- Motion har positiva effekter såväl på överlevnad som livskvalitet och den fysiska prestationsförmågan. Ansträngningen bör vara lätt till måttlig och anpassad till den enskilde patienten. Konsultera vid behov sjukgymnast och använd med fördel FYSS för att styra behandlingen via Fysisk Aktivitet på Recept (FAR) (20,21).
- Kontrollerat vätskeintag: ej mer än 1,5–2 L över dygnet.
- Rökstopp, särskilt om ischemisk hjärtsjukdom är etiologin.
- Vid alkoholersakad hjärtsvikt (kardiomyopati) bör patienten helt avstå från alkohol; i övrigt följs sedvanliga riklinjer för att undvika organskadande alkoholmängd. Se vidare kapitlet Alkohol – riskbruk, missbruk och beroende, avsnittet Att dricka alkohol, s 1109.
- Begränsning av saltintaget, framför allt vid svårare hjärtsvikt till max 5 g/dag (22).
- Behandling av associerade depressiva besvär, exempelvis med psykologhjälp. Se vidare kapitlet Förstämnings-syndrom, avsnittet Behandling under Depression, s 1043.
- Behandling av sömnstörningar. Vid ortopné kan upprätt sovtällning och hjärtsäng underlätta andningen. CPAP kan minska besvären vid centrala eller obstruktiva apnéattacker.
- Influensavaccination rekommenderas årligen och pneumokockvaccination enligt gällande vårdprogram.
- Informera patienten om att väga sig regelbundet och ge akt på viktuppgång samt tecken på vätskeretention, se Tabell 2, s 325, och informera om hur detta ska behandlas adekvat.

## Farmakologisk och interventionell behandling

### Behandlingstrappan

Graden av symptom (NYHA) avgör vilka preparat som kan komma ifråga (Figur 2, s 326). Den medicinska behandlingen av kronisk hjärtsvikt syftar till att minska symptom, morbiditet och mortalitet, men även till att öka patientens livskvalitet.

Behandlingsalgoritmen gäller för patienter med nedsatt EF < 40%. Varje behandlings- och dossteg efter insatt basbehandling förutsätter utvärdering och ställningstagande till nästa steg, oftast förenat med kontroll av njurfunktion, natrium och kalium samt puls och blodtryck. Sjukdomspåverkande behandling är ACE-hämmare (eller angiotensinreceptorblockerare (ARB) vid ACE-hämmarintolerans) och betablockerare samt vid fortsatta symptom tillägg av mineralkortikoidreceptorantagonist (MRA, tidigare aldosteronhämmare). Behandling med ivabradin kan vara aktuell i selekterade fall med sinusrytm som tillägg till sedvanlig optimal behandling inkluderande betablockerare. Därefter sker ställningstagande till sviktpacemaker (CRT som enbart har pacemaker eller CRT-D som dessutom har en inbyggd defibrillator) eller annan avancerad behandling – en process som kräver konsekvent uppföljning under ett par månaders tid för adekvat titrering till

måldosser. EKG och förnyad ekokardiografi behövs 2–3 månader efter medicintreringar för att avgöra om indikation för CRT/CRT-D föreligger.

För en översikt över olika läkemedel som kan vara aktuella vid behandling av hjärtsvikt, se Tabell 3, s 327. Nedan finns en närmare presentation av de olika läkemedel som används vid hjärtsvikt.

### Diureтика

Diureтика har funnits med i behandlingen av kronisk hjärtsvikt sedan många år och dess effekt är i huvudsak symtomlindrande. Effekten utövas via sänkt fyllnadstryck och minskat vätskeöverskott.

Diureтика vid hjärtsvikt har inte undersökts i stora randomiserade studier och indikationen är därför begränsad till rent symtomatisk behandling. Det finns en omfattande klinisk erfarenhet av att diureтика ger snabb symtomlindring vid hjärtsvikt med minskat ödem och ökad arbetskapacitet. Ett problem med denna behandling är att den ökar den neuroendokrina aktivering via RAAS-systemet vilket kan påskynda utvecklingen av vänsterkammar-dysfunktion. Detta motverkas med adekvat grundbehandling (RAAS-blockad och betablockerare).

Diuretikadosen bör hållas så låg som möjligt och gärna vara tillfällig. Man kan med

**Tabell 2.** Viktig information till patienter med hjärtsvikt – åtgärder vid olika symptom

Symtom	Åtgärd
Viktöskning	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vägning regelbundet (1 gång/dag–2 gånger/vecka) beroende på tillståndet, använd samma våg, samma tid, lika mycket kläder och anteckna vikten.</li> <li>• Vid plötslig oväntad viktöskning, &gt; 2 kg på 3 dagar, bör patienten uppmuntras att ta extra diureтика och om detta inte hjälper kontakta sin läkare/sköterska.</li> </ul>
Andfåddhet	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Förhöjd huvudända vid viloläge minskar andnöden.</li> <li>• Uppmärksamma symtom såsom ökad andfåddhet vid ansträngning, andfåddhet i liggande ställning och i vila, samt hosta. Om något av dessa symtom tillkommer eller försämrar bör patienten uppmuntras att ta extra diureтика och om detta inte hjälper kontakta sin läkare/sköterska.</li> </ul>
Ödem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten uppmanas att lägga upp fötterna på stöd vid långvarigt sittande.</li> <li>• Patienten uppmanas att undvika NSAID-preparat.</li> <li>• Uppmärksamma symtom såsom svullnad av fötter, vrister och ben, samt utspänd buk. Om något av dessa symtom tillkommer eller försämrar bör patienten uppmuntras att ta extra diureтика och om detta inte hjälper kontakta sin läkare/sköterska.</li> </ul>

fördel lära patienten att själv styra sin diuretikabehandling med intermittent dosering efter symtom som viktuppgång, andfåddhet, ödem och diarré, se Tabell 2.

Diureтика kan ge upphov till hypokalemia och hypomagnesemi vilket ofta korrigeras av samtidig RAAS-blockad. Det är viktigt att kontrollera elektrolytbalanse, särskilt vid behandling med enbart diureтика. Ibland ses även lågt natrium men dessa patienter är ofta sjukare och mer svårbehandlade.

Den inom primärvården och annan öppenvård mest använda diureтикаformen vid hjärtsviksbehandling är loopdiureтика. Dessa läkemedel har snabb effekt och kort halveringstid. Effekt kan förväntas redan inom en timme. Behandlingen är oftast peroral men vid svårare hjärtsvikt kan läkemedlet behöva tillföras intravenöst. Mer sällan används tiaziddiureтика och kombinationen av de två sorterna bör undvikas pga ökad risk för elektrolyttörningar.

#### Läkemedel som påverkar RAAS

Medel som påverkar RAAS är ACE-hämmare, ARB (angiotensinreceptorblockerare) och MRA (minerkortikoidreceptorantagonister, vilka tidigare benämndes aldosteronhämmare). Dessa kan ges i olika kombinationer med kompletterande effekter. De motverkar den neuroendokrina aktiveringens av RAAS och åstadkommer i olika grad arteriell kärldilatation, ökad urinutsöndring samt långsiktigt avlastande effekter på hjärtat.

Såväl ACE-hämmare som ARB och MRA måste monitoreras avseende njurfunktion och elektrolyter (P/S-natrium, P/S-kalium). Detta görs extra noggrant initialt samt vid kombinationsanvändning av preparaten. Vidare ska blodtrycket kontrolleras och vid yrsel rekommenderas ortostatiskt prov med blodtryck. Ofta ger det initialt låga blodtrycket inga symtom men skulle sådana finnas måste hänsyn tas till det genom längsammare ökning av dosen, framför allt initialt. Med förbättrad hjärtfunktion ”återhämtar sig” ofta blodtrycket. Stor försiktighet anbefals med ACE-hämmare och ARB vid stenosvitier och outreda blåsljud.

#### ACE-hämmare

ACE-hämmare är basbehandling vid hjärtsvikt med nedsatt EF och är mycket väl dokumenterade och ger förlängd överlevnad, ökat välbefinnande, ökad arbetsförmåga samt minskar behovet av sjukhusvård för patienter med symptomgivande svikt (NYHA II–IV) (23–25). Det gäller även för patienter som är symptomfria (NYHA I) men med nedsatt hjärtfunktion efter genomgången hjärtinfarkt.

Behandling ges med de preparat som har visat effekt i randomiserade studier (Tabell 3, s 327). Börja med en låg dos som sedan titreras till måldos/högsta tolerabla dos. Dosökning kan ske snabbare på sjukhus under kontroll och längsammare polikliniskt. Vid bestående rethosta rekommende-

			<ul style="list-style-type: none"> <li>– Palliativ vård</li> <li>– Avancerad behandling (inotropi, hjälppump, transplantation)</li> <li>– Digoxin (flimmer och sinusrytm)</li> </ul>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ivabradin (EF &lt; 35%, sinusrytm, &gt; 70–75 slag/minut)</li> <li>– CRT/CRT-D (EF &lt; 35%, QRS &gt; 120 ms, vägrenblock)</li> <li>– Mineralreceptorantagonist (aldosteronantagonist)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Betablockerare (från NYHA I vid infarkt)</li> <li>– ACE-hämmare (Angiotensinreceptorantagonist vid intolerans)</li> <li>– Diureтика (vid behov)</li> </ul>			
NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV

**Figur 2.** Behandling i relation till svårighetsgrad (funktionsklass enligt NYHA). För steg 2 och 3 tas varje behandling/åtgärd i turordning med det nedersta alternativet först.

ras byte till ARB. Förutom ACE-hämmare ingår betablockerare i basbehandlingen av hjärtsvikt (se Figur 2). Om ytterligare behov av tilläggsbehandling föreligger till ACE-hämmare har MRA visat sig vara ett förstahandsalternativ, men ARB kan också användas.

#### *Angiotensinreceptorblockerare (ARB)*

ARB verkar mer perifert i RAAS-systemet än ACE-hämmare genom blockering av kroppens starkaste vasokonstriktor, angiotensin II. ARB har därigenom många likartade effekter som ACE-hämmarna vid hjärtsvikt. Biverkningsprofilen är något gynnsammare med få fall av hosta och det är sällsynt med angioneurotiskt ödem.

Tre preparat har sammanlagt visat likvärdiga effekter med ACE-hämmarna vid hjärtsviksbehandling och nedsatt EF: kandesarstan, valsartan och losartan (26–28). ACE-hämmare är förstahandspreparat men ARB är en likvärdig ersättare när ACE-hämmare inte tolereras, framför allt vid hosta.

Titrering mot måldoser är angelägen, liksom det är för ACE-hämmare, och ingångsdosen ska vara låg. ARB kan kombineras med MRA men bör inte användas i trippelkombination inkluderande även ACE-hämmare.

#### *Mineralkortikoidantagonister (MRA)*

Mineralkortikoidantagonister verkar genom kompetitiv hämning av aldosteron och är därmed svagt vätskedrivande men har

även andra effekter som motverkar RAAS-aktivering.

Spironolakton och eplerenon är undersökta i kontrollerade studier i kombination med ACE-hämmare och annan standardterapi vid hjärtsvikt. Spironolakton har studerats hos patienter med svårare hjärtsvikt (NYHA III–IV) (29), medan eplerenon är studerat efter hjärtinfarkt med svikt eller diabetes samt vid lindrigare hjärtsvikt (NYHA II) (30). I samtliga studier har patienterna nedsatt EF (< 30–40%). Effekterna är samstämmiga med ökad överlevnad och minskad sjukhusvård för hjärtsvikt. Effekterna av eplerenon vid lindrig hjärtsvikt är betydligt större än vad som tidigare setts av ARB som tilläggsbehandling till ACE-hämmare (3,30). Dessa studier har inneburit ett evidensbaserat stöd för användning av MRA hos patienter med symtomgivande hjärtsvikt (NYHA II–IV) med nedsatt EF efter initial behandling med ACE-hämmare och betablockerare.

Spironolakton har fördelen av att det finns generiska och billiga preparat, men nackdelen är att gynkomasti förekommer som biverkning hos 10% av patienterna (27).

#### **Betablockerare**

Betablockad vid kronisk systolisk hjärtsvikt är mycket väl dokumenterad och utgör en av hörnstenarna i behandlingen av sjukdomen och innebär en reduktion av både sjuk- och dödlighet (31–34). Det är viktigt att upp-

**Tabell 3.** Evidensbaserade start- och måldoser för sjukdomsmodifierande läkemedel vid kronisk hjärtsvikt eller efter hjärtinfarkt. Data är hämtade från ESC:s nya riktlinjer 2012 (3) och angivna doser kan i vissa fall avvika från de i preparatens produktresumé/Fass-texter.

Läkemedel	Startdos	Måldos
<b>RAAS-hämmare</b>		
• ACE-hämmare		
Kaptopril <sup>a</sup>	6,25 mg x 3	50 mg x 2–3
Enalapril	2,5 mg x 2	10–20 mg x 2
Lisinopril <sup>b</sup>	2,5–5,0 mg x 1	20–35 mg x 1
Ramipril <sup>a</sup>	2,5 mg x 1	5 mg x 2
• ARB		
Kandesartan	4–8 mg x 1	32 mg x 1
Valsartan	40 mg x 2	160 mg x 2
Losartan <sup>b,c</sup>	50 mg x 1	150 mg x 1
• MRA		
Eplerenon	25 mg x 1	50 mg x 1
Spironolakton	25 mg x 1	25–50 mg x 1
<b>Betablockerare</b>		
Bisoprolol	1,25 mg x 1	10 mg x 1
Karvedilol	3,125 mg x 2	25–50 mg x 2
Metoprololsuccinat (depåpreparat)	12,5–25 mg x 1	200 mg x 1
Nebivolol <sup>c</sup>	1,25 mg x 1	10 mg x 1

a. Indikerar en ACE-hämmare där måldosen är erhållne från studier vid hjärtsvikt efter hjärtinfarkt.

b. Indikerar läkemedel där en högre måldos har visats minska morbiditet-mortalitet jämfört med en lägre dos. Det saknas dock bra placebokontrollerade studier som visar detta varför den optimala dosen inte är given.

c. Indikerar en behandling som inte visats minska kardiovaskulär eller total mortalitet hos patienter med hjärtsvikt respektive hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt (alternativt visats "non-inferior" till en behandling med påvisad effekt).

märksamma dessa långsiktiga effekter eftersom man idag fortfarande har en underbehandling med betablockerare, speciellt genom att måldoserna inte uppnås.

Effekten av betablockerare utövas via reduktion av den ökade neurohormonella och sympatiska aktivitet, som föreligger vid kronisk hjärtsvikt, samt genom minskning av hjärtfrekvensen. Betablockerarna har även antiischemiska effekter och reducerar troligen risken för plötslig hjärtdöd.

Flera stora välgjorda kontrollerade studier har visat att behandling med betablockerare ska ges som grundbehandling till alla patienter med kronisk systolisk hjärtsvikt från och med symtomklass NYHA II och även till patienter med NYHA I där ischemi som genes föreligger (3).

Den vanligaste kontraindikationen är astma. Däremot går i många fall KOL-pa-

tienter bra att behandla, i synnerhet med selektiva beta-1-receptorblockerare. Vanligaste biverkningarna, som ofta är övergående, är ortostatism, fysisk trötthet, kalla händer och fötter, yrsel, huvudvärk, mardrömmar och mag-tarmbesvärs.

Av de betablockerare som är registrerade i Sverige för hjärtsvikt har behandlingseffekt visats för bisoprolol, karvedilol och metoprololsuccinat, se vidare Tabell 3. Behandlingen kan initiatl vara svår att tolerera, i synnerhet om patienten har ett lågt blodtryck, och det är därför viktigt att inleda med låga doser och tydligt informera patienterna om de långsiktigt positiva effekterna samt stötta dem att fortsätta medicineringen och upptitreringen av densamma. Man ska alltid sträva efter att nå måldosen eftersom det är då man visat de största positiva effekterna, se doseringsschema i Tabell 3. Tvingas man sätta ut behandlingen bör detta ske

längsamt pga risk för reboundeffekter. Doserna ökas med 1–4 veckors mellanrum under kontroll av hjärtfrekvens och blodtryck. Om patienten är under noggrann kontroll kan dosökning ske oftare. Avvikelse från titreringsschemat styrs utifrån symtomgivande biverkningar, t ex hypotension och bradykardi.

### Sinusnodhämmare

Sänkning av hjärtfrekvensen vid hjärtsvikt har visat sig vara prognostiskt viktigt. Betablockerare utövar sin effekt vid hjärtsvikt på flera sätt, men ju större frekvenssänkning som kan göras desto bättre. Med en specifik grupp läkemedel, sinusnodhämmare, har man nu möjlighet att sänka hjärtfrekvensen vid sinusrytm utöver de effekter som uppnås med betablockerare. En stor studie vid kronisk svikt har visat ca 25% reduktion i behovet av sjukhusvård med sinusnodhämaren ivabradin (35).

Behandlingen med sinusnodhämmare kan användas som tillägg för patienter med symtomgivande hjärtsvikt med EF < 35% i sinusrytm och hjärtfrekvens > 70–75 slag/minut trots sedvanlig optimal behandling inkluderande betablockerare (3). Bradykardi är en biverkning som drabbar ca 5%. Observera att behandlingen inte fungerar vid förmakflimmer.

### Digoxin

Digoxin har en svagt positiv inotrop effekt och minskar hjärtfrekvensen. Det finns ingen studie som visat någon positiv effekt på mortalitet, däremot ses minskad sjukhusinläggning pga försämrat hjärtsvikt (36).

Digoxin har sin främsta plats som frekvensreglerare vid förmakflimmer men man rekommenderar här i första hand betablockerare då digoxin inte har någon effekt vid fysiskt arbete. Dessutom har digoxin, i motsats till betablockerare, ingen dokumenterad effekt på mortalitet vid hjärtsvikt. Kombinationen av betablockerare och digoxin är dock ännu mer effektiv vid frekvensreglering än enbart betablockerare.

Digoxin kan också användas som tilläggsbehandling till patienter med sinusrytm, symptomatisk hjärtsvikt och EF < 40%, och då framför allt för symtomlindring. Vid digoxinbehandling är det viktigt att monitore-

### CRT, CRT-D eller ICD enbart vid hjärtsvikt

- Uppskattningsvis har mer än 30% av hjärtsviktpatienter med EF < 35% en QRS-bredd på > 120 ms.
- En patient ska remitteras för bedömning av CRT om EF ≤ 35% och patienten är i NYHA-klass III–IV (om patienten inte är sjukhusbunden) trots optimal behandling om QRS-bredd ≥ 120 ms och vänstergrenblocksbild samt om sinusrytm föreligger. Vidare kan patienter med annan grenblocksbild vara aktuella för CRT om QRS ≥ 150 ms och EF ≤ 35%.
- Patienter i NYHA-klass II och EF < 30% är också aktuella för CRT för att minska behovet av sjukhusvård om de har vänster grenblock med QRS-bredd ≥ 130 ms alternativt annat grenblock och QRS ≥ 150 ms.
- Bevisen för nyttan av CRT och CRT-D är svagare vid förmakflimmer än vid sinusrytm.
- ICD utan samtidig CRT är aktuellt till patienter i NYHA-klass II–III oavsett QRS-bredd om EF ≤ 35% efter 2–3 månaders optimal behandling efter hjärtinfarkt även om patienten inte haft ett ventrikelflimmer eller uppvisat svårbehandlade arytmier, s k primärprevention.

ra njurfunktionen och följa P/S-kaliumeftersom höga koncentrationer av digoxin, pga sänkt njurfunktion och hypokalemia, innebär ökad risk för bl a förmaks- och kammararytmier. Vid behandling av hjärtsvikt med digoxin bör S-digoxin kontrolleras och inte ligga över 1,4 nmol/L (37).

### Sviktpacemaker (CRT) samt implanterbar defibrillator (ICD)

Behandling med CRT eller CRT kombinerat med ICD (CRT-D) har inte slagit igenom i klinisk praxis trots hög evidens för att sådan behandling förbättrar symtom, minskar behovet av sjukhusvård (endast CRT) samt ökar överlevnaden (CRT och CRT-D) på i övrigt optimalt medicinskt behandlade men symptomatiska patienter (3,38,39). Det är en ytterst viktig uppgift för alla som ser och sköter hjärtsviktpatienter att uppmärksamma och remittera patienter, som kan ha nytta av CRT/CRT-D, när den medicinska behandlingen inte längre räcker till. Patienter som kan vara aktuella för CRT, CRT-D eller ICD enbart, se Faktaruta 5.

### Sökord

### Innehåll

## Tromboemboliprofylax

Mellan 40 och 50% av hjärtsviktspatienter har förmaksflimmer och de uppfyller som regel CHA2DS2-VASc-kriterierna för profylaktisk behandling med antikoagulantia och i dagsläget är warfarin mest använt. Se vidare kapitlet Hjärtrytmrubbningar, avsnittet Förmaksflimmer, s 343. För patienter med hjärtsvikt och sinusrytm finns idag ingen dokumentation för insättande av antikoagulantiebehandling. Se vidare kapitlet Venös tromboembolism och medel mot trombos, avsnittet Behandling med antikoagulantia, s 278, respektive Cerebrovaskulära sjukdomar, avsnittet Riskbedömning och primärprevention, s 375.

## Behandling vid hjärtsvikt med bevarad ejektionsfraktion (HFPEF)

För patienter med hjärtsvikt och EF > 40–45% är behandlingen empiriskt riktad mot grundorsaken såsom hypertoni och ischemisk hjärtsjukdom. Ofta kommer samma läkemedel som vid nedsatt EF (RAAS- och betablockerare samt diureтика) till användning men bevisen för deras effekter är lägre (40). Andra mediciner som är viktiga är antikoagulantia till patienter med flimmer, som är vanligt i denna grupp.

## Avancerad behandling

En svårt sjuk patient som inte svarar på given behandling ska remitteras till specialistmottagning för ställningstagande till avancerad utredning och behandling. Utvidgad anamnes och provtagning för hereditär kardiomyopati är lämpligt vid debut av hjärtsvikt i yngre åldrar. Kranskärlsröntgen, ekokardiografi och hemodynamisk kateterisering är aktuell för värdering av behov av kirurgi vid kranskärlssjukdom och/eller sjukdom i hjärtats klaffapparat samt vid oklar eller behandlingsrefraktär bild. Konstriktiv perikardit, myokardit och inlagringssjukdomar är ovanliga men viktiga behandlingsbara orsaker till hjärtsvikt.

Exempel på avancerade behandlingar är intermittenta eller akuta inotropa dropp, immunmodulerande terapi vid myokardit och kirurgi vid konstriktiv perikardit. Framför allt är det dock viktigt att upp-

märksamma om patienter kan komma ifråga för botande hjärttransplantation eller inopererad hjälppump, oftast ”left ventricular assist device” (LVAD).

## Symtomlindrande vård (palliation) vid svår kronisk hjärtsvikt

Patienter med återkommande behov av hjärtsviktsvård trots optimerad behandling (t ex  $\geq 2$  vårdtillfällen för hjärtsvikt sista året) har en allvarlig sjukdom. Även om förbättring ofta ses vid akut behandling kommer varaktig förbättring inte att kunna ske. Ofta gäller det patienter i hög ålder. Patienterna närmar sig slutfasen av sina liv. Kliniska indikatorer på att så är fallet är:

- hjärtsvikt som komplickeras av njursvikt
- hög NYHA-klass (IIIB–IV) efter stabiliserande behandling
- EF < 20%
- uttalad diastolisk restriktiv dysfunktion
- högt pulmonellt blodtryck
- systolisk hypotoni
- kvarstående höga NT-proBNP-värden
- ofrivillig viktnedgång, > 5% av kroppsvikten under 6 månader (kakexi).

Viktiga moment är i detta läge att genomföra brytpunktssamtal med patienten och anhöriga om ändrad vårdinriktning vid svår sjukdom (41,42). Det ingår att ge aktuell information om var patienten befinner sig i sin sjukdom och möjligheter till symptomlindrande palliativ behandling, t ex mot andnöd, ångest, smärta och oro. Patientens önskemål om vården är viktiga att diskutera, t ex om patienten vill vårdas hemma den sista tiden med stöd av t ex ASIH (avancerad sjukvård i hemmet) eller på annat sätt organiserad avancerad hem-sjukvård. Även andra palliativa behandlingar som tappningar, diuretikainjektorer i hemmet, inotropa dropp samt syrgas ska diskuteras. Behandlingsbegränsningar, exempelvis avstå från hjärt-lungräddning vid hjärtstillestånd, bör också övervägas liksom att en ICD eller eventuell defibrillatorfunktion i pacemaker stängs av i ett visst skede.

**Terapirekommanderationer – Akut behandling av hjärtsvikt**

Vid bakåtsvikt och tecken på förhöjda fyllnadstryck/andnöd	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hjärtsängläge: halvsittande kroppsläge med sänkt fotända.</li> <li>Oxygen till saturation &gt; 90%, försiktighet/blodgaskontroll vid KOL.</li> <li>Nitroglycerintillförsel via spray (0,4 mg/dos), dosen kan upprepas var 5:e–10:e minut till dess klinisk effekt uppnås. Doserna kan komma att begränsas av blodtrycksfall. På sjukhus kan nitroglycerin ges som intravenös infusion (startdos 0,25 µg/kg kroppsvikt/minut). Dosökning var 5:e minut till ett systoliskt blodtrycksfall med ca 15 mm Hg eller systoliskt lägsta blodtryck på 90 mm Hg.</li> <li>Furosemid 20–40 mg intravenöst. Intravenös dos motsvarar dubbelt peroral dos. Stort dosspann (20–1 000 mg/dygn intravenöst). Infusionen ges på sjukhus vid lågt blodtryck och/eller stora doser. Ofta ges läkemedlet som infusion vid doser &gt; 120 mg, annars intravenöst som bolus. Följ vikt, vätskebalans, P/S-kreatinin och P/S-kalium. Håll P/S-kalium &gt; 4 mmol/L (för minskad arytmirisk).</li> <li>Morfin ges i doser om 2,5–5 mg intravenöst, som kan upprepas vid behov. Morfin har både ångestdämpande och hemodynamiska effekter.</li> <li>Vid snabbt förmaksflimmer eller annan supraventrikulär arytmia prövas i första hand frekvensreglering med betablockerare, eventuellt i kombination med digoxin.</li> <li>På sjukhus ges kontinuerlig övertrycksandning (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP): Starta med 5 cm H<sub>2</sub>O och titrera upp till 15 cm om det toleras av patienten. O<sub>2</sub>: 30–100%, håll saturationen på &gt; 90%. Kontinuerlig övervakning av personal.</li> </ul>
Vid framåtsvikt eller tecken på nedsatt perfusion (BT < 90 mm Hg och minst ett av följande: nedsatt urinproduktion, cerebral påverkan eller kalla extremiteter)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intravenös infart, empiriskt 500 ml vätska (Ringer-acetat, NaCl 9 mg/ml, eventuellt natriumvätekarbonat beroende på syra-basbalansen) intravenöst om det inte är helt säkert att PCWP (pulmonary capillary wedge pressure) är förhöjt eller om uppenbar lungstas föreligger.</li> <li>Telemetri, pulsoximetri samt kontroll av blodtryck och vakenhetsgrad var 5:e–15:e minut. Fokuserat status (nyttillskottet blåsljud, nedsatta andningsljud).</li> <li>EKG, blodgas och ekokardiografi akut. Blåskateter med timidiures.</li> </ul>
Behandla bakomliggande orsak	<ul style="list-style-type: none"> <li>Akut koronart syndrom: akut PCI, antitrombotisk behandling eller CABG (coronary artery bypass grafting).</li> <li>Kammarruptur, aortainsufficiens/hjärtinfarkt/papillarmuskelruptur: akut operation. Kontakt med toraxkirurgjour.</li> <li>Tamponad: perikardtappning ("bedside" med ekokardiografi eller med genomlysnings).</li> <li>Vid behov av cirkulationsstöd ges inotrop länkemedel: dobutamin eller levosimendan i första hand.</li> <li>ECMO (extrakorporeal membranoxygenering): Kontakt med toraxkirurgjour för avancerat mekaniskt cirkulationsstöd. Mekaniska pumpar i olika utföranden, som stöd till vänster, höger eller båda kamrarna eller som ECMO. ECMO och andra typer av mekaniskt cirkulationsstöd kan snabbt och effektivt återställa och upprätthålla cirkulationen medan man behandlar reversibel orsak till kardiogen chock och/eller hjärtstillstånd och/eller tar ställning till långsiktig behandling och prognos.</li> </ul>

**Akut behandling**

Det är väsentligt att diagnostisera sådana utlösande orsaker som kräver akuta åtgärder. En sådan orsak kan vara ST-höjningsinfarkt (STEMI) som snarast bör bli föremål för revaskularisering (se kapitlet Ischemisk hjärtsjukdom, avsnittet Behandling under STEMI, s 311). Se i övrigt Terapirekommandationerna.

**Hjärtsvikt hos äldre**

Vid behandling av äldre hjärtsviktspatienter bör man beakta följande:

- Äldre är ofta som grupp sämre studerade i olika läkemedelsstudier varför man inte alltid kan extrapolera kunskap från studier på yngre patienter.
- Äldre patienter har oftare flera andra sjukdomar och läkemedel som kan interagera med hjärtsviksbehandlingen.

- Äldres organfunktioner försämras naturligt med åldern varför njurfunktionen särskilt ska beaktas vid hjärtsviktsbehandling.

Behandlingstrappan (Figur 2, s 326) utgör också hos de äldre grunden för hjärtsviktsbehandling. Viktigt att beakta är dock följande:

- Äldres allmäntillstånd innebär att man oftare får väga prognostiska vinster mot livskvalitetsaspekter.
- Äldre kan också ha svårare att nå måldosser vid grundbehandlingen.
- Äldre har större tendens att utveckla ortostatiska besvär varför ortostatiska blodtryckskontroller regelmässigt bör göras hos patienter med yrseltendens.
- Äldre kan pga sänkt njurfunktion ha sämre tolerans för RAAS-blockad, varför sådan behandling bör inledas försiktig och monitoreras noga.
- Äldre tolererar vanligen betablockerare bra men man bör vara uppmärksam på ortostatism.
- Äldres diuretikabehandling sker med fördel som intermittent behandling och i låga doser.
- Vid palliativ vård kan symptomatisk behandling med enbart diureтика ibland vara tillräckligt.

Man bör beakta att problem – lågt blodtryck eller yrsel som kan ses i början av en behandling – inte hindrar att en positiv effekt uppnås vid en fortsatt långsiktig hjärtsviktsbehandling. Det gäller således att vara aktiv i fullföljandet av behandlingen, även hos äldre.

### Hjärtsvikt hos kvinnor

Kvinnors hjärtsvikt uppträder senare än männen pga senare debuterande ischemisk hjärtsjukdom. Kvinnor med hjärtsvikt har oftare bevarad EF. Dessutom är hypertoni och förmaksflimmer vanligare än hos män. Kvinnor är dåligt representerade i kontrollerade studier men kvinnor med nedsatt EF tycks dock ha väsentligen likar-

### Hjärtsvikt hos barn kan misstänkas vid:

- “failure to thrive” (fördöjd viktuppgång, matleda)
- dålig sugförmåga
- takykardi
- andningsproblem, t ex takypnö och ortopné
- obstruktivitet
- leverförstoring
- blåsljud (inte obligatoriskt).

tad positiv effekt som männen av RAAS- och betablockad.

### Hjärtsvikt hos barn

Hjärtsvikt hos barn är en sällsynt företeelse och ska handläggas av barnkardiolog. Omgående kontakt ska tas med sådan vid misstanke om hjärtsvikt hos barn. Den i särklass vanligaste orsaken hos barn är medfödda hjärtfel och insjuknande sker vanligtvis i spädbarnsåldern. Symtomen kan vara svår tolkade och simulera andra organdefekter. Se vidare Faktaruta 6 för när hjärtsvikt kan misstänkas.

### Hjärtsvikt hos vuxna med medfött hjärtfel (GUCH)

En växande patientgrupp är vuxna med medfödda hjärtfel (GUCH, grown-up congenital heart disease) och tecken på nedsatt hjärtfunktion/hjärtsvikt där dock orsakerna kan vara komplexa. Kunskapsläget är ännu oklart vad gäller behandlingsrekommendationer. Det är därför önskvärt att alla GUCH-patienter får möjlighet att någon gång träffa en GUCH-specialist. Målsättningen är att komma till en GUCH-enhet för bedömning och där avgöra vad som behöver ingå vid uppföljande kontroller. Information om närmaste GUCH-enhet finns på [www.guch.nu](http://www.guch.nu).

### Uppföljning

Hjärtsvikt är en kronisk sjukdom som kräver kontinuerlig uppföljning och behandling samt bra kommunikation i kontakter mellan olika vårdgivare. Patienterna har hög

sjuklighet och mortalitet samt låg livskvalitet. Många patienter sköts i primärvården medan mer avancerat sjuka (svår hjärtsvikt, kraftigt nedsatt njurfunktion, påtagliga elektrolytrubbningsar m m) bör skötas av, eller i samråd med, specialist inom området.

Mycket viktigt i behandlingen är att tittra upp läkemedlen till måldoser för att nå bästa möjliga effekt. För yngre patienter (< 75 år) kan man ha nytt av att följa natriuretisk peptid för styrning av behandlingen mot lägre värden.

Information och utbildning av patienterna så att de och deras anhöriga får kunskap om sjukdomen är centralt och detta bör upprepas vid flera tillfällen. På många ställen organiseras arbetet på s k hjärtsviktsmottagningar med specialutbildade sjuksköterskor vilket ger ett gott resultat (3,43). Här sker bl a upptittring av läkemedel och patientutbildning. Dessa mottagningar finns oftast på sjukhusen men ibland även i primärvården.

## Referenser

- Stewart S, Ekman I, Ekman T, Odén A, Rosengren A. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3:573–80.
- Shafazand M, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Rosengren A. Survival trends in men and women with heart failure of ischaemic and non-ischaemic origin: data for the period 1987–2003 from the Swedish Hospital Discharge Registry. *Eur Heart J.* 2009;30:671–8.
- ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. [www.escardio.org](http://www.escardio.org)
- Hjärtsvikt och asymptomatisk vänsterkammar-dysfunktion. Behandlingsrekommendationer. Läkemedelsverket. 2006;(17)1. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
- Zarrinkoub R, Wettermark B, Wändell P, Mejhert M, Szulkin R, Ljunggren G, Kahan T. The epidemiology of heart failure, based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. *Eur J Heart Fail.* 2013 May 3.
- McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, Dargie HJ. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet.* 1997;350:829–33.
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA.* 2003;289:194–202.
- Rydén-Bergsten T, Andersson F. The health care costs of heart failure in Sweden. *J Intern Med.* 1999;246:275–84.
- Agvall B, Borgquist L, Foldevi M, Dahlström U. Cost of heart failure in Swedish primary healthcare. *Scand J Prim Health Care.* 2005;23:227–32.
- Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2008. Beslutstöd för prioriteringar. Socialstyrelsen. ISBN 9789185483969. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
- Öppna jämförelser av hälso- och sjukvårdens kvalitet och effektivitet 2011. Sveriges Kommuner och Landsting, Socialstyrelsen. ISBN 9789171647429. [www.skl.se](http://www.skl.se)
- Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev.* 2006;11:95–107.
- Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation.* 2011;124:2865–73.
- Hobbs FD, Jones MI, Allan TF, Wilson S, Tobias R. European survey of primary care physician perceptions on heart failure diagnosis and management (Euro-HF). *Eur Heart J.* 2000;21:1877–87.
- Khunti K, Baker R, Grimshaw G. Diagnosis of patients with chronic heart failure in primary care: usefulness of history, examination, and investigations. *Br J Gen Pract.* 2000;50:50–4.
- Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, Anker SD, Aspro monte N, Cleland JG, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:824–39.
- Dahlström U, Håkansson J, Swedberg K, Waldenström A. Adequacy of diagnosis and treatment of chronic heart failure in primary health care in Sweden. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:92–8.
- Lainscak M, Blue L, Clark AL, Dahlström U, Dickstein K, Ekman I, et al. Self-care management of heart failure: practical recommendations from the Patient Care Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:115–26.

- 19.Michalsen A, König G, Thimme W. Preventable causative factors leading to hospital admission with decompensated heart failure. *Heart.* 1998;80:437–41.
- 20.O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301:1439–50.
- 21.Piepoli MF, Conraads V, Corrà U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:347–57.
- 22.Philipson H, Ekman I, Swedberg K, Schaufelberger M. A pilot study of salt and water restriction in patients with chronic heart failure. *Scand Cardiovasc J.* 2010;44:209–14.
- 23.Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1987;316:1429–35.
- 24.Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med.* 1991;325:293–302.
- 25.Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation.* 1999;100:2312–8.
- 26.Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1667–75.
- 27.Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet.* 2003;362:759–66.
- 28.Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2009;374:1840–8.
- 29.Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Witte J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:709–17.
- 30.Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364:11–21.
- 31.The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:9–13.
- 32.Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation.* 2002;106:2194–9.
- 33.Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362:7–13.
- 34.Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353:2001–7.
- 35.Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376:875–85.
- 36.The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med.* 1997;336:525–33.
- 37.Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA.* 2003;289:871–8.
- 38.Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, et al. 2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:1143–53.
- 39.Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac

- Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:1539–49.
- 40.Edner M, Lund LH. RAS-blockerare ger minskad dödlighet vid diastolisk hjärtsvikt. *Läkartidningen.* 2013;110:331. [www.lakartidningen.se](http://www.lakartidningen.se)
- 41.Nationellt kunskapsstöd för god palliativ vård – vägledning, nationella riktlinjer och indikatorer. 2012. Socialstyrelsen. ISBN 9789187169441. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
- 42.Regionala cancercentrum i samverkan. Nationellt vårdprogram för palliativ vård 2012–2014. Ansvarigt regionalt cancercentrum: Stockholm Gotland 2012. [www.skl.se](http://www.skl.se)
- 43.Strömberg A, Mårtensson J, Fridlund B, Levin LA, Karlsson JE, Dahlström U. Nurse-led heart failure clinics improve survival and self-care behaviour in patients with heart failure: results from a prospective, randomised trial. *Eur Heart J.* 2003;24:1014–23.

#### För vidare läsning

- 44.Dahlström U. Hjärtsvikt. I: Dahlström U, Nyström F, Jonasson L, red. Kardiovaskulär medicin. 1:a uppl. Stockholm: Liber AB; 2010. s 233–258. ISBN 9147093188.
- 45.Agewall S. Nya europeiska riktlinjer vid akut och kronisk hjärtsvikt. *Läkartidningen.* 2013;13:672–3.
- 46.Gjesdal G, Ekelund U. ABC om akut hjärtsvikt på akuten (serie: Medicinens ABC). *Läkartidningen.* 2012;48:2223–6.
- 47.Smith JG, Kornhall B, Ekmehag B. ABC om kronisk hjärtsvikt, del 1: utredning (serie: Medicinens ABC). *Läkartidningen.* 2012;38:1673–7.
- 48.Smith JG, Koul S, Kornhall B, Ekmehag B. ABC om kronisk hjärtsvikt, del 2: behandling (serie: Medicinens ABC). *Läkartidningen.* 2012; 41:1829–34.
- 
-

# Hjärtrytmrubbningar

Carina Blomström Lundqvist, Kardiologkliniken,  
Akademiska sjukhuset, Uppsala  
Lennart Bergfeldt, Verksamhet kardiologi,  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

## Inledning

Rytmrubbningar är relativt vanliga. Enstaka extraslag förekommer hos de flesta män-niskor, ger vanligen inga symptom och har ingen prognostisk betydelse. Störningar i hjärtrytmen i samband med hjärtsjukdom kan innebära en försämrad prognos.

## Arytmiorsaker

Vid takyarytmier är den vanligaste mekanismen en cirkelgång av elektriska impulser, s k återkoppling (reentry) – t ex förmakstakkykardi och AV-nodal återkopplingstakykardi (AVNRT). En mindre vanlig mekanism är ökad spontan urladdning (automaticitet) från ett avgränsat område, ett fokus, såsom vid vissa kammar- och förmakstakykardier.

Bradyarytmier kan bero på minskad spontan urladdning eller blockerad impulsledning från sinusknutan. Andra orsaker kan vara olika grad av atrioventrikulär (AV) blockering (block i AV-noden/His' bunt eller kamrarnas skänklar).

## Symtom

Symptomatologin varierar från inga besvär alls till palpitationer (upplevelse av hjärtats rytm), hjärtrusning, bröstmärtor, yrsel, svimning och hjärtstopp samt till mer okarakteristiska symptom såsom trötthet och dyspné.

Extraslag beskrivs ofta som att hjärtat slår volter, stannar upp, efterföljt av ett

"kraftigt slag". En takykardi upplevs oftast som hjärtrusning eller hjärtklappning. En regelbunden hjärtklappning som startar plötsligt (viktigaste kännetecknet) och stoppar lika abrupt talar för paroxysmal takykardi och ska utredas. Hög puls, som uppträder i samband med ångest och oro byggs däremot upp successivt och beror på en sinustakykardi, vilken är helt ofarlig. Vid ihållande oregelbunden hjärtrytm bör i första hand förmaksflimmer missänkas. Förmaksflimmer ger i regel förhöjd och oregelbunden vilopuls samt alltför snabb pulsökning vid ansträngning. Patienten upplever då ofta trötthet, nedsatt presta-tionsförmåga och andfåddhet. Förmaksflimmer kan också ofta uppträda asympto-matiskt och upptäcks då vid undersökning av annat skäl.

Bradykardi kan ge trötthet, yrsel och svimning och utgör en riskfaktor för vissa kammartakykardier (se nedan). Asympto-matisk bradykardi hos hjärtfriska individer ses normalt nattetid framför allt hos välträ-nade individer.

En detaljerad anamnes ger ofta viktig infor-mation om arytmityp och utlösande or-sak, se Tabell 1, s 336. Graden av hemody-namisk påverkan under takykardin är beroende av hjärtfrekvens och duration, struktu-rell hjärtsjukdom och patientens allmänna kondition.

Oförklarad svimning ska oavsett patien-tens ålder (inkluderande spädbarn) alltid utredas och kardiell genes uteslutras. Utfallet av noggrann anamnes och EKG är avgö-rande för vidare utredning, se nedan.

## Sökord

## Innehåll

**Tabell 1.** Arytmianamnes – vägledande karakteristika

Frågor som ger vägledning om arytmityp	Karakteristik	Misstänkt arytmia
När debuterade symtomen?	I barndomen	SVT
Är arytmien regelbunden eller oregelbunden?	Oregelbunden	Förmaksflimmer
	Regelbunden	PSVT (t ex AVNRT, AVRT) eller VT
Utlösande faktorer?	Fysisk ansträngning, särskilt simning Plötsliga stressituationer	Uteslut LQTS–VT med TdP
Hur startar hjärtskakningen?	Plötsligt	PSVT, VT
Kan patienten själv bryta takykardin?	Ja, vagala manövrar, t ex krystning	PSVT t ex AVNRT, AVRT
Känd hjärtsjukdom?	Hjärtinfarkt, VOC, kardiomyopati	Uteslut VT
Har patienten svimmat?	Synkope	Uteslut VT, LQTS med TdP, bradykardi
Har någon i släkten avlidit plötsligt i unga år (< 35 års ålder)?		Uteslut medfödd hjärtsjukdom med ökad risk för plötslig död.
<b>Viktiga frågor för behandlingsval</b>		
Hur ofta uppträder attackerna?		
Hur länge håller de på?		
Andra samtidiga symtom?		
AVNRT = AV-nodal reentrytakykardi, AVRT = AV-reentry takykardi vid öppet och dolt WPW, LQTS = långt QT-syndrom, VT = ventrikeltakykardi, PSVT = paroxysmal supraventrikulär takykardi, SVT = supraventrikulär takykardi, VOC = organiskt hjärtfel (vitium organicum cordis), TdP = Torsade de Pointes		

### Diagnostik och utredning

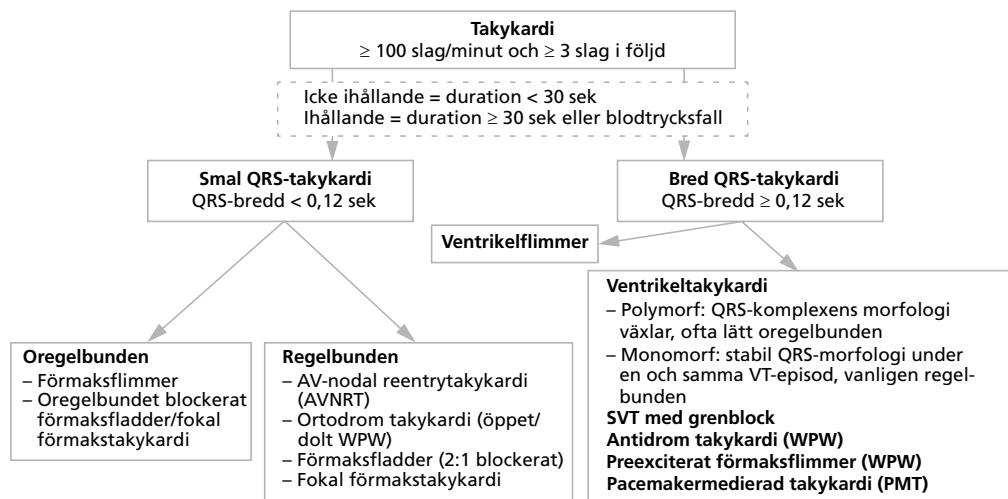
Ihållande arytmia ska dokumenteras med ett 12-avlednings-EKG. Patienten bör därför uppmanas att söka på närmaste vårdcentral eller akutmottagning under pågående arytmia. Datorstödda arytmitolknningar måste alltid verifieras.

Breda QRS-takykardier (QRS  $\geq$  0,12 sek) ska betraktas som ventrikeltakykardi (VT) tills motsatsen har bevisats (se Figur 1, s 337). Det är en missuppfattning att en takykardi som tolereras av patienten också är en supraventrikulär takykardi (SVT). Bevisande för VT är ventrikuloatrial (VA) dissociation, som föreligger i ca 45% av fallen med VT. Om P-vågor inte kan identifieras på EKG kan registrering av förmaksaktiviteten med en esofaguselektrod vara till hjälpe.

En smal QRS-takykardi (QRS < 0,12 sek) är i regel supraventrikulär (se Figur 1, s 337). P-vågen kan vara dold i föregående QRS-komplex eller T-våg, speciellt om frekvensen är hög. Vid fokal förmakstakykardi överleds ofta varje förmaksimpuls till kam-

marnivå, men vid högre förmaksfrekvenser kan fysiologisk atrioventrikulär (AV)-blockering uppstå. Vid förmakstakykardier avviker vanligen P-vågsmorfologin från den vid sinusrytm. Vid det typiska (klassiska) förmaksfladdret syns oftast tydliga sågtandsformade fladdervågor i de inferiöra extremitetsavledningarna (II, aVF, III). Vid det atypiska fladdret är återkopplingskretsen omvänt vilket resulterar i positiva fladdervågor inferiort. Vagala manövrar, såsom krystning eller karotiststryck, kan öka AV-blockeringen och underlätta diagnostiken vid förmakstakykardi. Om en vagal manöver i stället bryter en takykardiattack, talar detta för en återkopplingstakykardi via AV-noden, såsom AVNRT eller ortodrom WPW-takykardi (se nedan).

Vid Wolff–Parkinson–Whites (WPW)-syndrom finns en accessorisk ledningsbana mellan förmak och kammare, vilken ger en aktivering av kamrarna i förtid (s k pre-excitation) samt takykardier. Preexcitation innebär kort PQ-tid och deltvåg (brett



**Figur 1.** Flödesschema för diagnostik av rytmrubbningar

QRS-komplex) på EKG under sinusrytm. En s k dold accessorrisk bana kan endast leda impulser från kammare till förmak, varför deltvåg saknas i vilo-EKG ("dolt WPW").

Ortodrom takykardi är den vanligaste arytmiformen vid WPW-syndrom (> 80%). Eftersom impulsen går ned via det normala retningssystemet till kamrarna och sedan upp till förmakken igen via den accessorriska banan, blir QRS-komplexen vanligen smala (i frånvaro av skänkelblock).

Vid den mindre vanliga (4–10%) s k antidroma takykardi är impulsgången omvänt, varför QRS-komplexen till följd av maximal preexcitation är breda och liknar de preexciterade slagen (QRS med deltvåg) under sinusrytm. Pågående antidrom takykardi liknar VT, men har aldrig VA-dissociation.

Risken för förmaksflimmer är ökad hos patienter med WPW-syndrom, och arytmien ska alltid misstänkas vid oregelbunden och bred QRS-takykardi hos en patient med känd preexcitation. Preexciterat förmaksflimmer kan medföra risk för kammarflimmer och plötslig död. Det är därför viktigt att samtliga WPW-patienter bedöms med avseende på förmaksflimmer (oregelbunden rytm). Samtliga patienter med antidroma takykardier eller förmaks-

flimmer ska utredas av hjärtspecialist med sikte på kateterablation (se Faktaruta 1, s 338). När preexcitation upptäcks hos en patient som uppfattas som asymptomatisk rekommenderas kontakt med specialist för diskussion om behov av riskbedömning. Dessa patienter ska alltid upplysas om att söka sjukvård vid symptom som hjärtrusning eller synkope. Vid vissa yrken, t ex pilot, eller när andra omständigheter motiverar detta kan kateterablation bli aktuell även utan symptom.

Vid arytmia är det viktigt att försöka fastställa eventuell bakomliggande orsak eller utlösande faktorer, (se Faktaruta 2, s 338). Ett vilo-EKG under sinusrytm ger ofta vägledning avseende bakomliggande hjärtsjukdom, såsom genomgången hjärtinfarkt, men även förekomst av preexcitation och förlängd (eller för kort) QT-tid. En samtidig strukturell hjärtsjukdom har som regel prognostisk betydelse, särskilt om arytmien har ventrikulärt ursprung. Vid ventrikeltakykardi ska utredningen alltid inkludera ekokardiografisk undersökning och koronarangiografi. Indikationer för specialistutredning anges i Faktaruta 1, s 338. Information om olika typer av undersökningar vid misstanke om arytmia finns i Faktaruta 3, s 339.

### Indikationer för utredning av arytmispecialist

- Bred QRS-takykardi av oklar genes
- Kammartakykardi
- Supraventrikulära takykardier
  - Önskan om att vara läkemedelsfri
  - Förväntad långtidsbehandling med anti-arytmika
- WPW-syndrom med
  - a) överlevt kammarflimmer
  - b) förmaksflimmer
  - c) antidrom takykardi
  - d) synkope, presynkope
  - e) återkommande ortodroma takykardier
- Svimning hos patient med patologiskt EKG eller andra tecken på hjärtsjukdom (se nedan)

### Allmän och icke-farmakologisk behandling

**Sanering av arytmiprovokerande faktorer**  
Sanering av arytmiprovokerande faktorer i livsföringen bör alltid företas. Emotionell stress, obesitas, sömnnapné, excessivt intag av kaffe, alkohol och/eller nikotin kan bidra till speciellt supraventrikulära extrasystoler (SVES) och förmaksflimmer, se Faktaruta 2. Vid supraventrikulära takykardier bör råd ges om hur patienten själv kan bryta en attack genom olika vagusstimulerande åtgärder, exempelvis en Valsalva-manöver.

#### Transvenös kateterablation

Transvenös kateterablation (radiofrekvensablation eller kryoablation, dvs frysning) är idag en vedertagen och botande behandling vid flera takykardityper. Metoden innebär att man via tillfälligt inlagda katetrar i hjärtat avger värmeenergi eller kyla mot den struktur som bildar underlag för arytmia, t ex en accessorisk bana eller återkopplingskrets vid förmaksfladdrar. Majoriteten av de supraventrikulära takykardierna kan behandlas framgångsrikt.

Förmaksflimmer som utlöses av SVT, såsom AVNRT, WPW-syndrom, ektopisk förmakstakykardi eller förmaksfladdrar, kan därmed också förebyggas med denna behandling. Förmaksflimmerablutioner genomförs med olika tekniker. Patienter med svårt symtomatiskt paroxysmalt förmaks-

### Utlösande icke-kardiella faktorer till arytmia

- Tyreotoxikos
- Elektrolytrubbnings
- Rökning, snus
- Alkohol
- Kaffe, te
- Fysisk eller psykisk stress
- Vissa läkemedel (antiarytmika, antidepressiva, antibiotika, vissa antihistaminika)
- Anemi
- Feber, infektion
- Brist på sömn, sömnnapné
- Obesitas

#### Kardiella orsaker till arytmia, särskilt ventrikeltakykardi

- Genomgången hjärtinfarkt (ärrvävnad)
  - Angina pectoris (myokardschemi)
  - Kardiomyopatier
  - Medfödd hjärtsjukdom med ökad risk för plötslig död (långt och kort QT-syndrom, Brugadas syndrom, arytmogen höger kammarkardiomyopati, hypertrof kardiomyopati, katekolamin-känslig polymorf kammartakykardi)
  - Klaffsjukdom
  - Medfödda hjärtfel
  - Inlagringssjukdomar (t ex sarkoidos)
  - Neuromuskulära sjukdomar (t ex dystrofia myotonika)
  - Kammartakykardier utan bakomliggande strukturer hjärtsjukdom.
- VT från höger kammars utflödesområde, VT från vänster kammars fascikelsystem
- Accessorisk ledningsbana

flimmer, trots förebyggande antiarytmisk läkemedelsbehandling, bör erbjudas denna behandling redan efter ett misslyckat behandlingsförsök med antiarytmiskt läkemedel av klass I eller III.

Kateterablation är ofta framgångsrik vid VT med bakomliggande kranskärlssjukdom, men kan inte ersätta behandling med defibrillator för att förebygga plötslig död. VT från höger kammars utflödesområde, hos i övrigt hjärtfriska individer, kan med framgång behandlas med ablation. Det finns också andra VT-typer som kan komma i fråga för ablutionsbehandling.

Transvenös Hisablation med kateterindicerat totalt hjärtblock och permanent pacemakerbehandling erbjuds företrädesvis till

## Undersökningar som kan bli aktuella vid utredning av rytmrubbningar<sup>a</sup>

### Vilo-EKG

- Diagnostik av AV-block och takyarytmier.
- Diagnostik av arytmisubstrat (t ex deltavåg, för-längd QT-tid, skänkelblock).
- Bakomliggande orsak till VT (t ex genomgången infarkt, ARVC).

### Signalmedelvärdesbildat EKG (SA-EKG)

- Specialistverktyg.
- Diagnostik av strukturella hjärtsjukdomar (t ex ARVC) som orsak till VT.

### Arbets-EKG

- Misstanke om "kronotrop inkompetens", dvs att pulsen inte ökar som den ska vid ansträngning.
- Misstanke om kranskärlssjukdom vid utredning av VT.
- Sällan användbart för diagnostik av rytmrubbning såvida inte symtomen är klart ansträngningsutlöst.

### Bandspelar-EKG (24–48 timmar)

- Vid dagligen förekommande symptom som misstänks bero på hjärtrytmrubbningar.

### Event recorder (Bärbar EKG-enhet)

- Rytm registreras under 1–2 veckor enligt förbestämda kriterier.
- Aktiveras automatiskt när rytmrubbningar uppstår.
- Kan aktiveras av patienten vid symptom.
- Används vid symptom som uppträder minst 1 gång/vecka.

### Implanterbar loop recorder

- Lillfingerstor apparat som via ett litet snitt placeras under huden nedanför vänster nyckelben.
- Aktiveras automatiskt när rytmrubbningar uppstår.
- Kan aktiveras av patienten vid symptom.
- Vid korta och/eller sällan förekommande symptom (t ex svimning).
- Batteriet varar i 1–3 år.

#### a. Förkortningar

- EKG = elektrokardiografi
- ARVC = arytmogen högerkammarkardiomyopati
- VT = ventrikeltakykardi

## Icke-invasiv elektrofysiologisk undersökning

- Transesofageal elektrisk stimulering eller registrering av förmaksaktivitet.
- I differentialdiagnostiskt syfte under pågående takykardi (t ex bred QRS-takykardi) eller för provokation av med andra hjälpmedel icke fångad takyarytm.
- En tunn sladd förs via ena näsborren ner i matstrupen för att studera förmaksaktivitetens relation till kammaraktiviteten i hjärtat under takykardi. Sladden kan kopplas till en yttre pacemaker, som används för att försöka starta en hjärtklappningsattack som sedan kan analyseras.

## Invasiv elektrofysiologisk undersökning

- Vid indikation för kateterablation.
- Göras i diagnostiskt syfte för att bestämma mekanismen bakom en bred QRS-takykardi, eller vid misstanke om att en rytmrubbning orsakar svimning eller yrselattacker hos en person, för att avgöra behovet av en pacemaker eller defibrillator (ICD).
- Ofta förs 3–4 stycken tunna sladdar in till hjärtat via venen i höger ljumske.

## Hjärtultraljud (ekokardiografi)

- Vid alla VT, vid misstanke om strukturell hjärtsjukdom vid annan arytmia, inför planerat ablatingepp, samt vid förmaksflimmer för bedömning av bl a vänsterkammarfunktion.

## MR eller MRT-undersökning

### (magnetisk resonanstomografi)

- Ger liknande information om hjärtat som ett ultraljud, men mer detaljerat.
- Vid utredning av strukturell hjärtsjukdom med rytmrubbning (t ex ARVC, sarkoidos) och inför förmaksflimmerablotioner.

## Datortomografi (CT)

- Ger liknande information om hjärtat som MRT (samma användningsområden).
- Nackdel: patienten utsätts för betydande strålning.
- Fördel: mer information om kranskärlens anatomgi.

## Kranskärlsröntgen

- Vid kammararytmier eller hjärtstopp, som ofta beror på kranskärlssjukdom, samt inför torax-kirurgiska ingrepp (t ex mazeoperation).

patienter med persisterande eller permanent förmaksflimmer som trots läkemedelsbehandling har en oacceptabelt hög kammarfrekvens och som inte bedöms åtkomlig eller lämpad för annat icke-farmakologiskt ingrepp.

## Sökord

## Innehåll

kirurgi. Tromboembolisk komplikation trots antikoagulantibehandling är den vanligaste indikationen för detta ingrepp. Genom incisioner i förmaken skapas en labyrinthliknande ärrbarriär som motverkar förmaksflimmer. Maze kan även utföras i kombination med annan öppen hjärtkirurgi. Kateterbaserade varianter med torakoskopisk teknik är under utprövning.

### Pacemakerbehandling

Permanent pacemaker är en etablerad behandlingsform vid symptomgivande bradyarytmier, såvida inte bakomliggande orsak, t ex ett läkemedel, går att undanröja. Patienter som på antiarytmiska läkemedel utvecklar en uttalad sinusbradykardi kan kräva behandling med pacemaker, för att ett svårreglerat förmaksflimmer ska kunna behandlas adekvat. Endast vid samtidig klar bradykardiindikation har förmakstimulering visats reducera förekomsten av förmaksflimmer.

### Implanterbar defibrillator

Implanterbar defibrillator (ICD) består av ett pacemakerliknande system vars generator har förmåga att avge elektriska shocker vid VT eller kammarflimmer (VF). Genom pacemakerstimulering med en högre frekvens än arytmia kan en ICD även bryta vissa VT-attacker på ett för patienten skonsamt sätt (antitakypacing, ATP). Indikation för ICD föreligger vid överlevt hjärtstopp, VT med hemodynamisk påverkan eller VT med nedsatt vänsterkammarfunktion. Därutöver finns indikation för ICD som primärprofylax, dvs som förebyggande skydd mot plötslig död hos patienter med nedsatt vänsterkammarfunktion, och vid vissa ärftliga, livshotande arytmier.

### Elkonvertering

Bifasiska defibrillatorer som reducerar det totala energikravet används generellt numera. Högre energinivåer krävs vanligen för att konvertera förmaksflimmer jämfört med förmaksfladdrar, regelbundna supra-ventrikulära och ventrikulära takykardier. Antero-posterior-placering av defibrille-ringselektroderna bör användas vid elektiv konvertering samt alltid hos patienter med pacemaker eller ICD för att reducera skade-

risken på dessa. Kontrollera pacemaker- eller ICD-funktionen efter konvertering!

### Läkemedelsbehandling

Antiarytmiska läkemedel indelas traditionellt efter deras effekter på aktionspotentialen i 4 klasser, se Tabell 2, s 341. Därutöver finns digitalis och adenosin. Terapirekommanderationer finns på s 347 och s 348.

Behandling med antiarytmika bör endast ske på väldefinierade och strikta indikationer. Avsikten med arytmibehandling kan innefatta konvertering till sinusrytm, moderering av hjärtfrekvensen och/eller förebyggande av recidiv eller övergång till allvarlig arytmia.

Indikation för långtidsbehandling måste alltid ställas i relation till symptom, arytmityp, attackfrekvens, risk för recidiv eller övergång till livshotande arytmia samt till andra tillgängliga terapiformer. För att kunna utvärdera effekten av antiarytmika måste utprovning ske systematiskt och med adekvata doser under tillräckligt lång tid, dvs steady-statekoncentration måste uppnås. Någon anledning till rutinmässig bestämning av plasmakoncentration av antiarytmika finns inte. Dosreduktion kan bli aktuell vid exempelvis hjärtinsufficiens, njursvikt eller leverinsufficiens.

För att bedöma om ett insatt antiarytmikum har avsedd profylaktisk effekt är anamnesen oftast tillräcklig.

Vid val av antiarytmikum måste hos varje enskild patient förväntad effekt vägas mot den potentiella risken för oönskade effekter. Många antiarytmika dämpar impulsbildning och överledning, varför speciell försiktighet bör iakttas om flera antiarytmika kombineras.

Absoluta kontraindikationer för samtliga antiarytmika är AV-block II och III. För de flesta medlen gäller att försiktighet ska iakttas vid sjuk sinusknuta samt vid ned-satt hjärtfunktion.

Intravenös tillförsel av antiarytmika bör alltid ske under EKG-övervakning. Behandling med antiarytmika tillhörande klass I och III bör, pga risk för proarytmia, inledas med patienten innehållande på sjukhus och under kontinuerlig rytmövervakning. Sotalol ska inte, pga av prepara-

**Tabell 2.** Klassifikation av antiarytmiska läkemedel enligt Vaughan Williams

Klass	Läkemedel	Sinus-knutan HR (+/-)	AV-nods-blocke-ring (+/-)	QRS-dura-tion (+/-)	QT-tid (+/-)	För-mak	Kam-mare	Accesso-risk bana
IA	Disopyramid Prokainamid <sup>a</sup>	+ (a) + (a)	– (a) – (a)	+	(+) (+)	X X	X X	X X
IB	Lidokain Mexiletin <sup>a</sup>				(–) (–)		X X	
IC	Flekainid Propafenon	(–)	– (t) (+)	+		X X	X X	X X
II	Atenolol Bisoprolol Metoprolol Propranolol	– – – –	+ + + +			X X X X	X X X X	
III	Sotalol Amiodaron Ibutilid Dronedaron	– – – –	+ + + +		++ + + (+)	X X X X	X X X X	X X ? ?
IV	Verapamil Diltiazem	– –	+			(X) (X)	(X) (X)	
Digitalis	Digoxin Digitoxin <sup>a</sup>		+			(X) (X)		
Adenosin	Adenosin		++			(X)		
Vernaka-lant	Vernakalant			(+) <sup>b</sup>	(+) <sup>b</sup>	X	(X)	?

I = natriumkanalblockad, II = betareceptorblockad, III = repolarisationsförlängning, IV = kalciumantagonistisk effekt  
(a) = antikolinerg effekt, (t) = under takykardi, X = med effekt på, (X) = med viss effekt på, + = ökar, – = minskar

a. Licenspreparat

b. Övergående

tets klass III-effekt och risk för proarytm, användas som ett alternativ till rena beta-blockerare vid hypertoni och angina utan arytmihändelse och inte heller för enbart frekvensreglering vid förmaksflimmer.

### Supraventrikulära arytmier

Mer detaljerade terapiriktlinjer finns redovisade i referens (1), (2) och (3).

### Supraventrikulära extrasystolier

Supraventrikulära extraslag (SVES) är mycket vanliga och beror sällan på strukturell hjärtsjukdom. Antiarytmika är praktiskt taget aldrig indicerade. Vid påtagliga symtom kan en betablockerare prövas under en kortare tid.

### Supraventrikulära takykardier

Vid PSVT, dvs AVNRT eller AVRT, föreligger vanligen ingen bakomliggande organisk hjärtsjukdom. Av de paroxysmala supraventrikulära takykardierna ska WPW-syndromet i vissa fall behandlas på särskilt sätt (se nedan). Vissa paroxysmala förmakstakykardier såsom fokala förmakstakykardier och förmaksfladdrar, involverar inte AV-noden, varför såväl den akuta som den profilaktiska behandlingen skiljer sig något från den vid övriga PSVT (se nedan).

### Akut behandling av PSVT

Vid PSVT bör olika vagusstimulerande åtgärder, såsom karotiststryck och Valsalvas manöver, prövas som första åtgärd.

Adenosin i snabb intravenös bolusinjektion, initialt 5 mg, är förstahandsval för att bryta en takykardi. För barn ska adenosin doseras i förhållande till kroppsvikten om

den understiger 50 kg (Se produktresumé/Fass). Initialt ges 50 mikrog/kg kroppsvikt. Därefter ökas dosen varannan minut med 50 mikrog/kg kroppsvikt för varje dossteg tills en övergående effekt på AV-ledningen observeras. Spädning av adenosin till 2,5 mg/ml rekommenderas för spädbarn < 5 kg. Läkemedlet ger en kortvarig blockering i AV-noden och bryter därmed återkopplingskretsen. Instabil angina pectoris är en kontraindikation. Alternativt kan arytmia brytas med verapamil intravenöst (licenspreparat, t ex Verapamil Ratiopharm injektionsvätska 2,5 mg/ml), initialt 5 mg, eller genom elkonvertering.

Vid WPW-syndrom är förstahandsmedel för anfallskupering desamma som för övriga paroxysmalt uppträdande smala QRS-takykardier. Vid antidrom takykardi och vid pågående förmaksflimmer rekommenderas emellertid ibutilid intravenöst som förstahandsmedel, om patienten är hemodynamiskt opåverkad.

Akut elkonvertering bör tillgripas om patienten är hemodynamiskt påverkad.

Profylaktisk behandling av förmakstakykardier beskrivs nedan.

#### *Profylaktisk behandling av PSVT*

Om PSVT-attackerna är ofta återkommande, förenade med besvärande symptom eller ger hemodynamisk påverkan bör kateterablation väljas i första hand. Valet mellan ablation och profylaktisk farmakologisk behandling avgörs av symptom, bakomliggande arytmityp, eventuell hjärtsjukdom och patientens egen inställning.

Betablockerare är ofta lämpligast vid attacker utlösta av psykisk eller fysisk stress. Selektiva betablockerare, såsom metoprolol och atenolol, är att föredra. Vid förekomst av preexcitation på violo-EKG ska inte verapamil/diltiazem användas (se nedan). Valet mellan kalciumantagonist och betablockerare avgörs i övrigt av biverkningarna.

I svårbehandlade fall, där ovanstående inte har effekt, kan sotalol, disopyramid, flekainid eller propafenon övervägas.

#### *WPW-syndromets arytmier*

Om risken för utveckling av allvarlig arytmia bedöms som ringa bör traditionell profylaktisk antiarytmisk terapi inledas i väntan

på kateterablation. I första hand rekommenderas sotalol, disopyramid, flekainid eller propafenon. Verapamil, diltiazem och digitalis är absolut kontraindicerade, då de genom sin blockering i AV-noden kan öka överledningen via den accessoriska banan med risk för kammarflimmer.

#### **Förmakstakykardier**

Eftersom AV-noden inte ingår i återkopplingskretsen skiljer sig såväl den akuta som den förebyggande behandlingen från den vid övriga SVT.

#### *Förmaksfladder*

Förmaksfladder kan uppträda paroxysmalt eller vara persisterande. Vid nydebuterat fladder bör konvertering inom 2 dygn övervägas. Såväl elektrisk som farmakologisk konvertering bör annars föregås av antikoagulationsbehandling under ≥ 3 veckor. Antikoagulationsbehandling följer samma principer som vid förmaksflimmer (se videra under Förmaksflimmer, s 343).

Elkonvertering är framgångsrik i de flesta av behandlingsförsöken. Som alternativ kan ibutilid ges under noggrann övervakning av hjärtrytmen (sjukhusfall). Beta-blockerare, verapamil/diltiazem eller digitalis intravenöst kan användas för modering av kammarfrekvensen.

Kateterablation ska väljas i första hand vid recidiverande eller persisterande förmaksfladder, då det är en botande och relativt enkel behandling.

Vid paroxysmalt uppträdande förmaksfladder eller efter lyckad konvertering är syftet med farmakologisk behandling att förebygga recidiv, se Terapirekommendationerna, s 348. För både flekainid och disopyramid gäller att kammarfrekvensen kan bli hög om arytmia recidiverar, varför medlen bör kombineras med verapamil/diltiazem eller en betablockerare.

Beträffande digitalis, verapamil/diltiazem samt betablockerare saknas belägg för en förebyggande effekt.

Vid persisterande förmaksfladder med hög kammarfrekvens kan denna sänkas med betablockerare och verapamil/diltiazem eller i sista hand digitalis. Betablockerare är av värde om kammarfrekvensen tenderar att bli hög vid fysisk eller psykisk stress.

#### **Sökord**

#### **Innehåll**

### Fokal förmakstakykardi

Fokal förmakstakykardi är en relativt ovanlig arytm. Akut behandling med adenosin eller elkonvertering enligt ovan är som regel mindre framgångsrik men bör prövas. Den akuta behandlingen ska i första hand inriktas på att moderera kammarfrekvensen och därefter inleds behandling med ett läkemedel med dokumenterad effekt på förmaksmyokard, t ex sotalol, disopyramid, flekainid, propafenon eller i sista hand amiodaron.

Kateterablation ska övervägas i fall som kräver behandling med antiarytmiska läkemedel tillhörande klass I eller III.

### Förmaksflimmer

För förmaksflimmer gäller principerna att

1. förebygga allvarliga komplikationer (i första hand stroke och i andra hand hjärtsvikt)
2. reducera symtomen; med frekvens- och eller rytmreglering.

Klassifikation av förmaksflimmer (FF):

- paroxysmalt FF – självtterminerande inom 7 dygn
- persistenterande FF – kräver aktiv konvertering för omslag till sinusrytm
- permanent FF – man har accepterat att avstå från, eller misslyckats med, konverteringsförsök.

Vid akut uppträdande förmaksflimmer kan betablockerare, verapamil eller digitalis ges intravenöst för moderering av kammarfrekvensen. Om patienten är hemodynamiskt påverkad ges amiodaroninfusion för att sänka frekvensen; akut elkonvertering bör övervägas. Vid nydebuterat förmaksflimmer och före insättning av specifika antiarytmiska läkemedel ska patienten inte bara utredas med tyreoideaprover, elektrolyter, kreatinin och leverstatus (dronedaron, amiodaron) samt 12-avlednings-EKG utan också med ekokardiografi och arbetsprov med avseende på eventuell underliggande hjärtsjukdom. De kardiella riskerna med specifik antiarytmisk farmakologisk terapi är uppkomst av brady- och takykardier ("proarytm") samt aggraverad hjärtsvikt.

### Riskfaktorer för tromboemboliska komplikationer

#### CHA2DS2-VASc-poäng

C Hjärtsvikt eller ned- satt hjärtfunktion	1 poäng
H Hypertoni	1 poäng
A Ålder $\geq$ 75 år	2 poäng
D Diabetes mellitus	1 poäng
S Tidigare stroke/TIA	2 poäng
V Vaskulär sjukdom	1 poäng
A Ålder 65–74 år	1 poäng
S Kön (kvinnan)	1 poäng

Därtill kommer mitralisviterna.

Konvertering av symptomatiskt förmaksflimmer kan ske utan förebyggande antikoagulationsbehandling inom 48 timmar efter debut. Farmakologisk konvertering går ofta snabbt och är effektivt vid förmaksflimmer med kort duration (< 3 dygn) och kan vara att föredra eftersom detta förfarande inte kräver narkos, förutsatt att patienten inte är hemodynamiskt påverkad. Risken för proarytm är låg med det nya förmaksselektiva läkemedlet vernakalant. Patienten bör uppsoka/sändas till sjukhus för konvertering om spontant omslag inte skett inom 24 timmar.

### Förmaksflimmer och tromboembolism

Det tidigare använda riskvärderingsschemat, CHADS2, har enligt nya europeiska riktlinjer ersatts av det mera detaljerade CHA2DS2-VASc (Faktaruta 4) som också tar hänsyn till samtidig aterosklerotisk sjukdom och kvinnligt kön samt differentierar mellan 65–74 år och  $\geq$  75 år (2). Konvertering av förmaksflimmer som varat > 48 timmar medför ökad risk för embolisk komplikation och ska därför föregås av minst 3 veckors behandling med warfarin på terapeutisk INR-nivå, dvs INR mellan 2 och 3. Som alternativ kan konvertering ske akut efter transesophageal ekokardiografisk undersökning av tromboembolikenhet och under parenteral antikoagulationsbehandling parallellt med insättande av peroral sådan. Denna behandling bör sedan vid båda strategierna pågå minst 6 veckor efter en lyckad konvertering, då återfallsrisken är störst under denna period. Vid fö-

rekomst av 2 poäng eller fler enligt CHA2DS2-VASc-score ska dock patienten kvarstå på antikoagulantibehandling, och vid förekomst av en riskfaktor kan antikoagulantia övervägas. Behandlingen bör då vara livslång såvida inte komplikationer eller kontraindikationer uppstår.

Tromboembolirisken vid förmaksflimmer varierar från < 1% per år till > 10% per år oavsett typ av FF. Hos äldre individer är förmaksflimmer inte sällan kombinerat med flera andra kardiovaskulära sjukdomar, som kan öka risken för cerebrale embolier till > 10% per år.

Warfarin, dabigatran (trombinhämmare), rivaroxaban och apixaban (båda faktor X-hämmare) har i s k non-inferiority-studier jämförbar effekt ur tromboemboliprofylaktisk synpunkt och reducerar risken med ca 65%. Detta gäller inte patienter med hjärt-klaffar där warfarin ger ett bättre skydd. Samtliga av dessa nya preparat har en lägre risk för intracerebral blödning jämfört med warfarin, men saknar i motsats till warfarin motmedel vid blödningskomplikationer. Enligt Socialstyrelsen och Läkemedelsverkets rekommendationer är warfarin dock fortfarande ett förstahandsalternativ för tromboemboliprofylax vid förmaksflimmer. Rekommendation om behandling med antikoagulantia vid förmaksflimmer finns på [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se) och [www.sbu.se](http://www.sbu.se) samt hos Camm AJ et al (3). Dabigatradosen är 150 eller 110 mg 2 gånger/dag, rivaroxaban 20 mg 1 gång/dag och apixaban 5 mg 2 gånger/dag. Samtliga utsöndras i olika grad via njurarna varför njurfunktionen bör kontrolleras regelbundet. Vid nedsatt njurfunktion krävs dosanpassning. Interaktioner med andra läkemedel måste ses över.

Vissa riskfaktorer talar i närväro av flimmer för antikoagulationsbehandling (se Faktaruta 4, s 343). Vid CHA2DS2-VASc-poäng 2 eller fler finns indikation för antikoagulationsbehandling. Hos yngre (< 65 år), personer utan strukturell hjärtsjukdom eller andra riskfaktorer ("lone atrial fibrillation") uppväger inte nyttan riskerna för allvarlig blödning. Risken för behandlingskravande blödning är 2–3% per år vid stabil och välreglerad behandling. Starkt fluktuerande INR-nivåer indikerar ökad blöd-

ningsrisk. Blödningsrisken kan bedömas enligt det s k HAS-BLED-schemat (2).

Acetylsalicylsyra (ASA) har i dosen 80–320 mg/dygn en dokumenterad bättre profylaktisk effekt mot tromboembolier än placebo, men sämre än warfarin; blödningsrisken är lika stor varför ASA inte är ett bra alternativ till warfarin. Nya antikoagulantiapreparat bör i första hand användas om warfarin inte är lämpligt, exempelvis vid svårinställt INR eller ökad blödningsrisk. Det är ytterst viktigt att varje individ med förmaksflimmer/-fladser bedöms individuellt och att antikoagulationsbehandling sätts in utan dröjsmål när beslut därom fattats (se kapitlet Cerebrovaskulära sjukdomar, avsnittet Riskbedömning och primärprevention, s 375 och avsnittet Antikoagulationsbehandling efter ischemisk stroke/TIA med kardiell embolikälla, s 387). Ur tromboemboliprofylaktisk synpunkt ska paroxysmalt förmaksflimmer behandlas på samma sätt som persistenterande och permanent. Detta gäller också förmaksfladser.

Valet av antiarytmisk behandlingsmetod vid förmaksflimmer baseras på hur svåra och frekventa patientens symtom är (påverkan på livskvaliteten), prognosen för bevarad sinusrytm utifrån ålder, förekomst av annan sjukdom (inklusive strukturell hjärtsjukdom) och det terapeutiska svaret på läkemedelsbehandling, samt en nyttva-riskbedömning av olika alternativ i samråd med patienten. Val av behandlingsmetod bör ske i samråd med hjärtspecialist i enlighet med aktuella riktlinjer (2).

#### *Paroxysmalt förmaksflimmer*

Behandlingen är alltifrån ingen alls till antiarytmisk profylax eller kateterablation. Betablockerare eller kalciumentagonist (verapamil och diltiazem) kan användas i frekvensdämpande syfte.

Som profylaktisk behandling vid symptomgivande förmaksflimmer är sotalol, disopyramid, flekainid och propafenon förstahandsval. Disopyramid kan vara att föredra om flimmerepisoderna uppträder nattetid särskilt hos en vältränad patient ("vagalt flimmer"). Flekainid och propafenon ska inte användas hos patienter med krans-

kärlssjukdom eller hjärtsvikt och vid det senare inte heller disopyramid. Inte heller vid skänkelblock eller AV-blockering ska dessa tre substanser användas. För patienter med hypertoni och samtidig uttalad vänsterkammarhypertrofi lämpar sig enbart amiodaron. Amiodaron används i övrigt i sista hand, men är speciellt lämpligt till patienter med grav hjärtsvikt. Såväl disopyramid som flekainid bör kombineras med betablockerare eller kaliumantagonister, eftersom preparatens elektrofysiologiska effekter kan ge högre kammarfrekvens under attack av förmaksflimmer (propafenon har "inbyggd" betablockad), se Tabell 2, s 341.

För patienter med icke permanent förmaksflimmer som har minst en kardiovaskulär riskfaktor (tidigare stroke eller TIA, hypertoni, diabetes, ålder  $\geq 75$  år) men inte hjärtsvikt lämpar sig dronedaron för att förhindra återfall i förmaksflimmer eller för att sänka kammarfrekvensen. Detta läkemedel, som kan sättas in polikliniskt, har visats minska behovet av sjukhusvård pga flimmer och risken för tromboemboliska komplikationer. Försiktighet gäller vid vissa tillstånd och leverfunktionen bör följas regelbundet – se produktresumé/Fass.

#### Persistente förmaksflimmer

Läkemedelsbehandling med antiarytmika (t ex vernakalant eller ibutilid intravenöst givet) kan användas för farmakologisk konvertering eller för att underlätta elkonvertering, men kräver noggrann övervakning pga ökad arytmisk (ibutilid) och risk för blodtrycksfall (vernakalant). Farmakologisk konvertering kan prövas om flimrets duration understiger 7 dygn men är vanligen mindre effektiv jämfört med elkonvertering om flimmerdurationen överstiger 48 timmar. Se dock ovan om krav på antikoagulantiebehandling vid konvertering. Erfarenheten av s k pill-in-the-pocket för egenbehandling är begränsad.

Läkemedelsbehandlingen för profylax mot återfall efter konvertering är densamma som för paroxysmalt flimmer. Amiodaron är mer effektivt än andra läkemedel, men har fler potentiellt allvarliga biverkningar. Beträffande icke-farmakologisk behandling – se ovan om kateterablation, och för särskilda fall mazeoperation och pacemakerbe-

handling. Behandling i frekvensreglerande syfte – se om hisablation, s 338.

#### Permanent förmaksflimmer

Symtomlindring genom frekvensreglering samt tromboemboliprofylax är behandlingsmålen. Betablockerare och kaliumantagonisterna verapamil och diltiazem är första handsval för fysiskt aktiva personer. Digitalis kan fungera hos relativt inaktiva personer eller när blodtrycket är lågt. Digitaliskoncentration bestäms vid misstänkt intoxikation. Arbetsprov, trapptest, och/eller bandspelar-EKG bör användas för att bedöma den frekvensreglerande behandlingens effektivitet. Hisablation med pacemakerbehandling kan vara ett alternativ om frekvensregleringen misslyckas. Hos unga individer bör man dessförinnan ha övervägt annan icke-farmakologisk behandling.

#### Ventrikulära arytmier

Mer detaljerade terapiriktlinjer finns redovisade hos Zipes et al (4).

#### Ventrikulära extrasystoler

Ventrikulära extrasystoler (VES) är mycket vanliga, speciellt hos patienter med hjärtsvikt. Efter hjärtinfarkt är VES en riskfaktör för ökad morbiditet och mortalitet, men specifik antiarytmisk läkemedelsbehandling mot VES efter hjärtinfarkt gör mer skada än nytta. VES i frånvaro av underliggande hjärtsjukdom saknar prognostisk betydelse. Bigeministällda VES kan ge symptom pga funktionell bradykardi, dvs endast varannan hjärtycke blir hemodynamiskt effektiv. Ofta saknar VES hemodynamisk betydelse men vid frekventa VES och hjärtsvikt utan annan orsak kan ablationsbehandling vara ett alternativ (specialistfall). Läkemedelsbehandling tenderar att förvärra symptomen. Möjligt kan en selektiv betablockerare (metoprolol, bisoprolol eller atenolol) prövas som symtomatisk behandling.

#### Kammarytm eller idioventrikulär rytme

Kammarytm eller idioventrikulär rytme uppstår i kammarmuskulaturen till följd av ökad automaticitet (spontan urladdning). Hjärtfrekvensen är ofta 50–120 slag/minut. Denna arytmia ses ibland vid akuta korona-

ra syndrom i samband med reperfusion, som sker spontant eller inducerats av kranskärlsintervention eller trombolytisk behandling. Arytmin är oftast kortvarig och utgör varken grund för symptom eller hot för patienten. Ingen särskild behandling erfordras. Även digitalisintoxikation kan ge kammarytm.

### Ventrikeltakykardi

Ventrikeltakykardier (VT) beskrivs efter duration, morfologi (QRS-komplexens utseende på EKG) och klinisk konsekvens (symtom, tolerans), se Figur 1, s 337.

De polymorfa takykardierna är i regel snabbare än de monomorfa och tolereras därför sämre (se Figur 1, s 337). Bakomliggande hjärtsjukdomar återfinns i Faktruta 2, s 338. Ischemisk hjärtsjukdom är det vanligaste sjukdomstillståndet bakom livshotande kammararytm och förekommer hos  $\geq 70\%$  av patienterna. Omkring var 4:e patient med akut infarkt drabbas av livshotande kammararytm, varav majoriteten avlides utanför sjukhus.

Förvärvat långt QT-syndrom beror oftast på läkemedelsbehandling (proarytmisk effekt) och ett stort antal läkemedel kan framkalla förlängt QT-intervall och livshotande arytm, speciellt om predisponerande faktorer som hypokalemia, bradykardi och hjärtsvikt samtidigt föreligger. Exempelvis kan tricykliska antidepressiva läkemedel framkalla förlängd korrigeraQT-tid och VT av typen torsade de pointes. Övriga läkemedel med denna effekt finns upptagna på följande webbplats: [www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org).

### Medfödda hjärtsjukdomar associerade med plötslig död

Tillstånd med ventrikulära takyarytmier associerade med plötslig hjärttdöd hos barn och unga (< 35 år) är vanligtvis medfödda och med en autosomal dominant nedärving. Dessa inkluderar hypertrof kardiomyopati, arytmogen högerkammarkardiomyopati (ARVC), långt QT-syndrom (LQTS), kort QT-syndrom (SQTS), Brugadas syndrom och katekolaminerg polymorf ventrikeltakykardi (CPVT). Eftersom presynkope eller synkope kan vara debutsymtom vid dessa tillstånd är det viktigt att utifrån

anamnes och EKG utesluta kardiell orsak vid oförklarad swimning.

Den frekvenskorrigrade QT-tiden (åldersberoende hos barn) ska alltid uppmätas vid misstanke om kardiell swimning eller vid anamnes på plötslig död i släkten i unga år.

Ventrikulära arytmier vid LQTS (torsade de pointes) utlöses ofta av fysisk (särskilt simning) eller mental stress (akustiska stimuli), men kan vid en del genetiska subtyper också uppträda i vila inklusive under sömn. LQTS uppvisar en förlängd korrigeraQT-tid (QTc) som i vissa fall kan vara intermittent. Medelåldern för symptomdebut med swimning är 12 år, men även spädbarn kan insjukna. Genetisk testning av patienter och närmast anhöriga rekommenderas eftersom utfallet påverkar prognos och därmed behandling.

Kort QT-syndrom är mycket ovanligt men karakteriseras av korta QT-tider eller QTc som understiger 300–320 msec samt höga och toppiga T-vågor utan föregående ST-sträcka i V1–V3.

Brugadas syndrom, som företrädesvis drabbar män i 30–40-årsåldern med snabb polymorf ventrikeltakykardi eller ventrikelflimmer, uppvisar i typiska fall EKG-förändringar med ST-höjning (> 2 mm) efterföljt av negativ T-våg ("pseudo-RBBB") i mer än en högersidig prekordial avledning V1–V3.

Familjär katekolaminkänslig polymorf VT (CPVT) karakteriseras av polymorfa kammararykardier som utlöses av fysisk ansträngning eller psykisk stress. Vilo-EKG är normalt. Arbetsprov ger vanligtvis diagnosen.

Hypertrof kardiomyopati (HCM) kan förbliffta upptäckt under ungdomsåren. Risken för plötslig hjärttdöd är högre i 8–16-årsåldern än i 17–30-årsåldern varför barn och syskon till patienter med HCM ska undersökas tidigt med ekokardiografi (ultraljud) för att identifiera individer med sjukdomen, s k kaskadscreening. I ca 75% av fallen ses EKG-förändringar.

Diagnosen ARVC är ofta svår att ställa och baseras på en kombination av icke specifika diagnostiska kriterier. Vanligaste EKG-fynd är T-vågsinversioner i avledning V1–V3, samt QRS-duration längre än 110 msec.

**Terapirekommanderationer – Akut behandling av olika arytmier utan hemodynamisk påverkan**

Arytmia	Konvertering till sinusrytm (läkemedlen ges intravenöst om inget annat anges)	Nivå <sup>a</sup>
Smal QRS-takykardi (SVT)	Vagala manövrar Adenosin Verapamil, diltiazem Betablockerare Digitalis Elkonvertering	I I I IIb IIb I
Bred QRS-takykardi – SVT med grenblock – Antidrom takykardi/preexciterat FF – Bred QRS-takykardi av oklar etiologi	Se ovan Ibutilid* Elkonvertering  Sotalol* (licensprep Sotalol 10 mg/ml Carinopharm), amiodaron Lidokain Adenosin Betablockerare, verapamil Elkonvertering	I I I IIb IIb III I
Förmaksfladdrar#	Ibutilid* Elkonvertering	I I
Förmaksflimmer#	Elkonvertering Vernakalant** Ibutilid* Flekainid*, propafenon* peroralt	I I I
Ihållande VT	Elkonvertering Amiodaron intravenöst + eventuellt lidokain	I I
Torsade de pointes	A. Förvärvat LQTS – eliminera bradykardin (temporär pacing, isoprenalininfusion), elektrolytrubbnings (kalium-/magnesiuminfusion), läkemedel (se <a href="http://www.crediblemeds.org">www.crediblemeds.org</a> ). B. Vid medfött LQTS – betablockerare	
<b>Moderering av kammarfrekvensen</b>		
Förmaksflimmer, förmaksfladdrar och andra förmakstakykardier	Verapamil/diltiazem, betablockerare Digitalis	I IIa

<sup>a</sup>Rekommandationsnivåer: I = i första hand, IIa = i andra hand, IIb = i sista hand, III = inte lämpligt

\*Ska inte användas vid nedsatt vänsterkammarfunktion.

\*\* Ska inte användas vid svår aortastenos, systoliskt blodtryck < 100 mm Hg, hjärtsvikt med funktionsklass NYHA III och NYHA IV, förlängd QT-tid, eller svår bradykardi, eller om patienten haft akut koronart syndrom de senaste 30 dagarna.

#Konvertering kan kräva förbehandling med antikoagulantia, se texten.

Samtliga tillstånd under denna rubrik är specialistfall.

När det gäller eltidrottare och allmän screening för att hitta de sjukdomar som ligger bakom plötslig hjärttdöd hänvisas till Socialstyrelsens rapport Plötslig hjärttdöd – bland barn och unga vid idrott och fysisk ansträngning (5).

Se även avsnittet Barn – arytmier, s 350.

**Akut behandling av ihållande VT**  
Om patienten är vid medvetande ska arytmien dokumenteras med EKG. Grundregeln

är att en breddökad takykardi är VT tills motsatsen har bevisats. En korrekt diagnos och dokumentation är viktigt för den prognostiska bedömningen och har betydelse för valet av sekundärprofylaktisk strategi, mer än för valet av den akuta behandlingen.

En medvetlös patient med VT ska omedelbart elkonverteras (synkront) eller defibrilleras och övriga erforderliga hjärtstoppsåtgärder ska vidtas. I övriga fall gäller att så snabbt som möjligt bryta arytmien, lämpligen med elkonvertering under narkos. Efter omslag till sinusrytm ska ett vilo-

**Terapirekommandationer – Långtidsbehandling av olika arytmier**

Arytm	Långtidsbehandling/profylax	Nivå
SVES, VES	Eventuellt betablockerare	IIa
AVNRT, dolt WPW	Ablation Beta blockerare, verapamil, diltiazem Sotalol Flekainid, propafenon Disopyramid	I I IIa IIa IIb
Overt WPW	Ablation Sotalol Flekainid, propafenon Disopyramid Amiodaron	I IIa IIa IIb IIa
Fokal förmakstakyardi	Ablation Verapamil, diltiazem, betablockerare Sotalol Disopyramid + betablockerare Flekainid + betablockerare Propafenon Amiodaron	I I IIa IIa IIa IIa IIa
Förmaksfladder*	Istmusablation Sotalol Disopyramid + betablockerare Flekainid + betablockerare Propafenon Amiodaron, + eventuellt betablockerare Hisablation + pacemakerbehandling	I IIa IIa IIa IIa IIb IIb
Förmaksflimmer, paroxysmalt eller persisterande	Sotalol Disopyramid + betablockerare Flekainid + betablockerare Propafenon Dronedaron <sup>^</sup> Amiodaron Hisablation + pacemakerbehandling Förmaksflimmerablation Mazeoperation	I I I I I IIa IIa IIa IIa
VT/VF vid akut hjärtinfarkt	Betablockerare Revaskularisering Amiodaron	
VT/VF efter genomgången hjärtinfarkt med EF < 0,40 (EF = vänster kammar ejektionsfraktion)	ICD Amiodaron + eventuell revaskularisering (se texten)	I IIa I
Övriga VT	Se texten	

Rekommendationsnivåer: I = i första hand, IIa = i andra hand, IIb = i sista hand, III = inte lämpligt

\*Digitalis, verapamil/diltiazem, betablockerare ökar AV-blockeringen och sänker kammarfrekvensen men har ingen förebyggande effekt.

<sup>^</sup>För patienter med riskfaktorer för stroke.

EKG omedelbart registreras för att möjliggöra bedömning av ischemiforekomst, tecken till genomgången infarkt, vänsterkammarhypertrofi eller andra tecken på för kammararytmia predisponerande tillstånd inklusive elektrolytrubbnings, retledningshinder eller bradykardi.

Optimering av hemodynamiska förhållanden och, vid behov, smärtlindring sker parallellt med korrigering av elektrolyt- och syra-bas-status.

Om kaliumbrist föreligger kan man missläcka underskott även på magnesium, speciellt om patienten diuretikabehandlas.

Kalium- och magnesiumtillförsel ska ske långsamt och under kontroll av blodtryck och EKG-övervakning pga magnesiums kalciumantagonistiska effekt.

Om det trots ovanstående åtgärder är svårt att arytmimässigt stabilisera patienten är infusion av amiodaron indicerad. Amiodaron är svårslösligt och lösningsmedlet som används (tween 80) har blodtrycks-sänkande effekt, varför infusionstakten, speciellt under laddningsdosen, kan behöva individualiseras; måldosen är ca 1 200 mg/dygn. Bradykardi kan inträffa, medan risken för s k proarytmisk effekt i kammaren är låg. Infusionen kan behöva utsträckas över flera dygn.

Vid terapisvikt, trots adekvat amiodaronds och optimering av patientens grundsjukdom, kan lidokaininfusion adderas, då dessa substanser uppvisar synergistiska antiarytmiska effekter.

Temporär pacemakerbehandling med relativt hög kammarfrekvens kan också övervägas för att undertrycka utlösande VES. Svarstabilsiserad arytmia vid akut kranskärlssjukdom är en indikation för akut utredning av revaskulariseringstillstånd!

#### *Sekundärprofylax mot VT/VF*

En patient med dokumenterad VT eller VF har en återfallsrisk på 20–40% inom 1–2 år. Detta är den starkaste riskindikatorn av alla för ny livshotande arytmia. Utredningen ska därför ske innan patienten skrivs ut från sjukhus och av speciellt utbildade kardiologer (se Faktaruta 1 och 3, s 338 och 339). Indikation för ICD-behandling anges nedan.

För patienter med monomorf och tolerabel VT och en väsentligen normal vänsterkammarfunktion är specifik antiarytmisk farmakologisk behandling ett alternativ. I allmänhet ska effekten utvärderas när man sätter in ett antiarytmiskt läkemedel hos en patient med dokumenterad livshotande kammararytmia. Förstahandsvalet är då antingen ett klass I- eller klass III-preparat.

Sotalol kan användas såvida det inte föreligger någon kontraindikation (astma). Måldosen är 80–160 mg 2 gånger/dag, men dosen måste anpassas hos patienter med njurinsufficiens. Risk för torsade de poin-

tes (se s 346) är vanligare hos kvinnor, vid sotaloldos > 320 mg/dag, vid hjärtsvikt, bradykardi, hypokalemia och repolarisationsrubbing basalt.

Disopyramid, flekainid och propafenon kan användas till patienter utan skänkelblock, utan kranskärlssjukdom och med god vänsterkammarfunktion.

Amiodaron är det mest effektiva läkemedlet och kan även ges till patienter med nedsatt vänsterkammarfunktion. Parenteral amiodaronbehandling har berörts tidigare och kan skydda under peroral uppladdning. Full antiarytmisk effekt av peroralt tillfört amiodaron kommer dock först efter 4–12 veckor. Amiodaronbehandling ställer stora krav på noggrann uppföljning med hänsyn till potentiella biverkningar.

Om läkemedelsbehandling inte lyckats undertrycka arytmibenägenheten bör icke-farmakologisk behandling övervägas, i första hand implantation av en ICD eller katerablation beroende på bakomliggande genetisk erfarenhet till arytmia (se ovan).

Hos patienter med förvärvat långt QT-syndrom och torsade de pointes-takykardi är undandragande av den provokerande faktorn förstahandsåtgärd, men behandlingen kan akut behöva kompletteras med frekvenshöjande åtgärder som isoprenalin (inte vid medfött LQTS!) eller temporär pacing. Medfött LQTS behandlas med betablockerare (bäst dokumentation för propranolol och nadolol (licenspreparat, t ex Corgard Sanofi tablett 80 mg). Pacemaker och ICD-behandling kan bli aktuellt.

#### **Bradyarytmier**

Se Faktaruta 5, s 350. Behandling med betablockerare, kalciumantagonist eller digitalis kan ge uttalad bradykardi och bör i förekommande fall sättas ut eller ersättas med andra läkemedel. Observera att läkemedel för icke-kardiovaskulärt bruk, t ex carbamazepin mot epilepsi och neuralgi och timolol ögondroppar mot glaukom, också kan ge bradykardier.

#### **Dysfunktion i sinusknutan**

Dysfunktion i sinusknutan kan ge upphov till pauser i rytmén, till längre perioder av sinusbradykardi och till oförmåga till ade-

### Bradyarytmier

Bradykardi (< 50 slag/min)

#### Sinusknutedysfunktion (SND)

- Sinuspauser, sinusbradykardi
- Sjuk sinusknuta (symtomatisk SND)
- Takykardi-bradykardisyndrom

#### Atrioventrikulärt (AV) block

- AV block I
- AV block II
  - Mobitz I: successivt ökande PQ-tid innan AV-block uppstår (Wenckebachs block)
  - Mobitz II: abrupt isättande AV-block
- AV-block III (totalt AV block)

5

AV-block II eller III med svimning är alltid ambulansfall till akutmottagning. Vid grav hemodynamisk påverkan rekommenderas atropin, 0,5 mg intravenöst, eller isoprenalininfusion (licenspreparat, t ex Isuprel Hospira injektionsvätska 0,2 mg/ml) utan fördöjd transport. Dostitreringen av isoprenalin är individuell och medlet kan framkalla takyarytmier.

AV-block III, som uppträder i samband med akut inferior (diafragmal) hjärtinfarkt, är oftast övergående inom 7–10 dagar och konservativ behandling kan prövas med atropin eller isoprenalin vid behov och eventuellt temporär pacemaker.

Vid akut framväggsinfarkt ska även övergående AV-block III leda till pacemakerbehandling eftersom hjärtmuskelskadan ofta är stor och recidivrisken för höggradigt AV-block och andra behandlingskrävande arytmier är hög.

### Barn – arytmier

Arytmier hos barn ska handläggas av barnkardiologer i samarbete med vuxenkardiologer med speciell arytmikkompetens.

De flesta takykardier hos barn är medierade via en accessorisk bana, särskilt i spädbarnsåldern och tidig barndom, med ökande förekomst av AV-nodal takykardi i senare åldersgrupper (6). Arytmier vid strukturell hjärtsjukdom kan antingen vara relaterade till underliggande hjärtsjukdom eller det kirurgiska ingreppet som skapat ärrvävnad i hjärtmuskeln.

Som en allmän regel krävs en klar arytmidiagnos med EKG-dokumentation innan förskrivning av antiarytmika. Risk-/nyttanalys av läkemedelsbehandling bör alltid beaktas när man ska behandla barn. Katerablation kan utföras med lika goda resultat som hos vuxna men kräver särskild kompetens hos utföraren vad gäller mindre barn (yngre än skolåldern) för att uppnå lika hög säkerhet. Tredimensionell kartläggning medger navigering med förbättrad kateter teknik utan genomlysning vilket förbättrar säkerheten.

Rekommendationen för akut terminering av smal QRS-takykardi är i första hand vagala manövrar (t ex isnedsänkning, Valsalvas manöver och, för äldre barn, stå på huvu-

### AV-block

AV-block I saknar oftast såväl hemodynamisk som prognostisk betydelse. När AV-block II av Wenckebachs-typ upptäcks hos en ung och frisk individ och det försvinner under arbetsprov eller vid tillförsel av atropin eller isoprenalin är prognosen god. När denna arytm och andra typer av AV-block II förekommer i andra kliniska sammanhang, liksom AV-block III, ska ställningstagande till pacemakerbehandling ske utan fördöjning.

### Sökord

### Innehåll

det) innan administrering av antiarytmiska läkemedel eftersom dessa manövrar ofta är effektiva. Vid utebliven effekt ges adenosin intravenöst som snabb bolusinjektion. Startdos för spädbarn är 0,15 mg/kg kroppsvikt och för 1 års ålder 0,1 mg/kg kroppsvikt i ökande dos upp till 0,3 mg/kg kroppsvikt. Verapamil är kontraindicerat till spädbarn under 1 års ålder då det kan resultera i kardiovaskulär kollaps.

Den högsta förekomsten av SVT ses hos nyfödda och unga spädbarn. Vid långtidsbehandling måste man beakta att en majoritet av dessa barn under 1 års ålder endast kommer att ha ett fätal episoder av SVT som del av spontan läkning. Invasiv terapi är således begränsad till den sällsynta patientgrupp med läkemedelsresistent arytmia och livshotande tillstånd.

Profylaktisk antiarytmisk läkemedelsbehandling ges enbart för att skydda barnet från återkommande supraventrikulär takykardi under en tidsrymd tills sjukdomen så småningom upphör spontant eller tills det är lämpligt att erbjuda barnet kurativ behandling med kateterablation.

För patienter med SVT-episoder som återkommer efter 1 års ålder eller med den första manifestationen bortom barndomen, är det mindre sannolikt med spontan läkning. Ingen behandling är motiverad i fall av sällsynta och korta attacker med god klinisk tolerans, brist på preexcitation och normalt hjärta. Periodisk behandling ("pill-in-the-pocket" approach) är ett alternativ för sällsynta men väl tolererade och långvariga episoder av SVT, såsom AVNRT.

Viktigt att påpeka är att vissa SVT-former, såsom exempelvis PJRT (permanent form of junctional reciprocating tachycardia), kan vara kroniskt ihållande och ge takykardimyopati med uttalad hemodynamisk påverkan, vilket kan motivera aggressiv antiarytmisk behandling men även ablation.

## Referenser

1. Blomström-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias.). *Circulation.* 2003;108:1871–1909.
2. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace.* 2010;12:1360–420.
3. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33:2719–47.
4. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2006;114:e385–e484.
5. Plötslig hjärttdöd – bland barn och unga vid idrott och fysisk ansträngning. Socialstyrelsen. 2006. Artikelnummer: 2006-114-39. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)

6. Brugada J, Blom N, Sarquella-Brugada G, Blomstrom-Lundqvist C, Deanfield J, Janousek J, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPG-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. *Europace*. 2013; doi: 10.1093/europace/eut082. <http://europace.oxfordjournals.org>.

**För vidare läsning**

7. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård. Socialstyrelsen. 2008, senaste 2011. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
8. SBU. Kateterburen ablationsbehandling vid förmakflimmer. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2010. SBU Alert-rapport nr 2010-06. ISSN 1652-7151. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
9. Bergfeldt L, Brandt J, Schwieger J. Hjärtrytmrubbningar. I: Dahlström U, Nyström F, Jonasson L, red. Kardiovaskulär medicin. Liber AB; 2010. s 188–232. ISBN 9147093188.
10. Raviele A, Giada F, Bergfeldt L, Blanc JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Mont L, et al. Management of patients with palpitations: a position paper from the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2011;13:920–34.
11. SBU. Dabigatran för att förebygga stroke vid förmakflimmer. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2011. SBU Alert-rapport nr 2011-04. ISSN 1652-7151. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
12. Förmakflimmer – förekomst och risk för stroke. Rapporttyp: Vit. Publicerad: 2013. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
13. Strokesjukvård. Vetenskapligt underlag för Nationella riktlinjer 2009. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
14. Komplettering av Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2008 och strokesjukvård 2009 – stöd för styrning och ledning – slutlig version. Publiceringsår 2011. Artikelnummer: 2011-12-21. ISBN 9789186885861. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)

# Blodfettsrubbningar

Olov Wiklund, Kardiolog, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg  
Jan Håkansson, Krokom Hälsocentral, Krokom

## Inledning

**Behandling med blodfettssänkande läkemedel är aktuell som sekundärprevention vid manifest aterosklerotisk kärlsjukdom, som primärprevention för personer med hög risk för aterosklerotisk kärlsjukdom samt vid familjära blodfettsrubbningar. Det är främst behandling med statiner, som visats minska risken för hjärtinfarkt, och i viss grad även för stroke. Nyttan av behandlingen är avhängig av patientens absoluta risk för framtidiga hjärt-kärlsjukdom.**

## Orsaker till blodfettsrubbningar

### Ärftliga former av blodfettsrubbningar

Familjär hyperkolesterolemi finns dels i en sällsynt homozygot form, dels i en vanligare heterozygot form (prevalens ca 0,2%). Båda är associerade med hög risk att drabbas av hjärtinfarkt vid låg ålder och är viktiga att identifiera och behandla tidigt. Heterozygot familjär hyperkolesterolemi har ofta kolesterol > 9 mmol/L och en uttalad hereditet för hjärtsjukdom vid låg ålder.

Hypertriglyceridemi finns i flera familjära former, ofta med kraftigt förhöjda triglycerider (> 10 mmol/L). Svår hypertriglyceridemi innebär risk för akut pankreatit.

Familjär kombinerad hyperlipidemi karakteriseras av samtidigt höga värden för kolesterol och triglycerider. Hyperlipidemin är förenad med en ökad risk för hjärt-kärlsjukdom men dess genetik är fortfarande

ofullständigt känd. En speciell form av ärftlig kombinerad hyperlipidemi är dysbeta-lipoproteinemi. Dessa patienter har ofta över 8 mmol/L i både kolesterol och triglycerider.

### Sekundära eller livsstilsbetingade hyperlipidemier

Sekundär hyperlipidemi ses vid många metabola rubbningar som t ex diabetes, nedslatt glukostolerans, njursjukdom, leversjukdom eller hypotyreos. Livsstilsfaktorer som är associerade med blodfettsrubbningar kan vara kostavvikeler, övervikt och hög alkoholkonsumtion.

### Målgrupper för analys av plasmalipider

1. Personer med aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. Vid genomgången hjärtinfarkt eller annan manifestation av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom bör lipider analyseras. De flesta av dessa patienter bör erbjudas behandling för att minska risken för en ny allvarlig hjärt-kärlhändelse.
2. Personer utan aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. Analys av lipider kan bli aktuell som en del i värderingen av risk för hjärt-kärlsjukdom. Det blir främst aktuellt för personer som av annan anledning har hög risk för hjärt-kärlsjukdom, t ex diabetes eller andra riskfaktorer. Allmän screening rekommenderas inte.

### Friedewalds formel för beräkning av LDL-kolesterol

- $LDL = \text{totalkolesterol} - HDL - (0,45 \times TG)$

Formeln ska inte användas vid  $TG > 4,5 \text{ mmol/L}$ .

3. Familjära lipiddubbningar. Det är angeläget att individer med ärfliga lipiddubbningar identifieras och får behandling tidigt. Identifiering av familjär hyperkolesterolmi bör ske i tidig barndom. Icke-farmakologisk behandling bör initieras tidigt, och farmakoterapi bör övervägas i tonåren eller efter puberteten.

### Diagnostik

För bedömning av en persons lipidstatus bör förutom totalkolesterol även triglycerider, HDL och LDL analyseras. LDL beräknas ofta med hjälp av Friedewalds formel (Faktaruta 1), men kan numera också analyseras direkt, vilket ger bättre reproducerbarhet och är mer tillförlitligt. Ett alternativ är att analysera bärarproteinerna ApoA1 och ApoB. ApoB reflekterar LDL och de triglyceridrika partiklarna VLDL och IDL, medan ApoA1 reflekterar HDL. Analys av ApoB kan vara att föredra hos patienter med hypertriglyceridemi eller blandad hyperlipidemi som t ex vid diabetes eller metabolt syndrom. I klinisk praxis kan ApoB och ApoA1 vara svåra att värdera då merparten av de stora studier, som riktlinjer baseras på, har utgått från LDL-kolesterol.

Totalkolesterol, HDL, ApoB och ApoA1 behöver inte tas fastande. Triglycerider tas i allmänhet fastande, men under senare år har det framkommit att ett icke-fastande prov kan ge samma, eventuellt bättre, information om kardiovaskulär risk.

För riskvärdering används ofta kvoten mellan det onda och det goda kolesterollet. Detta kan uttryckas som kvoten  $LDL/HDL$ , totalkolesterol/HDL eller ApoB/ApoA1. Vilka gränser som bör bli föremål för farmakologisk intervention beror på indikation och en sammanvägning av patientens allmänna riskprofil (sekundärprevention, primärpre-

### Riskvärdering<sup>a</sup>

#### Mycket hög risk

- Etablerad kranskärlssjukdom
- Annan aterosklerotisk kärlsjukdom
- Diabetes mellitus typ 2
- S-kolesterol > 8,0 mmol/L; LDL > 6,0 mmol/L
- Familjär hyperkolesterolmi

#### Indikatorer för ökad risk

- > 5% risk i SCORE
- Triglycerider > 1,7 mmol/L
- HDL                    Män < 1,0 mmol/L  
                          Kvinnor < 1,3 mmol/L
- ApoB/ApoA1 Män > 0,8  
                          Kvinnor > 0,7
- Hypertoni
- Bukfetma
- Kronisk njursjukdom
- Ärftlighet för koronarsjukdom

a. Avser vuxna, för barn gäller andra värden.

vention eller familjär rubbning). Se Faktaruta 2.

### Blodfettsrubbning som riskfaktor

Många epidemiologiska undersökningar har påvisat ett samband mellan graden av dyslipidemi och risken att utveckla ischémisk hjärtsjukdom. En omfattande studie är den världsomspännande epidemiologiska Interheart-studien, där dyslipidemi (i studien mätt som kvoten ApoB/ApoA1) identifierades som den viktigaste riskfaktorn för hjärtinfarkt (1). Därutöver finns ett stort antal studier som visar på sambandet mellan kolesterol och hjärtsjukdom. Även triglycerider är en oberoende riskfaktor, i synnerhet som en komponent i det metabola syndromet.

### Riskvärdering

Personer som har haft en hjärtinfarkt eller har en annan manifest aterosklerotisk sjukdom, som angina pectoris, stroke eller perifer kärlsjukdom, har så hög risk och så väl dokumenterad effekt av statiner att behandling med dessa kan rekommenderas för alla som ligger över etablerade målnivåer.

För personer utan manifest hjärt-kärlsjukdom bör en individuell värdering av risk

### Sökord

### Innehåll

göras tillsammans med patienten. Olika instrument finns för riskvärdering – i Europa rekommenderas SCORE (2), se kapitlet Ischemisk hjärtsjukdom, avsnittet Prevention, s 303.

I SCORE beräknas personens risk att drabbas av en dödlig hjärt-kärlsjukdom de närmaste 10 åren utgående från personens ålder, kön, systoliskt blodtryck, totalkolesterol och om personen röker eller inte. SCORE – liksom andra riskvärderingsinstrument – ger ett ganska grovt mått på den enskilde individens risk och måste användas med gott omdöme. Exempelvis måste andra riskfaktorer av betydelse, som kan vara svåra att kvantifiera, vägas in som t ex familjehistoria, levnadsvanor och psykosociale faktorer. Man måste också komma ihåg att de data som SCORE baseras på samlades in främst under 1980- och 1990-talen, då risken för allvarlig hjärt-kärlsjukdom var betydligt högre än den varit i Sverige under det senaste decenniet. SCORE-diagrammet kan därför generellt ge en överskattning av dagens risk. Bland lipidvariabler ingår totalkolesterol i SCORE. I den senaste versionen av SCORE finns även justering för olika HDL-värden (3).

### Kost och blodfetter

#### Kostens effekt på kolesterol

Intaget av mättat fett är den kostfaktor som påverkar kolesterolnivån mest. Minskat intag av mättat fett sänker halten av LDL-kolesterol. Storleksordningen på dena förändring varierar mellan individer, beroende på genetiska faktorer, utgångsdiet och hur radikal dietförändringen är. I klinisk praxis är effekten på LDL-kolesterol oftast mätlig. Ett ökat intag av transfettsyror höjer LDL-nivån. LDL-nivån kan sänkas genom att ersätta mättat fett med enkel- eller fleromättat fett. Marina fetter (omega-3-fettsyror) har ingen direkt effekt på kolesterolnivån men anses ha andra gynnsamma effekter.

Kolhydrater har i allmänhet ingen direkt effekt på kolesterolnivån. Däremot har vissa fibrer en kolesterolssänkande effekt, t ex havrefibrer och fibrer i frukt och grönsaker.

#### Kostens effekt på triglycerider

Höga triglycerider är ofta associerade med övervikt och nedsatt insulinkänslighet. Den viktigaste dietära interventionen vid hypertriglyceridemi bör därför vara viktreduktion och ökad motion. Intaget av ”snabba” kolhydrater bör begränsas, i stället rekommenderas kolhydrater med lågt glykemiskt index. Marina fetter reducerar triglyceridnivån. Ett ganska högt intag krävs dock (2–3 gram/dag) för att få en påtaglig effekt.

#### Effekter av alkohol

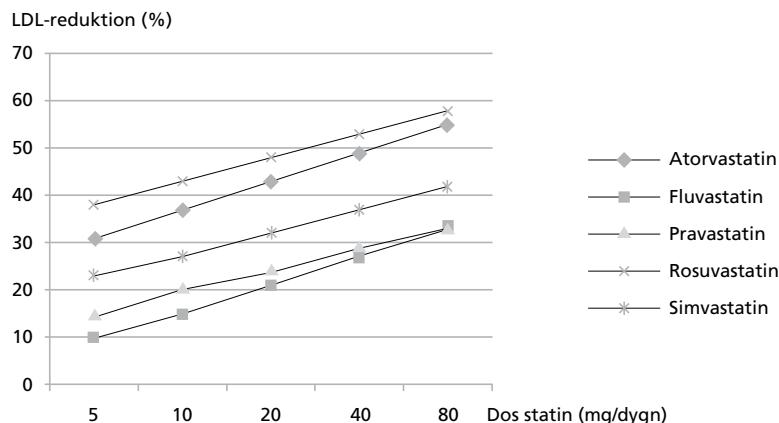
Måttligt intag av alkohol höjer HDL. Hög konsumtion av alkohol är ofta associerad med höga triglycerider. Epidemiologiska studier har visat att måttlig alkoholkonsumtion är associerad med minskad risk för hjärt-kärlsjukdom. Huruvida detta är ett etiologiskt samband eller uttryck för samvariation med andra faktorer är oklart.

#### Kost och kardiovaskulär sjukdom

Även om kostens effekter på lipiddnivåer är väl dokumenterade har ett samband mellan kost och hjärt-kärlsjukdom varit svårt att dokumentera i kontrollerade studier. I flera studier saknas samband eller ses mycket svaga samband. Huruvida detta kan tas till intäkt för att kosten inte har någon betydelse för hjärt-kärlsjukdom är omdiskuterat. Sambanden är komplexa med stor variation mellan individer, många interagerande faktorer och ofta osäker dokumentation av verkligt födointag.

Starkast evidens finns för en gynnsam effekt av s k medelhavskost, högt intag av grönsaker och nötter samt ogynnsam effekt av transfettsyror och kost med högt glykemiskt index. Kosttillskott med växtsteroler sänker kolesterol men deras långsiktiga effekter och effekt på hjärtsjukdom är inte dokumenterade.

Måttlig evidens finns för gynnsam effekt av fisk och marina fettsyror, folat, fullkorn, kost med rikligt innehåll av vitamin C och E, betakaroten, alkohol, frukt och kostfibrer (4). Värt att notera är att ett flertal studier med olika vitaminer i tablettsform inte lyckats visa någon positiv effekt.



Figur 1. Procent reduktion av LDL-kolesterol med olika doser av statiner (6)

### Fysisk aktivitet och blodfetter

Fysisk aktivitet är en grundläggande beståndsdel vid både primär- och sekundärprevention av hjärt-kärlsjukdom. Den gynnsamma effekten av ökad fysisk aktivitet tillskrivs till viss del effekt på blodfetterna, främst att triglycerider minskar och HDL-kolesterol ökar.

### Läkemedel

Om och när farmakologisk behandling är aktuell är statiner förstahandsvalet vid hyperkolesterolemgi och i allmänhet vid kombinerad hyperlipidemi. Det är övertygande visat att statiner inte bara förbättrar lipidstatus utan också minskar risken för allvarliga hjärt-kärlsjukdomar, främst hjärtinfarkt, men även risken för stroke och kardiovaskulär död (5). För övriga läkemedelsgrupper är dokumentationen avseende effekt på allvarlig hjärt-kärlsjukdom begränsad (resiner, fibrater) eller saknas (ezetimib).

### Statiner

Statiner verkar genom att hämma det hastighetsbegränsande steget i kolesterolsyntesen, enzymet HMG-CoA-reduktas. Statiner sänker främst LDL-kolesterol och ApoB. Triglyceriderna minskar och HDL-kolesterol ökar i viss utsträckning. Möjigen finns också andra verkningsmekanismer (antiin-

flammatoriska, endotelstabiliseraende), som förklrar statinernas gynnsamma effekt på aterosklerosprocessen. Den *relativa* riskminskningen på morbiditet och mortalitet är proportionell till den LDL-sänkning som uppnås (5). Den *absoluta* riskminskningen beror främst på personens absoluta risk för hjärt-kärlsjukdom.

Vid sekundärprevention förefaller effekten vara likartad i äldre och yngre åldersgrupper. För primärprevention hos äldre är dokumentationen ofullständig, men initiering av statinbehandling kan övervägas upp till åldern 70–75 år. Hos äldre ska särskilt interaktioner med andra läkemedel beaktas, liksom samtidig förekomst av andra sjukdomar.

Ett förhöjt CRP (C-reaktivt protein) har föreslagits öka indikationen för statinbehandling. CRP kan bidra till riskbedömningen när behandlingsindikationen är osäker.

### Preparat

I Sverige finns för närvarande fem statiner (atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin och simvastatin) tillgängliga. De har olika potens, avspeglat i olika LDL-sänkning/mg (Figur 1). Statiner har generellt en mycket omfattande dokumentation vad gäller effekt på morbiditet och mortalitet samt säkerhet över lång tid. De mer potenta statinerna (atorvastatin och rosuvastatin) är

aktuella när billigare statiner är otillräckliga för att nå målvärden, framför allt hos hög-riskpatienter. Prisbilden har radikalt förändrats under det senaste decenniet då patenten/exklusiviteten för simvastatin, pravastatin och atorvastatin gått ut och kostnaden för generika är ungefär en tiondel av originalläkemedlen.

### Biverkningar

De vanligaste biverkningarna med statiner är leverpåverkan och muskelvärk. Biverkningarna är dosberoende och kan ibland bemästras med dosreduktion eller byte av preparat. Stegring av aminotransferaser är ofta liten och betydelselös, men bör leda till dosreduktion eller övervägande av annan terapi om ste gringen är mer påtaglig (mer än 3 gånger över referensvärdena). Leverprover bör kontrolleras före och någon månad efter påbörjad statinbehandling. Statiner tycks också öka risken för att en latent diabetes mellitus blir manifest (7).

Muskelvärk är ofta lindrig, men kan ha betydelse för följsamheten. Vid muskelvärk kan dosreduktion eller behandlingsuppehåll på några veckor prövas för att utröna om symptomet beror på statinbiverkning eller har annan orsak. En sällsynt men allvarlig form av muskelbiverkning är rabdomyolys. Risken för rabdomyolys ökar om statin kombineras med vissa andra läkemedel, se nedan under Interaktioner.

När behandlingen initierats bör en kontroll av lipid- och leverstatus göras efter 1–2 månader. Vid muskelbiverkningar ska CK kontrolleras för att fånga upp de sällsynta fallen av rabdomyolys.

### Interaktioner

Risken för muskelbiverkning och rabdomyolys ökar om statiner kombineras med vissa andra läkemedel. Detta gäller i synnerhet statiner som metaboliseras via CYP3A4 i levern (simvastatin och atorvastatin). Exempel på läkemedel som interagerar är: diltiazem, erytromycin, vissa svampmedel, amiodaron, gemfibrozil, fusidinsyra och ciklosporin. Dosreduktion eller byte av preparat bör övervägas. Vissa kombinationer anses även kontraindicerade (se [www.fass.se](http://www.fass.se)).

### Sökord

### Läkemedelsförmånen

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) beslutar om vilka preparat och styrkor som bedöms som kostnadseffektiva och därmed tillåts ingå i läkemedelsförmånen (högkostnadsskyddet). Beslutet är sökbara på TLV:s webbplats, [www.tlv.se](http://www.tlv.se).

### Resiner

Resinerna är anjonbytare som binder gallsyror i tarmen och därmed bryts det enterohepatiska kretsloppet. Detta leder till en ökad gallsyrsyntes i levern och ökat upptag av kolesterol, i huvudsak LDL-kolesterol, i levercellerna. Resiner sänker framför allt LDL-kolesterol, i monoterapi med 10–15%. De rekommenderas framför allt som tillägg till statin om man vill hålla nere dosen av statin eller om målvärden inte nås.

Effekt på insjuknande i kranskärlssjukdom, men ej mortalitet, har visats för kolestyramin.

Tre preparat finns registrerade: klestipol (Lestid), kolestyramin (Questran, Questran Loc, Quantalan) samt kolesevelam (Cholestagel). Lestid omfattas av läkemedelsförmånen. Erfarenheten med kolesevelam är begränsad men det är ett medel som är enklare att administrera och har färre biverkningar. Cholestagel omfattas av läkemedelsförmånen för patienter med familjär hyperkolesterolemji om klestipol inte tolereras.

Mag-tarmbiverkningar begränsar användbarheten av resiner, som bör titreras upp långsamt.

### Fibrater

Fibrater sänker triglyceriderna och höjer HDL-kolesterol genom aktivering av cellkärnreceptorn PPAR-alfa. Tre olika fibrater finns registrerade: fenofibrat (Fulcro, Lipanthyl), gemfibrozil (Gemfibrozil Sandoz, Lopid) och bezafibrat (Bezalip, Bezalip Retard). I några studier med framför allt gemfibrozil har effekt på insjuknandet i kranskärlssjukdom, men ej på mortalitet, visats (8). I två större studier med fenofibrat till patienter med typ 2-diabetes sågs ingen effekt på morbiditet eller mortalitet.

Indikation för fibrater är patienter med svår hypertriglyceridemi eller uttalad kom-

### Innehåll

**Tabell 1.** Målvärden för lipidbehandling

Kolesterol	< 5,0 mmol/L; Vid mycket hög risk < 4,5 mmol/L
LDL-kolesterol	< 3,0 mmol/L; Vid mycket hög risk < 2,5 mmol/L
ApoB	< 0,90 mg/ml

binerad hyperlipidemi, eventuellt i kombination med statin. Indikationer för fibrater i övrigt är dåligt dokumenterade, men visst stöd finns för att fibrater kan ha en roll hos patienter med hypertriglyceridemi och lågt HDL.

Mag-tarmbiverkningar är vanliga och det föreligger också en ökad risk för gallsten. Kombination av gemfibrozil och statin ger ökad risk för muskelbiverkningar. Fenofibrat förefaller ha betydligt mindre risk.

### Ezetimib

Ezetimib hämmar upptaget av kolesterol och näresläktade växtsteroler i tarmen. Ezetimib används oftast som tillägg till statin om målvärden inte nås, om man vill hålla nere statindosen eller i stället för statin om statiner inte tolereras. Som monoterapi är effekten måttlig med en reduktion av LDL på 10–15%. Tillsammans med statin ses en påtaglig potentiering av statineffekten. Effekt på morbiditet och mortalitet har ännu inte visats, men sådana studier pågår.

### Behandlingsrekommendationer

Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer (9), Socialstyrelsens nationella riktlinjer för hjärtsjukvård (10) och Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets genomgång av läkemedel vid blodfettsrubbningar (11) är de dokument från svenska myndigheter som berör användningen av dessa läkemedel.

Personer med känd kranskärlssjukdom, cerebrovaskulär sjukdom eller perifer aterosklerotisk kärlsjukdom bör erbjudas statinbehandling om inte kontraindikationer eller biverkningsproblematik föreligger. För personer utan känd kärlsjukdom, men med hög risk för sådan bör en bedömning av personens totala risk göras. Det blir då ofta aktuellt att erbjuda statinbehandling som en del av riskbehandlingen tillsammans med behandling av övriga riskfaktorer. I synnerhet gäller det för patienter med typ 2-diabe-

tes. För personer med njursjukdom blir det också ofta aktuellt med statinbehandling. Övriga läkemedelsgrupper har mindre övertygande effekt vad gäller minskad risk för allvarlig hjärt-kärlsjukdom och bör övervägas endast om patienten inte tolererar statiner eller målvärden inte nås med statiner.

### Sekundärprevention

För sekundärprevention och för högriskgrupper rekommenderas i svenska riktlinjer målvärden < 4,5 mmol/L för totalkolesterol och < 2,5 mmol/L för LDL-kolesterol och för ApoB < 0,9 mg/ml, se Tabell 1. För patienter med mycket hög risk rekommenderas i europeiska riktlinjer, från bl a ESC, lägre målvärden (2,3). Pågående studier kommer att bättre belysa nytta av lägre målvärden.

### Primärprevention

För primärprevention är målvärdarna < 5,0 mmol/L för totalkolesterol respektive < 3,0 mmol/L för LDL-kolesterol, se Tabell 1. Här måste dock målvärdet relateras till patientens totala risk med hänsynstagande till andra riskfaktorer. Önskvärd nivå för HDL är > 1,0 för män och > 1,3 mmol/L för kvinnor. För triglycerider anges < 1,7 mmol/L som önskvärd nivå. För att nå dessa nivåer ska i första hand icke-farmakologisk behandling tillämpas. Farmakologisk terapi riktad specifikt mot HDL och triglycerider är inte väl dokumenterad i kontrollerade studier med kliniska resultatomrått.

### Familjär hyperkolesterolemia

Vid familjär hyperkolesterolemia är statinbehandling alltid indicerad. Ofta krävs höga doser, användning av de mer potenta statinerna eller kombination med andra läkemedel – i första hand resiner eller ezetimib – för att nå målvärden.

**Uttalad hypertriglyceridemi**

Vid uttalad hypertriglyceridemi med värden över 8 mmol/L föreligger risk att utveckla akut pankreatit. Förstahandsbehandling är fibrat.

**Referenser**

8. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1875–84.
  9. Förebyggande av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2006;17(3):16–97. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
  10. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård. *Socialstyrelsen*. 2008.
  11. Genomgång av läkemedel vid blodfettsrubbningar. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. 2009. [www.tlv.se](http://www.tlv.se)
  - För vidare läsning**
  12. Wiklund O. Lipidmetabolism och lipidrubbningar. I: Dahlström U, Jonasson L, Nyström F, red. Kardiovaskulär medicin. 1:a uppl. Liber AB; 2010. s 111–22. ISBN 9789147093182.
- 
1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937–52.
  2. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635–701.
  3. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217 Suppl1:1–44.
  4. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Internal Med*. 2009;169:659–69.
  5. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267–78.
  6. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326:1423.
  7. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375:735–42.

# Hypertoni

Fredrik Nyström, Institutionen för medicin och hälsa,  
Linköpings universitet, Linköping

Peter Engfeldt, Allmänmedicinskt forskningscentrum, Örebro

## Inledning

**Högt blodtryck, hypertoni, är en behandlingsbar riskfaktor för förtida kardiovaskulär sjukdom.** I en undersökning från 2006 beräknas hypertoni vara den riskfaktor, även när infektioner, svält eller rökning räknas in, som är den viktigaste orsaken till förtida död i världen (1).

I Sverige beräknas 1,8 miljoner mäniskor ha hypertoni, vilket inte betyder att detta i sig ger upphov till en sänkt livskvalitet. Tvärtom ger hypertoni sällan så tydliga symtom att detta utgör orsak till att man söker hälsovård. Aktuella svenska data (2) talar för att vi, trots en väl utvecklad allmänt tillgänglig sjukvård, endast behandlar en liten minoritet av dem som har hypertoni ned till ett blodtryck som är under 140/90 mm Hg, vilket är ett vanligt behandlingsmål.

Läkemedlen mot hypertoni är idag i allmänhet billiga, om man i första hand väljer generiska preparat. Detta gör att kostnaden för sjukvården för att behandla hypertoni i första hand är avhängig omhändertagande och provtagning.

## Förekomst

I SBU-rapporten ”Måttligt förhöjt blodtryck” från 2004 beräknar man att det i Sverige finns ca 1,8 miljoner mäniskor som har hypertoni, motsvarande 27% av den vuxna befolkningen. Hypertoniprevalensen är åldersberoende, främst pga ökan-

de förekomst av systolisk hypertoni, och det är lika vanligt med hypertoni bland män som hos kvinnor. Av hypertonikerna i Sverige bedöms 10% ha svår hypertoni, dvs ett vilobladtryck  $\geq 180$  systoliskt och/eller  $\geq 110$  mm Hg diastoliskt.

Hypertoniförekomsten varierar kraftigt i olika delar av världen och i områden med mycket lågt koksaltintag förekommer hypertoni knappast alls (3). Risken att utveckla systolisk hypertoni med åldern är starkt kopplad till saltintaget vilket också avspeglar sig i förekomsten av slaganfall (4). De kardiovaskulära risker som kopplas till olika nivåer av blodtryck är också mycket varierande i världen. Det gör det svårt att fastställa en världsomfattande definition vid vilken blodtrycksnivå som behandling bör påbörjas för att minska riskerna. En mycket stor andel av de studier som gjorts inom området hypertoni kommer emeller-tid från undersökningar i västvärlden, och därfor är resultaten oftast relevanta för Sverige.

## Etiologi och patogenes

Hypertoni i tidiga stadier, hos unga, kännetecknas av framför allt höga diastoliska blodtryck. Äldre personer har oftast en övervägande systolisk hypertoni som ett kvitto på den i västvärlden närmast obligata kärlstelhet som utvecklas med åldern (5). Denna kärlstelhet kan vara en följd av flera olika orsaker såsom ålder, tidigare övervägande diastolisk hypertoni, förhöjda blodfetter, rökning och förekomst av diabetes.

## Sökord

## Innehåll

Åderförfalkning leder till en minskad eftergivlighet i de större kärlen som normalt dämpar pulsvågsamplituden då hjärtat skickar ut blodet i aorta under systole. I ett friskt och elastiskt kärlsystem kommer de eftergivliga stora kärlen att både dämpa pulsvågen och dessutom fjädra tillbaka under diastole vilket också upprätthåller det diastoliska blodtrycket. Stela och åderförfalkade blodkärl medför en snabbare pulsvågsreflexion som därmed hinner möta den från hjärtat utgående pulsvågen redan under systole. Detta medför ökat systoliskt och minskat diastoliskt blodtryck. En stor differens mellan systoliskt och diastoliskt blodtryck, högt pulstryck, är således en kraftig riskfaktor för förtida kardiovaskulär sjukdom hos äldre (6). Man kan också uttrycka det som att det är förenat med större risker att ha ett lägre diastoliskt blodtryck vid samma systoliska tryck: det är bättre att ha ett blodtryck på 140/88 än 140/68 mm Hg ur riskhänseende.

Man använder termen primär/essentiell hypertoni för att beskriva hypertoni som inte specifikt kan spåras till en enstaka utsöende orsak. Men detta innebär inte att etiologin är helt oklar. Hypertoni med en tydlig etiologi brukar klassas som sekundär hypertoni. Oftast beror primär hypertoni i Sverige idag på en kombination av ålder, ateroskleros samt förekomst av en okänslighet för insulinets metabola effekter, insulinresistens. Även om den exakta etiologin för hypertoni vid insulinresistens inte är helt klarlagd så talar dock mycket för att den kompensatoriska stegetringen av insulin fungerar salt- och vattenretinerande genom mekanismer som liknar aldosterrons effekter.

### Symtom

Lindrig och mättlig hypertoni är oftast ett asymptomatiskt tillstånd. Välbefinnandet visar sig emellertid ofta öka av framgångsrik antihypertensiv behandling genom att ”vanlig” huvudvärk då förekommer mindre ofta (7) och genom att allmänkonditionen förbättras. Vid svår hypertoni ses ibland direkt tryckrelaterade symptom såsom huvudvärk pga hjärnödem, eventuellt tillsammans med balans- och koordinationsstörningar som

tecken på lillhjärnspåverkan, eller synpåverkan pga ögonbottenförändringar.

### Utredning

Enligt europeisk konsensus utförs blodtrycksmätning efter det att patienten vilat i minst 5 minuter i sittande ställning med stöd för båda benen och armarna, med överarmen där blodtrycket mäts placerad i hjärthöjd (8). Blodtrycket anges avrundat till närmaste jämn siffra, dvs det mäts på 2 mm Hg när. Blodtrycket efter 1(–2) minuter i stående bör också mätas för att se om ortostatism förekommer. Ytterligare information om utredning av hypertoni ges i Faktaruta 1, s 362.

Ibland förekommer ett s k ”silent gap” vid blodtrycksmätningen. Detta innebär att pulslydet som hörs vid auskultationen över armvecket försvinner strax efter det att det systoliska trycket uppmätts. Efter trycksänkning på ytterligare några mm Hg återkommer pulslydet. Om man inte pumpat upp manschetten tillräckligt högt första gången kan man alltså hamna direkt i det tysta intervallet och därmed mäta ett falskt för lågt blodtryck. Detta undviks lämpligen genom kontrollpalpation av pulsen i arteria radialis vid blodtrycksmätning.

Vid en vidare armomkrets är 32 cm ska en bredare manschett än standardmanschettens 12 cm användas. Den vanliga, raka, breda manschetten är i regel 15 cm x 43 cm. Koniskt formad 14 cm bred manschett är ett bra alternativ för personer med kraftiga men snabbt avsmalnande överarmar.

Diagnosen högt blodtryck ska ställas först efter det att man vid upprepade blodtrycksmätningar, vid olika tillfällen, påvisat ett blodtryck av tillräcklig magnitud. Vid lindrig blodtrycksförhöjning rekommenderas 4–6 blodtrycksmätningar vid olika tillfällen under 3–6 månader som ett beslutsunderlag för att fastställa diagnosen. Ett systoliskt blodtryck  $\geq 160$  mm Hg i kombination med ett diastoliskt blodtryck  $< 90$  mm Hg innebär isolerad systolisk hypertoni.

En patient med misstänkt hypertoni bör genomgå en basal utredning för att söka efter specifika orsaker till hypertonin samt för att undersöka förekomsten av specifika

## Utredning vid hypertoni

### Anamnes

- Hereditet för hypertoni, njursjukdom, kardiovaskulär sjuklighet.
- Symtom tydande på sekundär hypertoni (njurskada, "endokrina symtom").
- Kardiovaskulära riskfaktorer.
- Läkemedel eller andra substanser som kan ge förhöjt blodtryck (t ex p-piller, erythropoietin, ciklosporin, kokain, amfetamin, NSAID/cyklo-oxygenashämmare, lakrits, saltitang).

### Status

- Blodtryck i sittande/liggande (i båda armarna) efter 5–10 minuters vila och efter 1(–2) minut i stående.
- Auskultation av hjärta och njurarter (eventuellt blåsljud avlyssnas mitt emellan navel och arcus costae). Falskt positiva blåsljud är vanligt, speciellt hos kvinnor. Avsaknad av blåsljud utesluter inte njurartärstenos).
- Tecken på perifer kärlsjukdom (claudicatio intermittens är starkt associerad till förekomst av renovaskulär hypertoni). Coarctatio aortae (bortfall av pulsar i foterna, mät blodtrycket i benen).
- Ögonbottenundersökning särskilt vid mycket högt blodtryck (malign hypertoni diagnostiseras genom förekomst av Fundus Hypertonikus (FH) III–IV, dvs ögonbottenblödningar och/eller exsudat och eventuell staspapill (FH IV)). Undersöknings kan som grundmetod ske utan farmakologisk pupilldilatation.

### Rutinanalyser

- Blodanalyser av Hb, Na, K, glukos, kreatinin, totalkolesterol, LDL-/HDL-kolesterol och triglycerider (eventuellt också Apo B/Apo A1).
- Urinprov för bestämning av förekomst av hematuri, mikroalbuminuri eller albumin/kreatininkvot
- EKG

### Utvidgad utredning i följande fall

- Tidig hypertonidebut (< 30 års ålder).
- Mycket kraftig blodtrycksstegring utan känd orsak eller hereditet.
- Terapiresistens.
- Plötsligt försämrad blodtryckskontroll efter lång tid med god kontroll.

riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom (se Faktaruta 1). Förekomst av hypokalemia inger misstanke om primär eller sekundär aldosteronism. Högt urat ses ofta vid det

metabola syndromet och kan signalera nedslatt njurfunktion samt utgör ett observandum för behandling med tiaziddiuretikum. Lämpligen undersöks urinen rutinmässigt för bestämning av eventuell albuminuri eller hematuri som i förekommande fall talar för t ex glomerulonefrit eller polycystnjurar som orsak till hypertonin.

EKG-undersökning utförs för att se efter rytmrubbingar, t ex AV-block av grad II, som är en kontraindikation för betareceptortblockerare samt för att leta efter eventuella tecken på vänsterkammarhypertrofi. Avsaknad av EKG-tecken på vänsterkammarhypertrofi utesluter inte att en sådan ändå finns. Ekokardiografi har högre sensitivitet och kan vara en lämplig metod för bedömning av organpåverkan i oklara fall, t ex om blodtrycket varierar kraftigt. Vänsterkammarhypertrofi, särskilt om den är koncentrisk (uttalad väggjocklek i förhållande till kammarvolym), talar för att den enskilda patienten påverkas negativt av tryckbelastningen och utgör på så sätt en individualisering riskbedömning.

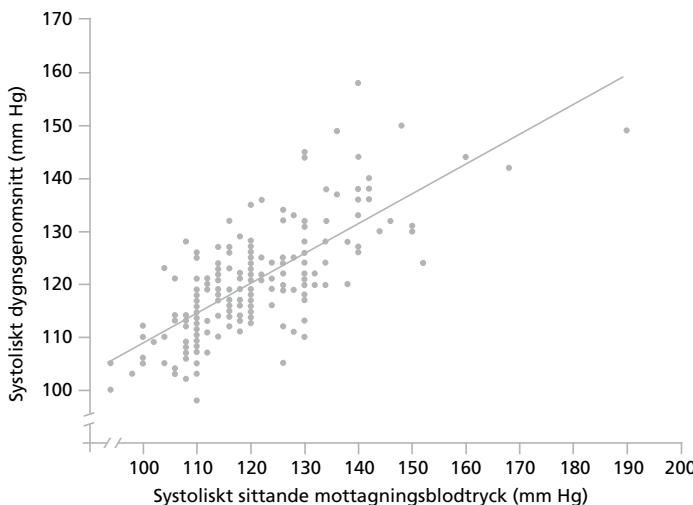
Det är lämpligt med bestämning av lipider samt blodsocker då dessa är viktiga riskfaktorer för förtida kardiovaskulär sjukdom. Lätt förhöjt blodsocker, eller regelrätt diabetes, är starkt associerat med hypertoni. Den typiska lipidbilden vid hypertoni kännetecknas av höga triglycerider samt lågt HDL-kolesterol, dvs den bild man ser vid metabolt syndrom.

### Ambulatoriskt blodtryck

Det finns många tillfällen då man kan missröka att även ett välstandardiserat mottagningsblodtryck inte korrekt speglar patientens regelrätta vardagliga kardiovaskulära belastning. Det kan t ex förekomma motstridiga uppgifter med låga hemblodtryck, eller så erfär patienten kanske yrsel av ortostatisk karaktär. Ett sätt att vidare utreda orsakerna till detta är att låta patienten genomgå en noninvasiv ambulatorisk blodtrycksmätning. I korthet bygger denna teknik på att man under ett dygn bär en automatisk blodtrycksmanschett som registrerar blodtrycket 2–3 gånger/timme, dag såväl som natt. För att patienten inte ska påverkas av de registrerade blodtrycksvärdena utförs mätningen så att han eller

## Sökord

## Innehåll



**Figur 1.** Förhållandet mellan systoliska värden för sittande mottagningsblodtryck jämfört med genomsnitt av dygnsgenomsnitt. Blodtrycket uppmättes i en populationsbaserad undersökning av män och kvinnor som var 20–70 år gamla ( $r^2 = 0,53$ ,  $p < 0,0001$ ). Notera att det är vanligt med högre mottagningsblodtryck än dygnsgenomsnitt samt också att det finns en tendens att välja vissa ”blodtrycksvardeffor” på mottagningen: det uppstår en tendens till vertikala mönster pga den förförkärlek för vissa, oftast jämna, siffror (originaldata från Fredrik Nyströms doktorsavhandling, 1997, Linköping).

hon inte kan ta del av resultaten förrän efter registreringsperiodens slut (blindning). Resultatet av dessa ca 70 mätningar kan med fördel användas för att betydligt mer detaljerat och reproducerbart än vanliga mottagningsblodtryck utgöra en bedömningsgrund för patientens kardiovaskulära risk och därmed eventuella behov av anti-hypertensiva läkemedel. I den senaste versionen av de brittiska NICE-riktlinjerna för hypertoni rekommenderas att alla får sin hypertonidiagnos verifierad med ambulatorisk mätning (9).

Figur 1 visar att kopplingen mellan mottagningsblodtryck och ambulatoriskt blodtryck är ganska svag (10) i en svensk normalpopulation. En ofta citerad sifferuppgift gör på motsvarande vis gällande att 10–15% av dem som får diagnosen hypertoni utifrån enbart mottagningsblodtryck, inte har högt blodtryck i hemmiljö eller utanför mottagningen och därmed har s.k. ”vitrockshypertoni”. I Sverige kan det alltså röra sig om > 200 000 personer. Aktuella studier talar för att ”vitrockshypertoni” har

en prognos som närmast är likvärdig den som personer med normotension, både på och utanför mottagningen, uppvisar (11).

Ett blodtryck som är förenat med god prognos vid 24-timmars ambulatorisk blodtrycksmätning anses vara < 130/80 mm Hg (dagtid < 135/85 och nattetid < 120/70 mm Hg). Som minneshjälp ligger alltså referensvärdet för dygnsgenomsnitt 10/10 mm Hg lägre än det klassiska målvärdet 140/90 mm Hg för mottagningsblodtryck. Man kan också uttrycka det som att det är vanligt att man får ca 10/10 mm Hg högre blodtryck vid mätning på mottagningen jämfört med vilottrycket hemma. Faktaruta 2, s 364, ger information om när indikation finns för ambulatorisk blodtrycksmätning.

### Hembloodtrycksmätning

Hembloodtrycksmätning kan liksom ambulatorisk blodtrycksmätning vara ett komplement till blodtrycksmätning på en mottagningsscen. Faktaruta 3, s 364, beskriver för- och nackdelar med hembloodtrycksmätning.

**Indikationer för mätning av dygnsblodtryck**

- Hög mottagningsblodtryck ( $> 140/90$  mm Hg) och lågt/normalt blodtryck vid kontroll utanför mottagningen.
- Hög mottagningsblodtryck och avsaknad av tecken på organpåverkan.
- Hög mottagningsblodtryck ( $> 140/90$  mm Hg) och tecken på att patienten är stressad i samband med blodtrycksmätningen.
- Stora variationer i mottagningsblodtryck.
- Anamnestiska hällpunkter för att patienten har lägre blodtryck utanför mottagningen, t ex ortostatisk yrsel.
- Refraktär hypertoni: liten eller ingen blodtrycksökande effekt av antihypertensiva läkemedel på mottagningsblodtrycket.

**Hemblodtryck****Fördelar**

- Billigt, patienten kan köpa utrustningen själv (måste vara en validerad apparat som mäter trycket i överarmen).
- Bra för följsamheten.
- Praktiskt vid känd stresseffekt på blodtrycket vid mätning på mottagningen.

**Nackdelar**

- Patienten kan påverkas av resultaten, dvs kan bli stressad.
- Oklart om det kan finnas bias i det enskilda fallet, dvs att patienten väljer att visa vissa resultat.
- Jämfört med ambulatorisk blodtrycksmätning, inga nattblodtryck.
- Apparatur/teknik behöver kontrolleras på mottagningen.

SBU har under 2010 utkommit med en bedömning av hemblodtryck där detta framhålls som minst lika bra som mottagningsblodtryck för att styra behandlingen vid hypertoni (12).

### **Utredningar vid misstanke om sekundär hypertoni**

Patienter som inte uppvisar tecken på metabolt syndrom eller som är yngre bör utredas på misstanke om sekundär hypertoni. Den vanligaste orsaken är primär aldosteronism. Mellan 2 och 13% av patienter med hypertoni (beroende på hur högt blodtrycket ligger) har denna form av sekundär hypertoni (13,14).

#### *Primär aldosteronism*

Typfyndet vid primär aldosteronism är spontan hypokalemia. Screening utförs med dygnsbestämning av aldosteronutsöndring i urin eller i form av kvoten mellan plasma-aldosteron och -renin. Ett supprimerat plasmarenin är närmast ett krav för diagnosen primär aldosteronism men ses också vid behandling med betablockerare. Med modern screening baserad på aldosteron/reninkvot i plasma finner man övervägande patienter med bilateral hyperplasi snarare än ett isolerat adenom som förklaring till den primära aldosteronismen, och medicinsk behandling med aldosteronhämmare är då förståhsval. Eftersom icke-secernerande bi-

njuretumör ("incidentalom") är vanligt kan inte fyndet av en binjuretumör anses vara tillräckligt för att utgöra indikation för operation vid primär aldosteronism utan man bör säkerställa att den misstänkta tumören också är endokrint aktiv.

#### *Renal hypertoni*

Alla olika former av nedsatt njurfunktion med glomerulär sjukdom ger hypertoni när njurfunktionen sjunkit tillräckligt, oavsett om detta beror på toxiska substanser, långvarig hypertoni, diabetes eller t ex glomerulonefrit. Lämpliga undersökningar vid misstänkt renal hypertoni är mätning av albuminuri, sedimentundersökning och ultraljud av njurarna.

#### *Renovaskulär hypertoni*

Man ska särskilt misstänka renovaskulär hypertoni vid blåsljud över njurarter, hypertoni hos ung kvinna (fibromuskulär dysplasi), försämring av tidigare välbehandlad hypertoni, och vid oväntat stark blodtrycksökande effekt, eller uttalad kreatininstegeering, vid påbörjad terapi med ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonist.

Resultatet av korrektion av stenos genom njurartärdilatation vid renovaskulär hypertoni ger ofta relativt blygsam eller ingen effekt på blodtryck och njurfunktion. Det finns i nuläget ingen dokumentation för att korrektion av unilateral stenos pga åderför-

## **Sökord**

## **Innehåll**

kalkning i allmänhet skulle ge bättre prognos, eller ens skulle förbättra blodtrycket i någon högre grad, jämfört med medicinsk behandling (15). Men patienter med bilateral njurartärstenos, eller de som har stenos i singelnjure, har sannolikt nytta av katerburen intervention (16).

#### *Feokromocytom*

Ökad utsöndring av adrenalin och/eller noradrenalin vid hormonproducerande feokromocytom ger ofta, men långt ifrån alltid, paroxysmala symptom. Klassiskt drabbas man attackvis av takykardi, ångest, blekhet och hypertoni. Screening utgörs av 1 eller helst 2 dygnsbestämningar av metoxikatekolaminer eller metanefriner i urin (eller i plasma).

#### *Övrig hypertoni*

Blodtryckskontrolen kan ofta försämras vid samtidigt intag av cyklooxygenashämmare/NSAID. Den värkproblematik som ligger bakom behovet av sådana läkemedel höjer naturligtvis i sig också blodtrycket. Välj om möjligt läkemedel med annan verkningsmekanism, såsom paracetamol, i stället. Andra läkemedel som kan ge högre blodtryck eller hypertoni är erythropoietin, kortison, fludrokortison, metylfenidat samt vasokonstriktorer som ergotamin.

Alkoholintag i moderata mängder har en akut blodtryckssänkande effekt men ett kraftigt intag av alkohol vid överkonsumtion höjer blodtrycket, och blodtrycket är också stegrat under alkoholabstinensen som ses vid svårt missbruk. Se också kapitlet Alkohol – riskbruk, missbruk och beroende, avsnittet Hälsoproblem som kan tyda på riskbruk, s 1111.

Lakritsintag kan ge upphov till försämrad blodtryckskontroll hos patienter med essentiell hypertoni, och det förekommer att lakrits är den enda utlösande orsaken. Blodtrycksförhöjningen av lakrits beror på att omvandlingen av kortisol till kortison hindras i njurarna och detta aktiverar aldosteronreceptorn, vilket ger en klinisk bild som liknar den man ser vid primär aldosteronism men med låga aldosteronhalter i plasma och urin.

Blodtrycksförhöjning hos barn är sällsynt och då ofta sekundär till t ex njursjukdom

eller coarctatio aortae. Övervikt/fetma och användningen av centralstimulerande medel vid neuropsykiatiska tillstånd kan också ibland ge upphov till blodtrycksförhöjning. Barn med blodtrycksförhöjning bör remitteras till pediatrik specialist för fortsatt omhändertagande.

#### **Behandling**

Avsikten med behandling är att minska risken för kardiovaskulära komplikationer. Blodtryckssänkande behandling har framför allt effekt på stroke, hjärtsvikt och njurskada, medan effekten på koronar hjärtsjukdom är sämre. Indikationen för behandling, och typ av behandling, baseras på den totala kardiovaskulära risken. Värderingen sker lämpligen med hjälp av den riskvärderingstabell som tagits fram av ESC/ESH (8), Tabell 1, s 366.

#### **Icke-farmakologisk hypertonibehandling**

Icke-farmakologiska åtgärder kan provas om blodtrycket är 140–160 mm Hg systoliskt, och/eller 90–100 mm Hg diastoliskt om inga andra riskfaktorer eller tecken på organSKADA föreligger. Observera emellertid att det saknas dokumentation utifrån randomiserade prövningar av att andra livsstilsförändringar än möjliggen reducerat koksaltintag (17) verkligen leder till lägre förekomst av kardiovaskulär sjukdom vid behandling av hypertoni (8).

Syftet med icke-farmakologisk terapi är annars att såväl sänka blodtrycket som att påverka andra riskfaktorer som predisponerar för arterioskleros. Ofta framhälls att det är viktigt att minska stress (men alla individer är inte stresskänsliga), energiintag, koksaltintag, samt ett alltför högt alkoholintag (se vidare kapitlet Alkohol – riskbruk, missbruk och beroende, avsnittet Hälsoproblem som kan tyda på riskbruk, s 1111). Anledningen till rökstopp är inte att sänka blodtrycket – rökare som grupp har snarast något lägre blodtryck än icke-rökare – utan att förhindra åderförfalkning. Den sammanlagda effekten på blodtrycket av livsstilsåtgärder är oftast måttlig men med ett kraftigt minskat saltintag kan imponerande effekter på blodtrycket ibland närs. Detta kräver dock en stor insats av patienten ef-

**Tabell 1.** Riskmatris vid hypertonibedömning enligt Europeiska Hypertonisällskaps (8).  
SBT = systoliskt blodtryck, DBT = diastoliskt blodtryck.

Andra riskfaktorer, asymptomatisk organ- skada eller sjukdom	Blodtryck (mm Hg)			
	Högt normalt SBT 130–139 eller DBT 85–89	Grad 1 hypertoni SBT 140–159 eller DBT 90–99	Grad 2 hypertoni SBT 160–179 eller DBT 100–109	Grad 3 hypertoni SBT $\geq$ 180 eller DBT $\geq$ 110
Inga andra riskfaktorer		Låg risk	Måttlig risk	Hög risk
1–2 riskfaktorer	Låg risk	Måttlig risk	Måttlig till hög risk	Hög risk
$\geq$ 3 riskfaktorer	Låg till måttlig risk	Måttlig till hög risk	Hög risk	Hög risk
Etablerad organskada, nedsatt njurfunktion grad 3 eller diabetes	Måttlig till hög risk	Hög risk	Hög risk	Hög till mycket hög risk
Symtomatisk hjärt-kärl- sjukdom, nedsatt njur- funktion grad $\geq$ 4 eller diabetes med organ- skada/riskfaktorer	Mycket hög risk	Mycket hög risk	Mycket hög risk	Mycket hög risk

**Behandling**

Blodtryckssänkande läkemedelsbehandling ges, utöver samtidig livsstilsintervention, vid grad 1 hypertoni och därunder. Man kan avvaka med insättande av läkemedel vid "låg risk" i månader. Vid "måttlig" och "måttlig till hög risk" kan man avvaka effekt av livsstilsförändringar i veckor medan man vid "hög risk" och "mycket hög risk" insätter läkemedel omgående om man har hypertoni av grad 1 eller mer.

**Riskfaktorer**

Ålder (män  $\geq$  55 år, kvinnor  $\geq$  65 år), rökning, dyslipidemi (totalkolesterol  $>$  4,9 mmol/L, LDL  $>$  3 mmol/L, HDL för män  $<$  1 mmol/L, HDL för kvinnor  $<$  1,2 mmol/L, TG  $>$  1,7 mmol/L), ärfslighet (arteriosklerotisk sjukdom  $<$  55 års ålder hos manliga släktningar,  $<$  65 års ålder för kvinnliga), bukfetma (midjeomfång män  $>$  102 cm, kvinnor  $>$  88 cm), BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>, fP-glukos 5,6–6,9 mmol/L eller patologiskt glukostoleranstest.

**Hypertensiv Organpåverkan (HO)**

Vänsterkammarhypertrofi, ultraljudspåvisad arterioskleros eller intima-mediastjocklek  $>$  0,9 mm i karotider, puls-  
vägshastighet  $>$  10 m/s, mikroalbuminuri, ankel/armindex  $<$  0,9, nedsatt GFR ( $<$  60 ml/min) och pulstryck  $\geq$  60 mm Hg hos äldre.

**Etablerad organskada**

Cerebrovaskulär sjukdom (TIA, stroke, blödning), hjärtsjukdom (angina, infarkt, svikt), njursjukdom (proteinuri), perifer kärlsjukdom och avancerad retinopati.

tersom ca 70% av allt salt vi får i oss kommer från annan källa än det egna saltkaret. En minskning av saltintaget med  $>$  50% gör det därmed närmast nödvändigt att man lagar maten hemma samt bakar sitt eget bröd, utan salttillsatser.

**Farmakologisk  
behandling av högt blodtryck**

Om medelvärdet av standardiserade blodtrycksmätningar är  $\geq$  160 mm Hg systoliskt eller  $\geq$  100 mm Hg diastoliskt insätts antihypertensivt läkemedel oavsett om tecken

på organskada föreligger eller ej. Antihypertensiv behandling har bevisad effekt på kardiovaskulär sjukdom även hos patienter som är äldre än 80 år (18). Även om unga individer har en liten absolut kardiovaskulär risk under den närmaste framtiden är det sannolikt så att avvaktan med att påbörja behandling leder till mer organpåverkan som i sin tur ger en mer svårbehandlad hypertoni på lång sikt.

Lämpliga läkemedel att starta behandlingen med är ACE-hämmare med tillägg av kalciumhämmare och/eller tiaziddiureti-

**Sökord****Innehåll**

kum därefter, vilka alla har en väldokumenterad primärpreventiv effekt (7). Att enbart kombinera diuretika och kalciumhämmare är inte en behandling som är väldokumenterad, men att ge en behandling som innefattar en kombination av alla 3 läkemedlen (ACE-hämmare, tiaziddiureтика och kalciumhämmare) har testats i studier och till detta kan sedan med fördel läggas betablockad om inte målblodtrycket uppnås.

Behandlingsförslag vid hypertoni utan eller vid annan samtidig sjukdom finns redovisade i Terapirekommendationerna, s 369.

TLV (Tandvårds- och läkemedelsförvarket) beslutade 2008 om begränsningar i subventioner för vissa blodtryckssänkande läkemedel och att subvention i vissa fall först kan ske efter det att andra behandlingsalternativ prövats (för ytterligare information se [www.tlv.se](http://www.tlv.se)).

#### *ACE-hämmare*

ACE-hämmare minskar aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet samt ökar halten av kärldigande bradykinin. De har extensiv dokumentation för sin skyddande effekt mot kardiovaskulär sjukdom vid hypertoni och kan med fördel kombineras med tiaziddiuretikum och kalciumantagonist. Bäst dokumentation har enalapril 10–20 mg 1 gång dagligen och ramipril 5–10 mg 1 gång dagligen.

ACE-hämmare ger inte sällan torrhosta som biverkning, och detta kan ibland också uppstå efter relativt lång tid. Angioneurotiskt ödem utgör en allvarlig men mycket sällsynt biverkning av terapi med ACE-hämmare.

#### *Diuretika*

Tiaziddiureтика har god dokumentation när det gäller att minska kardiovaskulär sjukdom vid behandling av diastolisk och också isolerad systolisk hypertoni. Mycket av det dåliga ryktet denna medicintyp tidigare haft beror på att man förr gav betydligt högre doser än vad som numera är brukligt.

Diureтика av tiazidtyp hämmar återabsorptionen av natrium och klorid i distala tubuli och därmed ökar även utsöndringen av vatten. I första hand rekommenderas hydroklortiazid 12,5–25 mg 1 gång dagligen

eller bendroflumetiazid 2,5–5 mg 1 gång dagligen.

Tiaziddiureтика kan ge upphov till hypokalemia, stegring av urinsyra med risk för gikt samt, hos särskilt predisponerade individer, försämrad glukostolerans. I enstaka fall kan en lätt stegring av S-kalcium ses, men tiaziddiureтика motverkar å andra sidan osteoporos. Natriumupptagsblockerare med kaliumsparande effekt (t ex amilorid) kan ges som tillägg till tiaziddiureтика varigenom man även minskar risken för magnesiumförluster. Även om debut av diabetes i allmänhet medför en sämre prognos vid hypertoni så är det inte klarlagt om den blodsockerstegring som tiaziddiureтика ibland ger upphov till, och som eventuellt förklaras av hypokalemia, specifikt påverkar prognosen vid hypertoni, se vidare kapitlet Diabetes mellitus, avsnittet Behandlingsmål, s 590.

Loopdiureтика är i egentlig mening inte antihypertensiva preparat då det saknas studier av den blodtryckssänkande effekten. Primärprotektiva egenskaper mot hjärt-kärlsjukdom vid behandling av hypertoni är sämre dokumenterade, möjligen med undantag för patienter med diabetes (19). Det föreligger dock extensiv erfarenhet av effekt vid bl a nedsatt njurfunktion då tiaziddiureтика oftast är otillräckliga.

#### *Kalciumantagonister*

Kalciumantagonister verkar vasodilaterande genom blockad av kalciumflödet över cellmembraner, vilket leder till minskat tonus i arteriolae och därmed minskad perifer resistens. Ökad natriures har också påvisats. Det finns 3 huvudtyper av kalciumantagonister:

1. fenylalkylaminderivat (t ex verapamil)
2. bensotiazepinderivat (t ex diltiazem)
3. dihydropyridinderivat (t ex amlodipin, felodipin och nifedipin).

Verapamil har förutom blodtryckssänkande effekt även antiarytmisk effekt, särskilt vid supraventrikulära arytmier, och ska i regel inte kombineras med betablockad pga risk för bradyarytmia. I första hand rekommenderas amlodipin 5–10 mg 1 gång dagligen eller felodipin 2,5–10 mg 1 gång dagligen.

Kalciumantagonisterna har som klassbeverkning benödем vilket knappast går i regress av diuretikabehandling. Gingivahyperplasi är också relativt vanligt.

#### Betareceptorblockerare

Betareceptorblockerare har dokumenterad effekt vad gäller minskad kardiovaskulär risk vid hypertoni. Men behandling med denna preparatgrupp verkar ge något mindre kraftfull riskminskning (20) än såväl kalciumpåhämmare, ACE-hämmare som tiaziddiureтика varför betablockad inte rekommenderas som förstahandspreparat. Betablockerare kan dock med fördel väljas om andra fördelar ses hos den enskilda patienten, såsom vid samtidig förekomst av migrän, hjärtskram, hjärtsvikt eller kärlekram. Beta-1-selektiv blockad rekommenderas, t ex metoprolol depåberedning 50–100 mg 1 gång dagligen eller bisoprolol 5–10 mg 1 gång dagligen.

#### Angiotensin II-receptorblockerare

Verkningsmekanismen för angiotensin II typ 1-receptorantagonister liknar den för ACE-hämmare sättillvida att man direkt interfererar med renin-angiotensinsystemet. ACE-hämning ger emellertid upphov till ansamling av bradykinin, vilket man inte ser vid behandling med angiotensin II-receptorantagonister. Blockad av angiotensin II typ 1-receptorer ger kompensatorisk stegring av angiotensin II vilket i sin tur kan verka på den farmakologiskt oblockera de angiotensin II typ 2-receptorn som möjliggen har vasodilaterande och antiproliferativa egenskaper.

Angiotensin II-receptorantagonister har god dokumentation avseende effekter på kardiovaskulär sjukdom vid hypertoni-behandling och har liksom ACE-hämmare sannolikt en särskild njurskyddande effekt som kan vara oberoende av blodtryckssänkningen (21,22). Denna läkemedelsgrupp har en biverkningsfrekvens som motsvarar placebo i många undersökningar.

Kostnaden för behandling med ARB har radikalt förändrats under senare år sedan exklusiviteten/patienten gått ut för flera läkemedel. TLV har dock i vissa fall beslutat om begränsningar vad gäller subventioneringen.

#### Mineralkortikoidreceptorantagonister

Aldosteronantagonisten spironolakton kan övervägas som alternativ till vanliga diuretika. Data om en eventuell primärpreventiv effekt på kardiovaskulär sjuklighet och/eller död saknas för spironolakton vid hypertoni, men läkemedlet har väldokumenterade sådana effekter vid hjärtsvikt.

Detta medel bör emellertid inte ges vid dålig njurfunktion eftersom risken för hyperkalemia då ökar. Hos män är biverkningar som impotens och gynekomasti besvärande och dosberoende. Kvinnor i fertil ålder får ofta menstruationsrubbningar, men å andra sidan har spironolakton som "biverkning" att hirsutism kan motverkas.

#### Alfablockerare

Alfablockad leder till sänkt blodtryck genom hämning av vasokonstriktionen. På den svenska marknaden finns doxazosin. Ett observandum för val av alfablockad baseras på att "doxazosinarmen" i den s k ALLHAT-studien (23) avbröts i förtid då man fann att incidensen av stroke och hjärtsvikt var högre i doxazosingruppen jämfört med dem som behandlades med tiaziddiureтика. Doxazosin, som har positiva effekter på flera av delkomponenterna i det metabola risksyndromet, var alltså sämre i monoterapi än tiaziddiureтика. Detta utgör ett klassiskt exempel på hur viktigt det är att göra studier med "hard endpoints" för att slutgiltigt söka fastställa vilken behandling som bäst gagnar patienten.

I nuläget kan inte doxazosin i monoterapi rekommenderas vid behandling av hypertoni, om patienten tolererar andra preparat med tyngre dokumentation avseende minskad morbiditet. Som tilläggsterapi är det helt rimligt att fortsätta förskriva doxazosin, särskilt vid samtidiga prostatabesvär, dock med beaktande på hjärtsvikt eller risk för sådan.

Typiska biverkningar utgörs av ortostatism och nästäppa.

#### Övrig behandling

Renal denervation har studerats på mer än 100 personer i ca 2 år och har angetts effektiv på mottagningsblodtryck i en randomiserad öppen studie (24). Effekten på 24 timmars blodtryck, som inte påverkas på samma sätt

#### Sökord

#### Innehåll

**Terapirekommanderationer – Hypertoni****Hypertoni utan annan samtidig sjukdom**

- Förstahandsmedel är ACE-hämmare, tiaziddiuretika och kälrelektiva kalciumentagonister.
- Angiotensin II typ 1-receptorantagonister har likvärdig effekt med ACE-hämmare och rekommenderas som ersättning för dessa om biverkningar, såsom hosta, uppträder.
- Betablockad är andrahandsval och alfablokkörer kan ges som tilläggsterapi i tredje hand om målblodtrycket inte har uppnåtts med kombination av övriga läkemedel i full dos.

**Hypertoni vid annan samtidig sjukdom, hos äldre och vid graviditet**

<b>Patienter med typ 1- eller typ 2-diabetes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>I första hand ACE-hämmare. Loopdiuretikum kan ges vid vätske-retention.</li> <li>I andra hand eller som tillägg ges kalciumentagonist eller tiaziddiuretikum.</li> </ul>
<b>Patienter med njursjukdom</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>I första hand ACE-hämmare (vid gravt nedsatt njurfunktion, låg dos eller annan behandling).</li> <li>I andra hand (tillägg) loopdiuretikum.</li> <li>I tredje hand (tillägg) kalciumentagonist av dihydropyridintyp.</li> </ul>
<b>Patienter med ischemisk hjärt-sjukdom</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>I första hand beta-1-blockerare (vid behov i kombination med kalciumentagonist av dihydropyridintyp).</li> <li>I andra hand verapamil eller ACE-hämmare vid hög hjärt-kärlrisk.</li> </ul>
<b>Patienter med cerebrovaskulära sjukdomar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se kapitlet Cerebrovaskulära sjukdomar, avsnittet Blodtrycksbehandling efter stroke, s 388.</li> </ul>
<b>Patienter med kronisk hjärtsvikt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>I första hand ACE-hämmare. Loopdiuretikum vid behov. När tillståndet är stabilt ska beta-1-blockerare läggas till samt ofta även spironolakton.</li> </ul>
<b>Patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>I första hand tiaziddiuretikum eller kalciumentagonist av dihydropyridintyp.</li> <li>I andra hand ACE-hämmare eller tillägg av ACE-hämmare.</li> </ul>
<b>Äldre</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terapival beroende på andra samtidigt förekommande sjukdomar. Tiaziddiuretikum kan vara ett bra förstahandsalternativ som utöver att minska morbiditet också ger ett visst skydd mot osteoporos. Behandlingsvinster vid antihypertensiv behandling finns dokumenterad för patienter som är &gt; 80 år gamla.</li> </ul>
<b>Graviditet</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se kapitlet Sjukdomar och läkemedel under graviditet och amning, avsnittet Hypertoni/preeklampsi, s 499.</li> </ul>

Om biverkning av ACE-hämmare, men annars god effekt på blodtrycket, ersätts detta lämpligen med angiotensin II-receptorblockerare. Om inte hjärtsvikt eller njurpåverkan föreligger behöver inte antihypertensiva läkemedel trappas upp utan kan ges i full dos direkt. De flesta patienter kommer att behöva mer än ett läkemedel i full dos för att nå målblodtryck och nya data talar för att en alltför långsam upptitrering av behandlingen medför en ökad risk för kardiovaskulära händelser (8,25).

av placeboeffekter som mottagningsblodtryck, var dock mycket blygsam och uppgick till -11/7 mm Hg jämfört med kontrollgruppen som erfor en sänkning av -3/1 mm Hg. Det saknas i nuläget dokumentation om renal denervations eventuella skydd mot kardiovaskulär sjukdom.

**Mål för behandlingen och uppföljning**

I de allra flesta kliniska prövningar som gjorts vid hypertoni har målet för behandlingen varit < 140/90 mm Hg. Vid njurpåverkan och/eller diabetes finns dokumenta-

tion som innebär att en högre ambition än så (dvs ett lägre målblodtryck) kan vara kliniskt fördelaktig hos många patienter (26,27). Majoriteten av patienterna behöver mer än ett läkemedel i fulldos för att nå målblodtryck, och de flesta läkemedlen går också att kombinera. Observera dock att tillägg av betablockad eller angiotensin II-receptorantagonist till ACE-hämmare har en liten additiv trycksänkande effekt. Det är möjligt att det är en fördel att ge kalciumentämmer i stället för tiaziddiuretika som tillägg till ACE-hämmare enligt en studie (28).

**Uppföljning**

- Bestäm målblodtryck och vidta åtgärder mot eventuella andra kardiovaskulära riskfaktorer.
- Gör patienten delaktig i behandlingen och behandlingsmål – informera om de aktuella målvärdena!
- Bestäm när och hur blodtryck och riskfaktorer ska följas upp. Vid lindrig till måttlig hypertoni och inga övriga riskfaktorbelastningar kan den initiaala uppföljningen ske efter ett par månader. Vid hypertoni med organpåverkan och vid initialt BT > 180/100 mm Hg eller större riskfaktorbelastning bör den initiaala uppföljningen ske redan efter några veckor.
- Utvärdera effekter, biverkningar och följsamhet. Sätt upp eventuella nya mål beroende på behandlingsresultaten.
- När behandlingen inte ger förväntat resultat bör man överväga att:
  - byta läkemedel eller förändra läkemedelskombinationen
  - bristande följsamhet eller uttalad "vitrocks-effekt" kan föreligga – testa gärna hem- eller dygnslödtryck
  - sekundär hypertoni kan föreligga.

För ytterligare synpunkter på uppföljningen av behandlingen, se också Faktaruta 4.

Tillgången på billiga och välfungerande läkemedel vid hypertoni bör kunna innebära att en större andel patienter når sitt målblodtryck än vad som hittills varit fallet i Sverige. Genom mer frikostig användning av hemblodtryck och dygnsmätning av blodtrycket kan vi numera också bättre säkerställa att patienter inte behandlas med onödig "kraftig" terapi vilket kan vara särskilt viktigt när det gäller äldre individer.

Den antihypertensiva behandlingen bör omprövas kontinuerligt. Minskning av antal läkemedel och doser kan övervägas när blodtrycket legat under målvärdena under en längre tid, minst något år. Utsättningsförsök kan göras då man med singelterapi i lågdos uppnått detta. En förutsättning för utsättningen är dock att effekten på blodtrycket kan följas upp under lång tid, flera år. Vid hjärt-kärlsjukdom utsätts vanligen inte den antihypertensiva behandlingen och dosreduktion bör ske suc-

**Malign hypertoni****Symtom och fynd**

- Synstörningar, ögonbottenförändringar: fundus hypertonicus III–IV (exsudat, blödningar och papillödem).
- Hypertensiv encefalopati med huvudvärk, balanspåverkan, medvetandesänkning, krämper.
- Fokalneurologi inger misstanke om stroke eller blödning och bör föranleda DT- eller MRundersökning av hjärnan.
- Akut njursvikt, proteinuri, kreatinininstegring.
- Akut hypertensiv hjärtsvikt, lungödem.
- Aortaruptur.

cessivt vad gäller betareceptorblockerare och kalciumantagonister. Störst chans att lyckas har sannolikt utsättningsförsök där patienten samtidigt genomfört större förändringar av sin livsstil eller t ex gått ner kraftigt i vikt efter en gastric bypass-operation. Det bör observeras att det inte finns forskningsundersökningar som ger stöd för när eller hur utsättning ska gå till och vilka effekter detta medför på hjärt-kärlsjuklighet på sikt.

**Hypertensiv kris och malign hypertoni**

Hypertensiv kris brukar definieras som kraftigt förhöjt blodtryck och samtidig organpåverkan. Malign hypertoni anses föreligga vid högt blodtryck (oftast > 220 mmHg systoliskt och/eller > 130 mm Hg diastoliskt) med förekomst av ögonbottenförändringar innefattande blödningar eller exsudat och/eller papillödem. Se också Faktaruta 5. Det finns mycket lite regelrätt randomiserad forskning om den bästa terapin vid akut svår hypertoni, men utifrån klinisk erfarenhet och till viss del experimentella modeller kan några handfasta råd att luta sig emot ges enligt nedan.

De vanligaste anledningarna till hypertensiv kris och malign hypertoni är försämrad kontroll av primär hypertoni men man bör ändå vara observant på tecken på sekundär hypertoni eftersom detta är viktigt för behandling och prognos. Spontan hypokalemia talar för primär eller sekundär aldosteronism. Ett noggrant status är särskilt viktigt i detta sammanhang och bör innefat-

**Terapirekommanderationer – Behandling av akut kraftig blodtryckshöjning på inneliggande patient**

- Kalciumantagonist av dihydropyridintyp såsom amlodipin eller felodipin peroralt.
- Furosemid 20–40 mg intravenöst (särskilt vid tecken på vänsterkammarsvikt).
- Kaptopril 12,5–25 mg peroralt, som tillägg, följer njurfunktionen och cave njurartärstenos.
- Som ytterligare parenteral terapi fungerar kombinerad alfa- och betablockad med labetalol ofta bra, t ex 50 mg intravenöst.
- Nitroglycerininfusion kan vid behov läggas till ovanstående.
- Vid feokromocytom är alfablockad eller labetalol i hög dos särskilt lämpligt.
- Vid val av preparat måste underliggande orsaker till blodtrycksstegringen beaktas, liksom kontraindikationer för de enskilda preparatgrupperna såsom t ex bilateralt njurartärstenos.

**Behandlingsmål**

För att undvika cerebrale ischemiska komplikationer bör man inte sträva efter normalisering av blodtrycket förrän efter flera dagar eller veckor, annars kan framför allt njurpåverkan förvärras. Följ njurfunktionen dagligen med kreatinin eller cystatin C.

ta blodtrycksmätning i båda armarna, auskultation över njurartärer, palpation av perifera pulsar (coarctatio aortae?), neurologstatus (samtidig stroke är mycket vanligt, var frikostig med DT-skalle eller motsvarande) och helst ögonundersökning av specialist. Ögontrycket kontrolleras då samtidigt glaukom är vanligt. I anamnesen efterforskas intag av värväskor och/eller lakrits, blodtryckshöjande läkemedel, hälso-kost- eller naturpreparat samt förstås följsamskapsproblematik och biverkningar av eventuella läkemedel.

Patienter med hypertensiv kris och/eller malign hypertoni behandlas inneliggande, se Terapirekommanderationerna ovan. Om det bedöms räcka med peroral terapi fungerar ofta loopdiureтика bra tillsammans med en kalciumhämmare som inte ger alltför snabbt tillslag. Flera fallbeskrivningar finns om att peroralt nifedipin som tuggats givit så akuta tryckfall att komplikationer inträffat. Lämpliga preparat är i stället amlodipin eller felodipin.

ACE-hämmare kan vara mycket effektiva akut men man bör se upp med njurpåverkan och gärna säkerställa att inte bilateralt njurartärstenos föreligger innan behandling påbörjas. Det kan vara lämpligt att välja kaptopril i små doser, 2,5 mg 1–2 gånger/dag, initialet och senare ge preparat med längre halveringstid, t ex enalapril. Akut kan gärna betablockad eller kombination av beta- och alfablockad i form av t ex labetalol ges. Klonidin kan också vara effektivt som tillägg vid riktigt svårbehandlad hypertoni. Smärtfrihet eftersträvas i förekom-

mande fall och med tanke på blodtryck och vätskeretention är det lämpligare med morfin eller morfinbesläktade preparat än med cyklooxygenashämmare/NSAID. Sederande och/eller lugnande preparat kan också vara effektiva i det akuta skedet.

Många patienter har nedsatt njurfunktion vid framför allt malign hypertoni och denna kan försämras ytterligare om alltför stark trycksänkande effekt uppnås. Njurfunktion och elektrolyter bör följas minst dagligen och om inte aortaruptur eller annan kärlkatastrof föreligger samtidigt kan det vara lämpligt att sträva efter ett målbloodtryck på 160–180/100–110 mm Hg inneliggande med fortsatt läkemedelsjustering polikliniskt. Ofta ser man att njurfunktionen temporärt försämras vid trycksänkningen medan patienter vårdas inneliggande, men att senare uppföljning polikliniskt visar en förbättring igen.

Vid kärlkatastrofer och behov av intravenös behandling vid t ex samtidig hjärtsvikt är nitroglycerindropp under strikt övervakning ofta välfungerande. Vid behov kan detta kombineras med att också labetalol ges intravenöst. Vid specifik misstanke om feokromocytom som underliggande orsak anses det vara olämpligt med enbart betablockerare utan samtidig alfablockad. Det kan vara praktiskt att redan inneliggande starta en del utredningar med inriktningspå sekundär hypertoni genom att samla urin och mäta halterna av metoxikatekolaminer och aldosteron. Observera dock att akut svår hypertoni inte sällan ger höga halter av stresshormon och aldosteron utan att

detta återspeglar regelrätt endokrin sjukdom. Det är snarare en del i patofysiologin vid den accelererande hypertonin. Enligt närmast historiska dokument är 1-års mortaliteten för obehandlad malign hypertoni praktiskt taget 100%.

## Referenser

- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet.* 2006;367:1747–57.
- Weinehall L, Ohgren B, Persson M, Stegmayr B, Bozman K, Hallmans G, Lindholm LH. High remaining risk in poorly treated hypertension: the “rule of halves” still exists. *J Hypertens.* 2002;20:2081–8.
- Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ.* 1988;297:319–28.
- Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ.* 2009;339:b4567.
- Franklin SS, Gustin Wt, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1997;96:308–15.
- Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet.* 2000;355:865–72.
- Staessen JA, Den Hond E, Celis H, Fagard R, Keary L, Vandenhoven G, O'Brien ET; Treatment of Hypertension Based on Home or Office Blood Pressure (THOP) Trial Investigators. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:955–64.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31:1281–357.
- Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE clinical guideline 127. August 2011. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk).
- Nyström F, Malmström O, Karlberg BE, Ohman KP. Twenty-four hour ambulatory blood pressure in the population. *J Intern Med.* 1996;240:279–84.
- Boggia J, Li Y, Thijssen L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet.* 2007;370:1219–29.
- Hembloodtrycksmätning. SBU Alert-rapport. 2010-04. [www.sbu.se](http://www.sbu.se).
- Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A, Barraza A, Avila F, Montero J, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension.* 2003;42:161–5.
- Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2293–300.
- Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2009;361:1953–62.
- Anfelter P, Granerus G, Stenström H, Eriksson P, Nyström FH. The effect of percutaneous dilatation of renal arterial stenosis on captopril renography in hypertension. *Blood Press.* 2005;14:359–65.
- Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ.* 2007;334:885–8.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrescu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358:1887–98.
- Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998 ;317:703–13.
- Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet.* 2005;366:1545–53.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE):

- a randomised trial against atenolol.  
*Lancet.* 2002;359:995–1003.
- 22.ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547–59.
- 23.Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group.  
*JAMA.* 2000;283:1967–75.
- 24.Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376:1903–9.
- 25.Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial.  
*Lancet.* 2004;363:2022–31.
- 26.Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group.  
*Lancet.* 1998;351:1755–62.
- 27.Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:383–93.
- 28.Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359:2417–28.

**För vidare läsning**

- 29.Dahlström U, Nyström F, Jonasson L. Kardiovaskulär medicin. Stockholm: Liber AB; 2010.  
ISBN 9147093188.
- 30.Kahan T, Nyström F. Hypertoni och 24-timmars mätning av blodtryck. Studentlitteratur AB; 2009. ISBN 9789144047973.

# Cerebrovaskulära sjukdomar

Per Wester, Umeå Strokecenter, Medicincentrum,  
Norrlands universitetssjukhus och Institutionen för folkhälsa och  
klinisk medicin, Umeå Universitet, Umeå

Margareta Norberg, Staben för verksamhetsutveckling,  
Västerbottens läns landsting och Epidemiologi och global hälsa,  
Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet, Umeå

## Inledning

**Rekommendationer i detta avsnitt bygger på Socialstyrelsens Nationella Riktlinjer för Strokevård 2009 (1) samt kompletterade riktlinjer för hjärt- och strokesjukvård 2011 avseende nya perorala antikoagulantia (2).**

Begreppen stroke, slaganfall och cerebrovaskulära sjukdomar (CVS) används ofta synonymt. Den klassiska definitionen av CVS är bredare och innefattar även transitorisk ischemisk attack (TIA), sinustrombos och asymtomatisk karotisstenos. De två huvudtyperna av CVS är ischemiska tillstånd (hjärninfarkter och TIA) och blödningar (intracerebrale och subaraknoidala). För handläggning av patienter med sällsynta former av cerebrovaskulära sjukdomar hänvisas till speciallitteratur.

## Epidemiologi och prognos

Varje år insjuknar drygt 30 000 svenskar i stroke, varav tre fjärdedelar är förstagångsinsjuknanden och en fjärdedel återinsjuknanden. Uppskattningsvis drabbas ytterligare 10 000 patienter årligen av TIA. Var 5:e kvinna och var 6:e man kommer någon gång under livet att drabbas av stroke. Som distriktsläkare med 2 000 invånare i sitt område innebär detta att man under ett år har 5–6 patienter med akut insjuknande i stroke och 2 patienter med TIA. Stroke drabbar alla åldrar men är vanligare hos äldre: medelåldern vid insjuknandet är 76 år (bland män 73 år och bland kvinnor 78

år). Subaraknoidalblödningar drabbar inte så sällan personer < 30 år, men risken är störst i åldrarna 50–60 år.

Cerebrovaskulära sjukdomar står för ca 12% av alla dödsfall i Sverige och är därmed den 3:e vanligaste dödsorsaken efter ischémisk hjärtsjukdom och alla former av cancer. Stroke står för fler vårdagar på sjukhus och särskilda boenden än någon annan somatisk sjukdomsgrupp. Antalet vårdagar på sjukhus är närmare en miljon medan primärkommunal institutionsvård efter stroke står för > 2 miljoner vårdagar/år. Samhällets kostnader för stroke har beräknats till drygt 18 miljarder kr/år, anhörigas vårdinsatser inte inkluderade.

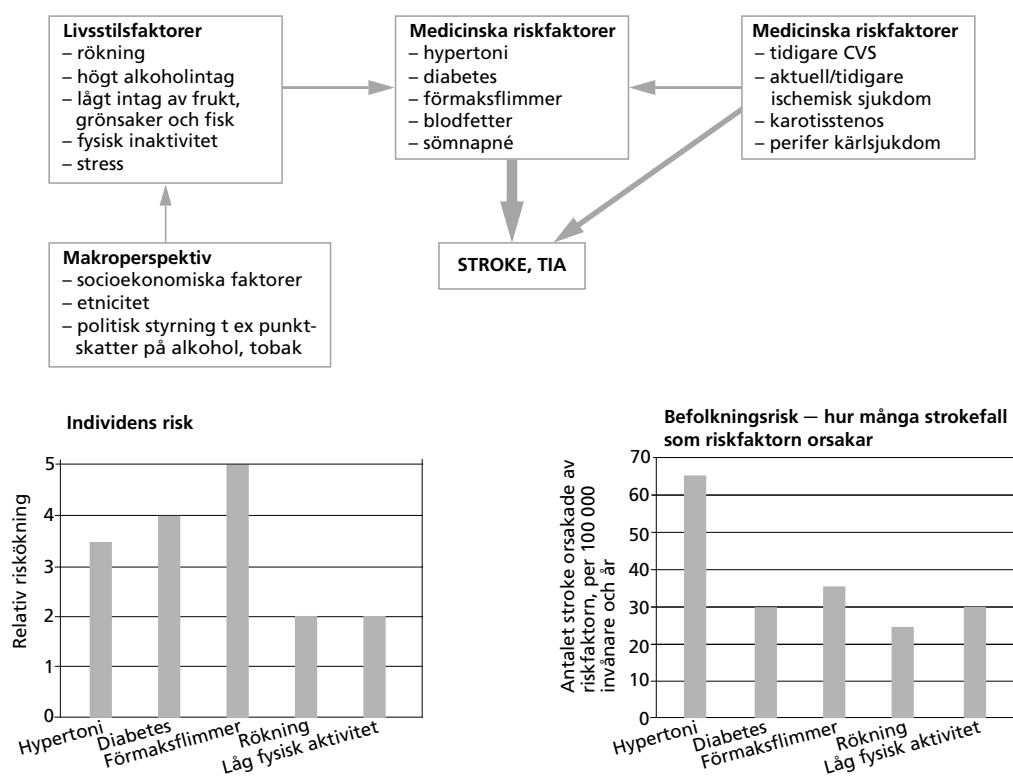
Risken att insjukna i stroke i Sverige har under de senaste 25 åren minskat bland äldre (65–84-åringar) där de flesta strokeinsjuknanden sker. En viss nedgång noteras även bland medelålders (45–64-åringar) medan stroke-incidensen hos yngre (18–44-åringar) successivt ökat både bland kvinnor och män (3).

Den totala dödligheten har sjunkit eftersom risken att avlida efter stroke minskat kraftigt, såväl på kort som på lång sikt (3). Detta beror sannolikt på ett väl fungerande omhändertagande under akutfasen på strokeenheter samt allt effektivare tidigt insatt sekundärprevention.

Den enskilda prognostiska faktor som betyder mest för korttidsöverlevnaden är medvetandegraden tidigt efter insjuknandet – 3 månader efter insjuknandet lever 90% av dem som är vakna när de kommer till sjukhus, 50% av dem som är medvetandesänkta

Sökord

Innehåll



**Figur 1.** Risken för stroke är multifaktoriell vilket visas i den övre delen av figuren. I den nedre delen visas i vänster diagram individens relativa riskökning vid förekomst av respektive riskfaktor, dvs hypertoni, diabetes, förmaksflimmer, rökning och låg fysisk aktivitet. I höger diagram visas befolkningrisk, dvs antal strokeinsjuknanden/100 000 invånare och år som vardera riskfaktor står för. Observera att endast grova uppskattningar medges och att individen ofta har flera riskfaktorer samtidigt.

men väckbara och endast 20% av dem som är komatösa. Män och kvinnor har samma långtidsöverlevnad efter slaganfall. Åldern spelar också en avgörande roll för den långsiktiga överlevnaden efter stroke. Av samtidiga sjukdomar innebär framför allt hjärtsvikt dålig prognos, men också diabetiker har sämre långtidsöverlevnad än andra strokepatienter.

Risken för återinsjuknande efter stroke är i genomsnitt 5–15% per år. Bland TIA-patienter är risken för insjuknande i stroke 10% inom 2 dygn och 13% inom de första 7 dygnen. TIA bör med denna tidiga höga stroke-risk betraktas som en malign men till stor del behandlingsbar sjukdom. Bland de som överlever efter stroke tycker de flesta att livs-

kvaliteten försämras långsiktigt, men svenska kartläggningar har visat att tre fjärde delar av de patienter som är i livet 2 år efter insjuknandet i stroke ändå upplever sig ha någorlunda tillfredsställande livskvalitet.

## Riskbedömning och primärprevention

Risken att drabbas av stroke är multifaktoriell. Många faktorer är inte påverkbara, t ex ålder, kön och gener, eller endast påverkbara på en samhällsnivå, t ex socioekonomiska förhållanden. I Figur 1 ses ett urval av primärpreventiva riskfaktorer med klart samband med stroke, vilka har stor betydelse för individen, alternativt för samhället, samt är påverkbara.

**Tabell 1.** Rangordningslista för primärpreventiv riskbedömning

Risk	Förutsättning
Mycket hög risk	<p>En eller flera av följande:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• patienter med aktuell/genomgången hjärt-kärlsjukdom såsom tidigare akut koro-nart syndrom/PCI (ballongvidgning av kranskärl)/CABG (kranskärlsoperation), stroke eller perifer arteriell kärlsjukdom samt fynd av aterosklerotiska förändringar i stora halsarterna (karotis)</li> <li>• diabetes mellitus (typ 1 eller 2) med ytterligare kardiovaskulär riskfaktor eller mikro-albuminuri</li> <li>• grav kronisk njursjukdom med GFR (glomerulär filtrationshastighet) &lt; 30 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>• SCORE enligt diagram ≥ 10% risk för död i kardiovaskulär sjukdom inom 10 år.</li> </ul>
Hög risk	<p>En eller flera av följande:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• markant förhöjda nivåer av enskilda riskfaktorer såsom familjär dyslipidemi och uttalad hypertoni</li> <li>• diabetes mellitus (typ 1 eller 2) utan ytterligare kardiovaskulär riskfaktor eller mål-organpåverkan (t ex mikroalbuminuri)</li> <li>• Måttlig kronisk njursjukdom med GFR 30–59 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>• SCORE enligt diagram 5–10% risk för död i kardiovaskulär sjukdom inom 10 år.</li> </ul>
Måttlig risk	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SCORE enligt diagram 1–4% risk för död i kardiovaskulär sjukdom inom 10 år.</li> </ul>
Låg risk	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SCORE enligt diagram 0% risk för död i kardiovaskulär sjukdom inom 10 år.</li> </ul>

I och med att hypertoni är så vanligt förekommande i befolkningen är högt blodtryck ur ett befolkningsperspektiv den dominerande riskfaktorn för stroke (se Figur 1, s 375, högra diagrammet).

Primärpreventiva åtgärder för stroke är till stor del gemensamma med de vid ischemisk hjärtsjukdom och perifer kärlsjukdom. Hur angelägna olika preventiva åtgärder är beror till stor del på individens totala risk.

I 2012-års uppdaterade version av Systematic Cardiovascular Risk Evaluating system (SCORE) (4) har en bred samling av europeiska vetenskapliga föreningar tagit fram gemensamma riktlinjer för primärpreventiv (men även sekundärpreventiv) riskbedömning vilka baseras på europeiska populationsbaserade studier och som innehåller förslag till åtgärder för att förhindra insjuknande i stroke, hjärtinfarkt och perifer kärlsjukdom. Tabell 1 visar en rangordningslista för primärpreventiv riskbedömning som man har lyft fram.

SCORE-diagrammet baseras på kön, ålder, rökning, systoliskt blodtryck och kolesterolnivå (se Figur 1 i kapitlet Ischemisk hjärtsjukdom, s 304). I 2012 års version av SCORE lyfts också begreppet kardiovaskulär riskålder fram, vilket innebär att en yngre individ med multipla riskfaktorer

jämställs riskmässigt med en 60–65-åring med ideal riskfaktorprofil. SCORE-diagrammet kan användas för att ge en fingervisning om effekten av förändringar från en riskkategori till en annan, exempelvis när patienten slutar röka. Se vidare kapitlet Ischemisk hjärtsjukdom, avsnittet Prevention, s 303.

För primärpreventiv behandling av stroke gäller att ju större risken är (hög- versus låg-riskindivider) desto större är angelägenhetsgraden att åtgärda respektive riskfaktor. Livsstilsförändringar (rökstopp, regelbunden fysisk aktivitet, kost med stort intag av frukt och grönsaker, begränsat saltintag, undvikande av stora mängder alkohol och stresshantering) är dock angelägna för alla personer oavsett risk. För detaljerad beskrivning av medicamentell primärpreventiv behandling av hypertoni och hyperlipidemi hänvisas till respektive kapitel, Hypertoni, s 360, och Blodfettsrubbningar, s 353, samt referenserna 1,2,4–6.

Sammanfattningsvis är förstahandsval vid okomplicerad måttlig hypertoni hos högrisk-individer ACE-hämmare alternativt angiotensinreceptorblockerare (ARB), tiaziddiuretikum eller kaliumantagonist vilka dock ofta behöver kombineras för att uppnå målbloodtryck. Kostnaden för primärpreventiv behandling med ARB har radikalt förändrats

## Sökord

## Innehåll

under senare år sedan exklusiviteten/patenten gått ut för flera läkemedel. TLV har dock i vissa fall beslutat om begränsningar vad gäller subventioneringen. Vid samtidig takarytmi, kranskärlssjukdom eller hjärtsvikt bör betablockerare ges. Annars är betablockerare ett andrahandsval pga förhållandevis mindre effektiv strokeskyddande effekt.

För individer med låg och måttlig risk (SCORE-risk  $\leq 4\%$ ) med måttligt förhöjt blodtryck är intervention av livsstilsfaktorer mycket motiverad, se nationella riktlinjer från Socialstyrelsen om sjukdomsförebyggande metoder (tobak, alkohol, fysisk aktivitet och matvanor) (7) samt europeiska motsvarande riktlinjer (4). Dessa bör testas under en definierad väl tilltagen tid (1 år) för att individen ska komma ner till målblodtrycket, vanligen  $< 140/90$  mm Hg. Se kapitlet Hypertoni, avsnittet Icke-farmakologisk hypertonibehandling, s 365. Om individen, trots livsstilsförändringar, inte når målblodtrycket blir antihypertensiv medikamentell behandling enligt ovanstående ofta aktuell. En viktig uppgift för primärvården är att diagnostisera hypertoni och effektivt behandla patienter med diagnostiserad hypertoni ner till målnivå. Detta belyses av en svensk studie som visade att suboptimalt behandlad hypertoni, känd men ej behandlad hypertoni samt diabetes var signifikanta riskfaktorer för stroke med hänsyn tagen till andra riskfaktorer, medan optimalt behandlad hypertoni inte kvarstod som riskfaktor (8).

Indikationer för profylaktisk behandling med antikoagulantia vid förmaksflimmer är närmare beskrivna i kapitlet Hjärtrytmrubbningar, avsnittet Förmaksflimmer och tromboembolism, s 343. Hos högriskindivider med kroniskt eller paroxysmalt förmaksflimmer reducerar peroral antikoagulantia den årliga risken från ca 5% till 1,8% (absolut riskreduktion 3,2%, NNT = 31), vilket motiverar peroral warfarinbehandling.

Nytta/riskkvot vid förmaksflimmer hos lågriskindivider ( $\text{CHADS}_2 = 0$  poäng och  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} = 0\text{--}1$  poäng) med lågdos ASA (75–320 mg/dag) är starkt ifrågasatt (9).  $\text{CHADS}_2$ - och  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -poäng för beräkning av risk för tromboemboliska komplikationer är närmare beskrivet i ka-

### AKUT<sup>a</sup> (Ansikte-Kroppsdel-Uttal-Tid)

#### – ett enkelt och bra stroketest! (11)

AKUT är ett test för att känna igen stroke eller TIA hos andra personer.

- Ansikte – Kan personen le eller är munnen sned?
- Kroppsdel – Kan personen hålla båda armarna utsträckta?
- Uttal – Kan personen tala tydligt och förstå vad du säger?
- Tid – Om du ser något av dessa tecken, ring 112 direkt!

a. AKUT är den svenska översättningen av FAST (face-arm-speech-time). Diagnostisk träffsäkerhet är 8 av 10 strokepatienter. Används med fördel av ambulanssjukvårdare och befolkningen i allmänhet.

pitlet Hjärtrytmrubbningar, avsnittet Förmaksflimmer och tromboembolism, s 343.

Trombinhämaren (2) dabigatran respektive faktor X-hämmarna rivaroxaban och apixaban är godkända för indikationen profylax mot ischemisk stroke och systemisk embolism hos högriskindivider med förmaksflimmer ( $\text{CHADS}_2 \geq 2$ ). För dabigatran har man eftersträvat ett kontrollerat införande på denna indikation vilket innebär tills vidare strikt begränsad förskrivning (2). Se för övrigt kapitlet Hjärtrytmrubbningar, avsnittet Förmaksflimmer och tromboembolism, s 343, kapitlet Venös tromboembolism och medel mot trombos, avsnittet Profylax med de nya antikoagulantia, s 282, och referens (10).

### Omhändertagande prehospitalt och på akutsjukhus

Stroke är att betrakta som ett akut tillstånd av samma dignitet som akut hjärtinfarkt. Det är angeläget för de allra flesta patienter att komma till närmaste sjukhus snarast. Cirka hälften av alla strokedrabbade förstår inte vad som hänt och en betydande andel väljer att avvakta vid insjuknandet. En nationell 3-årig AKUT-strokekampanj på initiativ av Sveriges Regioner och Landsting pågår sedan hösten 2011 där Ansikte-Kroppsdel-Uttal-Tid (AKUT)-testet (se Faktaruta 1) lanseras såväl till allmänheten som sjukvårdspersonal (11) som ett enkelt och användbart screeningtest för att upptäcka

**Stroketrombolyalarm<sup>a</sup>**

("Rädda hjärnan 112" eller "Stroke Alarm"), dvs ambulanspersonal ringer trombolyssjour på närmaste sjukhus där trombolsbehandling för patienter med stroke ges.

Trombolysslarmet startas vid:

- plötsligt påkommens svaghet i ansikte eller kroppsdel (arm, ben) eller plötslig afasi (AKUT-test)
  - beräknad ankomst till akutmottagning inom 4 timmar från symptomdebut.
  - Ambulanssjukvårdare kontaktar (ringer) ansvarig trombolyssjour direkt.
  - Trombolyssjouren beslutar om fortsatt trombolysslarm.
  - Larm via växeln med förvarning till röntgenavdelning och strokeenhetsvård (eller motsvarande) att en patient är på väg.
  - Trombolyssjouren inhämtar i mån av tid under pågående intransport information via tidigare journaler och ambulanspersonal om kontraindikationer och aktuell vikt samt skriver röntgenremiss.
  - Ambulanspersonalen ger via delegerat ansvar/telefonordination antihypertensiv behandling om systoliskt blodtryck > 185 mm Hg (t ex inj labetalol 10 mg intravenöst).
  - När patienten anländer till sjukhus alternativt röntgenavdelning möter trombolyssjouren upp patienten och kompletterar anamnes och gör kortfattat status samt informerar patienten och/eller närstående.
  - Efter trombolyssjourens uteslutande av kliniska och radiologiska kontraindikationer startas trombolsbehandling på röntgenavdelningen.
  - Patienten överförs därefter till strokeenhetsvård (eller motsvarande) för fortsatt övervakning.
- 
- a. Här beskrivs en modifierad vårdkedja med direkttransport till röntgenavdelning där trombolsbehandlingen startas (se exempelvis rädda hjärnan på [www.vll.se/ambulans](http://www.vll.se/ambulans)). Med denna vårdkedja, av liknade modell som vid primär PCI vid akut koronärt syndrom, kan tidsfördröningen på sjukhus (door-to-needle) minskas avsevärt. Ett realistiskt mål är att medianen för denna fördröjning är mindre än 30 minuter, dvs att åtminstone hälften av patienterna är handlagda inom denna tidsrymd. Noterbart är dock att vissa patienter med mer komplicerade samtidiga sjukdomar, mer oklar symptomatologi alternativt medicinske instabilitet i regel fordrar ytterligare undersökningar/provvar med fördöjd handläggning som följd.

strokesymtom hos andra personer och omedelbart kalla på ambulans. Hos patienter som kan bli aktuella för trombols initieras

**Primärvårdens roll**

- En patient med misstänkt stroke eller TIA som först vänder sig till sjukvårdsupplysningen eller primärvården (via telefon) hävnisas akut till närmaste sjukhus akutmottagning där strokeenhetsvård erbjuds.
- Tidig identifiering av strokerelaterade symtom inom primärvården spelar en avgörande roll för långtidsutfallen – patienten remitteras omedelbart av distriktsläkare med ambulanstransport till akutmottagning vid sjukhus där strokeenhetsvård erbjuds.
- För äldre multisjuka personer i särskilda boenden bedöms medicinska vinster i relation till risker med inremittering till sjukhus. Risk för försämring i samband med transport och handläggning på sjukhus och akutintag beaktas, liksom risken för förvirring i samband med främmande miljöer och okänd personal.

stroketrombolysslarm (se Faktaruta 2) för att minimera tiden från symptomdebut till start av behandling.

Tid från symptomdebut till påbörjad trombolsbehandling är en mycket stark prediktor för gynnsam behandlingseffekt. TID ÄR HJÄRNA! Varje moment i sjukhusens pre- och in-hospitala stroketrombolyssvårdprogram bör ses över för att säkerställa adekvat diagnos av ischemisk stroke och minimera all tidsfördöjning. Alla undersökningar som inte är absolut nödvändiga kan vänta tills trombolsbehandling kommit igång. Detta innebär att vid trombolysslarm kan EKG och fullständiga kem lab inkomstprover uppskjutas och tas först efter trombolyssstart vilket även gäller kateter à demeure – KAD. Individuell bedömning fordras dock om något i anamnes eller status så kräver, t ex vid misstänkt koagulationsrubbning.

Det är väsentligt att patienter med misstänkt stroke, oavsett möjlig trombolsbehandling eller inte, undersöks och handläggs på sjukhus utan dröjsmål. Detsamma gäller TIA-patienter. Alla patienter med misstänkt stroke samt de med TIA senaste dygnet transporterats lämpligen med ambulans. Det finns numera en nationell praxis som innebär att personer som kontaktar sjukvårdsupplysningen 1177 vid misstänkt stroke eller TIA direktöverkopplas till SOS Alarm 112 för vidare handläggning.

### Typiska symtom<sup>a</sup> vid insjuknande i stroke eller TIA är akut insjuknande med

- plötslig svaghet, domningskänsla eller förlust av kontroll i ansikte, arm eller ben i ena sidan av kroppen
- plötslig förlust av talförståelse, svårighet att tala eller förstå tal
- plötslig dimsyn eller synförlust på ett eller båda ögonen<sup>b</sup>
- plötslig och oförklarlig yrsel<sup>b</sup>, ostädighet<sup>b</sup> eller fall<sup>b</sup>
- plötslig svårighet att svälja<sup>b</sup>
- plötslig, ovanlig och svår huvudvärk.

- a. Som första stroke-screening används lämpligen AKUT, se Faktaruta 1, s 377.  
b. Som isolerade symtom är dessa ofta svårtolkade, och inte självlärt CVS.

I mån av tid under ambulanstransporten till akutmottagning förbereds patienten lämpligen av ambulanssjukvårdare för att minska tidsfördröjningen på akutmottagningen till ankomst till strokeenhet.

Under ambulanstransporten undersöks i mån av tid faktorer i följande ordning:

1. vakenhet enligt Reaction Level Scale (RLS)
2. kapillärt P-glukos med korrigering vid behov
3. perifer syrgassaturation med oxygenbehandling om  $\text{SaO}_2 < 95\%$
4. blodtryck
5. AKUT-test (Ansikte-Kroppsdel-Uttal-Tid)
6. intravenös infart i vilken ges balanserad saltlösning (t ex Ringer-Acetat) eller isoton natriumkloridlösning (9 mg/ml) (avstå från glukosdropp för att undvika hyperglykemi som kan förvärra hjärnskadan)
7. temperatur (öron).

Cirka en fjärdedel av patienter med stroke eller TIA söker initialt på vårdcentral. Det är angeläget att dessa patienter hänvisas akut med ambulans till närmaste akutmottagning där strokeenhetssjukhus erbjuds. Denna praxis gäller patienter som insjuknat sist veckan medan patienter med TIA eller

### Typiska symtom vid insjuknande i subaraknoidalblödning

- Urakut insättande huvudvärk<sup>a</sup> och/eller nackvärk ("åskknallsinsjuknande")
- Tecken på ökat intrakraniellt tryck med medvetandesänkning och illamående/kräkning
- Nackstyvhets (ofta flera timmar efter insjuknandet)

- a. Kan utgöra enda symtom som går över efter några timmar, men åtföljs efter timmar eller dagar av ett dramatiskt insjuknande, därför termen "varningsblödning".

lindrig stroke som söker efter > 1 vecka i regel kan utredas polikliniskt inom primärvården eller på sjukhusens mottagningar, dock utan onödig fördröjning. Den största risken för återinsjuknande är då förbi.

För äldre patienter med multipla sjukdomstillstånd, organsvikt och kognitiv nedlättning eller demens i särskilda boenden upprättas lämpligen en handlingsplan angående att bo kvar vid en eventuell försämring till följd av exempelvis insjuknande i stroke. Detta grundar sig på patientens egen vilja och närståendes synpunkter och anges i patientens journal. I dessa speciella fall väger ansvariga vårdgivare den insjuknandes eventuella medicinska vinster i relation till risker med inremittering till sjukhus (se Faktaruta 3, s 378).

### Symtom, diagnostik och differentialdiagnostik

Det är angeläget att den läkare som först tar hand om patienten, på akutsjukhuset eller i primärvården, är observant på strokerelaterade symtom även i den stora mängden av patienter med mer godartade symtom. Typiska symtom vid stroke/TIA, inklusive de vid subaraknoidalblödning, framgår i Faktaruta 4 och 5, och de viktigaste differentialdiagnoserna framgår i Faktaruta 6, s 380.

Stroke-mimics, dvs strokeliknande symptom, är vanligare hos den som

- har kognitionsnedsättning sedan tidigare
- har simmat

### Innehåll

### De viktigaste differentialdiagnoserna vid stroke/TIA

- Fokalt (partiellt) epileptiskt krampanfall med efterföljande Todds paralys
- Utrymmeskravande hjärnlesion
  - hjärntumör
  - traumatisk hjärnblödning (subdural-/epiduralblödning)
- Metabol rubbning, infektion
  - hypoglykemi
  - sepsis
- Perifer nervparese
- Herpesencefalit
- Migrän
- Psykogena bortfall

- har haft krampanfall i samband med insjuknandet
- har lindriga neurologiska bortfallsymtom, t ex känselnedsättning i en del av extremitet eller lätt dysartri
- saknar ensidiga (lateraliserade) symtom
- saknar fokalneurologiska symtom
- andra organsystem som vid exempelvis sepsis, hypoglykemi.

Epilepsi kan vara en svår differentialdiagnos – diagnosen bygger främst på tidigare och aktuell anamnes. Symtom vid hjärntumör utvecklas vanligen under veckor/månader, men kan debutera med akuta symtom till följd av en blödning eller ischemi i tumören. Metabola rubbningar och cerebrale infektioner kan ge fokalneurologiska symtom. Detta är speciellt vanligt hos patienter som tidigare haft restsymtom från stroke och vars symtom inom samma kärterritoriuum kommer igen eller förvärras. Isolerade symtom i form av yrsel, balanssvårigheter, dubbelseende, dysfagi, plötslig medvetandeförlust eller transitorisk global amnesi kan bero på stroke, men är alltför ospecifika för att som enskilda symtom kvalificera för stroke/TIA. I Faktaruta 7, anges uppgifter för att säkerställa adekvat stroke-/TIA-diagnostik.

Utöver anamnes och status, speciellt inriktad på hjärta, kärl och neurologi, genomförs i akutskedet datortomografi (DT), där intracerebrale blödningar ses direkt. Detta

### Anamnes vid misstänkt stroke

- Tidpunkt för insjuknandet
- Insjuknandesätt och symtom
  - Vad gjorde patienten vid symtomdebut?
  - Typ av symtom, svårighetsgrad och eventuell fluktuering
  - Trauma eller epilepsi vid insjuknandet?
- Tidigare/kvarvarande fokalneurologiska symtom
- Kardiovaskulära riskfaktorer
  - livsstil (rökning, fysisk aktivitet, kost, alkohol, stress)
  - ischemisk hjärtsjukdom/förmaksflimmer/hjärtsvikt/hjärtklaffprotes
  - hypertoni
  - diabetes
  - perifer kärlsjukdom
- Andra tidigare/nuvarande sjukdomar
- Aktuell medicinering
- Allergi
- Sociala förhållanden
- Funktionsförmåga före insjuknandet

gäller även vid subaraknoidalblödningar om undersökningen görs inom det första dygnet efter symtom, därefter minskar sensitiviteten avsevärt. Vid åskknallshuvudvärk som enda symtom vid klinisk misstanke om subaraknoidalblödning (SAB) och normalfynd vid DT hjärna, av god teknisk kvalitet gjord inom 6 timmar från symtomdebut, som tolkats av radiolog med erforderlig kompetens, utesluter denna undersökning SAB ([12](#)). Om mer än 6 timmar förflutit sedan symtomdebut och DT visar normalfynd görs lumbalpunktion med undersökning av cerebrospinalvätskan. Vid misstanke om hjärntumör skärps diagnostiken med kontrastförstärkt DT efter 4–6 veckor då blodet resorberats. Vid cerebral ischemi ses ofta inga eller endast diskreta fynd om undersökningen görs tidigt efter insjuknandet. Förnyad DT efter några dagar för att visualisera den ischemiska lesionen påverkar i regel inte handläggningen och är därför sällan motiverad. Vid svårbedömda tillstånd, särskilt om annan diagnos än stroke missstänks, kan undersökning med magnetkamera med diffusion ge ytterligare information. Lumbalpunktion med undersökning av cerebrospinalvätska kan också, förutom vid diagnostik av SAB, vara till hjälp vid diffe-

**Vårdorganisation**

- Vård på strokeenhet minskar dödlighet, funktionsberoende och behov av institutionsvård.
  - De positiva effekterna av strokeenheter gäller samtliga strokedrabbade oavsett ålder, kön och slaganfallets svårighetsgrad.
  - Vård på strokeenhet jämfört med vård på vanlig vårdavdelning medför inte förlängd vårdtid på sjukhus.
  - En obruten vårdkedja på sjukhus på en strokeenhet är gynnsamt.
- Mobila stroketeam, dvs strokepatienter vårdas på vanlig vårdavdelning och sköts av ambulerande team från strokeenhet, har inte visats ha positiva effekter.

rentialdiagnostiska svårigheter, t ex vid misstanke om cerebral infektion.

Ultraljudsundersökning av halskärl avgör om det finns en signifikant karotisstenos. Vid tekniska problem, t ex ekoskugga, görs komplettering lämpligen med MR- eller DT-angiografi som har ersatt selektiv karotisangiografi.

Ekokardiografi görs som riktad undersökan vid misstanke om åtgärdbar kardiell åkomma, men är inte motiverad som allmän screening efter stroke. Vid stroke hos unga finns dock större anledning att utföra ekokardiografi, helst transesophagealt. Ett inte helt ovanligt fynd hos dessa yngre är kombinationen av öppetstående foramen ovale och förmaksseptumaneurysm, som i sig innebär en allvarlig prognos och där antikoagulantibehandling ofta väljs.

**Vård på strokeenhet**

Vård på strokeenhet är en effektiv vårdform och utgör basen för omhändertagandet av samtliga patienter med stroke (se Faktaruta 8). Vård på en välfungerande strokeenhet innehåller bl a att man förebygger, tidigt upptäcker och åtgärdar vanliga sekundärkomplikationer. Exempel på sådana är symptomprogress, pneumoni, djup ventrombos, lungemboli, sväljningsproblem, nutritionsproblem, trycksår, konfusion och fallolyckor. Prevention, tidig upptäckt och åtgärd av dessa ligger sannolikt till stor del bakom de positiva effekterna av strokeenhetsvård med minskad dödlighet, mins-

**Strokeenhet – definition**

- Är en geografiskt identifierbar enhet på ett sjukhus, dvs den har en hel eller definierad del av en vårdavdelning som fungerar som strokeenhets bas, där man enbart (eller nästan enbart) tar hand om patienter med stroke.
- Har personal med expertkunnande inom stroke och rehabilitering. Exempel på detta är återkommande utbildningsprogram med strokekompetensbevis som erhålls efter godkänd, genomgången kurs.
- Består av ett multidisciplinärt team som har möten minst 1 gång/vecka. Teamet innehåller läkare, sjuksköterska, undersköterska, sjukgymnast, arbetsterapeut, kurator och logoped samt tillgång till dietist och psykolog eller psykiater.
- Ger detaljerad information och utbildar patienten och närliggande under vårdtiden på strokeenheten.
- Har ett fastställt program för registrering och åtgärder av vanliga problem för att undvika och i förekommande fall snabbt åtgärda medicinska och andra komplikationer.
- Startar omedelbart med mobilisering och tidig rehabilitering av patienten.
- Tidig utskrivning till hemmet med specialutbildat multidisciplinärt hemrehabiliteringsteam knutet till strokeenhet medför förkortad vårdtid på sjukhus och minskat funktionsberoende hos utvalda strokepatienter med lindriga till mättliga symtom.

kad funktionsnedsättning och minskat behov av institutionsvård.

Strokeenheter definieras utifrån vissa kriterier (se Faktaruta 9). Mobila stroketeam har inga gynnsamma effekter jämfört med vård på en vanlig vårdavdelning och kan därför inte ersätta strokeenheter. En obruten vårdkedja på strokeenheter bör eftersträvas. Samtliga svenska sjukhus som vårdar strokepatienter under akutfasen har numera strokeenheter. Tillgängligheten, dvs hur stor andel som får plats på strokeenheter överhuvudtaget eller bara under en del av vårdtiden, varierar dock. Mycket korta vårdtider på strokeenhet utan direkt uppföljning på strokeinriktad rehabiliteringsavdelning kan äventyra strokeenhetens positiva effekt.

### Terapirekommandationer – Trombolysbehandling vid ischemisk stroke

Behandling ges inom 4,5 timmar från symtombeteckning (om avsaknad av kontraindikationer enligt produktresumé/Fass <sup>a</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patienter med ischemisk stroke, inom såväl främre som bakre cirkulationen, orsakad av kardiell emboli, storkärlssjukdom eller lakanär infarkt är lämpliga.</li> <li>t-PA (alteplas) 0,9 mg/kg kroppsvikt intravenöst. 10% av t-PA-dosen ges som bolusdos under 1–2 minuter och resterande del under 60 minuter.</li> <li>ASA undviks och sätts in först efter 24–48 timmar. Om patienten redan står på ASA/annan trombocythämmare utgör detta dock inte en kontraindikation.</li> </ul>
Vanliga orsaker till att patienter inte erbjuds trombolysbehandling	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; 4,5 timmar från symtombeteckning</li> <li>Lindriga symptom eller snabb symptomförbättring. Notera dock att en patient som har börjat förbättras efter insjuknandet och som har klara kvarvarande symptom sannolikt har nytta av insatt behandling.</li> </ul>

a. En strikt åldersgräns på 80 år tillämpas ej längre i klinisk praxis (efter publicerade nya studier (15,16)).

### Trombolysbehandling

Trombolysbehandling vid ischemisk stroke är en hyperakut behandling där det är avgörande att till lämplig patient minimera varje minuts tidsfördröjning till behandlingsstart, såväl utanför som inom sjukhuset, Terapirekommandationerna – Trombolysbehandling vid ischemisk stroke. (Se även Terapirekommandationerna – Annan medicinsk behandling under akutfasen.) Trombolysbehandling intravenöst med t-PA ges vid ischemisk stroke inom såväl bakre som främre cirkulationen oavsett om genesen är kardiell emboli, storkärlssjukdom eller lakanär infarkt (13). Stroketrombolys finns tillgänglig på samtliga av landets sjukhus som handlägger strokepatienter under akutfasen. Vid en del mindre sjukhus omdirigeras under vissa tider möjliga stroketrombolysspatienter i ambulans till närliggande sjukhus där denna behandling ges. Andelen trombolysbehandlade patienter ökar successivt år från år och på vissa sjuk-

hus får 15–25% av ischemiska strokepatienter trombolysbehandling, medan man vid många sjukhus endast behandlar några enstaka patienter. En huvudorsak till att få patienter blir trombolysbehandlade är att patienterna söker för sent. Stroketrombolys ställer en del organisatoriska krav, framför allt behov av omedelbart prehospitalt omhändertagande med vårdprogram som inbegriper hela akuta vårdkedjan (se Faktruta 2, s 378). Stroketrombolys är en effektiv behandling men potentiellt farlig.

Behandling inom 4,5 timmar medför minskad risk för död eller aktivitetsnedsättning. Riskminskningen är från 60 till 50%, absolut riskreduktion (ARR) 10%, NNT = 10 vid behandling inom 3 timmar och från 52% till 45%, absolut riskreduktion 7%, NNT = 14 vid behandling insatt vid 3–4,5 timmar (14). Drygt hälften av behandlade patienter uppvisar en klar förbättring närmaste timmarna efter insatt behandling. Trombolysbehandling har en gynnsam effekt på sam-

### Terapirekommandationer – Annan medicinsk behandling under akutfasen

Hypertoni vid ankomst/ första vårddygnet	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mycket vanligt förekommande, normaliseras i regel spontant</li> <li>Vid blodtryck &gt; 220/120 mm Hg eller hypertensiv encefalopati, aortadissektion, kardiell svikt eller ischemi kan trycket sänkas med upprepade doser av labetalol 10 mg intravenöst. Vid kontraindikationer mot betablockerare ges loop-diureтика 20–40 mg intravenöst. Se även kapitlet Hypertoni, Terapirekommandationerna – Behandling av akut kraftig blodtryckshöjning på inneliggande patient, s 371.</li> </ul>
Stresshyperglykemi (måttligt förhöjt P-glukos) vid ankomst	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vanligt även hos icke-diabetiker, förenat med sämre prognos</li> <li>Vid P-glukos &gt; 10–12 mmol/L är ofta praxis att tillfälligt sätta in snabbverkande insulin (6–8 E vb), se kapitlet Diabetes mellitus, Terapirekommandationerna – Typ 2-diabetes, s 600.</li> </ul>
Feber/subfebrilitet vid ankomst	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vanligt och förenat med sämre prognos</li> <li>Normotermi (&lt; 37,5 °C) eftersträvas, paracetamol kan ges, 1 g 4 gånger/dygn</li> </ul>

Sökord Innehåll

**Terapirekommendationer – Medicinsk behandling av warfarinbehandlade patienter med intracerebraла hematom**

Omedelbart insatt K<sub>1</sub>-vitamin (10 mg) ges intravenöst **kombinerat med**

Protrombinkomplexkoncentrat, Confidex eller Ocplex, intravenöst (dosering enligt produktresumé/Fass baserat på INR-värde) som kan upprepas efter 6 timmar

manlagda effektmåttet funktionsberoende eller död.

Det finns en ökad risk för allvarlig symptomgivande hjärnblödning. Denna risk är dock inte större vid behandling 3–4,5 timmar jämfört med trombolys given inom 0–3 timmar. Den gynnsamma effekten av intravenöst givet t-PA (alteplas) vid 3–4,5 timmar efter symptomdebut är klart mindre jämfört med tidigare insatt behandling. Det finns därför inte något fog för att dröja med insatt behandling även om ”tid finns kvar upp till 4,5 timmar”.

Det är mycket viktigt att stroketrombolys ges vid rätt indikation, dvs att man vare sig undanhåller dem som efter genomgång av indikation/kontraindikation är lämpliga eller att man behandlar patienter utanför givna indikationer. Väsentligt är därför att såväl behandlande läkare och röntgenläkare har kompetens för denna nya behandlingsindikation. Eftersom stroketrombolysbehandlingen i Sverige införlats på bred front, även på stället utan tidigare erfarenhet av denna, är det mycket angeläget att varje sjukhus följer upp sina resultat genom registrering i kvalitetsregister (t ex Riks-Stroke eller Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke, SITS). I produktresumé/Fass respektive Socialstyrelsens strokeriklinjer från 2009 anges att patienter > 80 år inte är aktuella för stroke-trombolys. I den randomiserade studien IST-3 (International Stroke Trial-3 (15)) samt i efterföljande systematiska översikt och metaanalys (16) är slutsatsen att t-PA hos de > 80 år har minst lika gynnsam effekt som hos yngre individer.

Vid basilaristrombos saknas data från randomiserade studier – observationsstudier tyder dock på att intravenös t-PA-behandling upp till 6 timmar från symptomdebut har liknande effekt som vid lokal intraarteriell trombolysbehandling och kan därmed utgöra ett alternativ i selekterade fall.

**Trombektomi (endovaskulär trombolys)**

Trombektomi erbjuds på vissa större enheter i Sverige till vissa utvalda patienter inom ramen för observationsstudier. Behandlingen innebär att en kateter sätts in i arteria femoralis och förs via aorta och karotis eller vertebraliskärl fram till tromben som avlägsnas med olika typer av ”infångare”, dvs stent. Denna behandling kan bli aktuell vid ischemisk stroke med ocklusion/subocklusion av arteria cerebris M1-/M2-kärl påvisad med DT-angiografi och då patienten ej förbättras under de första 45–60 minuter efter startad intravenös trombolys, s k drip-and-ship. Denna behandling kan också vara aktuell för vissa utvalda fall med basilaristrombos. Trombektomi vid svår ischemisk stroke är en lovande ny behandlingsmetod. Hittills publicerade randomiserade studier med endovaskulär kontra kontrollbehandling var utan påvisbar positiv effekt (17–20). Det har dock framförts kritik mot dessa studier där patienter inkluderas utan påvisad aktuell trombotisering i hjärnans kärl respektive den endovaskulära behandlingen bestod i att antingen ge lokal kateterburen trombolys utan mekanisk ”infångare” eller med äldre generationens ”korkskruvsinfångare” som ger sämre effekt jämfört med nyare stentinfångare (20,21). Endovaskulär behandling är fortfarande att betrakta som en forsknings- och utvecklings (FoU)-åtgärd vid högspecialiserade centra.

**Transitorisk ischemisk attack (TIA)/amaurosis fugax/minor stroke**

Handläggning medicinskt och kirurgiskt av patienter med TIA, amaurosis fugax och minor stroke är till stor del lika, Terapirekommendationerna, s 384. För TIA-patienter är risken för strokeinsjuknande mycket stor (10%) under de första 48 timmarna vilket medför att dessa patienter direkt ska

**Terapirekommanderationer – TIA/amaurosis fugax/mindre ischemisk stroke**

- Inläggning på sjukhus är synnerligen motiverad vid TIA pga mycket hög risk för strokeinsjuknande inom de närmaste dygnen. En risk som kan minskas avsevärt med snar riskfaktorutredning och behandling med översyn av livsstilsfaktorer, läkemedel och eventuell kirurgi.
- Skyndsam karotisutredning med sikte på karotiskirurgi inom 2 veckor (eller snarast) från symptomdebut.
  - Utredning med ultraljud av halskärl alternativt DT/MR-angiografi (det som snabbast finns tillgängligt). Vid misstanke om kardiell påverkan görs ekokardiografi.
  - Utredning görs inte vid kontraindikationer mot karotiskirurgi, t ex vid betydande kognitiv dysfunktion, om patienten inte är motiverad till operation eller om operationsrisken överstiger nyttan med operationen.
- Vid hopade TIA (ofta definierat som  $\geq 2$  episoder senaste veckan) finns inget vetenskapligt stöd för behandling med heparin eller dess analoger.

komma till sjukhus för inläggning på sjukhusets strokeenhet med prompt medicinsk utredning följt av sekundärpreventiva åtgärder som startas utan dröjsmål.

**Heparin och dess analoger**

Det finns inget vetenskapligt stöd för behandling med heparin eller dess analoger under akutskedet av icke-embolisk hjärninfarkt, ej heller vid hopade TIA dvs  $\geq 2$  attacker de senaste 7 dygnen. I vissa av dessa fall kan en intrakraniell stenos motsvarande symtomgivande kärlterritoriumpåvisas. Att åtgärda sådana med endovaskulär intrakraniell stent har visat ogynnsam nyttariskkvot och är inte indicerat (22). Hos samtliga patienter med hopade TIA bör kraft riktas mot att klarlägga annan åtgärdbar genes, t ex signifikant karotisförsträngning, kardiell embolikälla och arytmier.

**Karotiskirurgi**

Hos patienter med TIA eller mindre hjärninfarkt är skyndsam karotiskirurgiutredning indicerad (förutsatt att kontraindikationer för kirurgi saknas). En första screening kan med fördel göras med DT-angiografi i samband med att DT hjärna görs. Om misstanke om karotisstenos finns görs i regel ultraljud halskärl för bestämning av stenosgrad. Vid fynd av signifikant karotisstenos inom samma kärlterritoriumpåvisas indikation för karotisoperation halvakut, dvs inom första veckan efter senaste symtom. Den gynnsamma effekten av karotiskirurgi halveras för varje födröjning från 0–2 veckor till 2–4 veckor och 4–12 veckor.

Endovaskulär behandling med stent har i flera randomiserade studier inte visat på bättre resultat jämfört med karotiskirurgi och blir därför endast aktuell i vissa selekterade fall där kirurgi är tekniskt svårgeborgbart, t ex vid tidigare karotisoperation eller vid tidigare lokal strålbehandling mot halsen.

**ASA-behandling**

ASA-behandling under akutskedet har en klar men måttlig effekt för att undvika återinsjuknande. Ofta ges patienten 320–500 mg ASA som engångsdos efter att blödning utesluts med DT och får därefter sekundärpreventiv underhållsdos (75–160 mg/dag). Båda dessa doser har likvärdig dokumenterad antitrombotisk effekt, men 75 mg/dag är ofta att föredra pga mindre risk för gastrointestinala biverkningar (dyspepsi och blödningar). Vid trombolytbehandling avvaktas med ASA-behandling, som då sätts in efter 24–36 timmar. Patienter med ischemisk stroke/TIA som åstrar sig gastrointestinal blödning under pågående ASA-behandling kan med fördel återinsättas på ASA (förutsatt att indikationen kvarstår) som kombineras med protonpumpshämmare.

**Progressiv (progredierande, förvärrad) stroke**

Symtomprogress ses hos 20–40% inom de första dygnen och medför försämrad prognos. Komplicerande systemfaktorer, hjärnödem och förvärrad ischemi kan ligga bakom. Bland systemfaktorerna är feber med eller utan bakomliggande infektion, hyperglykemi, hypoxemi och arytmier vanliga åt-

**Terapirekommendationer – Kirurgisk behandling (hemikraniektomi) hos yngre (< 60–65 år) patienter med livshotande malign mediainfarkt (uttalad hemipares, "deviation conjugée" och hemianopsi)**

Överföring akut till strokeenhet eller intensivvårdenhet på sjukhus som har neurokirurgisk klinik

Hemikraniektomi med duraplastik snarast (alla senast inom 48 timmar från symptomdebut) om klinisk bild som vid malign mediainfarkt, sänkt medvetande och DT med perfusion eller MR med diffusion visar utbredda ischemiska förändringar inom arteria cerebri medias försörningsområde.

gärdbara orsaker till symptomförsämring. Övervakning med tidig identifiering och åtgärd av ovanstående faktorer på väl fungerande strokeenheter förebygger respektive lindrar konsekvenserna.

Symptomförsämring till följd av intracerebral hjärnödem (kombinerat cytotoxiskt och vasogenet) är vanligt förekommande hos patienter med omfattande hjärnskador och utgör huvudorsaken till dödsfall inom första veckan efter stroke. Förutom hemikraniektomi hos yngre (< 60–65 år) patienter med malign mediainfarkt (se nedan) saknas stöd för behandling. Förvärrad ischemi till följd av trombospropagation utgör inte någon vanlig behandlingsbar orsak. Heparin eller dess analoger har ingen påvisad positiv effekt vid symptomprogress.

**Malign mediainfarkt**

Malign mediainfarkt med hemiparalys, "deviation conjugée" följt av sänkt medvetande, därefter oliktora pupiller (anisokori) och slutligen bilaterala ljusstela pupiller innebär ett livshotande tillstånd med uppenbar inklämningsrisk till följd av omfattande ischemi med hjärnödem inom arteria cerebri medias försörningsområde. En poolad metaanalys av 3 stycken oberoende av varandra randomiserade studier (23) visade att hemikraniektomi inom 48 timmar hos 18–60-åriga patienter med malign mediainfarkt medför kraftigt minskad risk att avlida (71% i den medicinskt behandlade gruppen jämfört med 24% i den kirurgiska behandlingsgruppen efter 12 månader, ARR = 50%, NNT = 2) utan ökad risk för allvarligt funktionsberoende hos de överlevande. En mycket aktiv handläggning med tidig remittering till strokeenhet på sjukhus med neurokirurgisk klinik är påkallad hos dessa patienter som numerärt är relativt få ( $\leq 1\%$  av alla ischemiska strokepatienter). Se Terapirekommendationerna ovan.

**Dissektion av halsartär**

Dissektion inom arteria vertebralis eller arteria carotis är en vanlig orsak till ischemisk stroke hos yngre individer.

Kliniska symtom varierar men innefattar ofta nackvärk, occipital huvudvärk och focalneurologiska symtom. Det är inte ovanligt med föregående trauma, bl a efter nackmanipulation hos kiropraktiker. Den kliniska misstaniken konfirmeras med DT- eller MR-angiografi. En uppdaterad metaanalys av icke-randomiserade observationsstudier visar att behandling med antikoagulantia och ASA var likvärdiga för att förebygga stroke (24) vilket medför att lågdos-ASA, 75–160 mg/dygn, är att föredra.

**Venös trombos i hjärnan**

Den kliniska symtombilden vid sinustrombos är ofta svårtolkad med huvudvärk, epileptiska anfall, fokala bortfall och sänkt vakenhet. Diagnosen ställs med MR- eller DT-angiografi. Antikoagulatiabehandling är regel, initialt med heparin. I vissa fall har lokal trombolys haft effekt vid progredierande symptom trots antikoagulatiabehandling.

**Intracerebral blödning**

Kirurgisk behandling av supratentoriella intracerebrale hematom har ingen generellt påvisbar positiv effekt jämfört med medicinsk behandling. Kirurgisk behandling anses dock kunna vara av värde i utvalda fall, t ex av patienter med ytliga, lobära hematoma med expansiv effekt och vakenhetspåverkan (25). Kirurgisk behandling av hematoma i lillhjärnan med utrymning av blödningshärsk eller avlastande ventrikeldräner kan vara livräddande för patienter med stora hematoma, akut hydrocefalus eller sänkt medvetande.

En fruktad biverkning av warfarinbehandling är intracerebral blödning. Risken för intracerebralt hematom är ca 0,5% per år som nästan dubbleras för varje 0,5 INR-enhetens ökning över 4,5. Majoriteten av warfarinassocierade hjärnblödningar sker dock hos patienter med terapeutiskt INR (2–3) och kan då ha andra bidragande orsaker, exempelvis suboptimalt behandlad hypertoni, leukoaraios (vitsubstansförändringar) och cerebral amyloid angiopati (degenerativa åldersförändringar, framför allt kortikala blodkärl). Det fordras akut klinisk och radiologisk diagnostisk handläggning vid misstanke om warfarininducerad hjärnblödning. Vid dessa fall av intracerebralt hematom råder konsensus (randomiserade studier saknas) att omedelbart reversera effekten av warfarin för att minska utbredningen av blödningen med K<sub>1</sub>-vitamin och koncentrerat protrombinkomplex. K<sub>1</sub>-vitamin (10 mg) ges intravenöst men korrigeras INR först efter minst 6 timmar (ofta längre tid) vilket medför att denna behandling lämpligen kombineras med intravenöst givet protrombinkomplexkoncentrat (dosering enligt produktresumé/Fass baserat på INR-värde) som kan upprepas efter 6 timmar. Se Terapirekommandationer – Medicinsk behandling av warfarinbehandlade patienter med intracerebra hematom, s 383.

Rekombinant aktiverat FVIIa (rFVII) intravenöst (15–90 mikrog/kg kroppsvikt) har visats normalisera INR-värdena snabbt hos dessa patienter men erfarenheten är liten och användningen av detta exklusiva preparat är aktuell endast i exceptionella situationer (26). Aggressiv akut blodtrycks-sänkning från 150–220 mm Hg till 140 mm Hg systoliskt blodtryck har föreslagits minska blödningsexpansionen och kunna ges utan allvarliga biverkningar (27,28).

### Subaraknoidalblödning

Patienter med subaraknoidalblödning upptäcks i regel på sitt hemsjukhus men remitteras därefter akut till neurokirurgisk klinik där behandling med clips alternativt endovaskulär embolisering (coiling) görs för att förhindra reblödning. En vanlig komplikation till subaraknoidalblödning är vasospasm med ischemi och eventuell infarkt som följd.

Som spasmpfylax ges kalciumblockeraren nimodipin peroralt alternativt intravenöst.

### Sekundärprevention

Sekundärpreventiva åtgärder hos en strokepatient initieras som regel under sjukhusvistelsen. Strukturerade sekundärpreventiva mottagningar med uppföljning av initierade sekundärpreventiva åtgärder och uppsättande av individuella målnivåer finns etablerade på vissa ställen i landet. I vissa fall görs det första återbesöket till strokeenheten på sjukhuset, medan i andra fall görs detta på vårdcentral.

För en översikt över åtgärder se Terapirekommandationerna – Sekundärprevention, s 387.

### Livsstilsåtgärder

Livsstilsåtgärder för sekundärprevention efter stroke följer samma principer som vid primärprevention. Rökstopp, regelbunden fysisk aktivitet anpassad till funktionsförmågan och kost rik på grönsaker och frukt är generellt accepterade och synnerligen välmotiverade råd. För ytterligare information se nationella riktlinjer från Socialstyrelsen om sjukdomsförebyggande metoder (tobak, alkohol, fysisk aktivitet och matvanor), [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se).

### Trombocythämmare efter TIA/ischemisk stroke

Trombocythämmare är basbehandling efter TIA/ischemisk icke-kardiell stroke och ges i form av lågdos-ASA 75–160 mg 1 gång/dygn. Behandlingen har en viss betydelse för att undvika återinsjuknande under de första 2–4 veckorna (absolut riskreduktion 0,9%, från 9,1 till 8,2%, NNT = 111). Behandling med lågdos-ASA under lång tid har också sin klara men modesta effekt (minskad risk för stroke, myokardinfarkt och vaskulär död från 21,4 till 17,8% under 2,5 års behandlingstid, ARR = 3,6%, NNT = 28). Denna gynnsamma effekt av ASA-behandling med dosen 75–160 mg/dag överskuggar risken för blödningar i hjärnan (absolut riskökning 0,5%, NNH = 200) och mag-tarmkanalen (absolut riskökning 0,85%, NNH = 118).

En något bättre behandlingseffekt än med enbart lågdos-ASA erhålls med kombi-

**Terapirekommanderationer – Sekundärprevention**

<b>Livsstilsfaktorer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rökning, fysisk aktivitet, kost, alkohol och stress går igenom</li> </ul>
<b>Karotiskirurgi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se Terapirekommanderationerna, s 384</li> </ul>
<b>Antitrombotisk behandling</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TIA/ischemisk stroke utan kardiell embolikälla (se även texten)           <ul style="list-style-type: none"> <li>ASA 75–160 mg/dygn <b>alternativt</b></li> <li>ASA 50, 75 eller 160 mg/dygn + dipyridamol 200 mg 2 gånger/dygn <b>alternativt</b></li> <li>Klopidogrel 75 mg/dygn</li> </ul> </li> <li>TIA/ischemisk stroke med kardiell embolikälla           <ul style="list-style-type: none"> <li>Warfarinbehandling, INR 2–3 <b>alternativt</b></li> <li>Direkt trombinhämmare (dabigatran) eller faktor X-hämmare (rivaroxaban, apixaban)</li> </ul> </li> </ul>
<b>Blodtrycksbehandling</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Positiv effekt oavsett blodtryck under vårdtiden (undantagna de med systoliskt blodtryck &lt; 120 mm Hg) hos patienter med TIA/ischemisk stroke och intracerebral blödning</li> <li>Målblodtryck i regel ≤ 130/80 mm Hg</li> <li>Kombination av ACE-hämmare och diuretikum är förstahandsval</li> <li>Med långsam uppträning undviks biverkningar</li> <li>Hos de allra äldsta görs individuell bedömning – risk för multimedcinering med allvarliga biverkningar som följd</li> </ul>
<b>Statinbehandling</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Positiv effekt hos patienter med ischemisk stroke/TIA</li> <li>Hos de allra äldsta görs individuell bedömning – risk för multimedcinering med allvarliga biverkningar som följd</li> </ul>

nationsbehandling med dipyridamol (29) och även behandling med enbart klopidogrel (30). Behandlingsalternativen ASA + dipyridamol jämfört med klopidogrel ter sig ur medicinsk synvinkel likvärdiga. Eftersom generiskt klopidogrel har en lägre läke-medelskostnad jämfört med ASA + dipyridamol kan klopidogrel med fördel användas som förstahandsalternativ till ASA efter ischemisk stroke. Kombinationen ASA + klopidogrel väljs ibland som korttidsbehandling (1–3 månader) – det saknas dock vetenskapligt stöd från randomiserade studier för sådan behandling. Långvarig sekundärpreventiv behandling med ASA + klopidogrel medför dock ökad blödningsrisk och är därför direkt olämplig.

Samtidig behandling med protonpumps-hämmarna omeprazol respektive esomeprazol med klopidogrel har föreslagits ge en signifikant läkemedelsinteraktion med minskad antitrombotisk effekt av klopidogrel (31). Detta presumtiva samband är ifrågasatt men vid behov av denna kombination bör tills vidare andra protonpumpshämmare väljas i första hand. Se även kapitlet Sjukdomar matstrupe, magsäck och tolv-fingertarm, avsnittet Protonpumpshämmare, s 89. Vidare har behovet av genetisk s k

point-of-care (POC) screening för att identifiera individer som inte svarar på behandling med klopidogrel diskuterats (32).

**"ASA-svikt"**

Det finns ingen entydig definition på ASA-svikt. Många menar dock med detta begrepp återinsjuknande i ischemisk stroke under pågående behandling med lågdos-ASA. Det finns inget vetenskapligt stöd för att öka (eller minska) ASA-dosen (under förutsättning att den varit 75–160 mg/dygn). Om kardiell embolikälla saknas är det direkt olämpligt att byta till antikoagulantia. Ett alternativ är dock behandling med klopidogrel alternativt kombinationsbehandling med ASA + dipyridamol (se ovan). Riskfactorsituationen i övrigt ses över, t ex livsstilsfaktorer, tillkomst av signifikant karotisstenos, optimering av antihypertensiv och lipidsänkande behandling.

**Antikoagulatiabehandling efter ischemisk stroke/TIA med kardiell embolikälla**  
Sekundärprevention med peroralt antikoagulantium är klart mer effektiv än trombo-cytthämmare, trots inberäknad ökad blödningsrisk. Heparin (lägmolekylärt eller ofraktionerat) under akutfasen har inga

gynnsamma effekter. Vid TIA/minor (ischemisk) stroke sätts behandling med warfarin in så snart som möjligt, medan man brukar avvänta några dygn vid större hjärninfarkt. Om embolikällan kvarstår, såsom vid permanent eller intermittent förmaksflimmer eller vid mekanisk hjärtklaffprotes, blir behandlingen i regel livslång. Vid emboli till hjärnan i samband med hjärtinfarkt brukar behandlingstiden vara ca 6 månader (se även kapitlet Hjärtrytmrubbningar, avsnittet Förmaksflimmer och tromboembolism, s 343).

### Nya perorala antikoagulantia

Den tromboemboliprofylaktiska effekten av trombinhämmaren dabigatran respektive faktor X-hämmarna rivaroxaban och apixaban har jämförts med warfarin i mycket stora välgjorda randomiserade studier (RE-LY, ROCKET AF och ARISTOTLE) hos högriskspatienter med kroniskt, persistenter eller paroxysmalt förmaksflimmer (33–35). Primärt säkerhetsmått var allvarlig blödning. Tid i terapeutiskt intervall (time-in-range, TIR) för warfarinbehandlade patienter var generellt sett i de tre studierna kortare än vad som rapporterats från Sverige vilket får beaktas när man ska bedöma studiernas relevans för svenska förhållanden. Se vidare kapitlet Hjärtrytmrubbningar, avsnittet Förmaksflimmer och tromboembolism, s 343, och kapitlet Venös tromboembolism och medel mot trombos, avsnittet Profylax med de nya antikoagulantia, s 282.

### Blodtrycksbehandling efter stroke

Enligt SBU:s rapport från 2007 om mättligt förhöjt blodtryck (6) anges att de flesta patienter med såväl ischemisk som hemorragisk stroke eller TIA och med blodtryck  $\geq 130/85$  mm Hg bör behandlas med antihypertensiva läkemedel. Bäst dokumentation har kombinationen ACE-hämmare och tiaziddiuretikum. Målblodtryck (se kapitlet Hypertoni, avsnittet Mål för behandlingen och uppföljning, s 369) medför att förutom ACE-hämmare och tiaziddiuretikum, även tillägg av kalcium- och betablockerare kan bli nödvändigt. Även angiotensinreceptorblockerare (ARB) finns nu tillgängliga som generika.

Grundregeln är att målblodtrycket ska uppnås och att ofta kombinationsbehandling med 2–3, ibland 4 antihypertensiva läkemedel fordras. Detta måste dock vägas mot risken för biverkningar till följd av multimedicinering, speciellt hos de allra äldsta patienterna. Ofta initieras blodtrycksbehandling under sjukhusvistelsen för att sedan följas upp och kompletteras vid strukturerade sekundärprofylaktiska mottagningsbesök. Se för övrigt kapitlet Hypertoni, avsnittet Farmakologisk behandling av högt blodtryck, s 366.

### Statinbehandling efter ischemisk stroke

I Heart Protection Study (HPS) (36) ingick även patienter med tidigare ischemisk stroke med, eller utan, känd kranskärlssjukdom. Simvastatin 40 mg/dygn gavs till patienter med totalkolesterol  $> 3,5$  mmol/L. Hos patienter med tidigare ischemisk stroke sågs en säkerställd minskad risk för vaskulära insjuknanden. Medelåldern var 65 år, övre åldersgräns 80 år, och strokepatienterna inkluderades i genomsnitt drygt 4 år efter sitt strokeinsjuknande. Det ska noteras att följsamheten i aktiv respektive placebogrupp inte var optimal – behandlingen togs med säkerhet hos 85% i den aktiva behandlingsgruppen och hos 17% i placebogruppen.

I SPARCL-studien (37) testades effekten av atorvastatin 80 mg/dag mot placebo med avsikt att förhindra förrnyad stroke hos patienter med stroke eller TIA (medelålder 63 år, intervall 21–92 år med LDL 2,5–4,9 mmol/L) utan samtidig koronarsjukdom. I aktivt behandlad grupp sågs en 2,2% minskad strokerisk efter 5 års behandling (NNT = 45), trots en viss ökad förekomst av hjärnblödning. Sammanfattningsvis är statinbehandling klart indicerad till patienter med ischemisk stroke eller TIA, med eller utan samtidig kranskärlssjukdom. Numera när exklusiviteten/patentet har gått ut för atorvastatin blir kostnads-effektiviteten acceptabel vid generikaförskrivning i jämförelse med simvastatin. Se även kapitlet Blodfettsrubbningar, avsnittet Statiner, s 356.

<b>Checklista inför samordnad vårdplanering</b>		<b>Aktuellt problem</b>	<b>Fanns före insjuknandet</b>
<b>A. Funktionsanalys inför SVP för kartläggning av eventuellt behov av fortsatt bistånd och behandling efter stroke.</b>			
1. Riskbedömning: sväljnings-, medvetande- och andningsfunktioner, fall, trycksår, viktupphållande funktion, uttalad inaktivitet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. Sömn-, uppmärksamhets- och minnesfunktioner	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. Emotionella funktioner, socialt samspelet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4. Perceptuella funktioner inklusive känsel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5. Läs-, skriv-, språk- och kalkylingsfunktioner	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6. Syn- och hörselfunktioner, vestibulära funktioner, smärta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7. Oral funktion (utom sväljning), bedömning av fastsittande och avtagbara proteser samt andra restaurationer och munstatus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
8. Avförings- och urineringsfunktioner	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
9. Funktioner för rörlighet i leder, muskelkraft, muskeltonus, icke-viljemässiga rörelser	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
10. Funktioner i huden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>B. Beroende av annan person utskrivningsdagen för</b>			
11. Intag av mat och dryck	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
12. Förflyttningar inomhus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
13. Förflyttningar utomhus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
14. Av- och påklädnad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
15. Toalettbesök	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
16. Kroppsvård inklusive dusch/bad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
17. Läkemedelsbehandling	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>C. Beviljat bistånd, rekommendationer och fortsatt planering vid utskrivningen (vårdplanen genomförs i samråd med patienten och eventuell sammanboende)</b>			
1. Ange om ökat oberoende i personlig ADL under B (14 +15) bedöms som ett möjligt delmål efter utskrivningen	<input type="checkbox"/>		
2. Boendeform	<input type="checkbox"/>		
3. Beviljat bistånd (t ex korttidsplats, dagverksamhet, hemtjänst p-ADL/I-ADL, larm, anhörigstöd, färdtjänst, LSS, matleverans)	<input type="checkbox"/>		
4. Sjukvårds- och omvärdnadsinsatser (t ex såromläggningar, medicindelning, särskilt vak)	<input type="checkbox"/>		
5. Läkemedelsbehandling (se lista i utskrivningsmeddelandet)	<input type="checkbox"/>		
6. Övriga samhällsinsatser (t ex god man, förvaltare)	<input type="checkbox"/>		
7. Rehabiliteringsinsatser (t ex rehabklinik, hemrehab, sjukhus/öppenvård, dagrehab, dyrare hjälpmedel som elrullstol, större bostadsanpassningar)	<input type="checkbox"/>		
8. Sjukskrivningsgrad om aktuellt	<input type="checkbox"/>		
9. Sammanboende/närstående	<input type="checkbox"/>		
10. Behandlande läkare i öppenvård och rekommenderad tidpunkt för första uppföljning: remiss skickad!	<input type="checkbox"/>		
11. Uppföljning av oral funktion och vårdbehov, information om landstingens tandvårdsstöd (möjlighet att erhålla nödvändig tandvård till den öppna hälsos- och sjukvårdens avgiftssystem)	<input type="checkbox"/>		
12. IVP (individuell vårdplanering) utanför sjukhuset för ny delmälsenomgång om aktuellt vid SVP, tidpunkt	<input type="checkbox"/>		

### Checklista inför samordnad vårdplanering inför utskrivning

Enligt lagföreskrift (1190:1404) ska en vårdplan upprättas inför utskrivning om behandlande läkare bedömer att patienten behöver fortsatt stöd från kommunernas socialtjänst eller hälso- och sjukvård, landstingens primärvård, öppen psykiatrisk vård eller an-

nan öppenvård (38). En checklista inför samordnad vårdplanering kan vara till god hjälp och bör upprättas lokalt (se förslag ovan).

### Checklista i samband med återbesök hos distriktsläkare

#### Basalt

- Blodtryck (målbloodtryck i regel  $\leq$  130/80 mm Hg)
- Blodfetter (målnivå LDL < 2,5 mmol/L)
- Bedömnning av hjärta (inklusive EKG), halskärl, perifer cirkulation
- Hb, blodsocker, blodfetter, kreatinin, mikroalbumin i urin
- Rökning
- Kostvanor, vikt (eventuell viktutveckling och BMI)
- Sömn
- Fysisk aktivitet

#### Specifikt

- Kontakter beträffande rehabilitering och aktivering
- Beroende och oberoende samt behov av hjälpmmedel
- Funktionsstatus, motorik, perception och kognition, inklusive språk
- Epilepsi
- Emotionalism, trötthet, depression, ångest
- Dysfagi, hosta vid måltid
- Stressupplevelse
- Samliv
- Bilkörning
- Egen uppfattning om vad som utgör det svåraste hindret efter skadan

### Fortsatta åtgärder i det långa perspektivet

För fortsatta åtgärder i det långa perspektivet är allmänläkarens ansvar för uppföljning/rehabilitering och sekundärprevention central. Den svaga länken i vårdkedjan av cerebrovaskulära sjukdomar är fortfarande uppföljningen under den närmaste tiden efter utskrivning från sjukhuset. En tydlig överföring från sjukhuset till primärvården enligt lokala överenskommelser är ett måste. Tidig utskrivning från sjukhusets strokeenheter med fortsatt rehabilitering i hemmet (strokehemrehabilitering) med hjälp av stroketeamets medlemmar (inklusive läkare) med speciell strokekompetens har i randomiseringar visat fördelaktiga resultat jämfört med längre inneliggande eller annan strokevård (39). Kvalificerad hemrehabilitering ställer stora krav på kompetens och organisation och lämpar sig för patienter med lindriga till måttliga symtom boende inom

rimligt avstånd från stroketeamet. Endast 15% av svenska strokepatienter fick 2011 sådan vård (40), se Faktaruta 8, s 381).

Sekundärpreventiva mottagningar för att tidigt följa upp insatt behandling finns tillgängliga på allt fler ställen, antingen i anslutning till sjukhusens strokeenheter alternativt i primärvården. Ett exempel är att stroke- och TIA-patienter kallas en månad efter utskrivning och träffar specialutbildad sköterska och läkare (från strokeenhetersteamet) som följer upp livsstilsfaktorer och insatt sekundärpreventiv antitrombotisk, antihypertensiv och lipidsänkande behandling och till ytterligare besök tills måluppfyllelsen uppnåtts. Därefter remitteras patienten, välinställd, till sin distriktsläkare för fortsatta långsiktiga kontroller.

Ett exempel på hur strokeenheten kan initiera uppföljning efter utskrivning från sjukhuset är ett hembesök i direkt anslutning till utskrivningen varvid görs en bedömning av i vilken utsträckning patienten och närstående upplever medicinska, psykologiska och sociala problem. Sedan kan en multidisciplinär samverkan bestående av t ex primärvårdsläkare, sköterska, sjukgymnast, arbetsterapeut och logoped göra stora insatser för att fortsätta rehabiliteringen, med syfte att stödja en anpassning till patientens funktionsnedsättning. Det kan röra sig om bostadsanpassning och hjälpmmedel, kartläggning av kognitiv dysfunktion och dold depression. Man bör gå igenom lämpliga fysiska aktiviteter, eventuellt rökstopp samt andra sekundärpreventiva åtgärder med patient och närtillstående, se Faktaruta 10.

Ett annat exempel på långsiktig uppföljning i primärvården är gruppmeddelning för strokepatienter och deras närtillstående, där deltagarna kallas årligen för en extra genomgång för att på bästa sätt kunna förebygga återinsjuknandet.

**Referenser**

1. Strokesjukvård. Vetenskapligt underlag för Nationella riktlinjer 2009. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
2. Komplettering av Nationella riktlinjer för hjärt-sjukvård 2008 och strokesjukvård 2009 – stöd för styrning och ledning – slutlig version. Publiceringsår 2011. Artikelnummer: 2011-12-21. ISBN 9789186885861. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
3. Rosengren A, Giang KW, Lappas G, Jern C, Torén K, Björck L. Twenty-four-year trends in the incidence of ischemic stroke in sweden from 1987 to 2010. *Stroke.* 2013 Sep;44(9):2388–93.
4. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Atherosclerosis.* 2012;223:1–68.
5. Förebyggande av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2006;3:16–31. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
6. SBU. Måttligt förhöjt blodtryck uppdatering 2007. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinskt utvärdering (SBU); 2007. SBU-rapport nr 170/1U. ISBN 9789185413195. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
7. Nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder 2011 – stöd för styrning och ledning. Socialstyrelsen. Artikelnummer: 2011-11-11. ISBN 9789186885663. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
8. Weinshall L, Ohgren B, Persson M, Stegmayr B, Boman K, Hallmans G, Lindholm LH. High remaining risk in poorly treated hypertension: the 'rule of halves' still exists. *J Hypertens.* 2002;20:2081–8.
9. Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoff O, Hansen ML, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 2011;106:739–49.
10. Svenska sällskapet för trombos och hemostas. [www.ssth.se](http://www.ssth.se)
11. Nationella strokekampanjen. Ett initiativ från Sveriges landsting och regioner. <http://strokekampanjen.se>
12. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, Bullard MJ, Emond M, Symington C, et al. Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study. *BMJ.* 2011;343:d4277.
13. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet.* 2004;363:768–74.
14. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008;359:1317–29.
15. IST-3 collaborative group, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RL, Dennis M, Cohen G, Murray G, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379:2352–63.
16. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, Cohen G. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012;379:2364–72.
17. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2013;368:904–13.
18. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med.* 2013;368:893–903.
19. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2013;368:914–23.
20. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet.* 2012;380:1241–9.
21. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet.* 2012;380:1231–40.
22. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med.* 2011;365:993–1003.

- 23.Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol.* 2007;6:215–22.
- 24.Kennedy F, Lanfranconi S, Hicks C, Reid J, Gompertz P, Price C, et al. Antiplatelets vs anticoagulation for dissection: CADISS nonrandomized arm and meta-analysis. *Neurology.* 2012;79:686–9.
- 25.Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Ghokal A, Mitchell PM; STICH II Investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet.* 2013 Aug 3;382(9890):397–408.
- 26.Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Dirlinger MN, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2008;358:2127–37.
- 27.Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol.* 2008;7:391–9.
- 28.Anderson CS, Huang Y, Arima H, Heeley E, Skulina C, Parsons MW, et al. Effects of early intensive blood pressure-lowering treatment on the growth of hematoma and perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage: the Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial (INTERACT). *Stroke.* 2010;41:307–12.
- 29.ESPRIT Study Group, Balkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367:1665–73.
- 30.Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. PROFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med.* 2008;359:1238–51.
- 31.Interaktion mellan vissa PPI och klopidogrel. Läkemedelsverket. 2010-06-21. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
- 32.Roberts JD, Wells GA, Le May MR, Labinaz M, Glover C, Froeschl M, et al. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial. *Lancet.* 2012;379:1705–11.
- 33.Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139–51.
- 34.Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8;365(10):883–91.
- 35.Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981–92.
- 36.Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7–22.
- 37.Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355:549–59.
- 38.SOSFS 2005:27. Socialstyrelsens föreskrifter om samverkan vid in- och utskrivning av patienter i sluten vård. Socialstyrelsen. 2005. Artikelnr 2005-10-27. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
- 39.Langhorne P, Taylor G, Murray G, Dennis M, Anderson C, Bautz-Holter E, et al. Early supported discharge services for stroke patients: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet.* 2005;365:501–6.
- 40.Riks-Stroke. årsrapport för 2011. [www.riksstroke.se](http://www.riksstroke.se)

### För vidare läsning

- 41.Wester P. Cerebrovaskulära sjukdomar. I: Dahlström U, Jonasson L, Nyström F, red. Kardiovaskulär medicin. 1:a uppl. Stockholm: Liber AB; 2010. ISBN 9789147093854.
- 42.Wester P. Cerebrovaskulära sjukdomar, I: Dahlström, Keshagias S, Stenke L, red. Medicin. 5:e uppl. Stockholm; Liber; 2011. s 118–146. ISBN 9789147099887.
- 43.Wester P. Cerebrovaskulära sjukdomar, I: Lindgren S, Engström-Laurent A, Karason K, Tiensuu Janson E, red. Medicin. Lund: Studentlitteratur; 2012. s 41–70. ISBN 9789144056593.
- 44.Gottståér A, Lindgren A, Wester P, red. Stroke och cerebrovaskulär sjukdom. Lund: Studentlitteratur; 2014, in press.

# Perifera artärsjukdomar

Anders Gottsäter, Kärlkliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö  
Thomas Mätzsch, Kärlenheten, Skaraborgs Sjukhus Skövde, Skövde  
Hans Thulesius, Vårdcentralen Strandbjörket, Växjö

## Inledning

Perifera artärsjukdomar kan grovt indelas i ocklusiva, aneurysmatiska, inflammatoriska och vasospastiska. Arteriovenösa missbildningar, fistlar och kärltrauman berörs inte här. För handläggning av karotisstenosar hänvisas till kapitlet Cerebrovaskulära sjukdomar, s 374. Råd om när remiss bör skickas till kärlspecialist finns i Faktaruta 2, s 395.

## Diagnostik

En undersökning med anamnes, pulsstatus, auskultation och hudinspektion är ofta tillräcklig för att ställa diagnos och bör därför göras innan patienten remitteras till kärlspecialist (se Figur 1, s 394).

### Anamnes

Vid utredning av perifer artärsjukdom har anamnesen en central betydelse. Viktigast är att patientens smärter och besvär analyseras noga: Var börjar smärtorna? När börjar smärtorna – omedelbart vid ansträngning eller först efter en stund? Hur lång är gångsträckan innan smärtorna börjar, respektive hur lång är den maximala gångsträckan? Det är den av patienten upplevda maximala gångsträckan, dvs när denne måste stanna till följd av smärtor, som är den viktiga att notera och följa. Finns (nattlig) vilovärk? Vad gör patienten vid smärta och vad händer då med smärtan?

## Differentialdiagnoser vid benartärsjukdom

### Akut

Trauma  
Kompartmentsyndrom

Flegmasi

Arterit

Dissektion

Trombos pga – aneurysm  
– cystisk popliteadegeneration  
– entrapment

Vasospasm, läkemedelsinducerad, droginducerad

### Kronisk

Venös claudicatio

Nervrotskompression

Spinal stenos

Artros

Kroniskt kompartmentsyndrom

Coarctatio aortae abdominalis

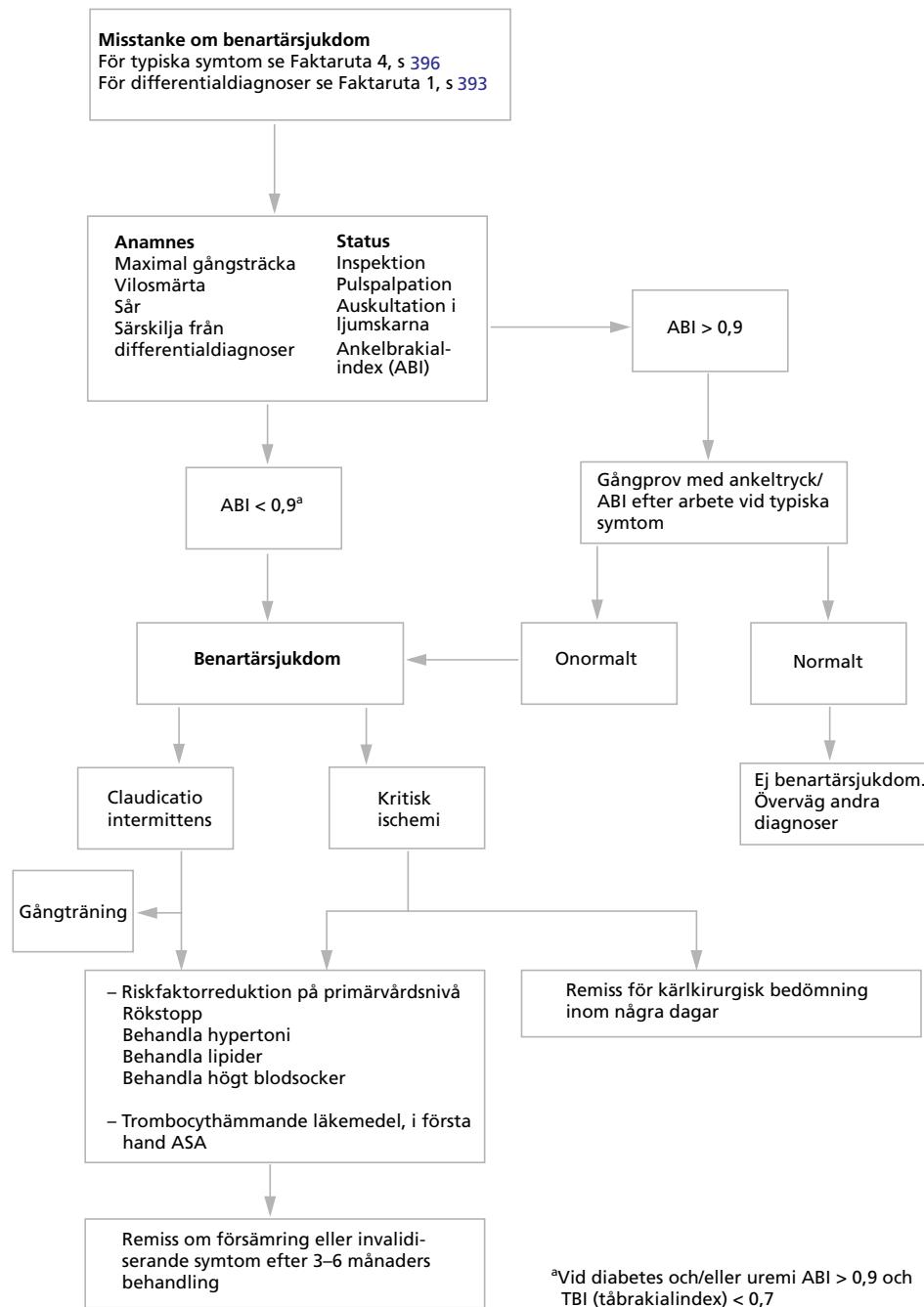
Thrombangiitis obliterans (Mb Bürger)

Perifer neuropati-neuralgi

Typiskt för ischemiskt betingade smärtor beroende på minskat blodflöde är att smärtorna börjar efter ansträngning. Musklerna har då en syreskuld. Typiskt är också att smärtan försvinner efter någon minutars vila när blodflödet ”betalar tillbaka” syreskulden, som när patienten stannar under promenaden eller håller foten i lågläge vid vilovärk. Smärtor från muskuloskeletalala belastningsskador försvinner dock inte direkt utan kan faktiskt öka i vila. Dessutom kvarstår de betydligt längre tid efter ansträngning.

## Sökord

## Innehåll



**Figur 1.** Flödesschema – Handläggning vid benartärsjukdom (modifierat efter referenser (1,2))

**Remitteringsråd****Remittera till kärlspecialist vid**

- Allvarliga symptom
- kritisk ischemi (= vilovärk, sår, gangrän)
- svår claudicatio (= starkt livsföringsbegränsande, "invalidiseringe")
- TIA, Amaurosis fugax (brådskande fall)
- renovaskulär sjukdom
- mikroembolism
- aortaneurysm > 5 cm i diameter (ultraljud eller CT)
- extremitetsaneurysm > 2 cm i diameter (ultraljud)
- vid önskan om "second opinion"

**Remissinnehåll**

- Anamnes
- symtomduration
- maximal gångsträcka i meter
- nattlig vilovärk
- lindring i låg- eller högläge
- Status
- puls palpation (speciellt viktigt att ange om puls finns i ljumske eller inte!)
- lokalstatus (sår, gangrän)
- distalt tryck, ABI

Ett typexempel på smärta som inte beror på minskat blodflöde är spinal stenos, som ger en smärtbegränsad gångsträcka som inte påverkas av kortvarig gångvila, s k pseudoclaudicatio. Patienten måste ibland sätta sig på huk, varefter smärtan viker efter ett tiotal minuter. Smärtorna beror vid spinal stenos på kompression av nervstrukturer där avlastning inte medför snabb förbättring. Se även kapitlet Rygg- och nackbesvär, avsnittet Specifika ryggbesvär, s 872.

Smärtanalysen omfattar även smärtupplevelsens kvalitet. Den sprängande nattliga ischemiska värken i tår och framfot skiljer sig från nattlig vadkramp eller stickningar och myrkrypningar vid RLS (restless legs syndrome).

**Status**

Palpation av pulsar är grundläggande vid undersökning av en patient med förmadad artärsjukdom. Radialispulsar vid handleden, femoralispulsar i ljumskarna, popliteapulsar i knävecken samt fotpulsar vid mediale malleolen och på fotryggen undersöks så

**Ankelbrakialindex (ABI) som mätt på cirkulationsnedsättning**

(Gränserna ska uppfattas som ungefärliga tumregler.)

- Normalt 0,9–1,1
- Ateroskleros < 0,9
- Claudicatio < 0,5
- Vilovärk, dvs kritisk ischemi ca 0,3
- Gangrén/sår < 0,2

ABI = högsta uppmätta ankeltryck<sup>a</sup>/centralt tryck (armtryck)<sup>b</sup>

a. Mätt med doppler och blodtrycksmanschett vid ankel-nivå.

b. Systoliskt värde med stetoskop i a. brachialis eller flödes-ljud med doppler över a. radialis med manschett på överarm.

Att sidoskillnader kan upptäckas och kombineras med auskultation över karotisbifurkationen, subclavia samt iliacakärl och ljumskar. En breddökad bukaorta palperas bäst med tryck från sidan och ovan naveln. Popliteapulsen kan vara svår att känna, den palperas lättast bimanuellt relativt högt upp i fossa poplitea vid lätt passiv knäflexion.

Auskultation efter blåsljud sker över karotider högt uppe, under käkvinkeln, i nyckelbensgropen, ovan naveln, i fossa ilica och i ljumskarna samt vid misstanke om njurartärstenos även nedtill på ryggen.

Minskad behåring och nagelförändringar nämns ofta som viktiga tecken på ischemi, men har endast begränsat diagnostiskt värde pga stora individuella skillnader. Där emot är sårutseende och sårlokalisering av betydelse. Avgränsningen mellan gangrän (vävnadsdöd pga tillämppta artärer) och ischemiskt sår är flytande.

**Höglägesprov**

Vid höglägesprovet ligger patienten på rygg och underbenen lyfts över hjärthöjd med samtidigt böjda höft- och knäleder under någon minut. Vid allvarlig ischemi blir fotsulan och tårna bleka i högläge, medan man i lågläge ser en fördöjd venfyllnad och reaktiv hyperemi med rodnad på den sjuka sidan.

**Ankeltrycksmätning**

Med ankeltrycksmätning kan ischemin kvantifieras: Med blodtrycksmanschetten

**Sökord****Innehåll**

strax ovanför fotleden (inte mitt på underbenet!) auskulteras med en handdoppler någon av ankelarterna a. tibialis posterior (bakom mediala malleolen) eller a. dorsalis pedis (på mediala tredjedelen av fotryggen). När ett tydligt flödesljud hörs, blåses manschetten upp tills ljudet försvinner. Efter tryckreducering återkommer ljudet som när man mäter systoliskt blodtryck med stetoskop. Detta tryck kallas ankeltrycket och divideras med armblodtrycket; kvoten kallas ABI – ankelbrakialindex. ABI är normalt 0,9–1,1, dvs blodtrycket kan vara något högre i benet än i armen.

Vid ocklusiv sjukdom minskar det distala blodtrycket vid ankeln och därmed ABI (se Faktaruta 3, s 395).

Efter ett tiotal knäböjningar kan ankeltrycksmätningen upprepas. Då kan man upptäcka en stenos i a. iliaca som inte märks i vila. Normalt sjunker ankeltrycket bara marginellt av knäböjningar men en tydlig tryckminskning ses vid en stenos i a. iliaca. Omkring 20% av diabetespatienter kan ha en mediaskleros med stela kärvägar, vilket medför för högt avlästa tryck. Vid icke komprimerbara kärl (blodtryck > 250 mm Hg) har ankeltrycksmätningen inget värde. Mätning av tåtrycket kan dock ge värdefull information, men utförs med specialapparatur via kliniskt fysiologiskt laboratorium. Tåtryck < 20 mm Hg indikerar gangränrisk.

ABI < 0,9 är en indikator på generell ateroskleros och betydande överdödlighet i kardiovaskulära sjukdomar. Bestämning av ABI är en underutnyttjad undersökningsmetod i primärvården. Riskfaktorintervention med rökstopp, diabeteskontroll, blodtrycksbehandling och statinbehandling bör ske och även trombocythämmare bör ges om patienten har symptomgivande benartärsjukdom.

### Laboratorieutredningar

Ultraljud, duplex och segmentell blodtrycksmätning bör bara göras vid utredning av oklara symtom och vid diskrepans mellan subjektiva besvär och objektiva fynd. Normalt får man inte mer information än av anamnes och status. Möjliga kan gångprov på rullmatta ge ett utgångsvärde inför

### Typiska symtom

#### Claudicatio intermittens, "fönster-tittarsjuka"

Smärta och/eller uttalad trötthet i muskelgrupper vid ansträngning med symptomfrihet efter kort vila (vanligen några minuter). Patienter med diabetes har pga neuropati ibland ingen smärta.

#### Kritisk ischemi

Smärta i vila och/eller ischemiska sår och/eller gangrän. Symtomen är lokaliseraade perifert eller inom områdena utsatta för tryck eller trauma. Smärtan börjar ofta i liggande ställning, speciellt nattetid. Patienter med diabetes har till följd av neuropati mera sällan smärta.

#### Akut ischemi

Plötsligt nedsatt perfusion med extremitetshot beroende på ocklusion av en artär, orsakad endera av emboli eller trombos. Risk för irreversibel vävnadsdöd och amputation.

träningsprogram hos vissa patienter. Ett enkelt gångprov i mottagningskorridoren kan ofta ge tillräcklig information.

Mätning av tåtrycket kan vara värdefullt hos diabetiker och andra med grav ateroskleros och falskt höga ankeltryck pga stela, förkalkade kärl.

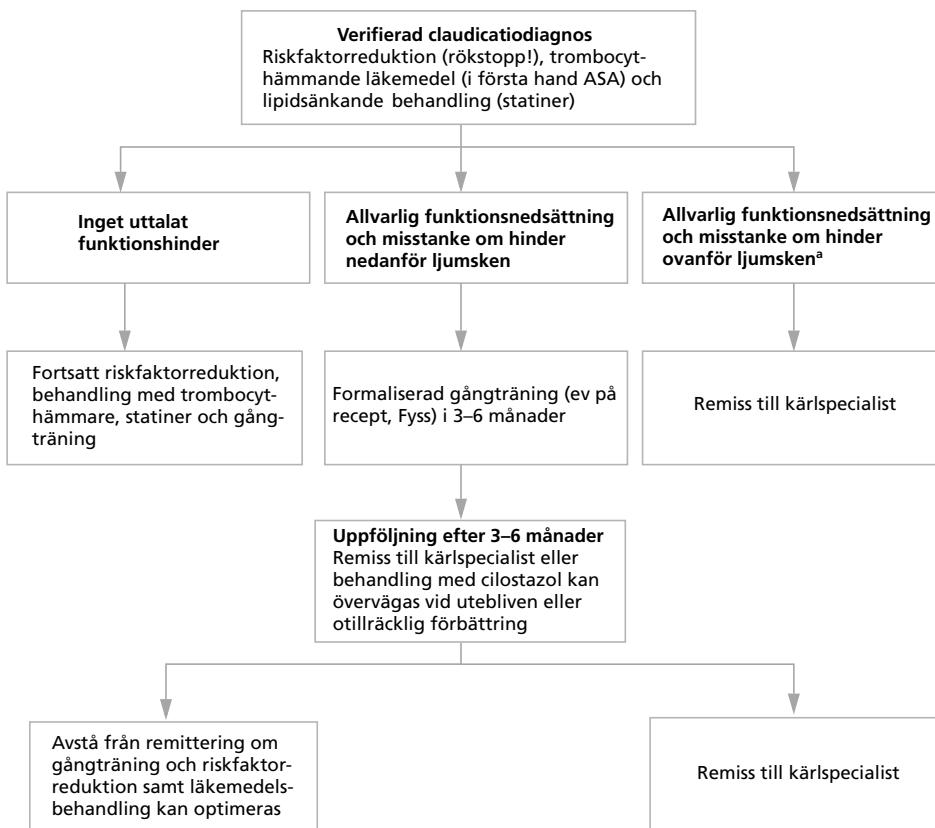
Angiografi, CT- eller MR-angiografi används preoperativt, men inte i diagnostiskt syfte.

Inför behandling av riskfaktorer som anemi, polycytemi, diabetes och hypertoni bör man ta blodprover – hemoglobin, lipidstatus, elektrolyter, kreatinin, urat, fastebloodsocker och HbA<sub>1c</sub>.

### Ocklusiva kärlsjukdomar

Den viktigaste orsaken till kronisk förträngning av benets extremitetsarter är ateroskleros. Symtomen (Faktaruta 4) från benen är ett delfenomen i en generaliserad ateroskleros, vilket är förklaringen till att claudicatio intermittens är förenad med en ökad sjuklighet och dödlighet i hjärtinfarkt och stroke.

Risken för amputation är relativt låg – ca 2% på 5 år – för en patient med nedsatt gångsträcka pga artärförträngning. Risken för andra ischemiska komplikationer är på samma nivå som vid angina pectoris – ca



<sup>a</sup>Högt hinder ska misstänkas vid avsaknad av eller svagare puls i ljumskar och/eller blåsljud på den symtomgivande sidan.

**Figur 2.** Flödesschema – Behandling av kronisk ischemi (modifierat efter referenser (1,2))

40% på 5 år. Vid handläggning av patienter med ischemi i benen ingår därför förutom symptomlindring även förebyggande behandling av aterosklerosen.

Symtom på claudicatio intermittens rapporteras av drygt 1% av personer < 50 år och av 5–10% av personer > 65 år. Det finns ett klart samband mellan graden av benischemi och förekomst av kranskärlssjukdom. Inför operation av kritisk ischemi bör alla patienter bedömas som kranskärlssjuka även om patienten förnekar symptom på angina pectoris. Patienter som både har

angina pectoris och claudicatio intermittens har en sämre prognos.

### Kronisk ischemi

Kronisk ischemi beror oftast på att aterosklerotiska plack successivt förtränger kärlen. Symtomen kommer av blodflödesminskning sekundärt till förträngningen. Claudicatio intermittens (intermittent hälta eller ”fönstertittarsjuka”) är det vanligaste symtomet. Patienten uppger typiskt en begränsad gångsträcka, pga smärter som nästan omedelbart försvinner i vila.

Smärtorna börjar i klassiska fall i vaderna, men vid stenoser i iliacakärlen beskrivs snarare tyngd- och trötthetskänsla i lår och gluteer, speciellt vid trappstigning eller gång i uppåtlut.

Patientens uppgift om gångsträckans längd är inte sällan otillförlitlig (mestadels underskattad) respektive oklart definierad. Många gånger anges sträckan till smärtdebut, medan den maximala gångsträckan kan vara betydligt längre. Gångsträckans längd kan även variera spontant, framför allt i de lindrigare fallen. För planering av behandling är den maximala gångsträckan av störst intresse och bör noteras (Figur 2, s 397).

I samband med planläge och nedgång i blodtryck och puls under natten kan blodflödet bli kritiskt lågt och ge upphov till värk. Kronisk kritisk extremitetsischemi definieras kliniskt som kronisk (> 2 veckor) ischemisk vilovärk, sår eller gangrän på basen av objektivt verifierad arteriell ocklusiv sjukdom. Den vetenskapliga definitionen av tillståndet inkluderar dessutom ankeltryck < 50–70 mm Hg, tåtryck < 30–50 mm Hg eller transkutan syremättnad ( $\text{TCPO}_2$ ) < 30–50 mm Hg (2). Höglägesprovet är tydligt positivt och ibland är foten rödcyanotisk redan i planläge som tecken på kontinuerlig syreskuld.

### Gångträning

Kronisk ischemi på aterosklerotisk bas behandles i första hand med strukturerad gångträning. Dessutom ska riskfaktorer påverkas. Gångträningens effekter är inte i detalj kartlagda, men gynnsam verkan på muskelmetabolism och smärtperception är sannolikt viktiga. Däremot tycks flödespåverkan och kollateralutveckling, i motsats till tidigare hypoteser, inte spela någon roll.

Gångträning ökar gångsträckan vid claudicatio intermittens (måttligt starkt vetenskapligt underlag) (1). I flertalet kontrollerade studier har träningen genomförts minst 3 gånger per vecka, 30–60 minuter per gång. Träningen bör drivas till maximala gångsträckan. Träning i grupp (övervakade träningsprogram) kan ge bättre motivation än att träna ensam. En första utvärdering av träningseffekten bör ske

### Riskfaktorbehandling

#### Rökstopp ska eftersträvas

Nikotinersättningsmedel respektive läkemedel (bupropion, vareniklin) ökar sannolikheten för rökfrihet jämfört med placebo och/eller enbart rådgivning.

#### Behandling med lipidreglerande läkemedel

Alla ska erbjudas behandling med statiner. Målvärde som ska eftersträvas är för LDL-kolesterol < 1,8 mmol/L (3).

#### Behandling av högt blodtryck

Blodtrycksbehandling ska påbörjas vid ett blodtryck > 140/90 mm Hg. Vid diabetes mellitus och njursjukdom rekommenderas en lägre gräns, 130/80 mm Hg. Med hänsyn till benartärsjukdom saknas evidens för att rekommendera eller avråda från användning av någon specifik preparatgrupp. Betablockad är inte kontraindicerad.

#### Behandling av blodsocker vid diabetes mellitus

Målvärde < 52 mmol/mol för  $\text{HbA}_{1c}$  bör eftersträvas.

tidigast efter 3 månader. Det är viktigt att informera om att träningsutlöst smärta inte kan ge gangrän, att sjukdomen inte försämras av träning och att risken för amputation är liten. Se aktuellt kapitel i Fyss – Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling ([www.fyss.se](http://www.fyss.se)).

### Riskfaktorintervention

Riskfaktorer för ateroskleros bör intensivt påverkas då patienten med claudicatio är generellt kärlsjuk med hög risk att få kardiovaskulär sjukdom (Faktaruta 5). Rökstopp är grundläggande och ytterst angeläget för varje patient. Remiss till sluta röka-grupper, nikotinersättningsmedel och behandling med läkemedel för rökavvänjning bör övervägas (se kapitlet Tobaksberoende, s 1101). Farmakologisk behandling med trombocythämmare som acetylsalicylsyra (ASA) och lipidsänkning med statiner är oftast indicerad.

### Invasiva åtgärder

Indikationer för invasiva åtgärder finns alltid vid kritisk ischemi. Även vid starkt livsföringsbegränsande claudicatio (utan kritisk ischemi), trots adekvat gångträning i ett halvår, kan intervention övervägas vid

### Sökord

### Innehåll

**Invasiva rekonstruktionsalternativ****Kirurgisk behandling**

- Embolektomi
- Trombendarterektomi, TEA
- Bypass
  - autolog ven
  - syntetisk graft

**Endovaskulär behandling**

- Perkutan transluminal angioplastik, PTA
- Subintimal angioplastik, SAP
- Stenting
- Stentgrafting
- Endovaskulär aortarekonstruktion, EVAR
- Intraarteriell trombolyse
  - tPA (alteplas)
  - streptokinase

stenosering ovan ljumsken i a. iliacaområdet. Vid undersöningen finner man ingen eller svag puls i ljumsken och kraftig sänkning av ankelindex efter provokation med knäböjningar. Oftast kan även ett blåsljud auskulteras över iliakärlen. Den subjektiva livsföringsbegränsningens omfattning är viktigare än den absoluta begränsningen i gångsträckan i antal meter. Många gånger finns indikation för åtgärd om gångsträckan är < 150–200 meter.

Vid stenosering eller ocklusion nedanför ljumsken (man finner då en välpalpabel ljumskpuls, men ingen popliteapuls, och sänkt ankelindex i vila) är indikationen för invasiv åtgärd betydligt mindre och sker endast undantagsvis, eftersom dagens rekonstruktiva metoder bärst lämpar sig för högflödesområdena ovan ljumsken. När samma metoder används nedan ljumsken i lågflödesområden är resultat och prognos avsevärt sämre. Vid kritisk ischemi finns dock inget val och närmare utredning är därför indicerad.

Dagens metoder är kirurgisk rekonstruktion med bypass eller endartarektomi, samt endovaskulära åtgärder, se Faktaruta 6. Perkutan transluminal angioplastik (PTA, "ballongvidgning") med eller utan stent är exempel på kateterbundna endovaskulära tekniker. Ibland kombineras flera tekniker vid ett ingrepp.

Profylax efter invasiva åtgärder syftar till att förhindra tromboemboliska kompli-

kationer och minska risken för nya förträningar. Fortsatt riskfaktorbehandling syftar till att bromsa aterosklerosutvecklingen.

**Akut ischemi**

Akut ischemi resulterar i kritisk ischemi och kan bero på trombotisering i ett redan stenotiskt kärlavsnitt, embolisering eller trauma. Tecknen på akut insättande ischemi har klassiskt sammanfattats i "de fem P:na" – Pain, Pallor, Pulselessness, Paresthesia och Paralysis – tecken som dock inte behöver finnas alla samtidigt ens vid fullständig ischemi.

Ibland kan patienten ange ett plötsligt insjuknande vilket då är typiskt för embolier. Ett mer successivt insjuknande över timmar kan ses vid trombotisering, men det är oftast svårt att skilja mellan trombotisk och embolisk ocklusion. Dessutom är det viktigt att bestämma ischemigraden, för att kunna välja den lämpligaste behandlingen, än att ställa exakt orsaksdiagnos. Kort anamnes och svår ischemi kräver ofta ett omedelbart operativt åtgärdande. Vid längre anamnes och mindre svår ischemi kan mer tidskrävande åtgärder, som kateterledd trombolyse, accepteras.

Vanligaste orsaken till akut ischemi är embolier från hjärtat. Förmaksflimmer, murala tromber från nyligen genomgången hjärtinfarkt och hjärtväggsaneurysm är vanliga embolikällor. Embolierna fastnar oftast vid kärlens förgreningsställen och det klassiska är ocklusion av lärbensartärernas förgrening i ljumsken.

Ischemigraden bestäms primärt genom anamnes och status där duration och svårighetsgrad på de subjektiva besvären tillsammans med undersökningsfynden ger information om graden av ischemi. Om ischemin är total i 4–6 timmar kan irreversibla skador i musklar och nerver uppstå. Total ischemi ses mest hos yngre personer utan utvecklad kollateralcirkulation, efter större kärltrauman eller vid ocklusion av tidigare kärlrekonstruktioner.

**Behandling**

Behandlingen syftar till att snarast möjligt återställa blodflödet distalt om ocklusionen. Vid embolisering med svår akut ischemi är den relevanta åtgärden att ta bort embolin

med ballongkateter, vilket oftast kan göras i lokalbedövning. På grund av samtidig bakomliggande hjärtsjukdom är dock dödligheten hög trots ingreppets enkelhet.

Trombolys sker i form av regional perfusion genom intraarteriellt (och intratrombotiskt) placerade katetrar med streptokininas eller, numera vanligare, t-PA (tissue plasminogen activator, alteplas). Framgångsrik trombolys, som utförs under 10–12 timmar, kan avslöja bakomliggande orsak till ocklusionen, oftast en stenos, som då kan åtgärdas med endovaskulära metoder (PTA eller stentning) eller öppen kirurgi.

Den äldre, multisjuka patienten utgör ett särskilt problem, inte minst ur etisk synvinkel. Det är inte alltid självklart att varje akut ischemi med resulterande gangrän kan eller ska åtgärdas med kärlkirurgiska metoder. Primär amputation är för patienten många gånger ett bättre ingrepp som kan minimera en långdragen konvalescens med hög komplikationsrisk och ökad morbiditet. Inte heller förhållandevis enklare endovaskulära interventioner innebär alltid en utväg ur detta svåra dilemma, där adekvat genomförd smärtlindring ibland kan vara det rimligaste behandlingsalternativet. De svåra besluten måste alltid tas i nära samverkan med anhöriga, vårdpersonal och, om möjligt, naturligtvis med patienten.

### Mikroembolier

Mikroembolier är < ca 1 mm och ger därför perfusionsstörningar långt perifert. Vanligaste embolikällan är perifera aneurysm eller ulcererande aterosklerotiska plack, men embolierna kan även komma från kardiella källor. Typexempel för mikroembolier är övergående ischemiska episoder i hjärnan och retina (s k TIA och amaurosis fugax, plötslig övergående blindhet), se kapitlet Ögonsjukdomar, avsnittet Amaurosis fugax, s 811.

I extremiteterna är den typiska manifestationen plötsligt debuterande, intensivt ömmande blåröd cyanotiska, skarpt begränsade fläckar av varierande storlek ytterst på fingertoppar eller tår. Missfärgningen är inte borttryckbar och kan kvarstå under flera veckor och ge uttalade och svårbehandlade smärtor. Vaskuliter är en differentialdiagnos, se s 401.

### Behandling

Behandlingen är rent symptomatisk med analgetika. Orsaken bör dock klarläggas och embolikällan elimineras då upprepade episoder kan leda till att större distala småkärlavsnitt slås ut, vilket kan leda till vävnadsförlust och gangrän. Under utredningstiden bör profylax med trombocythämmare (ASA) ges, medan peroral antikoagulation (warfarin) troligen inte har någon effekt och medförs ökad blödningsrisk.

Mikroembolisering måste skiljas från lokala hudblödningar eller subkutana blödningar som inte är lokaliserade längst ut på extremiteterna, utan mestadels i ledhöjd på flexorsidan. Områdena är inte alls så smärtande och inte skarpt begränsade och bleknar snabbt av. Man bör även ha vaskuliter i åtanke som manifestation av en reumatisk sjukdom (se kapitlet Reumatiska sjukdomar, avsnittet Vaskulitsjukdomar, s 855).

### Renovaskulär sjukdom

Renovaskulär sjukdom, njurartärstenos (NAS), orsakas av ateroskleros eller fibromuskulär dysplasi (FMD) och kan ge hypertoni och/eller njurinsufficiens. Snabbt debuterande, accelererande eller svårbehandlad hypertoni, plötslig kreatininsteckning särskilt efter tillförsel av ACE-hämmare eller angiotensin-II-antagonist, oförklaraade recidiverande lungödem, blåsljud över buk eller flank, hypokalemia eller aterosklerosmanifestation från ett annat organ ger misstanke om diagnosen. Olika metoder används för screening: ultraljud med flödesmätning i njurarter och bedömning av resistensindex, njurskintografi med kaptopril, MR- och CT-angiografi, där de båda sistnämnda har bäst diagnostisk säkerhet. Renal angiografi, med tryckmätning och beredskap för perkutan transluminal renal angioplastik (PTRA), görs om någon av ovannämnda undersökningar indikerat signifikant stenos.

Hypertoni ska behandlas och vid aterosklerotisk NAS ges trombocythämmare och lipidsänkare. Indikationer för PTRA är vid aterosklerotisk NAS behov av > 3 antihypertensiva läkemedel, stigande serumkreatinin eller hjärtsvikt eller lungödemattacker. Vid FMD görs PTRA på vidare indikationer. Vid behandling av patienter

### Sökord

### Innehåll

med aterosklerotisk njurartärstenos med mindre uttalad symptomatologi har PTRA ingen dokumenterad effekt (4). Se även kapitlet Hypertoni, avsnittet Renovaskulär hypertoni, s 364.

### Inflammatoriska artärsjukdomar

#### Tromboangiitis obliterans (Mb Bürger)

Tromboangiitis obliterans ger svår distal extremitetsischemi med sår bildning och gangränenutveckling, både i övre och nedre extremiteterna, främst hos unga storrökande män. Ibland förekommer även upprepade migrerande tromboflebiten i anamnesen.

Inga specifika kemiska eller röntgenologiska karakteristika finns utan diagnosen ställs på symtombild och anamnes. Patienten ska bedömas med tanke på kirurgisk/endovaskulär åtgärd, men behandlingen blir oftast symptomatisk. Antiinflammatorisk behandling har inte någon påvisad effekt. Svåra fall kan behandlas med infusion av prostacyklinanalogen iloprost.

#### Takayasu sjukdom (Pulseless disease)

Takayasu sjukdom är en inflammation i aortabågen och de stora kärlen som avgår därifrån. Sjukdomen kan även angripa de stora kärlen i buken. Sjukdomen, som har sin största förekomst i Ostasien, är vanligast hos yngre kvinnor. I det akuta skedet är inflammationsmarkörer som CRP och SR förhöjda.

Antiinflammatorisk och/eller immunmodulerande behandling ska påbörjas så tidigt som möjligt för att begränsa sjukdomsutbreddningen. Det är därför angeläget att den kliniska bilden med frånvaro av puls eller blodtryck i armen, ensidigt eller dubbel-sidigt, i kombination med tecken på inflammation känns igen och föranleder remiss till specialist i reumatologi eller vaskulär medicin.

### Vaskuliter

Vaskuliter kan förekomma som delsymtom vid sjukdomar inom gruppen inflammatoriska systemsjukdomar. Den vanligaste vaskuliten är jättecellsarterit (temporalisarterit och polymyalgia rheumatica), se vidare i kapitlet Reumatiska sjukdomar, avsnittet Vaskulitsjukdomar, s 855.

För diagnos av vaskuliter används inflammationsmarkörer (CRP, SR, proteinanalys) och autoantikroppar (ANA, DNA-ak, p-ANCA, c-ANCA m fl).

Vaskuliter kan även ses som reaktion på läkemedel (t ex ASA, furosemid).

#### Behandling

Behandlingen inkluderar immunmodulerande läkemedel och/eller steroider.

### Vasospastiska artärsjukdomar

Den typiska bilden vid både primär och sekundär vasospastisk sjukdom är en överdriven kärlkontraktion i perifera kroppsdelar som reaktion på kyla, följd av reaktiv hyperemi med bultande, ofta intensiv smärta. Symtomet, Raynauds fenomen, är vanligast i händerna – av oklar anledning är tummarna oftast undantagna – men förekommer också i tår, nässpets och örornsibbar. Den angripna kroppsdeln blir vit och kall, därefter blåcyanotisk och sedan röd. Attackerna är likartade från gång till gång och är oftast symmetriska när händer eller fötter är involverade.

#### Primär vasospastisk sjukdom

Primär vasospastisk sjukdom (Mb Raynaud) är ett godartat fenomen som inte leder till vävnadsskada, men som kan ge invalidiseringa symtom under vinterhalvåret. Sjukdomen är 4 gånger vanligare hos kvinnor än hos män. Symtomen börjar i unga år och familjehistoria på mödernet är inte ovanlig. Om det finns ärftlighet och en typisk symtombild utan tecken på vävnads-skada behövs ingen specifik utredning. Vid atypiska eller svåra fall kan en basal utredning med SR och vaskulitmarkörer som ANA och DNA-antikroppar göras. Segmentell blodtrycksmätning och termografi vid köldprovokation ger ett typiskt reaktions-mönster.

#### Behandling

Behandlingen är primärt symptomatisk med undvikande av avkyllning samt rök-/snusstopp. Kalciumflödeskämmare har ofta god symtomlinrande effekt och kan användas under vinterhalvåret eller förebyggande i situationer som brukar leda till svåra be-

svär. Nifedipin är det enda preparatet i gruppen med godkänd indikation.

Lokal behandling med nitroglycerinkräm, 1–2%, kan också ha en god effekt vid glesare besvär som inte motiverar kontinuerlig behandling. Det är viktigt att betona symtoms godartade karaktär.

### Sekundär vasospastisk sjukdom

Sekundär vasospastisk sjukdom orsakas ofta av en bakomliggande inflammatorisk systemsjukdom som sklerodermi eller ”mixed connective tissue disease” eller, mer sällsynt, av långvarig exposition för vibrerande verktyg. Även mikroembolisering eller vaskuliter orsakade av läkemedel kan ge en likartad bild. Dessa patienter är ofta äldre än de med primär sjukdom och den kliniska bilden är mer uttalad. Vävnadsskada kan förekomma och ska alltid föranleda en noggrann utredning avseende systemsjukdomar, arbetssituation och generellt kärlstatus. Patienterna bör bedömas av specialist i reumatologi och/eller kärlsjukdomar.

Infusionsbehandling med syntetiskt prostacyclin (iloprost) kan bli aktuell om vävnadsskada finns.

## Aneurysm

### Äkta aneurysm

Äkta aneurysm innebär en försvagning i kärvägen som därmed i sin helhet dilateras, dvs alla vägglagren är engagerade. Den uppenbara faran med aneurysm är ruptur med åtföljande blödning. En annan allvarlig fara vid aneurysm är (mikro)embolisering genom att trombotiska avlägringar som uppstår längs aneurysmets väggar lossnar vilket kan leda till ischemi i visceralorgan eller extremiteter nedströms. Då aneurysm ofta uppträder på flera ställen samtidigt, bör man vid ett aortaaneurysm även undersöka poplitea och vice versa.

### Pseudoaneurysm

Ett pseudoaneurysm uppstår efter en ruptur av kärvägen med åtföljande blödning. Det uppstående hematomet kan komprimeras och fungera som en pseudovägg som håller emot fortsatt expansion men fortfarande tillåter läckage genom kärvägen. Därigenom uppstår ett cirkulerat hålrum

utanför blodkärlet vilket i sin tur kan spontanläka genom trombotisering eller fortsätta att expandera och därmed utgöra en ruptrisk, se även avsnittet Ruptur nedan.

### Dissektion och ruptur

Dissektion och ruptur är skilda tillstånd och ska inte användas som synonymer.

### Dissektion

Vid en dissektion sker en separation av arteriens väggslag, utan att för den skull en blödning utåt uppstår. Dissektionen kan fortskrida både i ante- och retrograd riktning och leda till ocklusion av avgående artergrena. Eftersom kärväggen blir försvagad, kan så småningom ett regelrätt aneurysm uppstå. Aortadissektion orsakas av intimaskada och kan leda till aortaruptur. Symtom är plötslig bröst- eller ryggsmärta, pulsskillnad i extremiteterna, neurologiska symptom, aortainsufficiens och chock. Diagnosen ställs med CT- eller MR-angiografi eller ultraljudsundersökning. Kärl- eller toraxkirurg konsulteras. Blodtryckssänkning med systoliskt målblodtryck < 120 mm Hg rekommenderas i akutskedet och riskfaktorintervention genomförs.

Dissektion kan också förekomma i arteria carotis eller vertebralis, och utgör den näst vanligaste orsaken till stroke hos patienter < 45 år. Dissektionen kan vara spontant eller traumatiskt utlöst, och ge smärta samt neurologiska bortfallssymtom. Ultraljudsundersökning (duplex), CT- och MR-angiografi kan liksom konventionell angiografi användas för diagnostik. Behandlingen är till helt övervägande del medicinsk – antikoagulantia följt av trombocythämmare, alternativt enbart trombocythämmare. I sällsynta fall, exempelvis vid upprepade symptom trots behandling, kan stenting av arteria carotis övervägas. Majoriteten av halsarteridissektioner spontanläker.

### Ruptur

Vid en ruptur uppstår en mer eller mindre kraftig blödning. Sker rupturen utanför vävnader som kan ge mottryck, blir blödningen mycket stor och kan leda till omedelbar förblödning (t ex ruptur av bukaorta till fri bukhåla). Vid mottryck från omgivande

## Sökord

## Innehåll

vävnader kan en täckt ruptur uppstå som senare kan rupturera.

### Uppföljning

Tillväxthastigheten av aneurysm är beroende på utgångsstorleken – ju större aneurysm desto snabbare växer det. Vad gäller bukaortaaneurysm är tillväxthastigheten (och därmed rupturrisken) liten så länge aneuryssmets tvärdiameter är < 5 cm. Det räcker därför att följa aortaaneurysm av denna storlek med årliga ultraljudskontroller. Även små aneurysm kan dock rupturera och vid tecken på accelererad tillväxt (> 0,5 cm/år) bör operationsbedömning ske.

Screening för bukaortaaneurysm uppfyller samtliga WHO:s kriterier för en sjukdom som lämpar sig för screening. Flera stora randomiserade studier visar att screening sparar liv till följd av minskat antal rupturer till en rimlig kostnad, för män från och med 65 års ålder, medan det saknas stöd för att inkludera kvinnor. I Sverige var Uppsala län först med screening av 65-åriga män. Sådan screening pågår nu i flera landsting (5).

## Läkemedelsbehandling

### Trombocythämmare

För alla patienter med symptomgivande perifer kärlsjukdom bör man överväga behandling med trombocythämmare (6,7) då den minskar risken för generella kärlkomplikationer från hjärta och hjärna. Trombocythämmende behandling minskar risken för reocklusion efter kirurgisk rekonstruktion i benen (begränsat vetenskapligt underlag) (1). Förstahandspreparat är ASA med doseringen 75 mg/dag.

Alternativ till ASA vid överkänslighet eller annan kontraindikation är klopidogrel. Klopidogrel har i en jämförande studie (8) visat en marginellt bättre skyddseffekt mot kärlkomplikationer än ASA (< 1% skillnad i absolut riskreduktion per år).

Förändringar i läkemedelskostnaderna kan numera motivera ett byte till klopidogrel vid gastrointestinal intolerans mot ASA.

För behandling vid claudicatio intermittens registrerades 2008 cilostazol (Pletal) i Sverige. Läkemedlet ökar gångsträckan hos utvalda patienter, men erfarenheterna av

preparatet vid samtidig gångträning och modern sekundärprofylaktisk behandling är ännu begränsade. Efter en utvärdering av nyttå och risker rekommenderar europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) en begränsad användning av cilostazol, men det slutgiltiga beslutet kommer att fattas av EU-kommissionen, se [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se) (9). Se även en Alert-rapport från SBU (10).

### Antikoagulationsbehandling

Det finns inga studier som stöder användning av perorala antikoagulantia eller heparin/lågmolekylärt heparin generellt vid perifer kärlsjukdom. Viss förbättrad sårläkning vid behandling av diabetiska fotsår med dalteparin upp till 6 månader har rapporterats i en studie. Detta är inte godkänd indikation och användningen bör begränsas till kontrollerade studier.

### Blodtrycksbehandling

Principen att sänka systemblodtrycket när blodtrycket i benen redan är lågt kan tyckas märklig. Risken för systemkomplikationer vid generell oreglerad hypertoni är dock så stor att den motiverar blodtryckssänkning, även om det skulle påverka gångsträckan negativt.

Vetenskapligt underlag för vilken preparatgrupp som är att föredra saknas för dena patientgrupp. Preparatvalet får bestämmas av patientens samlade medicinska bild. Normaliserat systemblodtryck ska eftersträvas. Vid diabetes rekommenderas blodtryckssänkning till < 130 mm Hg systoliskt, för att minska risken för kärlkomplikationer (7).

Vid kritisk ischemi med sår kan en högre blodtrycksnivå accepteras under kortare tid i avväktan på specifik kärlrekonstruerande behandling. Detta bör handläggas av specialister med erfarenhet av svår kärlsjukdom.

### Behandling vid lipidrubbningar

På grund av den stora risken för patienter med perifer ateroskleros att drabbas av hjärtinfarkt, gäller samma riktlinjer (7) som för patienter med koronarkärlssjukdom, se kapitlet Blodfettsrubbningar, avsnittet Behandlingsrekommendationer, s 358. I tre placebokontrollerade studier med statiner

(två studier på 6 respektive 12 månader med simvastatin 40 mg/dygn och en studie på 12 månader med atorvastatin 80 mg/dygn) noterades längre smärtfri gångsträcka (11,12,13). Detta är dock inte godkänd indikation för behandling. Preventiv effekt vid generell ateroskleros finns dokumenterad ända upp till 80-årsåldern. Eftersom patatten för simvastatin och atorvastatin gätt ut är behandling med dessa preparat mer kostnadseffektivt än behandling med patent-skyddade statiner.

### Diabetesbehandling

Generella rekommendationer för behandling av diabetes gäller. Vid kritisk ischemi med sårinfektioner rekommenderas att en aggressiv antihyperglykemisk behandling inleds. Se vidare i kapitlet Diabetes mellitus, s 587.

### Prostaglandiner

I gruppen prostaglandiner är prostacyklin-derivatet iloprost godkänt för behandling av kritisk ischemi. Läkemedlet ges som infusion. Indikationen är grav ischemi med amputationshot där kirurgisk behandling inte är möjlig (begränsat vetenskapligt stöd) (1). Preparatet används huvudsakligen vid sekundär vasospastisk sjukdom där det kan ha god effekt och mer sällan vid aterosklerotisk sjukdomsgenes eller tromboangiitis obliterans.

### Vitaminer och naturläkemedel

Vetenskapligt underlag saknas för att vitaminerna E, B<sub>12</sub>, folsyra och B<sub>6</sub> minskar risken för komplikationer vid kärlsjukdom eller ger en förbättring av gångsträckan.

Begränsat vetenskapligt stöd finns för att Ginkgo biloba och levokarnitin kan förbättra gångsträckan (1), men bristfällig dokumentation om interaktioner, som ofta är fallet med naturläkemedel, medför att dessa medel inte kan rekommenderas. Även för flera andra alternativa metoder saknas evidens.

För övriga alternativmetoder och naturläkemedel se SBU-rapport (1).

## Referenser

1. Benartärsjukdom – diagnostik och behandling. *SBU-rapport 187:2007*.
2. Norgren L, Hiatt W, Dormandy J, Nehler M, Harris K, Fowkes F. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg. 2007;45:5–67*.
3. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J. 2011;32:1769–818*.
4. ASTRAL investigators. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med. 2009;361:1953–62*.
5. Wanhainen A, Björck M. The Swedish experience of screening for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg. 2011;53:1164–5*.
6. Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest. 2008;133:815–43*.
7. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Executive summary. *Atherosclerosis. 2007;194:1–45*.
8. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet. 1996;348:1329–39*.
9. Läkemedelsverket. EMA rekommenderar begränsad användning av Pletal. 2013-04-03. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
10. SBU. Cilostazol vid behandling av fönstertittarsjuka (claudicatio intermittens). Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2010. SBU Alert-rapport nr 2010-01. ISSN 1652-7151. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
11. Aronow WS, Nayak D, Woodworth S, Ahn C. Effect of simvastatin versus placebo on treadmill exercise time until the onset of intermittent claudication in older patients with peripheral arterial disease at six months and at one year after treatment. *Am J Cardiol. 2003;92:711–2*.
12. Mondillo S, Ballo P, et al. Effects of simvastatin on walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease. *Am J Med. 2003;114:359–64*.

## Sökord

## Innehåll

- 13.Mohler ER, 3rd, Hiatt WR, Creager MA.  
Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation*. 2003;108:1481–6.
-



# Hudsjukdomar

Olle Larkö, Hudkliniken, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg  
Magnus Falk, Kärna vårdcentral, Linköping

## Inledning

Patienter med hudsjukdomar står för ca 6% (hos barn < 15 år 9%) av patienter som söker i primärvården, där de flesta hudsjukdomar också kan handläggas. Hudsymtom kan vara en del i systemsjukdomar och en helhetssyn är viktig liksom ett gott samarbete mellan hudspecialist, primärvård och andra discipliner. För remissindikationer, se Tabell 3, s 422.

Hudspecialiteten har under senare år ändrat karaktär med ett kraftigt ökat inslag av diagnostik och behandling av hudtumörer. Ökat globalt resande och invandring har också medfört ett delvis nytt panorama av hudsjukdomar.

För bilder på respektive hudsjukdom se (1).

## Eksem

Eksem drabbar ca 10% av befolkningen och är den vanligaste hudsjukdomen. Eksem finns i många varianter och utgörs av en inflammatorisk process i de övre hudlagren. De typiska kliniska symptomen är klåda, papler, vesikler (blåsbildning), fjällning och rodnad.

## Handeksem

Traumiterativt eller irritativt kontakt-eksem är den vanligaste orsaken till handeksem vilket oftast ses hos kvinnor. Etiologiska faktorer är kontakt med vatten, rengöringsmedel, kyla etc. Symtomen liknar dem vid allergiskt kontakteksem.

## Sökord

## Allergiskt kontakteksem

Allergiskt kontakteksem är en följd av en sensibilisering mot ett ämne via en fördröjd, cellmedierad överkänslighetsreaktion (typ IV). Eksemet visar sig några timmar till ett par dygn efter exposition för allergenet. Det vanligaste allergenet hos kvinnor är sedan decennier nickel, medan det hos män har varit parfymämnen. Nu mera är sannolikt nickelallergi vanligast även hos män. Därnäst kommer konserveringsmedel, t ex i hudvårdsprodukter, och gummikemikalier inte sällan orsakade av skyddshandskar av gummi/latex. Krom kan finnas i cement och läder. Kolofonium finns framför allt i plåster och tejp. Kontakteksem i armhålorna kan bero på allergi mot parfymämnen, konserveringsmedel eller aluminiumsalter i deodoranter.

Anamnesen är viktig. Vid misstanke om kontaktallergi görs i regel ett epikutantest ("lapptest") hos dermatolog. Om man får försämring eller utebliven förbättring av lokal steroidbehandling kan man överväga om kontaktallergi mot kortison föreligger, i synnerhet allergi mot hydrokortison som förekommer hos 1-2% av lapptestade patienter.

## Atopiskt eksem

Atopiskt eksem hos barn har blivit allt vanligare och ses idag hos drygt 20%. Ofta finns hereditet för eksem eller andra atopiska manifestationer såsom astma och hösnuva.

Födoämnesallergi kan vara bidragande orsak, särskilt hos spädbarn, men är i övrigt ingen dominerande etiologisk faktor (se kapitlet Vanliga problem under småbarnsåren,

## Innehåll

**Terapirekommanderationer – Behandling av eksem och torrsprickor****Behandling av eksem**

<b>Händer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vid torrt eksem ges grupp II–III-steroid i kräm, fet kräm eller salva 1–2 gånger/dag i ett par veckor, därefter grupp I-steroid dagligen, alternativt grupp II–III-steroid 3 gånger/vecka i 2–4 veckor. Rikligt med mjukgörare. Ett ockluderande förband (hydrokolloidplatta) ökar effekten av steroidbehandlingen.</li> <li>Vätskande eksem baddas med koksaltlösning eller alsollösning, 10 mg/ml, 1–2 gånger/dag i ett par dagar. Grupp III-steroid i kräm 2–3 gånger/dag under ca 10 dagar följt av nedtrappning till svagare steroid under några veckor, alternativt grupp II–III-steroid 3 gånger/vecka.</li> </ul>
<b>Kroppen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grupp I–II-steroid i kräm eller salva 1–2 gånger/dag. Vid svåra symtom ges grupp III-steroid initialt. Nedtrappning under ett par veckor, alternativt grupp II–III-steroid 3 gånger/vecka. Dessutom används mjukgörare.</li> </ul>
<b>Ansikte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grupp I-steroid i kräm 1–2 gånger/dag under ett par veckor.</li> <li>Vid seborroiskt eksem kombineras steroidbehandlingen med utvärtes jästsvampdödande medel som mikonazol (t ex Daktacort eller Cortimyk kräm).</li> </ul>
<b>Hårbotten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Salicylsyrealja 5% används vid kraftig fjällning, alternativt t ex Decubal kräm med 5% salicylsyra (lättare att tvätta ur). Grupp II–III-steroidlösning 3–7 gånger/vecka. Mjällschampo vid seborroiskt eksem.</li> </ul>

**Behandling av torrsprickor och ragader**

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nedfilning av hyperkeratoser. Observera försiktighet hos diabetiker och vid nedsatt cirkulation. Ockluderande förband, t ex hydrokolloidplatta. Rikligt med mjukgörande kräm.</li> </ul>
--	---

avsnittet Atopiskt eksem, s 178). Atopiskt eksem hos äldre barn och vuxna har sällan en specifik allergisk genes.

Spädbarn har sitt atopiska eksem företrädesvis lokaliserat till kinder, bål och blöjområdet, medan äldre barn och ungdomar i första hand drabbas i böjeck, infraglutealveck och perioralt. Vuxna har framför allt atopiskt eksem på händer samt i ansikte-halsregionen.

Generellt är huden torr med ökad klädbenägenhet. Detta medför ofta en ond cirkel av eksem och klåda. Atopiskt eksem kan ge olika kliniska bilder, alltifrån torra, fjällande fläckar till ilsket vätskande områden, ofta sekundärinfekterade med stafylokocker. Hos barn ses, speciellt på vintern, fjällning med torra sprickor på främre delen av fotsulor och undersidan av tårna, s k atopiska vinterfötter.

Se även Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer (2).

**Seborroiskt eksem**

Det seborroiska eksemet är framför allt lokalisert till områden som har mycket talgkörtlar såsom hårbotten, ögonbrynen, nasolabialfårar, hörselgångar, sternum och ibland axiller, ljumskar och pubisregionen. En normalt förekommande jästsvamp, Malassezia

furfur, har sannolikt en patogenetisk betydelse i kombination med endogena faktorer. Ibland ses försämring vid psykisk stress.

Skorv i hårbotten är vanligt hos späda och små barn men behöver sällan behandlas. Se kapitlet Vanliga problem under småbarnsåren, avsnittet Skorv, s 178.

**Hypostatiskt eksem**

Hypostatiskt eksem förekommer på underbenen och beror som regel på ödem, sekundärt till nedsatt venös funktion. Risken för bensår är ökad och användning av olika lokala beredningar kan ge upphov till kontaktdermatit. Efter läkning ses ofta en brunaktig missfärgning av huden efter den inflammatoriske processen.

**Differentialdiagnosser vid eksem**

- Vid handeksem: Psoriasis, svampinfektion, pustulosis palmoplantar (PPP).
- Vid avgränsat eksem på kroppen: Pityriasis rosea (primärmedaljong finns), psoriasis, svampinfektion, ytlig basalcellscancer, precanceroser av typen aktinisk keratos, kutant lymfom och läkemedelsreaktioner.

**Tabell 1.** Glukokortikoider för utvärtes bruk

Grupp	Styrka	Substans
I	Mild	Hydrokortison
II	Medel-stark	Hydrokortisonbutyrat Klobetasolon Triamcinolon
III	Stark	Betametason Fluocinolonacetonid Flutikason Mometason
IV	Extra-stark	Klobetasolpropionat betametasondipropionat + propylenglykol

### Behandling av eksem

Det viktigaste är att utröna den bakomliggande orsaken och om möjligt eliminera denna. Nästa steg är lokalbehandling i form av mjukgörande och, vid behov, inflammationsdämpande terapi. Salvor är feta och lämpar sig bäst för behandling av torra hudförändringar. Krämer innehåller varierande mängd vatten och lämpar sig bättre för vätskande förändringar. De har ofta bättre kosmetisk acceptans. Lösningar används ofta på hårbevuxna ytor.

Den inflammation som uppstår vid eksem behandlas oftast med lokala kortisonpreparat, se Terapirekommendationerna, s 408, och Tabell 1. Risken för systembiverkningar vid lokal steroidbehandling är liten men bör beaktas vid långvarig användning på stora hudytor. Starkare preparat än grupp II används sällan till barn. Eksem i ansiktet ska sällan behandlas med starkare preparat än grupp I, medan man i hudveck kan använda grupp I-II. Liniment och lösningar från grupp II-III är de lämpligaste beredningarna för hårbotten.

Vid akut vätskande eksem med sekundärinfektion på kroppen kan ett peroralt antibiotikum behöva användas, i första hand penicillinasstabilt penicillin i 7–10 dagar, i kombination med grupp III-steroid under 3–4 dagar morgon och kväll. Man kan antingen minska till steroid med lägre styrka eller glesa ut applikationsintervallet av en starkare beredning. I enstaka fall kan alsollsning 10 mg/ml eller kaliumpermanganatlösning 0,1% (Faktaruta 1) användas – den senare brunfärgar. Steroid-

### Extemporeläkemedel innehållande kaliumpermanganat

Kaliumpermanganat APL kutan lösning 0,05%, 0,1%, badtillsats 3%, 5%.

#### Spädning

12,5 ml 3-procentig kaliumpermanganatlösning späds med vatten till 10 L, 125 ml till 100 L etc.

#### Hand-/benbad

1(–2) ml 3-procentig badtillsats tillsätts per liter ljummet vatten.

#### Helkroppsbad

150(–300) ml 3-procentig badtillsats tillsätts per 150 liter ljummet badvatten. Behandling ges under 15–20 minuter i några dagar.

Observera att en mer akut förändring kräver en mer utspädd lösning (3).

### Uppföljning vid lokalbehandling av eksem

Återbesök/telefonkontakt efter 2–4 veckor.

#### Vid förbättring

Fortsätt med mjukgörande kräm dagligen. Kräm med karbamid till vuxna (barn får ofta sveda av karbamid) alternativt kräm med propylenglykol eller glycerol.

#### Vid recidiv eller lindrig försämring

Snabbt återinsatt intermittent behandling (2–3 gånger/vecka) med grupp I-II-steroid samt mjukgörande kräm dagligen.

#### Vid utebliven förbättring eller snabb försämring

Terapijustering och/eller samråd med dermatolog.

styrkan trappas därefter ner under 2–3 veckor. För uppföljning vid lokalbehandling av eksem, se Faktaruta 2.

Vid seborroiskt eksem (mjällbildning) i hårbotten rekommenderas mjällschampo innehållande ketokonazol. Intertriginösa eksem kan vara kandidainfekterade och bör då behandlas med antimykotiska steroidkombinationer, t ex mikonazol + hydrokortison.

Vid atopiskt eksem bör ylle direkt mot huden undvikas.

På senare år har i utvalda fall takrolimus och pimekrolimus (lokalt verkande immunsupprimerande medel) använts vid behandlingen av atopiskt eksem. Erfarenheterna av långtidsbehandling är ännu be-

gränsade, bl a har en ökad risk för hudtumörer diskuterats, varför detta bör handläggas av dermatolog.

Vid svårare fall av atopiskt eksem kan behandling med ultraviolett ljus (UVA och UVB) vara aktuell. Även vanliga solarier kan ha effekt men rekommenderas inte eftersom man inte kan följa givna doser. Behandling bör ges vid hudklinik eller speciella behandlingsanläggningar.

Icke-sederande antihistamin har ingen effekt mot eksemklåda, men de äldre sederande (t ex hydroxizin, klemastin, prometazin), kan lindra klådan.

Ett icke-medikamentellt alternativ till lokal steroidbehandling, som uppskattas inte minst av föräldrar till barn med svåra eksem, är underkläder och nattkläder av ett specialvävt silkesmaterial, DermaSilk ([www.dermasilk.se](http://www.dermasilk.se)) (4). DermaSilk täcks inte av läkemedelsförmånen.

## Psoriasis

Psoriasis drabbar 2–3% av befolkningen. Vanligaste debutåldern är 15–40 år. Cirka 30% har även ledbesvär, se avsnittet Psoriasisartrit i kapitlet Reumatiska sjukdomar, s 850. Psoriasis är en ärftlig sjukdom där utlösande agens kan vara infektioner, stress, läkemedel (t ex litium, klorokin, betablockerare) etc. Psoriasis yttrar sig som en kraftig epidermal proliferation, ofullständig utmognad av keratinociter och en inflammation, som ibland kan ge en steril varbildning i epidermis (pustulos).

Vid psoriasis är hudförändringarna vanligen välavgränsade, rodnade, fjällande, lätt upphöjda, av varierande storlek och med en typisk, stearinvit fjällning. Klåda är relativt sällsynt. Hudsjukdomen är ofta lokaliseras till sträcksidor och ytor utsatta för nötning som armbågar, knän och knogar men kan också förekomma på bålen, i hårbotten och på naglarna. Invers psoriasis sitter i hudveck. Psoriasis drabbar sällan ansiktet. Guttat psoriasis kommer ofta efter en halsinfektion och har en god prognos.

Erytrodermi och pustulös psoriasis är svårare former som bör bedömas av eller i samråd med en dermatolog. Detsamma gäller utredning och behandling av svår psoriasis.

Nagelpsoriasis har en varierande bild och kan vara allt från små punktata förändringar till svår onykolys. Ingen bra behandling finns.

Pustulosis palmoplantaris (PPP) är en svårbehandlad variant av psoriasis på händer och fotter. Sjukdomen drabbar, av okänd anledning, nästan enbart rökare och patienterna kan även ha tyreoidearubbningar.

Se även Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer (2).

## Differentialdiagnos

- Pityriasis rosea (med primärmedjong), eksem, lichen ruber, svampinfektion, läkemedelsreaktion och kutantlymfom.
- Vid någon enstaka fläck kan det vara svårt att skilja psoriasis från skivepitelcancer in situ (Morbus Bowen).
- Vid hårbotten- och nagelpsoriasis är svampinfektion och seborroisk dermatit de viktigaste differentialdiagnoserna.

## Behandling

Se Terapirekommendationerna, s 411.

### Avfjällning

Avfjällning är viktig, antingen genom bad, bastubad eller med beredningar med salicylsyra (2% i vaselin till kroppen, 5% i olja för hårbotten eller 5% salicylsyra i t ex Decubal kräm) och bör utföras 2–3 gånger/vecka så långt tjock fjällning kvarstår.

### Lokalbehandling

Vid förändringar på kroppen är förstahandsbehandling efter avfjällning i regel betametason + kalcipotriol 1 gång/dag, alternativt grupp III-steroid. För kalcipotriol är maximal veckodos 100 g (för barn finns vissa begränsningar, se produktresumé/Fass).

Starka steroider är ofta effektiva med kosmetiska fördelar men kan ge upphov till behandlingsresistens och benägenhet till uppblössning vid avbrytande av terapin. Intervallbehandling enligt skriftligt behandlingsschema minskar biverkningsrisken och fungerar oftast bra. Vid god effekt trappas behandlingen ner, vilket för grupp III-steroid kan innebära 3–4 appliceringar/vecka. Vid guttat psoriasis med streptokock-

## Sökord

## Innehåll

**Terapirekommanderationer – Behandling av psoriasis**

Händer	<ul style="list-style-type: none"> <li>Avfjällande behandling, t ex salicylsyrevaselin 2%, salicylsyra 5% i t ex Decubal kräm eller karbamidkräm 5–10%.</li> <li>Betametason + kalcipotriol 1 gång/dag.</li> <li>Grupp III–IV-steroid, kräm eller salva, 1–2 gånger/dag under flera veckor, alternativt kombinationen kalcipotriol 2 gånger/dag måndag–fredag och grupp III-steroid lördag–söndag.</li> </ul>
Kroppen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enbart mjukgörande kräm vid lindriga besvärs.</li> <li>Tjocka lesioner avfjällas med salicylsyrevaselin 2% eller salicylsyra 5% i t ex Decubal kräm. Därefter används betametason + kalcipotriol 1 gång/dag.</li> <li>Intertriginöst används grupp II-steroid, eventuellt med antimikrobiell tillsats.</li> <li>Vid utbredda besvärs ges UVB-terapi 3 gånger/vecka, oftast kombinerad med lokalbehandling i form av betametason + kalcipotriol 1 gång/dag.</li> </ul>
Hårbotten	<ul style="list-style-type: none"> <li>Samma som för eksem i hårbotten. Eventuellt betametason + kalcipotriol 1 gång/dag. Observera, avfjällning är viktig före behandling.</li> </ul>

**Uppföljning vid lokalbehandling av psoriasis**

Återbesök/telefonkontakt efter 2–4 veckor.

**Vid förbättring**

Fortsätt behandlingen i minst 1–2 månader.

**Händer, kroppen**

- Mjukgörande kräm dagligen, gärna salicylsyra- eller karbamidinnehållande kräm alternativt kräm med propylenglykol eller glycerol.
- Kalcipotriol + betametason eller grupp III–IV-steroid ca 2 gånger/vecka.

**Hårbotten**

- Gel av kalcipotriol + betametason eller grupp III–IV-steroid 1–2 gånger/vecka, efter hårvtärt.
- Regelbunden avfjällning vid behov.

**Vid utebliven förbättring eller snabb försämring**

Terapijustering och/eller samråd med dermatolog.

**Systembehandling**

Vid svårare psoriasisformer med artrit kan metotrexat med fördel användas, alternativt syntetiskt A-vitaminderivat (acitretin) eller ciklosporin. Vid otillräcklig effekt av dessa kan de nya immunmodulerande läkemedlen komma ifråga (5). Dessa fall bör handläggas av dermatolog.

PPP är en mycket svårbehandlad sjukdom, men potenta steroidkrämer (eventuellt under ocklusion) kan prövas liksom betametason + kalcipotriol. Tablettbehandling med metotrexat, ciklosporin eller acitretin kan bli aktuell. Ciklosporin kan dock öka risken för hudtumörer påtagligt (6). Nyligen har behandling med immunmodulerande läkemedel introducerats men detta är fall för specialister i dermatologi, se Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer (2).

infektion är penicillinbehandling viktig. Ditranol är en billig och säker behandling, men den är svår att sköta pga missfärgning av hud och kläder. För uppföljning vid lokalbehandling av psoriasis, se Faktaruta 3.

**Ljusbehandling**

Vid utbredd psoriasis är det praktiskt olämpligt att enbart använda salvor och krämer. Man kan även få systemabsorption av både steroider och kalcipotriol. Ljusbehandling kan då ges under minst 4–6 veckor. UVB (290–320 nm) används i första hand. Ljusbehandling ges på hudklinik eller speciella behandlingsanläggningar i samråd med dermatolog.

**Pityriasis rosea**

Pityriasis rosea ses som regel hos ungdomar. Orsaken är okänd. Sjukdomen startar ofta med en ”primärmedaljong”, ett ovalt gulrött utslag med inåtvänd fjällkrage som efter ett par veckor följs av ca centimeterstora lesioner över bål, överarmar och lår. Klåda kan förekomma. Utslagen försvinner spontant inom 6–8 veckor och smittar inte.

Differentialdiagnos är guttat psoriasis och svampinfektion.

**Terapirekommanderationer – Behandling av akne**

Svårighetsgrad	Behandling (för preparat och doser, se produktresumé/Fass)
Övervägande komedonakne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adapalen (mindre lokalirriterande)</li> <li>• Azelainsyra (något längsammare effekt)</li> </ul>
Lindrig papulo-pustulos akne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bensoylperoxid (receptfri)</li> <li>• Adapalen</li> <li>• Azelainsyra</li> <li>• Adapalen + bensoylperoxid</li> <li>• Klindamycin + bensoylperoxid (maximal behandlingstid är 3 månader) (2)</li> </ul>
Svår papulo-pustulos akne, djupa pustler (> 5 mm)	<p>Om lokalbehandling inte hjälper:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tetracyklin, lymecyklin, doxycyklin (fototoxiska – försiktighet med sol, cave UVA-solarier)</li> <li>• Erytromycin (andrahandsmedel pga större resistensrisk)</li> <li>• Vid terapisvit remiss till dermatolog för eventuell insättning av isotretinoin</li> </ul>

**Behandling**

Behandling är sällan nödvändig. Mjukgörande kräm och grupp I-II-steroid används vid klåda.

**Akne**

Akne, som är den vanligaste hudsjukdomen i tonåren, kan även förekomma i högre ålder. Det är av stor vikt att ta tonåringars hudproblem på allvar.

Aknepatienter har en ökad talgproduktion i kombination med en defekt keratinisering av talgkörtelutförsgången. Detta ger pormaskar (komedoner). Propionibacterium acnes växer till och nedbrytningsprodukter orsakar en inflammation och ibland en varbildning. Kliniskt ses ofta en varierande bild vid akne.

Akne smittar inte. Tidigare har man givit dietråd, men det finns inga vetenskapliga hållpunkter för detta. Vissa läkemedel, t ex anabola steroider och gestagendominerade p-piller, kan försämra akne, medan östrogendominerade p-piller kan förbättra besvären.

Remiss till dermatolog vid utebliven terapi-effekt enligt ovanstående terapirekommanderationer.

**Behandling**

För behandling, se Terapirekommanderationerna.

**Rosacea**

Rosacea och perioral dermatit är ett akne liknande tillstånd med rodnad, papler, pust-

ler och telangiektasier. Hos kvinnor förekommer rosacea oftast perioralt och hos män vanligast över näsan (rinofym). Långvarig rosacea kan utvecklas till rinofym, som kännetecknas av en stor, "porig" näsa. Kryddad mat, alkohol och lokala steroider försämrar rosacea.

**Behandling**

Metronidazol eller azelainsyra kräm lokalt. Vid kraftiga besvär kan tetracyklin eller erytromycin prövas som vid akne.

**Urtikaria**

Vid urticaria (nässelsutslag) ses multipla myggbetttsliknande lesioner med en kvaddel centralt och en omgivande rodnad. Angiodem är en djupare manifestation med diffus svullnad. Vid urticaria försvinner den enskilda urtican oftast inom ca 24 timmar, men förloppet kan vara långdraget. Vid akut urticaria avslöjar ofta anamnesen orsaken. Kronisk urticaria innebär dagliga besvär > 6 veckor. I majoriteten av fallen kan ingen orsak påvisas trots omfattande utredning. Kronisk urticaria har möjigen en autoimmun patogenes.

Bland utlösande faktorer vid urticaria finns infektioner, fysikaliska stimuli (köld, värme, tryck), läkemedel (antibiotika, salicylika, morfin etc). Även allergi mot födoämnen kan förekomma.

Utredningen bör koncentreras till anamnesen. Det kan vara lämpligt att föra dagbok under 1–2 dygn vilken sedan tas med till nästa besök. Misstänkta orsaker elimineras där så är möjligt, men man bör undvi-

**Sökord****Innehåll**

ka en strikt eliminationsdietet. Patienter med långdragna besvär och med allvarliga reaktioner bör remitteras till dermatolog.

### Behandling

Lindrig urtikaria behöver inte behandlas. Måttliga besvär kan behandlas med antihistamin eller betametason 0,5 mg tabletter, 10 tablett som engångsdos.

Svår urtikaria med angioödem och allmänsymtom behandlas med epinefrin (adrenalin), 0,3–0,5 mg intramuskulärt i lärets utsida, hydrokortison, 100–200 mg intravenöst, eller snabbupplösande betametason, 5–10 mg peroralt. Antihistamin kan ges, t ex klemastin 2 mg intramuskulärt eller intravenöst. Akutremiss till sjukhus om allmänsymtom (Se kapitlet Anafylaxi, avsnittet Behandling, s 22). Därefter ges peroralt antihistamin, t ex fexofenadin, loratadin eller cetirizin i fulldos.

### Generell klåda

Vid svår, speciellt nattlig klåda bör man misstänka skabb, i alla fall hos yngre personer. Diffus klåda kan orsakas av läkemedel, se kapitlet Läkemedelsbiverkningar, avsnittet Hudbiverkningar, s 1246. Torr hud kan ge klåda, särskilt hos äldre, s k senil klåda. Vissa systemsjukdomar kan ge klåda, t ex leversjukdom och uremi. Även blodsjukdomar, som polycytemi, leukemi och lymfom, kan ge svår klåda. Graviditetsklåda, se kapitlet Sjukdomar och läkemedel under graviditet och amning, avsnittet PUPPP, s 501.

### Behandling

Behandlingen riktas främst mot grundorsaken. Symtomatiskt kan man använda zinkpudervätska lokalt, mjukgörande krämer, sederande antihistamin, t ex hydroxizin till natten, eller UV-terapi. Lokala steroider fungerar dåligt. Perorala steroider under längre tid bör undvikas.

### Läkemedelsreaktioner i huden

- Toxikodermi är vanligast med blåröda, lätt kliande, symmetriska, subepidermala förändringar över bål och extremiteter. Främst bör man misstänka

antibiotika, diuretika, antiepileptika och allopurinol.

- Urtikaria är näst vanligast. Bland vanliga läkemedel finns smärtstillande sådana och antibiotika.
- Erythema multiforme kännetecknas av multipla ”måltavleliknande” hudlesioner.
- Kliande vaccinationsgranulom kan bildas subkutant på injektionsstället för aluminiuminnehållande vacciner och antigenextrakt (Alutard) och ses oftast på lären hos små barn efter DTP-vaccination. Granulomen är ofarliga men klådan kan vara intensiv och långvarig (flera år). Ofta föreligger även kontaktallergi mot aluminium.
- Vid Stevens-Johnsons syndrom (mukokutant syndrom) har man även slemhinneerosioner. Man kan inom loppet av timmar få övergång i livshotande toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom) med brännskadeliknande engagemang av hela huden.

Se även kapitlet Läkemedelsbiverkningar, avsnittet Hudbiverkningar, s 1246.

Utredningen av misstänkta läkemedelsutlösta utslag baseras på anamnesen.

### Behandling

Misstänkt läkemedel sätts ut. I lindriga fall av urtikaria ges peroralt antihistamin. Vid svårare anafylaktiska reaktioner – akut sjukhusremiss, se urtikariabehandling, s 412. Patienter med Stevens-Johnsons syndrom eller med misstanke om toxisk epidermal nekrolys bör omgående remitteras till sjukhus.

### Blåsdermatoser

De flesta blåsor i huden har en naturlig orsak som kan vara trauma, värme, kold, brännskada efter UV-strålning etc. Infektioner kan åstadkomma bullösa förändringar liksom kontakt med växtsafer och solbelägning, t ex björnloka.

Insektsbett kan ge bullösa reaktioner. Bland mer etablerade blåssjukdomar räknas dermatitis herpetiformis, pemfigus och

pemfigoid. Vid dermatitis herpetiformis har man en uttalad klåda och subepidermala blåsor/vesikler, typiskt på armbågar och knän, men även i övrigt på kroppen. Glutenintolerans är vanligt. Dessa patienter är specialistfall.

Vid pemfigus har man superficiella blåsor med antikroppar mot intercellularsubstans. Patienten remitteras till specialist.

Vid pemfigoid har man blåsor längre ner i huden. Även detta är specialistfall.

Epidermolysis bullosa är mycket ovanligt. Blåsbildande sjukdomar hos barn bör handläggas akut för att utesluta infektion.

## Hudtumörer

Flera hudtumörer har samband med solskador, vilka ökat i befolkningen. Basalcellscancer är vanligt förekommande med ca 37 000 nya fall/år (7). Kliniskt ser man tre former:

1. Nodulär basalcellscancer kännetecknas av en liten, välavgränsad, hård tumör, ofta med telangiiekter och åtgärdas med kirurgi eller kryobehandling.
2. Ytlig basalcellscancer sitter oftast på bålen och utgörs ofta av centimeterstora, rodna, lätt fjällande förändringar. De kan förväxlas med psoriasis. Metoder för behandling är imikvimod kräm lokalt, frysning med flytande kväve, eller fotodynamisk terapi.
3. Morfeiform basalcellscancer är ofta svår att kliniskt avgränsa och kräver speciella kirurgiska behandlingsmetoder.

Aktinisk keratos är ett prekanceröst tillstånd med rodnad och fjällning. Den kan förekomma som enstaka lesioner eller vara konfluerande och behandlas oftast med frysning.

Skivepitelcancer är mindre vanlig (ca 5 700 nya fall/år) än basalcellscancer och uppträder på solexponerad hud (7). Den kan vara kliniskt omöjlig att skilja från ett benigt keratoakantom, som har en snabbare tillväxt. Skivepitelcancer föregås ofta av aktinisk keratos.

Malignt melanom (ca 3 300 fall/år) drabbar även yngre, dock sällan < 15 år, och är

vanligast hos rödlätta, ljushyade personer (7). Man bör ge akt på nevi som är nyttillskommna eller som har ändrat storlek, färg eller blött. Malignt melanom sitter typiskt på bålen hos män och på underbenen hos kvinnor. Största riskfaktorn är stort antal nevi. En svår differentialdiagnos är dysplastiska nevi. Dessa är oftast ≥ 5 mm, flerfärgade och diffust avgränsade.

Behandlingen av malignt melanom är kirurgisk och prognosens har förbättrats på senare år, främst genom tidigare diagnostik. Vid spridd sjukdom finns ingen bra behandling. Laserdestruktion av pigmentfläckar är kontraindicerad.

5–10% av melanomen är hereditära, medan patienter med dysplastiskt nevussyndrom (DNS) har en närmast 100-procentig livstidsrisk att utveckla malignt melanom. DNS är autosomalt dominant ärftlig (innebär att minst 2 nära släktingar haft malignt melanom).

Maligna lymfom i huden utgörs vanligen av ett T-cellslymfom (mycosis fungoides) och är sällsynta. De kan initialt likna eksem eller psoriasis. Diagnosen ställs genom hudbiopsi.

## Solinformation

### Bakgrund

Solljus innehåller ultraviolett strålning (UV), som indelas i UVA (320–400 nm) och UVB (290–320 nm).

- UVA gör huden brun, men inte särskilt röd. 95% av solstrålningen utgörs av UVA.
- UVB gör också huden brun, men framför allt röd. UVB används i behandlingslampor för psoriasis.

Hos ljushyade personer blir huden vanligen röd efter ca 40 minuters solande i Sverige vid midsommartid. Rodnaden kommer inte direkt utan är maximal efter 8–24 timmar.

Solljuset på t ex Kanarieöarna innehåller ca 2,5 gånger mer UVB än svensk sommarsol vid midsommartid. UVB-intensiteten ökar med höjden över havet. Moln släpper igenom 10–50% av solstrålningen. Snö kan reflektera upp mot 90%, sand ca 25%, medan vatten reflekterar relativt lite. En stor del av solstrålningen är indirekt och når

## Sökord

## Innehåll

**Råd vid vistelse i sol**

- Undvik att sola barn < 1 år.
- Var försiktig med solning kl 11–15 när vi har sommartid. Extra försiktighet krävs på sydligare breddgrader.
- Använd hatt, skjorta/T-tröja och byxor. Tätt vävda textilier har bäst solskydd. Skydda barnvagnen med ett parasoll.
- Använd solskyddsmedel med hög solskyddsfaktor och skydd mot UVA som ett komplement till kläder. Även reflekterat ljus på t ex en strand kan ge solbränna. Man kan bli bränd även en mulen dag.

även in i skuggiga områden. För råd vid vistelse i sol, se Faktaruta 4.

**Vilket solljus kan vara farligt?**

När det gäller skivepitelcancer ligger de cancerframkallande våglängderna förmodligen nära dem som ger rodnad i huden och den ackumulerade mängden UV-ljus spelar roll. För malignt melanom är spektrum inte lika väl känt och hypotesen här är att upprepade UV-brännskador, särskilt i barnåren, ökar risken. UVA spelar sannolikt en större roll än vi tidigare trott.

Barn utsätts i allmänhet för ca 50% mer UV-ljus/år än vuxna och anses vara känsligare för strålningen. Kraftig UV-exposition i barnåren kan öka risken för olika former av hudcancer.

**Solskydd**

Mellan 30 och 50% av den strålning som ger rodnad i huden (UVB) inträffar mellan kl 12 och 14 sommartid. Under denna tid bör man vara särskilt försiktig med att utsätta barn för solljus. Solskyddet bör helst bestå av kläder och en hatt som täcker örnen. De flesta klädesplagg har en solskyddsfaktor på 20–30.

Solskyddsmedel förefaller minska risken för skivepitelcancer, medan skyddseffekten för malignt melanom är osäker (8).

Solskyddsfaktorn är ett mått på produktens förmåga att skydda mot rodnad (UVB). Den uteblivna rodnaden innebär dock att man med solskyddsmedel mot enbart UVB kan exponeras för UVA i doser som kan vara högre än om man inte använder sol-

skyddsmedel alls. Många solskyddsmedel skyddar fortfarande bättre mot UVB än mot UVA.

Solskyddsmedel bör vara ett komplement på ytor som inte kan täckas av kläder till vardags och bör strykas på flödigt och ofta, ha hög solskyddsfaktor och gärna innehålla fysikaliska filter, t ex titandioxid.

Då UVB har betydelse för kroppens D-vitaminproduktion har man på senare år diskuterat huruvida en liten dos UVB (ca 15 minuter) faktiskt kan vara av goda. På sommaren överstiger vår exponering vanligen vida denna dos. Vintertid kan emellertid personer som inte har andra intag av D-vitamin hamna i en suboptimal situation. Solen i Sverige emitterar vintertid mycket blygsamma nivåer av UVB som kan bilda vitamin D. Därför är sannolikt suplementering oralt önskvärd i form av D-vitamininnehållande matvaror. Ytterligare forskning får dock vara grunden för vidare rekommendationer.

**Ljusdermatoser**

Vissa hudsjukdomar försämras eller aktiveras av solljus, t ex lupus erythematosus, porfyrer och herpes simplex. UV-strålning spelar ofta en primär patogenetisk roll vid ljusdermatoser.

Fototoxiska reaktioner är vanliga och kan framkallas av läkemedel, t ex doxycyklin, men även vissa växtsafter, t ex från björnlöka. I princip ser man samma reaktion som vid vanlig solning, men reaktionen kommer vid lägre doser. Fototoxiska reaktioner är strikt lokaliseraade till belysningsområdet.

Fotoallergiska reaktioner är ovanligare, ger mer eksemliknande besvär och man kan även se en spridning in på icke belyst område.

Soleksem (polymorf ljusutslag) är vanligt, framför allt hos kvinnor. Patogenesen är oklar. Soleksem utlöses oftast av UVA-ljus. Oftast avtar besvären under sommarnens lopp. Kliniskt ser man olika former från eksem till urtikariella utslag. Differentialdiagnos är lupus erythematosus, olika eksemformer och porfyri.

### Behandling

Solskydd, se ovan. Vid akuta besvär ges steroidkrämer grupp I-II. Vid polymorft ljusutslag kan "härdning" med UVB bli aktuell på en hudmottagning.

## Bakteriella hudinfektioner

### Impetigo

Impetigo ("svinkoppor") är en ytlig hudinfektion, hos 90% orsakad av stafylokokker och hos övriga 10% i kombination med eller enbart av streptokocker. Impetigo är lokaliseras framför allt till ansiktet (runt mun och näsöppning) och är vanligast hos barn. Inom ett avgränsat område finns vätskanande, rodnade papler, som snabbt täcks av gula krustor, ofta med satellitlesioner. Bullös impetigo orsakas alltid av stafylokokker. Den kliniska bilden med ytliga tunna blåsor, som lätt går sönder, ses i alla åldrar men oftare hos spädbarn. Okomplicerad impetigo medför ingen allmänpåverkan. Vid samtidigt eksem kan kraftig spridning ske, liksom försämring av eksemet.

Impetigo är mycket smittsam vid direktkontakt och smitrisken kvarstår tills krustorna torkat in och släppt. Tänk epidemiologiskt vid daghemssmitta eller halsfluss i den närmaste omgivningen.

Diagnosen sätts på typisk klinik, men odling bör tas i oklara fall. Tillståndet kan vara svårt att skilja från herpesinfektion, som dessutom ofta impetiginiseras.

### Behandling – hygienråd

#### inklusive antiseptisk handhygien

Tvätta blåsorna/skorporna/såren med tvål och vatten flera gånger om dagen så att skorporna försvinner och såren torkar ut. Vid behov används utvärtes antiseptika såsom klorhexidinlösning eller väteperoxidkrämer. Antibiotikakrämer rekommenderas inte rutinmässigt pga risk för resistens (2). När lokal antibiotikabehandling anses motiverad används retapamulin (2 gånger/dag i 5 dagar). Det är också viktigt att byta örn Gott varje dag och tvätta handdukar och lakan ofta.

Vid mer utbredd impetigo, regionala adeniter samt feber ges peroralt antibiotikum (penicillinasstabil penicillin, cefalosporin eller, vid penicillinallergi, klindamycin).

Vid recidiverande impetigo misstänk stafylokockbärare i omgivningen (tag näs- och svalgodling på hela familjen). Livsmedelsarbetare och viss sjukvårdspersonal bör sjukskrivs. Impetigo läker utan ärr på en vecka, i annat fall kan bakomliggande sjukdom misstänkas eller sekundärinfektion i primär hudsjukdom (t ex eksem, skabb, löss, varicella).

Se även Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer (2).

### Follikulit, furunkel, abscess

Follikulit, furunkel och abscess är purulenta infektioner som utgår från härsäckar och talgkörtlar. De orsakas vanligen av stafylokokker. De kan utvecklas från en enstaka follikulit till konfluerande djupare infektioner med övergång i abscess.

### Behandling

Follikulit behandlas i princip som impetigo. Vid recidiverande furunkulos har långtidsprofylax med t ex antibiotikasalva i näsan, eller daglig desinfektion med klorhexidinlösning 4%, prövats utan säker effekt. Vid större furunklar och abscesser krävs ofta incision, eventuellt kombinerat med penicillinasstabilt antibiotikum i minst 10 dagar. I utbredda fall och vid spontan abscessbildning, inte minst hos idrottare med spontan kroppskontakt liksom efter utlandsvistelse, tas sårödling innan antibiotika sätts in (fråga efter MRSA). Om patienten är högfebril och allmänpåverkad – akutremiss till infektions- eller medicinsklinik. Se även kapitlet Antibiotika och resistens, avsnittet Vanliga resistenta bakterier, s 668, och Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer (2009) (2).

### Erysipelas

Erysipelas (rosfeber) är en akut hudinfektion orsakad av betahemolyserande streptokocker, som inkuleras via skada i huden, t ex sprickbildningar eller småsår. Man får rodnad, värmökning och ömhet i ett väl avgränsat område, ibland med svullnad och feber. Vanligaste lokaliseringen är underben, armar (efter strålbehandling) och ansikte/öra. Erysipelas förekommer ofta i hudområden med ödem. Tillståndet kan recidivera.

## Sökord

## Innehåll

**Differentialdiagnoser**

Akut ventrombos, akut kontakteksem, zoster ophthalmicus, Quinckes ödem och ilsken rodnad runt bensår. Vid våldsamt värv som inte motsvarar kliniken bör man ha nekrotiseraende fasciit i åtanke.

**Behandling**

Lindrigare fall behandlas med penicillin V 1–2 g 3 gånger/dag peroralt i 10 dagar. Vid allmänpåverkan, hög feber, snabb progress – remiss/inläggningfall.

**Perianal streptokockdermatit ("stjärtfluss")**

Perianal streptokockdermatit ses hos späda och små barn som en smärtande välavgränsad kraftig rodnad runt anus. Patienten har ingen feber eller några allmänsymtom. Se avsnittet om stjärtfluss i kapitlet Vanliga problem under småbarnsåren, s 180.

**Erythema migrans  
(hudborrelios)**

Erythema migrans – den tidigaste och vanligaste borreliamanifestationen – uppträder inom ca 1 månad efter ett fästingbett som överfört en spiroket (Borrelia burgdorferi). Mellan 10 och 30% av fästingarna är bärare av borreliabakterier. I typiska fall ses en långsamt tilltagande, ringformad rodnad i huden utan andra symtom. I senare stadium kan acrodermatitis atroficans uppträda som ett typiskt blårrött märke på perifera/akrala delar, framför allt fötter och underben.

Erythema migrans bör behandlas för att förhindra att följdssymtom uppkommer. Borreliaantikroppar är inte alltid påvisbara i tidigt stadium. Se även avsnittet Neurororrelios i kapitlet Allmän neurologi och multipel skleros, s 934.

**Differentialdiagnoser**

Differentialdiagnoser är erysipelas och tinea corporis.

**Behandling**

Penicillin V 1 g 3 gånger/dag ges till vuxna i 10 dagar. Till barn ges 20–25 mg/kg kroppsvikt 3 gånger/dygn i 10 dygn.

Vid multipla hudlesioner bör tetracyklin, t ex doxycyklin 100 mg 2 gånger/dag, ges till vuxna i 10 dagar. Lokalbehandling har ing-

en effekt. Se Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer (2009) (2).

**Lymphadenosis benigna cutis**

Lymfadenosis benigna cutis är en manifestation av borreliainfektion som ofta förekommer som solitärt infiltrat i huden och är många gånger lokaliserat till bröstvärta eller örsnibb.

**Virusorsakade hudmanifestationer****Herpes simplex**

Herpes simplex är en recidiverande virussjukdom. Den orsakas av två typer av DNA-virus, herpes simplex-virus (HSV) typ 1 och typ 2, och uppträder som grupperade vesikler på rodnad bas på hud och slemhinnor. De flesta smittas med HSV-1 via direktkontakt redan som barn. HSV-2 är oftast sexuellt överförd. Typning av HSV kan rekommenderas vid det första genitala utbrottet då det ändå kan ge viss information om den framtida risken för recidiv (eventuellt tätta om HSV-2, men få eller inga utbrott orsakade av HSV-1).

Prodromalsymtom (stickningar, sveda och klåda) förekommer ofta runt munnen eller genitalt ca 1 dygn före uppkomst av de smärtsamma blåsorna, vilka läker på ca 1 vecka med krustabildning. Många primära herpesinfektioner är asymptomatiska, men de kan även ge uttalade symtom, t ex orolabialt med smärtor, feber, sväljningssvårigheter, och genitalt med ulceration, hög feber, lokal lymfkörtelsvullnad, blåspares och allmänpåverkan.

HSV-1 drabbar vanligen områden ovan midjan och HSV-2 är vanligen associerad med genitala infektioner, men ca 50% av primär genital herpes är av typ 1. Det är vanligt med lokala recidiv, som kan uppträda tätt (flera gånger/år) eller med många års mellanrum, och kan utlöses av t ex solljus, förkyllning, feber och stress. Herpesinfektion kan i sin tur utlösa attacker av erythema multiforme. Kliniken är ofta typisk, men vid tvéksamhet tas virusodling eller PCR från blåsinnehåll.

**Differentialdiagnoser**

Differentialdiagnoser är impetigo, vesikulöst eksem, herpes zoster i tidigt skede och syfilissår.

**Innehåll**

**Tabell 2.** Antiviral behandling av kutan och orolabial herpes simplex-infektion samt herpes zoster.  
För behandling av patienter med nedsatt immunförsvar, se produktresumé/Fass.

	Herpes simplex			Herpes zoster
	Primärinfektion	Recidiv	Långtidsbehandling 6–12 månader	
Aciklovir	200 mg x 5 i 5–10 dagar <sup>a</sup>	200 mg x 5 i 3–5 dagar	400 mg x 2	800 mg x 5 i 7 dagar
Valaciclovir <sup>b</sup>	500 mg x 2 i 5–10 dagar  Orolabial herpes: 2 000 mg x 2 i 1 dag	500 mg x 2 i 3–5 dagar	500 mg x 1	1 000 mg x 3 i 7 dagar
Famciklovir <sup>c</sup>	Inte aktuellt	Inte aktuellt	Inte aktuellt	500 mg x 3 i 7 dagar

a. Barn > 2 år och vuxna. För yngre barn är doseringen 100 mg x 5 i 5–10 dagar.

b. > 12 år.

c. > 18 år.

### Behandling

I lindriga fall behövs ingen behandling (krustor kan baddas bort med tvål och vatten eller alsollösning). Vid läppherpes i prodromalstadiet kan t ex penciklovir kräm, applicerad varannan timme under den vakna delen av dygnet i upp till fyra dagar, prövas i syfte att reducera symptom och förkorta utläkningstiden. Effekten har emellertid varit sparsam i genomförda studier, med en utläkningstid som förkortas med < 1 dygn (2). Cerat med solskydd kan förebygga recidiv. Herpes med bakteriell sekundärinfektion behandlas som vid impetigo.

Vid svår primärinfektion eller besvärliga täta recidiv är tidigt insatt peroral, antiviral behandling motiverad – t ex aciklovir 200 mg 5 gånger/dag i 5–10 dagar vid primärinfektion och 3–5 dagar vid recidiv. Långtidsbehandling med aciklovir, 400 mg 2 gånger/dag, för att förebygga täta (6–12/år) recidiv kan vara indicerad. Se även Tabell 2.

### Herpes zoster (bältros)

Herpes zoster orsakas av reaktivering av varicella-zoster (VZ)-virus i sensoriska nervganglier. Insjuknande förutsätter att man har haft en primär varicellainfektion. Cirka 20% av befolkningen drabbas någon gång av bältros. Tillståndet blir vanligare med stigande ålder men förekommer även i barn-/ungdomsåren. Enstaka personer får bältros upprepade gånger utan att detta behöver tyda på någon underliggande sjuk-

dom. Den kliniska bilden är ofta typisk, med prodromalsymtom i form av lokala, svåra smärtor några dagar före uppkomsten av spridda eller grupperade blåsor/pustler på rodnad bas, på ett segmentellt område halvsidigt på kroppen eller i ansiktet.

VZ-virus kan med immunfluorescens-teknik påvisas i blåsskrap.

Vid svåra hudförändringar eller spridning med varicellaliknande blåsor över hela kroppen bör man misstänka nedsatt immunförsvar. Utredningen ska inkludera hiv-test.

Observera risken för ögonskador vid engagemang av n. nasociliaris, vilket bör miss-tänkas kliniskt vid blåsor på nästippen. Samråd akut med ögonklinik.

### Differentialdiagnoser

Differentialdiagnos är herpes simplex (virusisolering ger rätt diagnos), blåsdermatos (pemfigoid) och vesikulärt eksem.

### Behandling

Hos yngre med okomplicerad zoster finns ingen anledning att ge peroral behandling, eftersom kvarstående postherpetisk smärta är sällsynt och sjukdomsförloppet kortas obetydligt. Behandlingen inskränker sig till analgetika och alsolsprit lokalt.

Peroral behandling, t ex aciklovir 800 mg 5 gånger/dag i 7 dagar eller valaciclovir, 1 g 3 gånger/dag i 7 dagar, alternativt famciklovir 500 mg 3 gånger/dag i 7 dagar, bör ges

### Sökord

### Innehåll

till alla > 50 år (då risken för svår postherpetisk smärta är större) och oavsett ålder vid komplicerad bältros (t ex zoster ophtalmicus). De två sistnämnda läkemedlen har fördelen av mindre antal doseringstillfällen och har också visat en något kortare tid till utläkning. I samtliga fall ska behandlingen inledas senast inom 72 timmar från debuten av blåsor, då detta har visat sig reducera akut smärta och förkorta tiden till utläkning med 2–3 dagar. Däremot finns inga belägg för att behandlingen reducerar incidencen av postherpetisk neuralgi (smärta > 3 månader) (2). Se även avsnittet om neuropatisk smärta i kapitlet Smärta och smärtbehandling, s 899.

### Molluscum contagiosum

Mollusker orsakas av en virusinfektion (poxvirus), smittar via autoinokulation och direktkontakt med en inkubationstid på 0,5–6 månader. De är vanligast hos barn där de framför allt förekommer på tunn hud (extremiter, speciellt axiller, bål, ansikte). Patienter med atopiskt eksem kan få ett stort antal mollusker som, vid rivning, lätt sekundärinfekteras.

### Differentialdiagnoser

Verruca plana hos barn. Stora mollusker kan likna nodulära basaliom.

### Behandling

Mollusker behöver inte behandlas då de spontanläcker inom 6–12 månader. Vid uttalade besvär kan EMLA/kyrretage prövas (lättast efter ett par dagars ocklusion under hydrokolloidförband).

### Verruca (vårtor)

Vårtor finns i olika former. Verruca vulgaris (hand-/fotvårtor, vanliga vårtor) är enstaka till multipla, gryninga, hufärgade hyperkeratotiska tumörer med mörka punkter på ytan (ses vid nedskärning). Mosaikvårtor är ett flera cm stort område med tättsittande, mindre vårtor på tryckbärande ytor. Hyperhidros predisponerar. Filiforma vårtor utgörs av spridda hufärgade tappar framför allt på läppar/näsa hos barn. Verruca plana är millimeterstora, platta, hufärgade papler, oftast på handryggar eller i ansikte. Linjär spridning i riv-

ning är typisk. Vårtor förekommer framför allt hos barn och ungdomar (8–16 år).

Vårtor orsakas av en infektion med humant papillomvirus (HPV, varav > 60 olika typer har identifierats) och överförs vid direktkontakt, ofta autoinokulation, som underlättas av lokal hudskada. Inkubationstiden är flera månader. De flesta vårtor ses på fingrar, nagelband, hand och fotsular. Förloppet varierar, men de flesta spontanläcker inom veckor till månader, andra kan sitta i åratal.

### Differentialdiagnoser

Klavus (liktorn), mollusk, seborroisk keratos och kondylom.

### Behandling

Avvakta spontanläckning om vårtan inte ger besvär! Egenbehandling innebär nedfilning av vårtan efter uppmjukning i vatten, därefter "prickas" dagligen vårtmedel in i vårtan med hjälp av en tandpetare eller dylikt och täcks med hydrokolloidförband. Alternativt kan man använda plåster med salicylsyra fixerat med leukoplast. Behandlingstiden kan vara flera månader! Iaktta försiktighet hos diabetiker. Kryobehandling med flytande kväve används, liksom kirurgi, i undantagsfall. På senare tid har s k kemisk frysning för egenbehandling kommit i receptfria former, men är ej jämförbara med flytande kväve vad gäller effekt.

Plana vårtor är svårbehandlade, avvakta därför helst spontanläckning, men försiktig kryobehandling kan prövas. Tänk på risken för depigmentering efter kryobehandling.

### Verruca seborrhoica

Verruca seborrhoica, keratosis senilis, senil vårtor, seborroisk keratos – är ingen egentlig vårtor utan en benign åldersförändring i huden med multipla, ovala, brun-svarta, upphöjda, skrovliga förändringar, oftast på bröst och rygg, med debut i medelåldern. Vårtorna kan av kosmetiska skäl eller om de irriterar skrapas bort, eventuellt i kombination med kryobehandling.

**Terapirekommanderationer – Behandling av trådsvampsinfektioner**

Fötter och ljumske	<ul style="list-style-type: none"> <li>Imidazolderivat eller terbinafin utvärtes 1–2 gånger/dag i 2–6 veckor</li> <li>Vid kraftig inflammation eller klåda tillägg av grupp I-II-steroid initialt</li> </ul>
Kroppen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vid enstaka fläck, behandla som ovan</li> <li>Vid utbredda lesioner eller terapisvikt ges <i>efter odling</i> peroralt terbinafin. Itrakonazol och flukonazol är alternativa perorala behandlingar</li> </ul>
Hårbotten	<ul style="list-style-type: none"> <li>Peroral behandling enligt ovan</li> </ul>
Naglar	<ul style="list-style-type: none"> <li>Distalt angrepp på enstaka naglar kan behandlas med amorolfin lack</li> <li>Vid utbredda besvär ges <i>efter odling</i> peroralt terbinafin eller itrakonazol</li> </ul>

**Mykoser ("svampinfektioner")**

Hudsvampinfektioner som drabbar människan orsakas framför allt av jästsvampar och dermatofyter.

Bland jästsvamparna ses olika candidaarter. *Candida albicans* är den viktigaste. Candidainfektion ses ofta på intertriginösytor och yttrar sig vanligen som rodnad, vätskande hud men man kan även se satellitpustler i periferin. *Candida* kan också drabba naglar, i regel som en paronyki. Pre-disponerande faktorer för spridd candidainfektion är dåligt kontrollerad diabetes och immunsuppression men även hudocklusion.

*Malassezia furfur* (tidigare *Pityrosporum*) tillhör den normala hudfloran, men kan växa till och ge symtom i form av follikuliter eller pityriasis versicolor med ovala, gulbruna, lätt fjällande fläckar, oftast på bålen och halsen. På sommaren ses ofta på motsvarande ställen ljusa depigmenterade fläckar efter solning.

Differentialdiagnostiskt bör man tänka på vitiligo, men pityriasis versicolor uppvisar "hyvelspånsfenomen" om man raspar på dem med en nagel.

Dermatofyterna är trådsvampar som kan angripa naglar, hår och hud. Zoofila stammar (*Trichophyton verrucosum* och *Microsporum canis*) har normalt djur som värd och ger en kraftig inflammatörisk inflammation (ringorm). De vanligaste lokalerna för ringorm är extremiteter, ansikte och hårbottnen. Kraftig inflammation (s k kerion) ses i hårbottnen. Den kan misstolkas som bakteriella furunklar och kan utan behandling ge upphov till ärr. Antropofila stammar (t ex *Trichophyton rubrum*) smittar mellan mäniskor. Dessa svampar ger som regel en mer låggradig inflammation. Ett vanligt exempel är fotsvamp, som typiskt sitter i laterala täinterstitiet och då ofta ger lätt klåda och

hudmaceration. Spridning kan ske lokalt till tånaglar (*tinea unguium*), fotens undersida (*mockasinsvamp*), till ljumskar (*tinea inguinalis*) eller på kroppen (*tinea corporis*). *Tinea capitis* (svamp på huvudet) orsakad av *Trichophyton violaceum* och *Trichophyton tonsurans* är ett ökande problem hos invandrarbarn från Afrika.

Ljumsksvamp är mycket vanligt hos män och orsakas nästan alltid av dermatofyter. En differentialdiagnos är infektion med en korynebakterie (erytrasma). Ljumsk- och nagelsvamp är sällsynt hos barn.

**Diagnostik**

Diagnostiken vid svampinfektion är ofta svår. Man använder sig av direktmikroskop och/eller odling. Direktprov/material tas med en skarp slev från den fjällande periferin av utslaget och behandlas med 20% kaliumhydroxid på objektglas, varvid man vid mikroskop kan se mycelet i låg förstoring. Direktmikroskop kräver dock vana för korrekt resultat. Om man har tillgång till fluorescensmikroskop ökar möjligheten att ställa rätt diagnos. Svampodling tar ofta flera veckor innan positiva resultat erhålls, men odling har en högre träffsäkerhet och man kan även typa svampen.

Vid pityriasis versicolor ses gulgrön fluorescens vid UV-belysning. *Malassezia furfur* kan påvisas vid direktmikroskop, men framkommer inte vid vanlig svampodling. Svampdiagnosten kan påverkas av tidigare given behandling. Gulfärgade tånaglar feldiagnostiseras ofta.

**Behandling**

Oftast räcker lokalbehandling vid begränsad svampinfektion. Om peroral behandling övervägs – ta alltid svampodling först.

**Sökord****Innehåll**

Krämer innehållande imidazolderivat (ekonazol, klotrimazol, mikonazol) eller terbinafin har effekt mot de flesta svampar. Den antimykotiska krämen ska smörjas in även utanför den synliga rodnaden, och behandlingen pågår i 4–5 veckor (för terbinafin 1–2 veckor) eller tills symtomen varit borta i minst 1 vecka (evidensgrad 1a) (2).

Vid utbredd dermatofytinfektion eller vid engagemang av kraftigt hårbeväxt område ges i regel peroral svampbehandling, t ex med terbinafin, 250 mg/dag enligt produktresumé/Fass. Observera interaktionerna!

Vid pityriasis versicolor används kräm med imidazolderivat 1–2 gånger/dag i 2 veckor eller ketokonazol schampo lokalt på huden i minst 5 minuter 5 kvällar i följd. Det kan vara viktigt att informera om att eventuell depigmentering kan kvarstå en tid även efter utläckning.

Vid svampangrepp på enstaka naglar kan amorolfin lack övervägas. Terbinafin peroralt rekommenderas endast vid utbredda symtomgivande och odlingsverifierade nagelmykoser.

Se även Terapirekommendationerna, s 420, och Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer (2).

## Ektoparasiter

### Skabb (scabies)

Skabb orsakas av ett kvalster (*Sarcoptes scabiei*) som överförs via nära kroppskontakt, medan risken för smitta vid vanliga sociala kontakter är mycket liten. Skabb kan fortplantas i människans hud och ger synliga gångar (0,5–1 cm) med predilektionsställen på handens volarsida, interdigitalt, i främre axillarveck och naveln – hos män dessutom på penis, hos kvinnor på areola mammae och hos barn på fötternas insidor. Typiskt är generell, svår klåda (pga sensibilisering mot skabbprodukter) som förvärras nattetid, och ett finprickigt exantem som ofta blir sönderrivet. Man kan även se ett infekterat eksem och/eller impetiginisering. Misstänk skabb vid samtidig klåda hos flera medlemmar i en familj eller grupp, vid klåda utan utslag i hårbotten och ansikte, och vid klåda med noduli och exkorationer på penis.

### Diagnostik

I slutet av gången finns skabbdjuret (kan ses som en mörk punkt som griper tag om spetsen på den näl man sprättar upp gången med). Skabbdjur bör påvisas hos åtminstone en individ i en familj eller grupp före behandling!

### Behandling

Disulfiram liniment används enligt instruktioner i produktresumé/Fass. Om huden är svårt eksematiserad ges lokalbehandling med medelstark kortikosteroid några dagar före behandlingen mot skabb. Alla i samma grupp och eventuell sängpartner ska behandlas samtidigt. Vid utbrott på dagis/skola är samarbete med BVC eller skolsköterska centralt.

### Flatlöss

Pediculosis pubis sitter vanligen i pubishårängen, men även i andra områden med apokrina svettkörtlar och ger intensiv lokal klåda. Hos spädbarn kan lusen sätta sig i ögonfransar. Den överförs vid direktkontakt, oftast sexuellt. Inkubationstiden är ca 1 månad. Den mörkbruna lusen kan identifieras vid undersökning av pubishår under lupp.

### Behandling

Disulfiram liniment masseras in i skrev och axiller samt på andra hårbevuxna ytor, utom huvudhår. Kroppen tvättas efter 2 dygn. Vid hudirritation efteråt används mild steroidkräm.

### Hårlöss, huvudlöss

Pediculosis capititis ger klåda och prickigt utslag i hårbotten. Lössen ses med blotta ögat liksom lusägggen (gnetter) på hårstrån nära hårbotten. Smitta sker vid direktkontakt och beror inte på dålig hygien. Utanför hårbotten kan lusen överleva ca 1 dygn, men efter 4 timmar kan den inte fortplanta sig och smittar därför mer sällan via t ex mössa eller kam. Resistens mot länge använda lusmedel förekommer.

### Behandling

Behandla endast om hårlöss påvisats! Enligt Läkemedelsverkets senaste rekommendationer (2) ges:

## Sökord

## Innehåll

**Tabell 3.** Remissindikationer vid hudsjukdomar

Angelägenhetsgrad	Klinik	Sjukdomstillstånd <sup>a</sup>
Akut	Infektionsklinik/ medicin	<ul style="list-style-type: none"> <li>Erysipelas eller follikulit med hög feber och allmänpåverkan</li> <li>Svår urtikaria med angioödem och allmänsymtom</li> <li>Svår läkemedelsreaktion av typ Stevens-Johnson</li> </ul>
Halvakut <sup>b</sup> (< 1 vecka)	Hudklinik	<ul style="list-style-type: none"> <li>Utbredd psoriasis med erytrodermi/pustulös psoriasis</li> <li>Kraftigt kliande/utbrett atopiskt eksem, eventuellt sekundär-infekterat</li> <li>Hudtumörer, misstänkt maligna, som inte excideras lokalt (t ex basilom excideras ofta på vårdcentral)</li> </ul>
	Hudklinik/ki- rurgklinik/ÖNH	
Icke-akut <sup>b</sup> (< 1 månad)	Hudklinik	<ul style="list-style-type: none"> <li>Utbrett, terapiresistent eksem</li> <li>Misstänkt kontakteksem (för epikutantest)</li> <li>Utbredd och/eller terapiresistent psoriasis</li> <li>Svår nodulocystisk akne</li> <li>Utbredd akne som inte svarat på tetracyklinbehandling</li> <li>Urtikaria med uttalade långdragna besvärs</li> <li>Polymorf ljsdermatos</li> <li>Hudtumörer, som inte kan handläggas i primärvården</li> </ul>
	Hudklinik/ki- rurgklinik/ÖNH	

a. Se i övrigt texten i kapitlet.

b. Samråd per telefon vid tveksamhet angående remissbehov.

dationer (2) ([www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)) bör huvudlöst i första hand behandlas med medicintekniska produkter: luskam, dimentiklösning (silikonolja) eller vegetabiliska och eteriska växttoljer. Ett flertal preparat finns på apoteken. Först i andra hand rekommenderas läkemedel i form av kombinationen bensylbensoat + disulfiram, för vilken ingen resistensutveckling har rapporterats. Malation och permethrin, som tidigare varit förstahandspreparat, kan fortfarande användas, men med risk att den resistensutveckling som påvisats under senare år ökar.

Vanliga orsaker till recidiv är ofullständig behandling eller återsmitta.

### Hyperhidros (svettning)

Ökad svettning, hyperhidros, drabbar ca 1%. Den är oftast idiopatisk, lokaliseras till axiller, handflator och fötter och utlöses eller försämras ofta av stress/oro. Feber, kropssansträngning, hypertyreos, hypoglykemi, menoaus, fetma, alkoholöverkonsumtion, tbc (nattsvett) är andra faktorer. Vid generell svettning bör utredning ske med infektions-/blodmalnighetsprover och P-glukos, gamma-GT, CDT (se kapitlet Alkokol – riskbruk, missbruk och beroende, avsnittet Kolhydrat-

fattigt transferrin (CDT), s 1114), TSH och lungröntgen.

### Behandling

Behandlingen bör om möjligt vara kausal. Vid lokal svettning används aluminiumklorid 20–25% i etanol (Absolut Torr). Vid uttalad idiopatisk handsvett och axillär svettning, rådgör med dermatolog.

### Hårvärfall

#### Diffust hårvärfall

Diffust hårvärfall orsakas vanligen av s k teologent hårvärfall, som uppträder 3–6 månader efter t ex svår infektion, psykiskt trauma, intensivbantning eller graviditet. Prognoserna är god med håräterväxt inom 6 månader. Andra ovanligare orsaker är endokrina sjukdomar, vissa läkemedel, lokala hårbottneförändringar samt svår kronisk sjukdom/näringsbrist.

Vid utredning är anamnesen viktigast och behandlingen är kausal.

### Androgen alopeci

Manligt hårvärfall är genetiskt betingat, med typisk utglesning vid tinningarna och på hjässan samt ett högre hårfäste. Alopeci börjar hos 5% före 20 års ålder. Enda indikation för endokrin utredning är uttalat

hårvälfall hos kvinnor med samtidig hirsutism och menstruationsrubbning.

### *Behandling*

Ingen riktigt bra terapi finns. Minoxidil är den enda lokalbehandling med viss dokumenterad effekt; 20% förbättras något efter 6–8 månader, men efter utsättning av behandlingen sker recidiv inom 2–6 månader.

I enstaka fall kan hämning av testosterinbildningen prövas i tidig fas genom peroral behandling med finasterid (ej godkänd indikation). Transplantation kan ge bra resultat.

### **Alopecia areata**

Fläckvis hårvälfall förekommer vanligen på hjässan, i skäggbotten samt på underbenen, där en typisk kal fläck har örtad hårbotten samt ”utropsteckenhår” i kanten (avbrutna hårstrån). Återväxt sker vanligen inom 1–2 år. Några (5–10%) får en snabbt utbredande bestående alopeci (alopecia areata totalis) omfattande hela skalpen eller samtliga behårade områden (alopecia areata universalis). Orsaken är okänd, men beror sannolikt på en autoimmun hämning av håranlaget. Utlösande faktorer är okända.

### *Differentialdiagnoser*

Tinea, discoid lupus erythematosus, trikotillomani (oskarpt avgränsad fläck, ”nervös” hårplockning hos barn) och ärr.

### *Behandling*

Ingen generellt effektiv behandling finns. Ge realistisk information om god prognos vid enstaka fläckar. Dokumenterad effekt saknas av vitaminer, mineraler, ”patentmedicin” och laser. Vid snabb progress av alopeci samråd med dermatolog.

## **Referenser**

1. DOIT – Dermatology on line with interactive technology. [www.swisdom.org](http://www.swisdom.org)
2. Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer för  
Atopiskt eksem 2005:(16)2,  
Borrelia 2009:(20)4,  
Dermatomykoser 2004:(15)6,  
Herpes simplex, herpes zoster 2005:(16)4, uppdaterad 2006-05-31,  
Hud- och mjukdelsinfektioner 2009:(20)5,  
Huvudlöss 2010:(21)5 och  
Psoriasis 2011:(22)4.
3. [www.apl.se](http://www.apl.se)
4. Ricci G, Patrizi A, Bendandi B, Menna G, Varotti E, Masi M. Clinical effectiveness of a silk fabric in the treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2004;150:127–31.
5. Nya immunmodulerande läkemedel vid måttlig till svår psoriasis. SBU Alert 2006. Rapportnummer 2006–7. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
6. Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, Weinberg JM. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:1001–17.
7. Socialstyrelsen. Cancer incidence in Sweden 2011 – Cancerförekomst i Sverige 2011. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
8. Diffey BL. Sunscreens as a preventative measure in melanoma: an evidence-based approach or the precautionary principle? *Br J Dermatol.* 2009;161 Suppl 3:25–7.

### **För vidare läsning**

9. [www.1177.se](http://www.1177.se)
10. Rorsman H. Dermatologi, Venereologi. 7:e utgåvan. Studentlitteratur; 2007.  
ISBN 9789144000640

# Bensår, fotsår hos diabetiker och trycksår

Mats Bjellerup, Hudenheten, Helsingborgs lasarett  
 Christina Lindholm, Sophiahemmet Högskola/  
 Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm  
 Rut Öien, Sårcentrum Blekinge, Karlskrona

## Inledning

I beteckningen bensår, fotsår hos diabetiker och trycksår innefattas ”svårläkta” sår. Läkningstiden för svårläkta sår är betydligt längre än de 6 veckor som beräknas för läkning av ett ”akut” sår. Stigande ålder är en viktig riskfaktor för svårläkta sår.

## Sårtyper

### Bensår

### Venöst sår

Första tecknet på signifikant venös insufficiens brukar vara pittingödem vid slutet av dagen. Pigmentering i ankelhöjd är ett resultat av läckage av röda blodkroppar.

Vid uttalad insufficiens utvecklas lipodermatoskleros (ärromvandling av subkutis och dermis) och atrophie blanche (ärromvandling av dermis vid venös insufficiens). Hos många patienter utvecklas venöst eksem, speciellt i samband med ökat ödem. Som slutstadium utvecklas det venösa såret, vanligen vid eller ovanför mediala malleolen.

Lateral lokalisering förekommer. Såret kan vara ganska stort och fibrinbelagt men har aldrig svarta nekroser. Underliggande senor exponeras aldrig. Det venösa såret är oftast smärtsamt. Högläge lindrar smärtan. Många patienter besväras också av störd nattsömn. Typ av venös insufficiens (ytlig, djup eller kombinerad) måste fastställas hos varje patient med hjälp av handdoppler och/eller venös duplex.

## Arteriellt sår

Det arteriella såret är ofta lokalisering perifert, dvs på fotrygg och tår. Mer proximal lokalisering till malleolhöjd är dock inte ovanlig. Såret, som ofta är djupt och exponerar underliggande senor, är ofta belagt med svart nekros. Palpabel fotpuls saknas eller är svag. Avblekning av foten sker vid elevation. Såret är ofta smärtsamt, speciellt nattetid då foten är i planläge. Diagnosen verifieras genom ankeltrycksmätning med hjälp av ultraljudsdoppler, se Faktaruta 1, s 425.

## Hydrostatiskt-traumatiskt sår

Hos många patienter med bensår kan ingen bakomliggande abnormalitet påvisas i stora artärer, stora vener eller småkärl. Såret har ofta uppkommit efter ett trauma men läker inte på normalt sätt.

## Sår betingade av småkärlssjukdom

Vid småkärlssjukdom sitter skadan i de minsta blodkärlen (arterioler, kapillärer, venoler). Processen kan vara inflammatorisk (vaskulit) eller icke-inflammatorisk.

Vid vaskulit finns ibland cirkulerande antigen-antikroppscomplex, där antigenet kan vara ett läkemedel, ett virus- eller bakterieantigen eller ett autoantigen. Se även kapitlet Reumatiska sjukdomar, avsnittet Vaskulitsjukdomar, s 855.

Exempel på icke-inflammatorisk småkärlssjukdom är hypertensivt sår (angiodermatitis necroticans) och primär atrophie blanche.

## Sökord

## Innehåll

### Diagnos av arteriell insuffiens genom mätning av ankeltryck med ultraljudsdoppler

- Patienten ska vara liggande.
- Systoliskt armtryck mäts med ultraljudsdoppler.
- Blodtrycksmanschett anbringas runt ankeln, eventuellt över befintligt sår.
- Trycket mäts över arteria dorsalis pedis och/eller arteria tibialis posterior.
- Trycket i den fotartär som ger det högsta trycket väljs för att beräkna kvoten ankeltryck/armtryck, s k ankeltrycksindex (ABI).
- Ankeltrycksindex ska normalt vara > 0,9.
- Falskt höga värden (> 1,3) pga icke komprimerbara kärl hos t ex diabetiker, bör uppmärksammas.
- Remiss till kärlkirurg är obligatorisk vid ankeltrycksindex < 0,5 och kan även vara aktuell vid måttligare nedsättning om sårläkningen avstannat.

Diagnosen småkärlssår ställs ofta på kliniska grunder, ibland kompletterad med hudbiopsi.

#### Tumörer

Om ett sår inte läker som förväntat måste malign hudtumör uteslutas. De två vanligaste typerna är basalcellscancer och skivepitelcancer. Diagnosen verifieras med hudbiopsi från olika delar av såret.

#### Trycksår

Trycksår uppkommer genom en kombination av tryck och skjuv (förskjutning av vävnadslager) över benutskott. Vanligaste lokaliseringarna är sacrum, hälar och malleoler. Främst drabbas personer med ryggmärgsskada eller personer som av annan anledning är rullstolsburna, samt äldre personer som blir sängliggande en stor del av dagen. Långa kirurgiska ingrepp och intensivvård predisponerar också för trycksår. Trycksår är ofta förenade med svår smärta och nedsatt livskvalitet (1).

#### Fotsår hos diabetiker

I huvudsak förekommer två typer av fotsår: arteriellt sår och neuropatiskt sår, ofta i kombination.

#### Arteriellt sår

Symtom och klinisk bild är som vid annat arteriellt sår, dock ofta med mer perifert engagemang. Sensorisk neuropati gör att diabetikern i regel känner mindre smärta, men svår smärta kan förekomma också hos dessa patienter. Diabetikern har ofta artärer som är svåra att komprimera i ankelhöjd, vilket ger upphov till ett falskt högt ankeltryck. Palpabler fotarterer indikerar bra blodflöde till foten. Kvantifiering bör ske genom tätrycksmätning.

#### Neuropatiskt sår

Såväl motorisk som sensorisk neuropati är en vanlig komplikation till diabetes. Den förra resulterar i en abnorm fotarkitektur, den senare i oförmåga att skydda foten från felbelastning och trauma. Slutresultatet blir uppkomst av stressår eller neuropatiska sår i fotsulan. För påvisande av neuropati används lämpligen test av sensibilitet med monofilament.

### Diagnos av svårläkta sår

#### Bensår

Med anamnes, inspektion och fysikalisk undersökning fastställs etiologin. Ibland behövs kompletterande undersökningar. Registrering i RiksSår rekommenderas för diagnos (2). Vidare rekommenderas uppriktande av en behandlingsplan samt uppföljning vid läkt sår.

#### Anamnes

Anamnesen bör omfatta följande: hereditet (åderbråck och/eller bensår), tidigare sjukdomar (genomgången venös trombos, unilateralt bensvullnad i samband med graviditet, tidigare bensår, tidigare arteriell eller venös kärlkirurgi), nuvarande sjukdomar (högt blodtryck, hyperlipidemi, diabetes, inflammatorisk systemsjukdom, claudicatio intermittens, trauma föregående såret, smärta och dess relation till låg- respektive högläge av benet), rökning samt sårduration och den aktuella bensårsbehandlingen.

#### Inspektion

Inspektionen bör inkludera identifiering av varikösa veneer, ödem (unilateralt/bilateralt), perifer blekhet och/eller nedsatt hudtempe-

#### Sökord

#### Innehåll

ratur, pigmentering, lipodermatoskleros, atrophie blanche, sårets lokalisering, nekrosor, erytem och/eller eksem i omgivande hud.

### Fysikalisk undersökning

Fysikalisk undersökning bör inkludera: undersökning av perifera pulsar, varikösa veneer, venös inkompetens och kontroll om det föreligger perifer neuropati (3).

### Kompletterande undersökningar

Kompletterande undersökningar inkluderar handdopplerundersökning av ankeltryck (på alla patienter) samt ytlig och djup venös reflux (på patienter med misstänkt venöst sår). Kompletterande laboratorieundersökningar inkluderar tätrycksmätning, duplexundersökning och angiografi (DT- och MR-angiografi).

### Trycksår

Trycksår indelas i följande 4 kategorier:

- Kategori 1. Rodnad som inte avbleknar vid tryck, hel hud.
- Kategori 2. Ytlig erosion eller blåsa.
- Kategori 3. Sår genom epidermis, dermis och subcutis ner till fascia.
- Kategori 4. Djupa trycksår som penetrerar till ben.

Om huden är fuktig, såsom exempelvis vid inkontinens, ökar riskerna för sår bildning i huden. Man talar i dessa fall om inkontinenssår. Täta hudinspektioner ska genomföras och dokumenteras. Sårets djup och lokalisering avgör behandlingsstrategin (4).

### Fotsår hos diabetiker

De vanligaste riskfaktorerna för utveckling av fotsår är uttalad känselnedsättning i fot/fötter, fotfelställning/-belastning, tidigare sår/amputation, nedsatt cirkulation och värmeökad fot.

Tidig diagnos av perifer kärlsjukdom sker genom palpation av perifera pulsar (arteria dorsalis pedis och arteria tibialis posterior) då dopplerundersökning kan ge falskt för höga värden pga icke komprimerbara kärl. Vidare utredning genom tätrycksmätning är värdefull.

### Behandling av svårläkta sår

#### Allmänna synpunkter

1. Fastställande av etiologi.
2. Val av behandling.  
Behandlingen riktas i första hand mot bakomliggande etiologiska faktorer.
3. Dokumentation av behandlingsresultatet.  
Objektiv registrering av sårutvecklingen/sårbytan, förslagsvis 1 gång/månad, med någon av följande 3 metoder:
  - Den längsta sårdiametern mäts och registreras. Upprepas med den längsta vinkelräta diametern.
  - Sårkanten kalkeras av på en transparent plast.
  - Digital mätning.
4. Uppföljning efter läkning.  
För att undvika recidiv av venösa sår behövs ofta fortsatt kompressionsbehandling.

### Behandling av svårläkta sår

#### Allmänna synpunkter

För allmänna synpunkter se Faktaruta 2.

Val av behandling vid svårläkta sår kan baseras på följande tre principer:

1. behandla bakomliggande etiologisk sjukdom – eliminera tryck
2. eliminera läkningshämmande faktorer
3. helhetssyn/smärtlindring/samarbete.

### Bensår

#### Venöst sår

Kirurgisk behandling av venös insufficiens har radikalt omvärdrats under senare år. Hos patienter med venösa sår föreligger ofta en isolerad ytlig insufficiens i vena saphena magna/parva och/eller perforanter. Dessa patienter, utan djup insufficiens, kan botas med operation (flera alternativ finns såsom hög underbindning + stripping, endoskopisk laserbehandling, behandling med skleroserande skum) och slipper i bästa fall framtida kompressionsbehandling. Inom perforantkirurgin har endoskopisk teknik introducerats (subfasciell endoskopisk perforantsanering, SEPS).

### Benödem

Ödem är den enskilt viktigaste läkningshämmande faktorn vid sår på nedre extremitet. Orsaken är att nettoutflödet av väts-

### Innehåll

### Sökord

ka från mikrocirkulationen ökar avståndet mellan det nutritiva flödet i kapillärerna och cellerna. Det bör observeras att mikroödemet inte alltid är synligt i form av ett för ögat svullet underben, utan kan begränsas till själva såret och dess närmaste omgivning. Av detta följer att kompressionsbehandling har avgörande betydelse för sårläkningen. Ödembehandlingen bör utgöras av en kombination av:

- högläge före lindning
- optimal lindningsteknik
- övergång till kompressionsstrumpa, klass II–III, efter sårläkning.  
Stödstrumpa ger inte tillräcklig kompressionseffekt.
- pumpstövel (kompressionsstövel).

Ödembehandling vid kombination av venös och arteriell insufficiens avgörs av läkare, från fall till fall, beroende på graden av arteriell insufficiens. Registrering av behandlingseffekt på ödemet bör göras ca 2 gånger/månad genom mätning av ankel- och vadomfang. RiksSår kan med fördel användas för uppföljning vid sårläkning (2).

#### *Kompressionsbehandling*

I det följande berörs några olika begrepp inom kompressionsbehandling. Förståelse för dessa är avgörande för val av lämplig metod (5).

#### *Dagligen applicerad*

##### *kontra kvarliggande kompression*

Dagligen applicerad kompression finns tillgänglig som olika typer av bindor (kort- och långsträck) och kompressionsstrumpor. Denna typ av behandling kräver antingen daglig personal på plats, innan patienten stiger ur sängen, eller en rörlig patient med styrka i händerna som själv kan ta på strumpan. Daglig kompression får oftast förbehållas relativt unga patienter.

Kvarliggande kompression finns tillgänglig i form av olika, mycket väl dokumenterade, system bestående av flera lager material med olika fysikaliska egenskaper. Vanligt bytesintervall är 1 gång/vecka. Den stora fördelen är att patienten garanteras en kontrollerad och kontinuerlig kompression med minimal personalåtgång. Kvarliggande kompres-

sion är idag därför den helt dominerande metoden.

*Kortsträcks- kontra långsträkskompression*  
Begreppen är synonymer med lågelastisk respektive högelastisk (på engelska short-stretch respektive long-stretch).

Kortsträck innebär att bandaget i fråga är ganska oeftergivligt och i princip fungerar som en rigid hylsa runt benet. Således kräver bandaget en fungerande muskelpump, för att uppnå tryck under bandaget och avtransport av överflödig vätska, vilket betyder en uppegående patient. Sammantaget karakteriseras denna form av ett lågt vilotryck men högt arbetstryck under bandaget. Av detta följer att metoden är lämplig vid arteriell insufficiens då frånvaro av tryck i sängläge inte minskar det arteriella perfusionstrycket.

Långsträck innebär att bandaget har en uttalad elasticitet och utövar ett aktivt tryck i vila. En fungerande muskelpump är därför inte nödvändig. Sammantaget karakteriseras metoden av ett högt vilotryck och ett måttligt arbetstryck under bandaget. Av detta följer att metoden är olämplig vid arteriell insufficiens, då trycket i sängläge ytterligare minskar det arteriella perfusionstrycket.

#### *Flerlagerskompression*

Övertygande dokumentation föreligger för att flerlagerskompression ger bättre effekt än enkellagersbandaging (6).

#### *Intermittent pneumatisk kompression med pumpstövel*

Metoden innebär att en ej fungerande muskelpump (pares, immobilitet) ersätts med en artificiell sådan. Utrustningen består av en pneumatisk, elektriskt driven pump som bläser upp en dubbelväggig plaststövel till ett reglerbart tryck (oftast 40–60 mm Hg) under en begränsad tid (oftast kring 60 sekunder) varefter luften släpps ut under en något längre tid. Cykeln upprepas därefter under hela behandlingspasset, som kan vara upp till 1 timme 2 gånger/dag.

Oftast används en trekammerstövel där den mest distala delen fylls först, därefter den mellersta och sist den proximala vilket ger en fördelaktig, mjölkande rörelse. Be-

### Terapirekommanderationer – Val av lämplig kompressionsmetod

Normalt ABI (0,9–1,3)		Lågt ABI	
Mobil	Immobil	Mobil	Immobil
Högläge + Profore (LS-SS) (kvarliggande) eller Coban 2 (SS) (kvarliggande) eller Coban (MS) (kvarliggande) eller Elodur (LS) (dagligt byte) eller Pütterbinda (SS) (dagligt byte) eller Porelast (SS) (kvarliggande)	Högläge + (Pumpstövel) + Profore (LS-SS) eller Coban (MS) eller Elodur (LS)	Högläge + (Pumpstövel) + Pütterbinda (SS) eller Porelast (SS)	Högläge + Pumpstövel + Pütterbinda (SS) vid sittande

(SS) = kortsträck

(LS) = långsträck

(MS) = bandage med bågge egenskaperna, dvs måttligt vilotryck och högt arbetstryck

handlingen kan utföras med kvarliggande befintligt bandage som kompressionsstrumpor. Vid flerlagersbandage kan lindningen efter några dagar glida ned och således orsaka veckbildning. Man bör då göra uppehåll med pumpstövel tills ombandagering utförlts. Pumpstöveln kan även med fördel användas vid arteriell insufficiens eftersom den inte kontinuerligt påverkar det arteriella perfusionstrycket. Dessutom visar flera studier att behandlingen t.o.m förbättrar den arteriella cirkulationen (7).

”Fotpulsatorn”, Flowtron Universal, är utvecklad för DVT-profylax. Fotpulsatorn kan med fördel användas för kliniskt effektiv kompression av foten vid fotsvullnad och nedsatt arteriell cirkulation.

#### *Hur väljer man mellan de olika kompressionstyperna?*

I enlighet med ovan nämnda faktorer illustreras val av lämplig kompressionsmetod i Terapirekommanderationerna. Första steget är att undersöka ABPI och patientens mobilitet (dvs förmåga till muskelpump). Som exempel anges de mest använda fabrikaten inom varje val. I Terapirekommanderationerna anges förutom fabrikat huruvrida bandaget är dagligt applicerat eller kvarliggande och om det är av typen kortsträck (SS) eller långsträck (LS). Bandage med båda egenskaperna, dvs måttligt vilotryck och högt arbetstryck, har markerats (MS).

Varje bandageringstyp har specifika föreskrifter kring handhavandet. Det är inte rimligt att kräva att behandlande personal ska behärska alla fabrikat. Det är därför viktigt att man blir förtrogen med något fab-

rikat och använder det regelbundet, då skillnaderna mellan dem ofta är marginella.

#### *Eksem*

Patienter med bensår kan antingen ha venöst eksem (vanligast) eller kontaktallergiskt eksem framkallat av medel i bindor och lokalbehandlingspreparat (kolofonium i häftmassa, gummi i lindor, olika naturpreparat). Misstanke om kontaktallergiskt eksem bekräftas med epikutantestning vid hudklinik.

Eksemet behandlas oftast med steroidkräm, grupp II–III, under 1–2 veckor. Fuktighetsbevarande, mjukgörande kräm bör användas regelbundet. Rådgör alltid med läkare på hudklinik vid fall av svårbehandlade eksem.

#### *Arteriellt sår*

Proximala begränsade förträngningar behandlas med ballongdilatation, eventuellt kombinerad med inläggning av expandrande metallnät (s.k stent), under pågående angiografi. Med by pass-teknik kan numera förträngningar ända ner till fotleden behandles.

Även läkemedel med påverkan på mikrocirkulationen (såsom prostaglandininfusion med iloprost) kan bli aktuella. Se även kapitlet Perifera artärsjukdomar, avsnittet Prostaglandiner, s 404.

#### *Hydrostatiskt-traumatiskt sår*

Utebliven sårläkning kan helt tillskrivas det vanligen föreliggande hydrostatica ödemet i sårkanterna. Effektiv kompression läker därför såret snabbt.

#### Sökord

#### Innehåll

**Sår orsakade av småkärlssjukdom**

Vid inflammatorisk småkärlssjukdom ska utlösande antigen, om möjligt, avlägsnas (t ex misstänkt läkemedel). Vid behov ges perorala steroider eller annan immunsupprimeraende behandling beroende på vaskulitssjukdomens natur, se kapitlet Reumatiska sjukdomar, Terapirekommandationer – Behandling av inflammatoriska systemsjukdomar, s 854.

Vid icke-inflammatorisk småkärlssjukdom kan angiologisk behandling med läkemedel, som förbättrar mikrocirkulationen, vara effektiv (exempelvis lågdos acetylsalicylsyra).

Vid hypertensivt sår övervägs även plastikkirurgisk sårexcision med efterföljande delhudstransplantation.

**Tumörer**

Behandlingen är operativ.

**Trycksår**

Vid alla kategorier av tryckskada gäller det att avlasta det tryckutsatta stället. Detta sker med hjälp av tryckavlastande/tryckfördelande underlag såväl i sittande som liggande ställning. Regelbundna lägesändringar gäller även vid avancerade tryckreducerande underlag. Sängliggande personer rekommenderas 30 graders sidoläge med svagt förhöjd huvudända (30 grader). Patienter med trycksår bör behandlas med näringstillskott. Argininberikade sådana (Cubitan) har i ett antal studier visat sig kunna påverka läkningen av trycksår även hos personer som inte har uppenbar näringssbrist (8).

Lokalbehandling av trycksår är beroende av sårets kategori, djup och lokalisering. Ofta föreligger, speciellt i sakrala trycksår, kraftig biobörd eller infektion. Tecken på detta kan vara smärta, kraftig sekretion från såret, illaluktande sår eller mörkröd, ”onormal” granulationsvävnad. Såret behandlas då med lokala antisепtiska förband och vid tecken på/risk för sårinfektion även med antibiotika. Hudens runt såret skyddas vid behov med exempelvis Cavilon. Se vidare avsnittet Lokalbehandling av bensår, fotsår hos diabetiker och trycksår, s 430. Sårets djup och lokalisering samt patientens allmäntillstånd avgör risken för infek-

tion. Vid sår i sakrum är risken för infektion stor. I de fall där risk för osteit föreligger, eller där kliniska tecken tyder på infektion, kombineras lokalbehandlingen med perorala antibiotika.

God cirkulation i sårrområdet är en framgångsfaktor. Smärtbehandling ges vid behov. Smärtan vid trycksår kan sammanhänga med osteit/osteomyelit.

**Fotsår hos diabetiker**

Allmän strategi:

- prevention genom noggranna fotinspektioner
- rökstopp
- optimal metabol kontroll
- behandling av ödem med kompression/pumpstövel.

Smärtbehandling utifrån genes:

- lokal sårsmärta behandlas med lämpliga förband
- neuropatisk smärta kan kräva neuroleptika eller antidepressiv medicinering eventuellt i kombination med TENS. Se även kapitlet Smärta och smärtbehandling, avsnittet Behandling, s 896.
- ischemisk smärta kräver inte sällan opioider.

Uppkomna fotsår sköts i samarbete med diabetesfotmottagningar/speciella fotteam.

Vid kliniska tecken på ytlig infektion innehålls antimikrobiell behandling som Iodosorb eller silverförband som Acticoat, Aquacel Ag och Contreet. Se vidare avsnittet Lokal sårbehandling, s 430.

Misstanke om djup infektion föranleder specialistvård, då behov kan finnas för akut kirurgisk intervention.

- Arteriellt sår utreds och behandlas som annat arteriellt sår, se s 411. Angiografisk utredning görs följd av ballongdilatation eller arteriell kirurgi.
- För neuropatiskt sår är redan uppkommen neuropati irreversibel. Vid uppkommet sår är effektiv avlastning helt avgörande och detta kan åstadkommas med olika ortopedtekniska avlastningar såsom ortoser och behandlingsskor.

**Sökord****Innehåll**

## Elimination av läkningshämmande faktorer

Läkningshämmande faktorer är:

- Sår: sårinfektion, tät såromläggningar, olämplig lokalbehandling, nekroser
- Ben: ödem, eksem
- Övriga faktorer: smärta, psykosociala faktorer, nutritionsproblem.

## Sårinfektion

Svårläkta sår är alltid koloniserade med bakterier. Vanliga odlingsfynd är *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* och koliforma bakterier. Svårläkta sår ska inte i första hand behandlas med antibiotika, vare sig lokalt eller peroralt, utan med lämpliga omläggningsmaterial, tätare kliniska kontroller och ödembehandling (9,10). Lokala antibiotika, exempelvis gentamicin, bör normalt inte användas i såret pga celltoxicitet. Lokala antiseptiska förband bör användas under en begränsad tidsperiod, se Lokal sårbehandling nedan. Viss sekretion, rödhet och svullnad runt såret är en del av det inflammatoriska svaret och bör betraktas som normalt.

Vid växt av *Pseudomonas aeruginosa* kan en specifik, syrlig doft känna. Såret och bandaget blir grönfärgat. Bakterieväxten kan reduceras med cadexomer (Iodosorb) under 7–10 dagar.

## Antibiotikabehandling

Vid tecken på erysipelas insätts behandling med peroralt penicillin, penicillin V 1 g 3 gånger/dag i 10–14 dagar.

Vid försämring med lokal avgränsning av sårinfektionen insätts terapi med flukloxacilin 750–1 000 mg 3 gånger/dag i 10 dagar (10).

## Lokal sårbehandling

### Såromläggningar

Tät omläggningar med t ex koksaltkompresser stör sårläkningen och bör undvikas.

Fotsår hos diabetiker bör inspekteras ofta och ocklusiv behandling bör undvikas.

### Sårrengöring

Svårläkta sår bör rengöras med ljummet kranvattnen. Renrutin ska iakttas. Om såret

står i förbindelse med led eller steril kroppshåla används steril rutin. Vid kraftig kolonisation, dvs sårinfektion, finns missstanke om biofilm och då kan Prontosan användas (11).

## Debridering

Gul fibrinbeläggning kan behandlas ocklусivt med hydrokolloidplattor. Om en hydrogel (t ex Intrasite, DuoDERM hydrogel) appliceras i såret under plattan brukar upprensningen gå snabbare. Härvid sker s k autolys, dvs en biologisk debridering.

Mekanisk debridering med fuktad Debrisoft monofilamentsvamp visar goda effekter på ytliga fibrinbeläggningar.

Fluglarver kan med fördel användas för biologisk debridering i utvalda fall med nekroser och infektioner (12).

### Svarta nekroser

Svart nekros är alltid en följd av underliggande cirkulationsrubbning, oftast arteriell insufficiens. Det är därför meningslöst att behandla nekrosen som sådan, innan den cirkulatoriska rubbningen korrigeras. Svarta torra nekroser ska därför behandlas torrt.

## Lokalbehandling av bensår, fotsår hos diabetiker och trycksår

Fuktighetsbevarande sårbehandling med hjälp av t ex hydrokoloider (t ex DuoDERM, Comfeel), polyuretanskumförband (t ex Allevyn, Ligasano, Mepilex, Suprasorb) och zinklimbandage (Zipzoc Salvstrumpa) bör vara förstahandsval. Kraftig sekretion kan hanteras genom att bandaget kompletteras med kalciumpalginateförband (t ex Kaltostat, Sorbsan, Tegagel), hydrofiberförband (Aquacel) alternativt polyuretanskumförband. Vid ytligare trycksår används vanligen polyuretanskumförband. Sorbact är ett svamp- och bakterieabsorberande förband. Sårväntorna kan skyddas med Cavilon eller zinksalva/zinkpasta.

Undertrycksbehandling som benämns NPWT eller TNP, (Negative Pressure Wound Therapy eller Topical Negative Pressure) innebär att vakuum framställs genom kontinuerlig eller intermittent användning av en eldriven pump och speciella lufttäta förband (polyuretanskum eller gas-

väv) (13). Metoden, som mest används till trycksår, är ett alternativ för patienter med starkt vätskande sår. Bäst effekt nås vid god cirkulation i sårområdet. Pico är ett en-gångssystem för NPWT för sår med måttlig sekretion (14,15).

### Antimikrobiell behandling

Iodosorb har god effekt om såren är kraftigt koloniserade (vätskande, belagda med pus eller grå beläggning, grönfärgat förband, illaluktande, nekrotisk sårbad) och inte visar tecken på normal läkning. Alternativt kan nanokristallinskt silver (Acticoat), kol-/silverförband (t ex Actisorb Plus), polyuretanskumförband med silver (Contreet) eller joniserat silver (Aquacel Ag) användas under kortare tid med strikt uppföljning. Det bör observeras att lokalbehandling med silver har ifrågasatts i en SBU-rapport (16). Man betonar i denna att silver inte visat sig påskynda läkningen av svårläkta sår och att risk för miljöpåverkan kan finnas. Vi vill därför poängtera att avsikten med silverbehandling är att minska kraftig kolonisering och inte primärt att ge en snabbare sår läkning. Behandlingstiden ska vara begränsad, vanligtvis till ett par veckor.

Förband med medicinsk honung som Activon eller Medihoney har väldokumenterade effekter för kontroll av bakteriefloran i sår, liksom förband med PHMB (exempelvis Suprasorb X PHMB) (17,18).

### Kirurgisk behandling

Hudtransplantation utgör ett värdefullt terapeutiskt alternativ vid alla typer av granulerande sår och bör övervägas främst vid mycket stora sår, vid sår med förlängsammad läkning och vid smärtsamma sår. Lambåkirurgi kan vara aktuell vid djupa trycksår hos ryggmärgsskadade personer.

### Delhudtransplantation

Delhudtransplantation utförs av plastik-allmänkirurg. Denna typ av operation, då s k meshad graft tas med dermatom företrädesvis från låreret, görs på inneliggande patienter.

### Pinch graft

Pinch graft (punch graft) kan utföras polikliniskt. Ytlig infiltrationsanestesi läggs på ett handflatestort område på tagstället, som av praktiska skäl oftast är låreret. Med hjälp av en subkutan nål och skalpell tas hudöar, 3–5 mm i diameter. Tagstället täcks med förband och lämnas orört i 1 vecka. Hudöarna placeras ut på bensåret, med några millimeters mellanrum. Över såret läggs förslagsvis ett fuktighetsbevarande förband (Allevyn, Mepilex Lite), som byts 1 gång/vecka. Hudöarna blir blåröda pga kärlinväxt under den första veckan. Patienten bör vara i relativ stillhet under de första dagarna, med högläge av benet samt kompression vid venöst sår.

Fullständig läkning av såret sker, i gynnsamma fall, inom 6 veckor medan tagstället brukar läka inom 14 dagar.

### Smärta – störd nattsömn

Många patienter med svårläkta sår, även venösa bensår, upplever svåra smärtor som i de flesta fall stör nattsömnens. Smärtan mäts med VAS (Visual Analogue Scale). Sårsmärtan lindras med hjälp av en hydrogel under det ordinarie förbandet. Vanligen ges paracetamol alternativt opioider peroralt eller som plåster. TENS kan också användas. Se vidare kapitlet Smärta och smärtbehandling, avsnittet Behandling, s 896. Smärtande sår läker sällan.

### Psykosociala faktorer – livskvalitet

Smärtor, bundenhet till omläggningar, oro för lukt och sekretion, liksom fysisk orörlighet och social isolering, har visat sig reducera livskvaliteten hos många bensårspatienter.

### Näringsbrist

För att såren ska läka krävs en väl balanserad kost som är rik på proteiner och C-vitamin.

Vid zink- och järnbrist ges kompletterande medicinering. S-zink behöver endast analyseras vid malnutrition. Vid sår med kraftig sekretion kan albuminförlusterna

bli stora. Vid trycksår rekommenderas näringstillskott med arginin (Cubitan) (8).

### Helhetssyn och samarbete

Omvårdnad av patienter med svårläkta sår bör inkludera smärtlindring, underlättande av sömn, god nutrition, rökstopp, rörelseträning, psykosociala åtgärder, patientundervisning samt preventiva insatser för att förhindra att nya sår uppstår. Fotsår hos diabetiker kan ofta kräva speciella insatser – specialistteam vid särskild fotmottagning.

Sår som inte läker/visar tecken till läkning inom 1–3 månader bör bedömas av specialist på sårmottagning eller hudklinik.

Samarbete med läkare inom olika specialiteter och inom vårdteamet är av avgörande betydelse för behandlingseffekten. Sjuksköterska bör koordinera omvårdnadsåtgärderna. En principiellt lämplig arbetsfördelning är den, att läkare genomför klinisk undersökning och ställer etiologisk diagnos, medan läkare och sjuksköterska tillsammans utformar behandlingsplan och väljer lämplig lokalbehandling och kompression.

Uppföljning vid läkt sår registreras med fördel i RiksSår.

### Referenser

- Hopkins A, Dealey C, Bale S, Defloor T, Worboys F. Patients stories of living with a pressure ulcer. *J Adv Nurs.* 2006;56:345–53.
- RiksSår. [www.rikssar.se](http://www.rikssar.se)
- Sårwebben. [www.vgregion.se/sv/Skaraborgs-sjukhus/Skaraborgs-sjukhus/](http://www.vgregion.se/sv/Skaraborgs-sjukhus/Skaraborgs-sjukhus/)
- European pressure ulcer advisory panel. [www.eputap.org](http://www.eputap.org)
- Cullum N, Nelson EA, Fletcher AW, Sheldon TA. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD000265.
- Fletcher A, Cullum N, Sheldon TA. A systematic review of compression treatment for venous leg ulcers. *BMJ.* 1997;315:576–80.
- Labropoulos N, Leon LR Jr, Bhatti A, Melton S, Kang SS, Mansour AM, Borge M. Hemodynamic effects of intermittent pneumatic compression in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2005;42:710–6.
- van Anholt RD, Sobotka L, Meijer EP, Heyman H, Groen HW, Topinková E, van Leen M, Schols JM. Specific nutritional support accelerates pressure ulcer healing and reduces wound care intensity in non-malnourished patients. *Nutrition.* 2010;26:867–72.
- Öien RF, Åkesson N. Bacterial cultures, rapid strep test, and antibiotic treatment in infected hard-to-heal ulcers in primary care. *Scand J Prim Health Care.* 2012;30:254–8.
- Farmakologisk behandling av bakteriella hud- och mjukdelsinfektioner – ny rekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2009;(20)5. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
- Butcher M. PHMB: an effective antimicrobial in wound bioburden management. *Br J Nurs.* 2012;21:S16, S18–21.
- Gottrup F, Jørgensen B. Maggot debridement: an alternative method for debridement. *Eplasty.* 2011;11:e 33, Epub 2011 Jul 12.
- Öien RF. Negative pressure wound therapy. *World Wide Wounds.* Decemeber 2010. [www.worldwidewounds.com](http://www.worldwidewounds.com)
- SBU. Vakuumassisterad sårbehandling. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2011. SBU Alert-rapport nr 2011-09. ISSN 1652-7151. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
- Wallin A-M, Boström L, Ulfvarson J, Ottosson C. Negative pressure wound therapy – a descriptive study. *Ostomy Wound Manage.* 2011;57:22–9.
- SBU. Silverförband vid behandling av kroniska sår. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2010. SBU Alert-rapport nr 2010-02. ISSN 1652-7151. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
- Molan PC. The evidence supporting the use of honey as a wound dressing. *Int J Low Extrem Wounds.* 2006;5:40–54.
- Butcher M. PHMB: an effective antimicrobial in wound bioburden management. *Br J Nurs.* 2012;21:S16, S18–21.

### För vidare läsning

- Sår. Lindholm C. 3:e uppl. Studentlitteratur AB. 2012. ISBN 9789144054421.
- Vensjukdomar. Norgen L, red. Studentlitteratur AB. 2004. ISBN 9144024894.
- Grauers M, Lindholm C. Sårbehandling 2013/2014. Gothia 2013. ISBN 9789172058774.
- Lindholm C. Antiseptiska preparat vid sårbehandling. 2013. Sårsjuksköterskor i Sverige. [www.swenurse.se](http://www.swenurse.se)

# Sten- och tumörsjukdomar i urinvägarna

Jan-Erik Damberg, Urologkliniken,  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

## Inledning

Sten- och tumörsjukdomar i urinvägarna utgör en väsentlig andel av det urologiska sjukdomspanoramatan. Njurcancer och blåscancer är de viktigaste tumörsjukdomarna i urinvägarna. Kardinalsymtomet är hematuri. Tidig diagnos är av stor betydelse för att kunna erbjuda patienterna kurativ behandling.

## Sten i urinvägarna

Stenbildning i urinblåsan förekommer numera praktiskt taget aldrig i vårt land utan samtidig urinvägsinfektion eller avflödes hinder. Blåsstens är dock fortfarande en relativt vanlig sjukdom i låg- och medelinkomstländer. I Sverige ses numera framför allt stenar i de övre urinvägarna.

Livstidsrisken att drabbas av urinvägskonkrement för män i Sverige ligger på 10–20%, medan motsvarande siffror för kvinnor är 3–5%. Njursten är vanligast vid 20–50 års ålder och 50% får recidiv inom 10 år.

## Genes och klassifikation

Stenbildning i urinvägarna orsakas av utfällning av saltkristaller i urinen. Detta kan orsakas antingen av hög koncentration av ämnen som kan utfällas eller av låg koncentration av ämnen som hämmar kristallisationen av salter. Urinvägskonkrement indelas i 4 grupper (Faktaruta 1).

## Klassifikation av urinvägskonkrement

- Kalciumstenar 70–80%
- Infektionsstenar 10–15%
- Urinsyrastenar ca 5%
- Cystinstenar ca 1%

### Kalciumstenar

Huvuddelen av alla kalciumstenar innehåller stora mängder kalciumoxalat, men även kalciumfosfat är vanligt och ofta ser man båda dessa samtidigt. Cirka 25% av patienterna med benägenhet att bilda kalciumstenar har en metabol sjukdom, t ex hyperparathyreoidism eller annat tillstånd som karakteriseras av hyperkalciemi, renal tubulär acidosis, hyperoxaluri eller sarkoidos. Hos huvuddelen av patienter med kalciumstenar finner man dock ingen orsak till konkrementbildningen.

### Infektionsstenar

Infektionsstenar består i regel av magnesium, ammoniumfosfat (struvit) och karbonatapatit, ibland med inslag av hydroxiapatit. Orsaken till stenbildningen är en infektion orsakad av ureasproducerande bakterier. Ureas katalyserar nedbrytningen av urea i urinen, vilket genererar både ammonium- och karbonatjoner samt en alkalsk miljö som underlättar kristallisationen. De vanligaste ureasproducerande bakterierna är proteus, klebsiella, pseudomonas, stafylokokker och en speciell form av mykoplasma (Ureaplasma urealyticum).

### Urinsyrastenar

Ökad utsöndring av urinsyra förekommer vid gikt och vid ökat intag av purinhaltiga födoämnen. Förhöjd uratutsöndring ses också vid malignitet och i samband med cytostatikabehandling. Patienter med ileostomi har en ökad risk för urinsyrastenbildning, pga förlust av vätska och alkali, vilket leder till en koncentrerad sur urin med stor risk att överskrida den kritiska mättnaden för urinsyra. Urinsyrastenar är svåra att se på urografi, men ses ändemot väl på CT utan kontrastförstärkning.

### Cystinstenar

Orsaken till uppkomst av cystinstenar är en ökad utsöndring av cystin pga en hereditär defekt i den tubulära reabsorptionen av denna aminosyra. Cystinstenar har i regel låg täthet och kan vara svåra att diagnostisera vid urografi, men ses dock bra vid CT utan kontrastförstärkning.

### Symptomatologi och utredning

Det vanligaste symtomet vid urinvägskonkrement är smärta. Den typiska njurstenssmärtan är intervallartad och ofta lokaliserad i flankregionen med utstrålning mot ryggen. Orsaken till smärtan är en tryckstege i njurbäcken och uretär ovanför det avflödshinder som konkrementet orsakat. Om stenen är lokaliserad i njurbäckenet är symtomen ofta mindre uttalade. Sten kan upptäckas som ett bifynd i samband med andra röntgenundersökningar eller vid utredning av andra symptom från urinvägarna.

Ofta debuterar smärtorna nattetid då patienten vankar av en uttalad flanksmärta av intervallkaraktär. Vid undersökning noteras en dunkömhet över den aktuella flanken. Ibland har patienten noterat blod i urinen, eller så konstateras detta på akutmottagningen. Symptomatologin är ofta så karakteristisk att behandling med smärtstillande läkemedel kan sättas in innan patienten är utredd med röntgenundersökning. Vid tveksamhet om diagnosen bör en akut njurröntgen (urografi eller CT) utföras för att säkerställa stendiagnosen och utesluta annan orsak till smärtan. Ofta kan patienten återkomma för en planerad urografi inom 2–3 veckor efter den akuta smärtattacken. Föreligger misstanke om icke

**Tabell 1. När ska uretärstenar behandlas?**

Storlek	Läge	Åtgärd
< 4 mm	Hela uretären	Expektans
4–6 mm	Övre halvan	Behandling
	Nedre halvan	Expektans
> 6 mm	Hela uretären	Behandling

röntgentäta konkrement ger i regel ultraljud och datortomografi tillräcklig information.

Majoriteten av alla njurstens är avgår spontant. Avgörande för möjligheten för stenen att passera är stenens storlek (se Tabell 1). Under pågående stenpassage ska inte patienten rekommenderas ökat vätskeintag, eftersom detta kan leda till ökat tryck ovanför stenen och risk för nya smärtattackar.

Patienter med njurstensanfall uppvisar en mycket karakteristisk klinisk bild och på basis av denna är den diagnostiska säkerheten god. Några speciella laboratorieprover behöver inte tas hos en patient som har njurstens för första gången. De patienter som har recidiverande njurstens är ändemot ska alltid utredas avseende möjliga bakomliggande orsaker (se vidare i avsnittet Medicinsk behandling, s 436).

### Behandling

#### *Det akuta njurstensanfallet*

Patienter med akut njurstensattack behandles idag oftast med prostaglandinhämmare av typ NSAID-preparat. Exempelvis kan patienterna initialt få intramuskulär injektion av 50 mg diklofenak. Morfinpreparat (t ex Spasmofen (kodein, metylskopolamin, morfin, noskapin och papaverin) 1 ml intramuskulärt utgör ett alternativ vid den akuta smärtattacken. Efter avklingande av den akuta smärtattacken bör patienten i väntan på utredning och eventuellt ytterligare åtgärd förses med NSAID (t ex diklofenak suppositorier 50 mg) eller eventuellt morfinpreparat (Spasmofen suppositorier).

Om urografen/datortomografisk undersökning visar en sten som inte förväntas avgå spontant bör remiss till urologmottagning skickas. Mindre konkrement som för-

### Sökord

### Innehåll

väntas avgå spontant bör kontrolleras med ytterligare en urografiundersökning inom 6–8 veckor. Föreligger avflödeshinder bör denna undersökning genomföras tidigare.

Det är viktigt att känna till att risken för njurskada är relaterad till graden av obstruktion. Vid höggradig obstruktion föreligger risk för permanent njurskada i ca 30% av fallen efter 4 veckor. Vid samtidig infektion och obstruktion av de övre urinvägarna kan njurskada inträffa redan inom några timmar. Dessa fall kräver akut insatt antibiotikabehandling, t ex ciprofloxacin, och avlastning av övre urinvägar, oftast med nefrostomi, ibland med uretärkateter.

#### *Kirurgisk behandling av urinvägskonkrement*

Alla symtomgivande stenar, som inte bedöms kunna avgå spontant, ska behandlas. Även fritt rörliga stenar i njurbäckenet bör avlägsnas, liksom s k korallkonkrement. Behandling av asymptomatiska stenar i calices är diskutabel, men erfarenheterna har visat att en stor andel av dessa så småningom kommer att utvecklas till en symptomatisk stensjukdom. Eftersom behandlingsalternativen som finns idag är relativt skonsamma och enkla är det rimligt att mer frikostigt behandla även dessa stenar. Modern behandling av stenar i urinvägarna baseras på följande 3 metoder:

- extrakorporeal stötvågsbehandling (ESVL)
- uretäroskopisk stenmanipulation
- perkutan stenextraktion (PNL).

Öppen kirurgi behöver mycket sällan användas.

#### *ESVL*

Stötvågens energi fångas upp av konkrementet och stenen fragmenteras. Patienten kan därefter i regel skölja ut de små stenfragmenten genom den normala urinpassagen. Vid stora njurbäckenstenar och stora mängder stenfragment efter ESLV kan ibland en uretärkateter läggas upp för att underlätta passagen av fragment genom uretären.

Behandlingen är ofta förknippad med lätta smärtor/obehag, som kan förebyggas med morfin som ges strax före behandlingen.

ESVL utgör förstahandsalternativet vid alla symtomgivande njurstenar  $\leq 20$  mm. Även de flesta uretärstenar kan behandlas med ESLV, vilket innebär att i princip 90% av alla urinvägskonkrement framgångsrikt kan behandlas med denna metod. Ibland blir inte patienten stenfri efter en behandling och behandlingen kan då behöva upprepas.

ESVL-behandling är förknippad med små komplikationsrisker. Ofta uppvisar patienten hematuri, men den brukar avta inom ett par tre dagar. Njurparenkymskada och betydelsefulla njurblödningar är mycket ovanligt. Även allvarliga infektionskomplikationer är ovanliga. Vid behandling av infektionsstenar bör antibiotikabehandling ges samtidigt.

#### *Uretäroskopisk stenbehandling*

Stenar lokaliseraade distalt i uretären kan framgångsrikt behandlas med uretäroskopi. Med hjälp av s k semirigida uretäroskop kan man nå stenar i hela uretärsystemet. Stenarna kan under inspektion fragmenteras med hjälp av ultraljud, Holmiumlaser, färglaser eller elektrohydrauliskt. Denna behandling lämpar sig väl för stenar som inte framgångsrikt går att fragmentera med ESLV-teknik eller stenar belägna så distalt i uretären att de är svåra att visualisera vid röntgengenomlysning.

#### *Perkutan stenextraktion (PNL)*

PNL är förstahandsalternativet vid stenar  $\geq 30$  mm som är lokaliseraade i njurbäckenet. Metoden innebär att man dilaterar en nefrostomikanal till njurbäckenet, varefter man kan införa ett s k nefroskop och under okulär besiktning krossa stenen med hjälp av ultraljud. PNL kan kombineras med t ex ESLV. Ett stort korallkonkrement kan då initialt behandlas med PNL, varefter kvarlämnade fragment kan behandlas med ESLV.

Komplikationsriskerna är något större vid PNL, framför allt risken för blödning.

#### *Övriga metoder*

Större infektionsstenar i njurbäckenet kan ibland behandlas med hemiacidrin, ett licensläkemedel som surger urinen (Renacidin spolvätska), för att minska stenstorleken och därefter med ESLV. Nackdelen med den-

na behandling är att den kräver långa vårdtider pga de dagliga sköljningarna samt risken för infektiösa komplikationer.

Primär öppen kirurgi används nu sällan för att behandla urinvägskonkrement. Ibland kan dock nefrektomi behöva tillgripas vid stora korallstenar.

#### *Medicinsk behandling av patienter med urinvägskonkrement*

Det är sällan dietära föreskrifter har någon betydelse för att förebygga stenbildning. Ökat intag av dryck för att höja urinproduktionen och därigenom minska övernättningen för det aktuella saltet är kanske den effektivaste metoden. Målsättningen är härvidlag att försöka upprätthålla en urinproduktion på ca 2 L/dygn. Enstaka patienter kan vara betränta av tiazidpreparat.

För att kunna rikta behandlingen hos patienter med stor stenbildningsbenägenhet är det viktigt att göra en analys av urinvägskonkrementens sammansättning. Detta bör göras åtminstone en gång hos de patienter som drabbas av njursten vid upprepade tillfällen. På basis av stenanalysen kan den medicinska behandlingen göras mer riktad. Dessutom bör S-kalcium analyseras hos dessa patienter och hos patienter med urinvägsinfektioner bör bakomliggande orsaker utredas.

Vid förhöjd oxalatutsöndring, orsakad av extremt intag av livsmedel med högt oxalatinnehåll exempelvis rabarber, jordnötter, choklad, te och kaffe, kan ibland dietära föreskrifter vara värdefulla. Patienter med urinsyrastenar ska ha kostråd så att de kan undvika purinrik föda, t ex inälvsomat. Dessa patienter kan ibland också behandlas med allopurinol eller med Renapur (kaliumnatriumvätecitrat) för att åstadkomma en alkalisering av urinen. Läkemedel som komplexbindar cystin, såsom merkaptopropionylglycin (licenspreparat, t ex Captimer-tabletter 100 mg, 250 mg), kan ibland användas i kombination med stort vätskeintag och alkalisering av urinen vid cystinstenar.

Hos patienter med recidiverande infektionsstenar kan antibiotikaprofylax bli nödvändigt t ex trimetoprim i lågdos, dock anpassat till resistensmönster. Läkemedel som innehåller kaliumcitrat (licensprepara-

rat, t ex Urocit-K tabletter 540 mg, 1080 mg) ökar utsöndringen av citrat och kan vara av värde för utvalda patienter.

#### **Blod i urinen, hematuri**

För ögat synligt blod i urinen, makroskopisk hematuri, är ett allvarligt symtom och ska alltid utredas med syfte att utesluta tumörsjukdomar i urinvägarna.

Mikroskopisk hematuri är vanligt förekommande hos vuxna och ökar med stigande ålder. Förekomst av maligna tumörer i urinvägarna ökar också med åldern hos både män och kvinnor.

Vid screening för mikrohematuri hittas vid utredning av hematuripositiva fall urologiska tumörer hos 0–2,2% av personerna. I jämförelse med personer utan mikrohematuri skiljer sig dock inte förekomsten av urologiska tumörer. Det saknas sålunda vetenskapliga bevis för att personer med påvisad mikrohematuri löper större risk att ha en underliggande signifikant urologisk sjukdom än personer utan mikrohematuri. Mikrohematuri, utan övriga symtom från urinvägarna, ska således betraktas som ett ospecifikt symtom som inte behöver utredas vidare. Konsekvensen av ett sådant synsätt är att användandet av testremor för att leta efter mikrohematuri ska begränsas till patienter som har symtom ifrån urinvägarna och inte ingå i allmänna hälsokontroller.

#### **Njurtumörer**

Njurcancer utgör ca 2% av maligna tumörsjukdomar i Sverige och ca 1 000 nya fall diagnostiseras/år. Sjukdomen är vanligare hos män med en åldersjusterad incidens på 13 fall/100 000 invånare medan 8 fall/100 000 invånare observeras för kvinnor. Sjukdomen är mycket ovanlig < 40 år och de flesta patienter är i 70-årsåldern vid diagnostillfället. Nefroblastom (Wilms tumör) förekommer huvudsakligen hos barn där den är den vanligaste maligna njurtumören.

Dödligheten pga njurcancer har varit tämligen konstant under de senaste decennierna – drygt 600 patienter dör varje år av denna sjukdom.

Av de maligna njurtumörerna utgör njurcancer (Grawitz tumör, hypernefrom, adeno-

#### **Sökord**

#### **Innehåll**

**Tabell 2.** Symtom vid njurcancer

Symtom och fynd	Förekomst (%)
Hematuri	60%
Smärta	40%
Palpabel resistens	20%
Anemi, viktnedgång, trötthet	15–20% <sup>a</sup>
Feber/nattliga svettningar	
Hyperkalcemi	
Leverdysfunktion	
Polycytemi	
Varikocеле	
Hög SR	

a. Något eller några av symptom/fynden i vänster kolumn ses hos 15–20% av patienterna.

carcinom) ca 80%, njurbäckencancer 8%, medan Wilms tumör och sarkom utgör ca 5% av all njurcancer. Även hereditär njurcancer förekommer. De flesta fall av njurcancer är dock sporadiska och uppträder utan någon familjär ackumulation.

Utöver ärflichkeit är kunskapen om njurcancers etiologi ofullständig. Man har uppskattat att mellan 25% och drygt 30% av all njurcancer beror på rökning. Det föreligger också ett samband mellan kraftig obesitas och njurcancer. Studier har visat ett samband mellan hypertoni, långvarig dialysbehandling och förvärvad njurcystsjuksdom och en ökad risk för att insjukna i njurcancer.

### Symptomatologi och utredning

Det vanligaste symtomet vid njurcancer är asymptomatisk, makroskopisk hematuri (Tabell 2). Den klassiska triaden (hematuri, smärta och palpabel resistens) förekommer hos endast 10% av ett modernt tumörmaterial. Vid avancerad tumörsjukdom är ibland anemi, viktnedgång och trötthet de första symptomen. Hyperkalcemi och leverdysfunktion kan förekomma liksom polycytemi, det senare relaterat till en ökad insöndring av erythropoietin från den afficerade njuren.

Det är ganska vanligt att diagnosen njurcancer ställs i samband med att radiologiska undersökningar görs vid utredning av annan åkomma. Accidentellt upptäckt njurcancer blir allt vanligare och utgör i vissa tumörmaterial upp till 70% av patienterna.

### Diagnostik

Den viktigaste undersökningsmetoden är datortomografi, både för diagnostik och för att kunna göra en adekvat stadieindelning. Det är viktigt att denna undersökning fastställer att det föreligger normal funktion i den icke afficerade njuren. Andra undersökningar, som ibland är aktuella är MRT, kavografi, lungröntgen och skelettskintografi.

### Behandling

Behandling av lokaliserad, icke metastaserande njurcancer är i normalfallet radikal nefrektomi. Under senare år, då många små njurtumörer diagnostiseras i ett tidigt stadium, görs numera ofta s k nefronsparande kirurgi, vilket innebär att endast tumören avlägsnas från den afficerade njuren. Om det föreligger tumörinvansion, t ex i vena renalis/vena cava inferior eller metastasering till regionala lymfknotar, sker behandling med radikal nefrektomi medtagande regionala lymfknotar och tumörtromb.

Vid metastaserande sjukdom kan ibland kirurgi övervägas. Det gäller i synnerhet hos patienter som har enstaka metastaser som är möjliga att avlägsna kirurgiskt. Nefrektomi kan också bli aktuell hos patienter med uttalade lokala symptom. Tidigare har många försök gjorts att behandla avancerad njurcancer med immunterapi i form av interferon och interleukin 2 (1). Ibland har dessa behandlingar resulterat i en symptomatisk förbättring och med 15–20% objektiv respons.

Den utveckling av målriktade läkemedel vid avancerad njurcancer som skett under senare år beror på en ökad förståelse av de molekylära mekanismerna som ligger bakom cancerprogression. Läkemedlen sorafenib (2) och sunitinib tillhör gruppen tyrosinashämmare och har effekt på tumörangiogenes och tumorcellsproliferation. Kliniska studier med dessa läkemedel har visat en förlängd progressionsfri överlevnad med 3–6 månader i jämförelse med placebo eller konventionell behandling.

En annan klass av läkemedel som godkänts för behandling av avancerad njurcancer är s k mTOR-hämmare såsom temsirolimus och everolimus (3,4). Kombination av angiogeneshämmaren bevacizumab och interferon alfa förbättrar också överlevnaden.

### Sökord

### Innehåll

Dessa nya läkemedel har öppnat upp ett nytt fält vid behandling av metastaserande njurcancer och ytterligare klinisk forskning kommer att visa hur dessa läkemedel, som singeldroger eller i kombination, bäst ska användas för att ytterligare förbättra prognoserna för denna svårbehandlade patientkategori. De kombinationsbehandlingar som prövats hittills har gett mycket biverkningar. Därför är det s.k sekvensbehandling som används.

Prognoserna vid njurcancer, som är begränsad till njuren, är mycket god med en 5-årsöverlevnad på 90–95%. Vid metastaserande sjukdom är prognoserna betydligt sämre och vid påvisande av fjärrmetastaser (lungor > skelett > lever > hud och hjärna) är 5-årsöverlevnaden i regel under 20%.

## Urotelial cancer

Urotelial cancer, dvs cancer i njurbäcken, urinledare, urinblåsa och urinrör, domineras helt av blåscancer. I Sverige utgör blåscancer 7% av manlig och 3% av kvinnlig cancer. Cirka 600 personer dör varje år i sjukdomen. Orsakerna till urotelial tumörsjukdom är inte helt klarlagda. Man vet dock att hälften av alla blåscancerfall är orsakade av rökning. Under senare år har, i likhet med andra rökningsassocierade cancersjukdomar, incidensökningen avståndat för män, men inte för kvinnor. Även vissa kemiska ämnen från gummi- och färgindustrin samt vissa förbränningssaker från kol har visat sig öka incidensen av blåscancer. Blåscancer svarar för 90% av alla nydiagnositerade uroteliala tumörer.

### Symtom vid blåscancer

Det viktigaste symtomet vid blåscancer är tyst asymptomatisk makroskopisk hematuri som ses i ca 80% av fallen. En del patienter debuterar med cystitisknande besvär och dysuri.

### Diagnostik

Den viktigaste undersökningen för att diagnostisera en blåstumör är uretrocystoskopi. Även urincytologi är ett led i utredningen. Vid fynd av uroteliala cancerceller i cytologin, utan påvisbar makroskopisk tumör, ska utredningen drivas vidare med s.k mapping.

Biopsier ska tas från olika lokaliseringar i urinblåsa och urinrör för histologisk undersökning. Man kan då ibland påvisa carcinoma in situ. I utredningen ingår också en urografi eller CT för att kartlägga de övre urinvägarna.

Blåstumör avlägsnas genom transuretral resektion (TUR-B), för att slutgiltigt klassificera tumörstadiet. Man bedömer om blåstumören växer tydligt eller om den har invaderat underliggande muskelskikt. Vid invasivt växande blåstumör utreds patienten vidare med datortomografi för att diagnostisera eventuell tumörväxt utanför urinblåsan. Vid misstanke om tumör i de övre urinvägarna görs ofta retrograd pyelografi, där man också har möjlighet att samla urinprov för cytologi direkt ifrån njurbäcken och uretär, och ibland görs också uretäroskopi.

### Behandling

#### *Ytlig blåscancer*

Vid ytlig blåstumör är resektion av tumörvävnaden den primära terapin. Många patienter utvecklar tumörrecidiv redan inom 12 månader efter den initiala behandlingen. Ytliga tumörer har en relativt liten risk att växa invasivt, med undantag för tumörförändringar av typen carcinoma in situ, där risken för muskelinvasitet inom 5 år är i storleksordningen 50%. Vid täta recidiv kan det bli aktuellt med intravesikal kemo- eller immunterapi, t ex med mitomycin eller BCG (5).

Komplett remission kan uppnås i ca 80% av fallen vid carcinoma in situ och behandling ger ofta tumörfrihet hos > 50% av patienter med papillär tumör. Patienter med blåstumör ska, efter genomgången TUR-B och eventuell intravesikal kemo- eller immunterapi, kontrolleras regelbundet med bl.a cystoskopi (6).

#### *Avancerad blåscancer*

Standardbehandling vid muskelinvasiv blåscancer är radikal cystektomi kombinerad med urinavledning. Denna kan i princip ske antingen i form av en inkontinent eller kontinent urindeviation.

- Inkontinent urinavledning sker vanligen till ett frikopplat tunntarmssegment som leder ut urinen direkt till ett stoma i bukväggens nedre högra kvar-

drant, där ett urinuppsamlande bandage finns (Bricker-deviation).

- Hos många patienter görs numera s k kontinent urinavledning, där urinen lagras i bukhålan i en reservoar tillverkad av ett isolerat tarmsegment som patienten själv får tömma genom katerisering. För detta ändamål kan både tunntarm (t ex Kocks reservoar) och tjocktarm (t ex Indiana pouch) användas.
- Ett tredje alternativ, som idag ofta används när patientens urinrör kan lämnas kvar pga av tumörfrihet, är s k ortotopa blässubstitut. Detta innebär att en tarmreservoar kopplas direkt till uretra, och vattenkastning kan sedan ske den naturliga vägen genom krystning eller bukkompression.

Alla former av urinavledningar medför risk för komplikationer (bråck, blödning, stenos, retraktion m m). Vid uttalade problem bör patienten remitteras till urologklinik eller stomiterapeut.

Hos en del patienter anses cystektomi inte vara genomförbar bland annat pga patientens allmäntillstånd eller höga ålder. Hos dessa patienter kan man pröva radikal strålbehandling.

Vid metastaserande blåscancer behandlas patienterna ibland med cytostatika. Cisplatin har varit basen i de kombinationer som visats vara effektiva. Medianöverlevnaden är 12–30 månader, men långtidsöverlevnad är ovanlig. Nya cytostatikakombinationer är under utprövning.

#### Cancer i njurbäcken och urinledare

Standardbehandling vid njurbäckencancer är nefrouretärektomi. Med detta ingrepp avlägsnas njuren, inklusive urinledare, ända ner till uretärostiet i urinblåsan. Vid kraftigt nedsatt funktion i den kontralaterala njuren eller vid singelnjure kan lokal excision av njurbäckentumör eller proximal uretärtumör vara nödvändig. Detta ingrepp är dock förenat med mycket stor risk för recidiv. Patienter som behandlats för uretär- eller njurbäckentumör har stor risk att utveckla blåscancer (30%). Dessa patienter bör därför följas med regelbundna cystoskopier.

## Referenser

- Coppin C, Porzsolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;25:1425.
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylak C, Oudard S, Siebels M, et al; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:125–34.
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:2271–81.
- Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal carcinoma; a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2008;372:449–56.
- Witjes JA, Hendricksen K. Intravesical chemotherapy for non-muscle-invasive bladder cancer: a critical analysis of currently available drugs, treatment schedules, and long-term results. *Eur Urol.* 2008;53:45–52.
- Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, Pruthi RS, Seigne JD, Skinner EC, et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol.* 2007;178:2314–30.

#### För vidare läsning

- Curhan GC. Epidemiology of stone disease. *Urol Clin North Am.* 2007;34:287–93.
- Damber J-E, Peeker R. red. Urologi. 2012. Studentlitteratur AB. ISBN 9789144075921.
- Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylak C, et al; AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet.* 2007;370:2103–11.
- Lindqvist K. On the diagnosis and treatment of upper urinary tract stones. *Akademisk avhandling, Sahlgrenska akademien vid Göteborgs Universitet,* 2004.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:115–24.
- Wein, Kavoussi, Novick, Partin, Peters (EDS). Campbell-Walsh Urology, 9th edition, vol 1–4, 2007, Saunders Company.

# Urininkontinens

Ralph Peeker, Verksamhet Urologi,  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg  
Eva Samuelsson, Krokoms hälsocentral, Krokom

## Inledning

Urininkontinens är ett folkhälsoproblem som berör ca 0,5 miljon svenskar och kan medföra försämrat livskvalitet (1).

Hos kvinnor förekommer läckage > 1 gång per vecka hos 3–5% i 20-årsåldern, hos 10% i 40-årsåldern och hos 25% i 80-årsåldern. Hos män är förekomsten betydligt lägre upp till 75-årsåldern, varefter en brant ökning sker upp till nivån för kvinnor. Bland äldre personer i särskilt boende förekommer inkontinens hos > 50% och det finns en stark koppling till demens och allmän sjuklighet (1). Kostnad och användning av inkontinensskydd ökar med ökad ålder. Hälften av kostnaden återfinns i åldersgruppen över 80 år (2).

## Definitioner

Följande huvudtyper av inkontinens (urinläckage) kan särskiljas:

- Läckage utlöst av ansträngning, nysning eller hosta (ansträngnings- eller stressinkontinens)
- Läckage vid urinsträngning (strängnings- eller urge-inkontinens)
- Blandläckage (både läckage vid ansträngning och läckage med strängningar)
- Överrinningsinkontinens

- Kontinuerlig inkontinens (vid svår sfinkterdysfunktion, fistel mellan blåsa och vagina eller ektopiskt mynnande urinledare)
- Övriga former (t ex inkontinens vid demens pga svårigheter att hitta till toaletten).

”Överaktiv blåsa” innebär urinträngningar och/eller strängningsinkontinens utan uppenbar orsak och förekommer hos 12–17% av män och kvinnor > 40 år (3).

## Inkontinens hos kvinnor

Förekomsten av inkontinens ökar med stigande ålder, antal graviditeter, vid rökning och uttalad övervikts. Kända riskfaktorer är också kroniska lufrörssjukdomar, neurologiska sjukdomar såsom demens, stroke, MS och ryggmärgsbråck samt gynekologiska operationer, långvarig förstopning och tungt lyftarbete. Vid dålig knipförmåga i bäckenbotten och vid tendens till framfall är förekomsten av inkontinens ökad.

## Ansträngningsinkontinens

Urinläckage uppträder vid ökat buktryck, t ex vid hosta, hopp, tunga lyft och jogging. Typiskt är att små skvättar av urin avgår utan urinträngningar. Ansträngningsinkontinens är den vanligaste inkontinensformen hos yngre och medelålders kvinnor. Ofta är orsaken bristande stöd under övergången mellan urinrör och blåsa pga svaghet i ligament och muskler och/el-

ler en försämrad funktion i urinrörets slutmuskel som medför lågt tryck i urinröret.

### Trängningsinkontinens

Ofrivilligt urinläckage som föregås av plötslig kissnödighet kallas trängningsinkontinens. Läckaget är ofta större än vid ansträngningsinkontinens och nattligt läckage är vanligt. Ofta är orsaken okänd (ofrivilliga blåsmuskelsammandragningar, dvs överaktiv blåsa). Kognitiv svikt hos äldre och urinvägsinfektion är också vanliga orsaker.

Trängningarna kan utlösas av:

- Retning i eller nära urinblåsa eller urinrör. En urinvägsinfektion, blåstumör eller blåsstens eller inflammation i blåsan, utan infektion, kan irritera urinblåsan inifrån. En ovarialtumör eller myomatös livmoder kan irritera blåsan utifrån. Sköra slemhinnor postmenopausalt kan medföra sveda och irritation från urinröret. Täta vattenkastningar pga stora urinmängder efter rikligt intag av dryck kan upplevas som trängningar.
- Ofrivilliga blåsmuskelsammandragningar utan känd orsak (överaktiv blåsa). Trängningarna är ofta kombinerade med tidig upplevelse av blåsfyllnad och små urinvolymer. Patienten hamnar ofta i en ond cirkel med små och täta vattenkastningar – orsaken är oklar.
- Neurologiska skador.
  - Ohämmad blåsa. Bristande kontroll av miktionscentrum i pons är en vanlig orsak till inkontinens hos äldre. Skador på hjärnbarken, vilken normalt har en hämmande effekt på miktionsreflexen, kan föreligga vid demens, efter stroke eller som del i neurologiska sjukdomar som t ex Parkinsons sjukdom. Typiskt är att patienten upplever mycket sen blåsfyllnads- och trängningskänsla, ibland först när läckaget redan har startat. Vid svåra former kan patienten helt ha förlorat trängningskänslan före läckaget.
  - Ryggmärgsskada. Vid total tvär-snittslesion är tillståndet förenat med oförmåga att uppleva blåsfyllnad. Sam-

ordningen mellan blåsmuskel och urinrörets slutmuskulatur kan saknas, s k detrusor-sfinkterdyssynergi. Detta innebär risk för mycket höga och för njurfunktionen farliga blåstryck.

### Blandinkontinens

Inslag av både ansträngnings- och trängningsbesvär finns – ofta mer besvärande inkontinens.

### ÖVERRINNINGSINKONTINENS

- Detrusorinsufficiens. Bristande förmåga till kontraktion av blåsmuskeln kan föreligga efter övertänjning av blåsan samt vid diabetes.
- Neurogen blåsrubbning. Vid ryggmärgsskada, där man inte diagnostiseras blåstömningsproblem förekommer stora resturimängder.

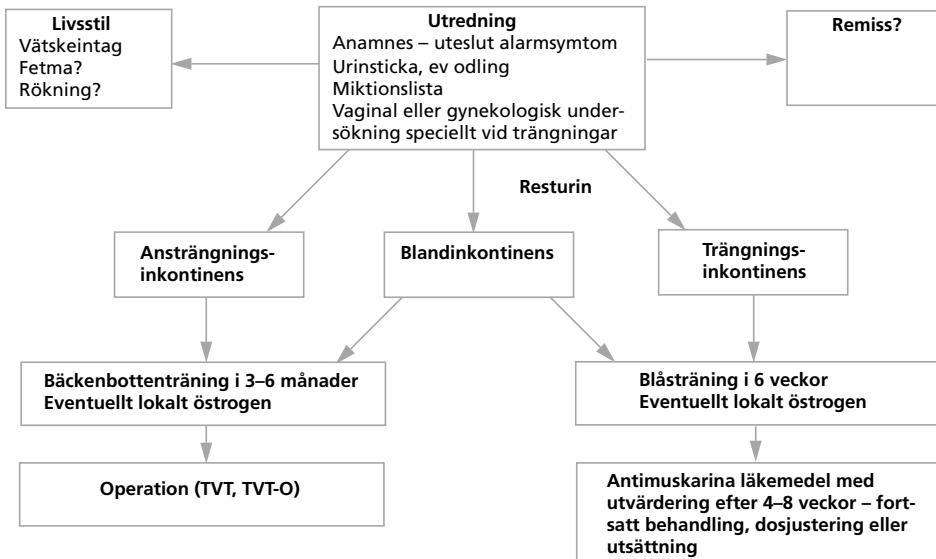
### LÄKEMEDELSUTLÖST INKONTINENS

Intensiv diuretikabehandling kan vara utlösande faktor när andra samtidiga riskfaktorer finns. Behandling med ACE-hämmare kan ge torrhusta som biverkning och kan därmed förvärra eller utlösa ansträngningsinkontinens. Sedativa, hypnotika och andra läkemedel, som kan orsaka förvirring, ökar risken för inkontinens hos äldre. Många läkemedel har antikolinerg effekt, framför allt många psykofarmaka och antidepressiva läkemedel, och ökar risken för urinretention och öVERRINNINGSINKONTINENS.

Substanter som stimulerar urinrörets alfaadrenerga receptorer, t ex adrenerga avsvällande medel som fenylopropanolamin, och hostmediciner innehållande efedrin, t ex Mollipect, kan bidra till öVERRINNINGSINKONTINENS.

### Andra former av urinläckage

- Fistlar. Globalt sett är fistlar mellan blåsa och vagina en av de viktigaste orsakerna till permanent inkontinens hos kvinnor (förlossningsskada). Inkontinens kan vara en följd av könsstypning. Fistlar kan i sällsynta fall uppkomma efter gynekologiska ingrepp som hysterektomi eller efter strålbehandling.



Figur 1. Urininkontinens hos kvinnor

#### Alarmsymtom

- Ny tillkomnaträgnningar (<½ år) utan UVI
- Smärtssammaträgnningar
- Blåstömningsvärligheter
- Synligt blod i urinen
- Tidigare malignitet i underliv eller urinvägar

- Efterdropp. Läckage som enbart uppkommer just efter vattenkastning kan lätt uppfattas som inkontinens. I regel är dock efterdropp att betrakta som ett normalt tillstånd.

#### Utredning och behandling av inkontinens hos kvinnor

Utredning och behandling sker oftast inom primärvården. Önskemål om behandling är direkt kopplat till grad av läckage: hur mycket man läcker och hur ofta (2). Trägnings- och blandinkontinens upplevs ofta som mer besvärande än ansträngningsinkontinens (4). En stor fördel är om det på

mottagningen finns en distriktsköterska, barnmorska, sjukgymnast eller uroterapeut med specialintresse och utbildning i inkontinensproblem. Urinläckage är mycket sällan tecken på allvarlig bakomliggande sjukdom, varför utredning och behandling kan ske efter ett förenklat schema, se Figur 1 (5). Vid förekomst av alarmsymtom (Faktaruta 1) är det däremot viktigt med läkarundersökning.

Vid misstanke om neurologisk skada/sjukdom görs ett enkelt neurologstatus. Sensibilitet i perineum? Analtonus? Gångsvårigheter? Benreflexer? Kognitiva störningar?

#### Behandling

Ett brett basalt behandlingsprogram inom primärvården är enkelt och kostnadseffektivt och ca två tredjedelar av kvinnorna är nöjda vid 5-årsuppföljning (1). Behandlingen utgår från primär klassificering i ansträngnings-, trägnings- eller blandinkontinens. Vid blandinkontinens behandlas det dominerande symtomet i första hand.

**Tabell 1.** Exempel på miktionslista vid ansträngningsinkontinens och trängningsinkontinens samt vid polyuri

Ansträngningsinkontinens				Trängningsinkontinens				Högt vätskeintag och polyuri			
Tid	Mängd (dl)	Läckage <sup>a</sup>	Trängningar <sup>b</sup>	Tid	Mängd (dl)	Läckage <sup>a</sup>	Trängningar <sup>b</sup>	Tid	Mängd (dl)	Läckage <sup>a</sup>	Trängningar <sup>b</sup>
05.45	5,0			03.30	2,5			08.30	3,5	+	
08.15	2,0	++		05.45	1,75			10.45	4,0	++	
11.45	2,5	+		07.30	1,0	+		11.45	3,5	+	
15.15	3,0	+		09.15	1,0	++		13.30	3,0		
17.30	3,0	+++	+	11.30	1,25	++	++	15.15	4,5	+	+
19.15	1,5	+		13.15	1,5	++		17.00	4,0		
22.30	2,0	+		15.10	1,5	+++	++	18.45	4,5	+	
				17.35	0,75	++	++	20.15	4,25		
				19.05	1,0	++	+	23.00	3,5		
				21.15	2,0	+	++	00.30	1,5		
				23.05	1,0	++					
Dygnsvolym 19 dl Frekvens 7 gånger/1 dygn Medelvolym 19/7 = 2,7 dl Högsta volym 5,0 dl				Dygnsvolym 15,25 dl Frekvens 11 gånger/1 dygn Medelvolym 15,25/11 = 1,4 dl Högsta volym 2,5 dl				Dygnsvolym 36,25 dl Frekvens 10 gånger/1 dygn Medelvolym 36,25/10 = 3,6 dl Högsta volym 4,5 dl			

a. Droppar (+), fuktig (++) , våt (+++)

b. Svaga (+), starka (++)

Med miktionslistan som bas diskuteras vätskeintag och miktion. Stort vätskeintag bör minskas. Vid stort koffeinintag och trängningar rekommenderas försök med minskade mängder kaffe/te. Råd om att sitta skönt vid vattenkastning, vara avslappnad och inte pressa fram urinen kan hjälpa ibland. I en interventionsstudie med viktnedgång som mål fann man att en måttlig viktnedgång hos överviktiga/feta medförde en signifikant minskning av antal inkontinensepoder (6).

#### Bäckenbottenträning

Bäckenbottenträning är en behandling helt utan biverkningar och 60–70% av kvinnor med ansträngningsinkontinens som kniptränat får minskade besvär (1). Vaginala koner eller biofeedback har inte visats öka effekten av bäckenbottenträning.

Bäckenbottenträning kan rekommenderas vid alla former av inkontinens, men har bäst effekt vid ansträngningsinkontinens (7). Det är bra om en träningsinstruktion kan ges i samband med undersökning, och träningen bör ge effekt efter 3 månader. Troligen behövs minst 8 kontraktioner 3 gånger dagligen för effekt (5).

#### Blåsträning

Blåsträning är förstahandsmetod vid trängningsläckage. Patienter med tidig trängningskänsla försöker ofta minska risken för läckage genom tätta toalettbesök. Det underhåller sannolikt besvären. Blåsträningen innebär tömning av blåsan regelbundet med successiv ökning av intervallen, t ex med 15–30 minuter/vecka. Man försöker minska trängningskänslan genom avslappningstekniker och bäckenbottenträning. Miktionslistan (se Tabell 1) är ett bra underlag vid denna träning. Ett praktiskt mål kan vara att kissa minst 2–2,5 dl per gång.

#### Läkemedelsbehandling vid trängningsinkontinens

Behandling med antikolinerga (antimuskarina) läkemedel är ett alternativ när utredning inte påvisat någon säker orsak till trängningarna/trängningsinkontinensen. I de flesta fall bör blåsträning rekommenderas under minst 6 veckor innan läkemedel sätts in. Om besvären är mycket svåra kan behandling med läkemedel och blåsträning startas parallellt.

Blåsans kontraktionsfunktion medieras främst via kolinerga nerver. Läkemedel som

blockerar blåsans muskarina receptorer är därför förstahandsval vid trängningsinkontinens. Det finns inga kliniskt betydelsefulla skillnader i effektivitet mellan olika antimuskarina läkemedel (5). De muskarina receptorerna är M<sub>2</sub>- och M<sub>3</sub>-receptorer i förhållanden 3:1. Man strävar efter att utveckla så M<sub>3</sub>-receptorspecifika läkemedel som möjligt eftersom den receptorn är specifik för att mediera urinblåsans kontraktion. I teorin kan risken för biverkningar variera mellan olika preparat pga skillnader i receptorselektivitet och möjlighet att passera från blodbanan till hjärnan. Man har dock inte kunnat visa att selektiva M<sub>3</sub>-specifika preparat ger mindre biverkningar än icke-selektiva. Ungefär en tredjedel av patienterna får besvär av muntorrhet (8).

Läkemedlen ger effekt på sjukdomsspecifik livskvalitet mätt med olika skalor, men effekterna är i många fall små och en begränsad andel av patienterna får god effekt (9). I en Cochraneartikel anges att behandling minskar antalet vattenkastningar med 4–6 per vecka och antalet läckage med 0,5 per dygn i jämförelse med placebo (10). Om behandling inleds är ett depåpreparat som ges en gång per dygn att föredra. Vid effekt men oacceptabla biverkningar kan preparatbyte prövas.

Inkomplett blåstömning (residualurinvolym > 130 ml), myastenia gravis och glaukom med trång kammarvinkel är kontraindikationer för behandling med antimuskarina läkemedel. Dessa läkemedel bör ges med försiktighet till äldre, speciellt vid anamnes på stroke, demens eller samtidig användning av andra läkemedel med antikolinerg verkan. En eventuell kognitiv påverkan är svår att mäta i studier, mätmetoderna är ofta grova, men en negativ effekt av oxybutynin har påvisats (3).

Ett nytt läkemedel, mirabegron, verkar genom en annan farmakologisk princip. Det aktiverar beta-3-adrenerga receptorer på urinblåsan och förstärker blåsans avslappning i lagringsfasen. Preparatet har bättre effekt jämfört med placebo avseende inkontinensepisoder och miktionsfrekvens men det saknas jämförande studier mot antikolinerga preparat. Registrerade biverkningar är hypertension, huvudvärk, muntorrhet och

nasofaryngit. Vilken plats preparatet kommer att få i klinisk praxis återstår att se.

Tolterodin och solifenacin är de antimuskarina läkemedel som förskrivs mest i Sverige. Övriga preparat är darifenacin, fesoterodin och oxybutynin. Användningen av antimuskarina läkemedel ökar med ökad ålder men avtar från 85-årsåldern.

Behandling med depåpreparat en gång/dygn rekommenderas. Samtliga antimuskarina preparat utom oxybutynin har dena beredning. Oxybutynin, som ges enligt doseringen 2,5–5 mg peroralt 3 gånger/dag, finns även för administration som plåster. Oxybutynin har ett lägre pris men ger upphov till fler biverkningar vilket påverkar följsamheten. Mirabegron depåtabletter doseras 50 mg/dag.

#### Biverkningar av läkemedelsbehandling

Blockad av muskarinreceptorer i övriga organsystem är ofta begränsande för behandlingseffekten på blåsan. De vanligaste biverkningarna är muntorrhet, obstipation och ackommodationsstörningar. Startförpackning kan vara av värde för att bedöma känsligheten för antimuskarina sidoeffekter, medan längre behandlingsförsök krävs för att utvärdera klinisk effekt. Viss skillnad i verknings- och biverkningsprofiler gör att byte mellan preparaten kan prövas vid dålig behandlingseffekt. Dosjustering inom rekommenderat intervall kan också försökas (11,12).

#### Uppföljning av läkemedelsbehandling

Långtidsbehandling vid trängningsinkontinens har dålig patientfölsamhet. En uppföljning av data från läkemedelsregistret visar att ett år efter insatt behandling är det bara 21% som fortsätter att hämta ut läkemedlet, och bland de som fått recept på oxybutynin endast 7% (13). Man kan inte påvisa effekt efter avslutad behandling (8). Behandlingseffekten bör utvärderas efter någon månad och fortlöpande med utsättning av läkemedlet vid otillräcklig effekt. Miktionstidlistan är till stor hjälp vid uppföljning och god effekt stödjer fortsatt behandling.

### *Behandling mot ansträngningsinkontinens*

Duloxetin utvecklades ursprungligen som ett läkemedel mot depression och hämmar återupptaget av serotonin och noradrenalin i nervceller. Preparatet, som ges i dosen 60 mg/dag vid depression, är godkänt på indikationen måttlig till svår ansträngningsinkontinens i dosen 40 mg 2 gånger/dag. Eftreffekten antas bero på ökad tonus i urinröret. I studier där kvinnor med genomsnittligt 17 läckage/vecka behandlades med duloxetin 80 mg dagligen minskade antalet inkontinensepisoder med 50–64% i den behandlade gruppen jämfört med 28–41% i placebo-gruppen (5).

Vid lindrig ansträngningsinkontinens sågs ingen förbättring. Ingen signifikant minskning av läckage kunde noteras när flera studier slogs samman (14).

Biverkningar som illamående, muntorhet, yrsel och trötthet var vanliga och 21% av studiedeltagarna avbröt behandlingen pga biverkningar. Preparatet har ingen plats som förstahandsmedel men kan vara ett alternativ till kirurgisk behandling i vissa fall (5). Det är viktigt att upplysa om biverkningar och att utvärdera effekten efter 4 veckor.

Av patienter som fått duloxetin i en studie hade betydligt fler än hälften slutat med behandlingen efter ett år, oftast pga biverkningar och utebliven effekt (11).

### *Hormonbehandling*

Hormonbehandling av den typ som ges mot svettningar och blodvallningar (medelpotent östrogen eller östrogen i kombination med gestagen) har ingen förebyggande eller behandlande effekt mot urininkontinens. Östrogen som administreras lokalt eller preparat som innehåller östriol verkar däremot ha viss effekt mot trängningar eller lokala besvär i form av sveda och irritation (15) (se även kapitlet Allmän gynäkologi, avsnittet Klimakteriebesvär, s 518).

### *Antibiotika*

Antibiotika ges vid trängningar och signifikant bakteriuri. Asymptomatisk bakteriuri är vanligt hos äldre kvinnor. Ett behandlingsförsök med antibiotika kan vara av

värde om man misstänker bakteriellt inslag. Se vidare kapitlet Urinvägsinfektioner, avsnittet UVI hos äldre kvinnor, s 460.

### *Elektrostimulering*

Elektrostimulering kan prövas i de fall när kvinnan inte kan kontrahera sin bäckenbottnemuskulatur som biofeedback. Man har dock inte kunnat påvisa någon effekt av elektrostimulering för behandling av inkontinens (16).

### *Operation*

Om kvinnan vid ansträngningsinkontinens inte är nöjd med resultatet efter 3–6 månders träning bör operation erbjudas. Operation är också ett alternativ vid blandinkontinens med normal miktionsschema. En vanlig operation vid inkontinens är s k TTV (tension-free vaginal tape) – görs som dagkirurgi under lokalbedövning via incision i slidan och två små incisioner ovanför symfySEN. Tre år efter en TTV-operation uppger ca 80% av de opererade patienterna att de aldrig, eller nästan aldrig, läcker. Vid 8 års uppföljning är resultatet ca 70%.

En variant på TTV-operation är s k TTV-O, då tejpen i stället, via incisionen i slidan, dras ut genom foramen obturatorium till lärets insida.

Komplikationer rapporteras i upp till 15% av opererade fall, oavsett vilken metod som valts, främst infektioner, urinretention, smärta vid samlag, framfall och sekundära trängningsbesvär. I sällsynta fall kan urinröret perforeras vid användning av kroppsfrämmande material.

### *Injektion av expansiv substans runt urinröret*

Denna behandling kan användas vid ansträngningsinkontinens. Ingreppet är mycket enkelt och kan utföras i gelanestesi – resultatet är dock inte lika bra, vare sig på kort eller lång sikt, jämfört med operation.

### *Utredning och behandling av inkontinens hos män*

Trängningsinkontinens, pga sviktande cerebrale funktioner, är den vanligaste formen av inkontinens hos män. Förändringar i prostatan är en annan vanlig orsak som kan leda

### *Sökord*

### *Innehåll*

både till trängnings- och allvarlig överrinningsinkontinens.

### Ansträngningsinkontinens

Det är ganska vanligt med övergående läckage efter prostataoperation. Vid godartad prostataförstoring får < 1% bestående ansträngningsinkontinens efter prostataoperation genom urinröret. Efter radikal prostataktomi pga prostatacancer är risken högre. Om ansträngningsläckage förekommer hos en man, som inte är opererad, kan orsaken vara bäckenskada, tumör, medfödd missbildning eller neurologisk sjukdom.

### Trängningsinkontinens

- Retning i eller nära urinblåsa eller urinrör. De vanligaste orsakerna är prostatahyperplasi, prostatit, förträning i urinröret eller prostatacancer. Urinvägsinfektion, inflammation i blåsan utan infektion, blåstumör eller blåsstens kan irritera urinblåsan inifrån.
- Ofrivilliga blåsmuskelsammandragningar utan känd orsak.
- Neurologiska skador. Ohämmad blåsa, hyperreflexi och blåsneuropati – genes som hos kvinnor, se s 441.

### Överrinningsinkontinens

- Avflödeshinder.
  - Vid avflödeshinder pga prostatahyperplasi läcker det lite då och då, oftast i samband med små kontraktioner i detrusorn. I fall som utvecklats sakta under lång tid upplever patienten ofta ingen trängningskänsla, men småskvätter urin dag som natt. Ett allvarligt avflödeshinder kan utvecklas utan att patienten upplevt blåstömningssvårigheter.
  - Avflödeshinder pga förstorad prostata kan ge permanenta blås- och njurskador om det inte upptäcks i tid.
- Detrusorinsufficiens, neurogen – genes som hos kvinnor, se s 441.
- Läkemedelsutlöst inkontinens – genes som hos kvinnor, se s 441 – vanligt framför allt hos män med prostataförstoring.

### Hjälpmittel vid diagnostik

- Miktionslista där patienten under 1–3 dygn noterar tid och volym vid varje miktion samt eventuella trängningar och läckage. Miktionsvolymen varierar avsevärt, både mellan individer och med åldern, men är i regel 150–400 ml, med 4–7 miktioner/ dag och en total dygnsvolym på 1–2 liter. En maxvolym på 300 ml eller mer talar för normal blåskapacitet. En diskussion med patienten kring miktionslistan kan ge god vägledning kring typen av läckage, abnormt vätskeintag, påverkan av läkemedel som diureтика etc. Hos äldre-äldre samt hos barn kan det vara svårt att mäta varje miktionsvolym. Ett toalettschema med kryssmarkering vid varje blåstömning kan därför ge god information.

Exempel på resultat från miktionsregistringar vid olika inkontinenstyper finns i Tabell 1, s 443. Exempel på en användbar miktionslista, finns efter texten, s 453.

- Blövjävgningstest. Läckaget i varje inkontinensskydd mäts under 1–2 dygn. Testet kan vara av värde vid utprovning av rätt storlek på hjälpmittel och för bedömnning av terapieffekt. Mer än 8 g/dygn anses som signifikant läckage.
- Laboratorieprover. Urinsticka (+ urinodling vid trängningar), kreatinin vid misstanke om urinretention och PSA hos män.
- Tidsmiktionsprotokoll används hos män för att avslöja avflödeshinder. Om tömningen av den första decilitern sker på 10 sekunder eller mindre är sannolikheten för avflödeshinder mycket låg.
- Resturinen kan mätas med kateter eller ultraljud. Om anamnes och tidsmiktion inte med säkerhet kan utesluta överrinningsinkontinens eller avflödeshinder hos män bör resturin mätas.

### Utredning

Eftersom inkontinens hos män kan vara kopplad till prostatasjukdom ska den primära utredningen inriktas på prostata. Vid hyperplasi kan ofta måttliga trängningsbesvär påverkas av läkemedel eller operation (se kapitlet Sjukdomar i manliga genitalia, avsnittet Blåstömningsproblem hos män, s 463). Behandlingsresultaten är sämre vid svårare inkontinens om denna inte beror på överrinningsläckage. Ofta föreligger då en ohämmad blåsa och patienten förbättras inte av behandling mot prostataförstöringen.

**Tabell 2.** Avancerad behandling vid speciella former av inkontinens

Trängningsinkontinens	Sfinkterinkontinens	Kronisk urinretention
Instillation i blåsan av läkemedel som dämpar blåsaktiviteten	Infektion av expansiv substans runt urinrören	Elektrisk stimulering inuti blåsan Avflödesbefrämjande kirurgi
Intravesikal injektion av botulinumtoxin	Slyngplastik – kroppsegen fascia – syntetiska produkter	Blåsstimulerande läkemedel
Nervrotsstimulering via pacemakerimplantation	Implantation av justerbara blåshalsstödjande proteser	Nervrotsstimulering via pacemakerimplantation
Blåsförstorande ingrepp	Implantation av artificiellt trekomponentts sfinktersystem	Kateterbehandling – RIK – KAD (kateter à demeure)
Urinavledande ingrepp	Urinavledande ingrepp	Urinavledande ingrepp

När det gäller hjälpmmedel vid diagnostik se Faktaruta 2, s 446.

#### *Utredning*

- Urinprov
- Prostatapalpation
- Miktionslista
- Resturin
- PSA

#### *Indikationer för vidare utredning*

- Makroskopisk hematuri eller annan misstanke om tumörsjukdom
- Misstänkt neurologisk sjukdom, särskilt vid ryggmärgsgenes
- Tecken på avflödeshinder
- Överrinningsinkontinens
- Postoperativ inkontinens
- Misstänkt läckage utanför urinrören
- Oklar diagnos eller otillräcklig effekt av behandling
- Vid bestående läckage efter operation bör vidare utredning ske eftersom postoperativ inkontinens kan ha många andra orsaker än slutmuskelskada.

#### **Behandling**

Vid överrinningsinkontinens ska KAD sättas eller ren intermittent kateterisering

(RIK) påbörjas. Patienten remitteras eller utreds vidare.

Om trängningsläckage föreligger utan tecken på avflödeshinder (normal tidsmiktion och ingen resturin) bör blåsträning och antimuskarina läkemedel användas. Även vid måttligt avflödeshinder, om patienten inte svarat på en mer prostataspecifik behandling, kan i regel antimuskarina läkemedel ges utan större risk för urinretention. Hos män kan bäckenbottenträning påbörjas vid läckage efter prostataoperation.

#### **Behandling vid speciella former av inkontinens**

Vid särskilt svåra former av urininkontinens, där inte blåsträning, bäckenbottenträning, peroral blåsdämpande medicinering eller klassisk inkontinensoperation hjälper, kan mer avancerade behandlingstekniker övervägas. Se vidare i Tabell 2.

#### **Inkontinens hos äldre**

##### *Utredning*

Inkontinens är ett vanligt problem hos äldre. Utredning och behandling har effekt på symtomen oavsett ålder, men hos sköra äldre, speciellt vid samtidig kognitiv svikt, finns få behandlingsstudier. Individanpassning och etiska ställningstaganden blir viktiga när det gäller att avgöra omfattning och inriktning på utredning och eventuell behandling. Utredningen bör innehålla miktionslista och urinprov. Hos äldre kvin-

nor förekommer asymptomatisk bakteriuri hos 18–50%.

Resturin bör mätas på män samt hos båda könen vid neurologiska sjukdomar, diabetes och vid bruk av läkemedel som kan påverka blåsfunktionen.

Vid ny tillkommen trängningsinkontinens där urinodling är negativ bör man tänka på möjligheten av malignitet i eller runt blåsan, speciellt vid samtidig hematuri.

### Behandling

Miljöfaktorer (kläder, avstånd, belysning och väg till toaletti), fysiska handikapp (syn, finmotorik, förflyttningsförmåga) och personalfaktorer (kunskap, personaltillgång) kan vara avgörande för skillnaden mellan kontinens och inkontinens.

Äldre med s k ohämmad blåsa får ofta trängningar strax innan eller precis när läckaget kommer. Blåsträningen går ut på att kartlägga tider för läckage och påminna och hjälpa patienten till toalett innan blåsan blir så full att trängning och läckage utlöses.

Träning av äldre med kognitiva störningar kan ses som en ”trappa”. Patientens eget initiativ ökas successivt. Denna form av blåsträning, med successivt ökat eget initiativ, består av:

- Schemalagda toalettvanor – fasta tider, börja med korta intervall.
- Vanenträning – kartlägg patientens inkontinensperioder och lägg schema för att förebygga läckage.
- Uppmärksamhetsträning – stöd patienten i att själv efterfråga toalett-hjälp.

Effekten av läkemedel vid trängnings- och blandinkontinens i gruppen äldre-äldre, speciellt vid kognitivt handikapp, är mindre väl studerad. Risk för påverkan på minnesfunktioner och förvirring genom blockad av kolinerga CNS-funktioner finns. En eventuell påverkan kan vara svår att upptäcka vid demens.

### Nokturi

Nokturi (= nattligt uppvaknande pga behov av vattenkastning) rapporteras av betydligt

### Orsaker till nokturi

- Polyuri
  - Diabetes mellitus
  - Diabetes insipidus
  - Excessivt vätskeintag
- Nattlig polyuri
  - Störning i dygnssrytm av antidiuretiskt hormon (ADH)
  - Hjärtsvikt
  - Sömnapsné
  - Njursvikt
- Problem med lagring av urin
  - Nedslatt blåskapacitet
  - Ofrivilliga blåsmuskelsammandragningar som ger trängningar
  - Avflödshinder, t ex prostatahyperplasi med resturin
  - Åldersförändringar
- Sömnproblem
  - Det kan vara svårt att avgöra om sömnproblem eller nokturi är det primära

mer än hälften av alla individer > 50 år och är alltså helt normalt. Besvärande nokturi med flera uppvaknanden kan bero på stora urinvolymer, för liten blåskapacitet eller en kombination. Nattlig polyuri föreligger när den nattliga urinvolyumen, inklusive första vattenkastningen på morgonen, utgör mer än en tredjedel av hela dygnsvolymen.

### Behandling av nokturi

Miktionslista är ett hjälpmedel för att avgöra orsaken till nokturi och i vissa fall kan grundåkomman, såsom hjärtsvikt och sömnapsné, behandlas.

Om andra orsaker (se Faktaruta 3) till nokturi kan uteslutas, kan behandling med desmopressin övervägas vid nattlig polyuri ([17](#)). Behandling med desmopressin kan leda till att antalet nattliga blåstömningar minskar från ca 3 till 2 stycken ([18,19,20](#)). Risken för symptomatisk hyponatremi (huvudvärk, yrsel, i svåra fall slöhet och kramper) ökar med åldern, vid hög dygnsurin och vid natriumvärde i nedre delen av normalområdet innan insatt behandling. I en studie av äldre (> 65 år) uppkom symptomatisk hyponatremi hos 8% – symptomen kom inom 1 vecka efter att behandling inletts eller dosökning skett. Hos yngre är risken betydligt mindre. Patienter som behandlas med

diuretika, läkemedel som kan påverka ADH-sekretionen (t ex tricykliska antidepressiva, SSRI, carbamazepin) eller NSAID har speciellt lett att utveckla hyponatremi med vätskeretention. Det är viktigt att vara uppmärksam på ökande vikt och/eller sjunkande S-Na i samband med insättande av desmopressin. Se även Terapirekommendationer i kapitlet Kortikosteroider och hypofyshormoner, s 654.

Miktionslista i 2 dygn ger grund för diagnosen nattlig polyuri. S-natrium bör mätas innan behandling påbörjas, efter 3 dagars behandling med desmopressin samt vid dosökning vid behandling av patienter > 65 år. Vid symptom på hyponatremi bör behandlingen avslutas. Rekommenderad initialdos är 0,1 mg peroralt till natten (motsvarar 60 mikrog frystorkad tablett), som veckovis kan trappas upp till 0,4 mg. Vätskerestriktion bör iakttas efter tablettintag.

Vid nocturi pga låg blåskapacitet kan behandling med antimuskarina läkemedel prövas (se Läkemedelsbehandling mot trängningsinkontinens, s 443).

### Inkontinenshjälpmmedel

I Sverige är inkontinenshjälpmmedel oftast kostnadsfria för patienten. Hälften av kostnaderna för inkontinenhjälpmmedel rör personer som är 80 år och äldre. Flera studier har visat att man med noggrant utprovade hjälpmmedel kan minska kostnaderna väsentligt. Blöjvägningstestet är värdefullt för att välja passande storlek på inkontinensskydd. Hjälpmedelsförteckningar underlättar valet av rätt hjälpmmedel.

Ett viktigt hjälpmmedel är ofta urinflaskan, som kan ordinaras som hjälpmmedel. Uridom kan ibland prövas, men hög resturin måste uteslutas innan behandling påbörjas. Hjälpmedel att använda i urinrör eller vagina, t ex kontinensbåge för kvinnor med ansträngningsinkontinens, kan i individuella fall prövas.

### Behandling med kateter

Indikation för kateterbehandling (KAD) är överrinningsinkontinens eller inkontinens av annan genetisk kombinerad med ofullständig blåstömning. Se vidare i Faktaruta 4. Se

### Kateter vid urininkontinens

- Långtidsbehandling med KAD bör endast i undantagsfall ske på annan indikation än kronisk urinretention.
- Måttlig resturin är sällan indikation för KAD – blåskapacitet och njurfunktion avgör hur hög resturin som kan accepteras.
- Vid urinstämma brukar katatern i praktiken lämnas öppen under någon vecka om resturinen uppgår till 800–1 000 ml eller mer.
- Tillfällig resturin är vanligt hos äldre vid försämrat allmäntillstånd – upprepade kateterdragningsförsök bör i regel göras, första gången efter 3–14 dagar, beroende på hur mycket som stod in blåsan vid katetersättningen. Vid retention på flera liter, särskilt i kombination med påverkan på övre urinvägarna, kan det vara rimligt att helt avstå från kateterdragningsförsök.
- Förbehandling med antibiotikum (eftersom odlingsvär i regel saknas, väljs i första hand ciprofloxacin, 500 mg som engångsdos ett par timmar före) och, hos män, med alfaadrenerg blockerare (under några dygn) kan underlätta KAD-dragning.
- Orsak och planerad behandlingstid med KAD ska alltid journalföras och följa patienten i vårdkedjan.
- Överväg alltid självappning som alternativ till KAD.
- Bakteriuri vid KAD kräver sällan behandling.
- Individualisera tid för KAD-byte med hänsyn till stopp, saltutfällning etc.

även kapitlet Urinvägsinfektioner, avsnittet UVI hos patienter med KAD, s 462.

### Urininkontinens och enures hos barn

Urinblåsan rymmer ca 30 ml vid födseln och ökar sin volym med 30 ml per levnadsår upp till en blåskapacitet på 450–500 ml vid 16 års ålder. Det nyfödda barnet har en ohämmad miktion. Medveten blåskontroll utvecklas gradvis från 2–4 års ålder och de flesta barn är torra både dag och natt vid ca 4 års ålder. Fullständig kontroll över blåsfunktionen föreligger i regel vid 6–7 års ålder, men vid skolstart har fortfarande ca 25% vissa problem, främst trängningar. Urinläckage förekommer i någon form hos 15% av svenska skolbarn i åldern 7–15 år.

### Sökord

### Innehåll

### Nocturn enures hos barn

Nocturn enures (nattenures) definieras som nattlig sängvätning efter 5 års ålder, utan organisk skada eller samtidig daginkontinens. Barnet har normal blåsfunktion. En ärfstlig komponent finns ofta. Den normala dygnsvariationen i antidiuretiskt hormon (ADH) saknas ofta vid nocturn enures. Låga nivåer av antidiuretiskt hormon nattetid ger ökad nattlig urinproduktion som leder till överfyllnad av urinblåsan. Vid skolstart har ca 10% av barnen nattenures. Prognos är god med spontanutläckning hos ca 15% per år. Hos någon procent kvarstår dock problemet till vuxen ålder.

Begreppet sekundär enures används för barn som varit torra > 6 månader, men blir nattvåta igen. En noggrann utredning av bakomliggande faktorer bör göras i dessa fall.

### Daginkontinens hos barn

#### *Retningstillstånd i urinblåsan*

Eftersom barn har ofullständigt utvecklad blåskontroll leder infektioner lättare till läckage än hos vuxna. Detta är vanligt, speciellt hos flickor.

#### *Retningstillstånd från urinröret*

Avflödshinder kan underhålla detrusorinstabilitet. Särskilt hos pojkar är det viktigt att utesluta obstruktion i nedre urinvägar na. Anamnesen är viktig. Kissar barnet med god stråle eller droppande? En speciell form av medfödd urinrörsförträngning hos pojkar är s k uretravalvel.

#### *Dysfunktionell blåsrubbning*

Försenad utveckling av nervsystemets kontroll över blåsfunktion och bäckenbotten är en vanlig orsak till läckage i tidig skolålder. Ofrivilliga blåsmuskelsammandragningar, kombinerat med dåligt avslappnad slutmuskel vid vattenkastning, kan ge trängningar och inkontinens.

#### *Neurologisk sjukdom*

Medfödda hjärn- och ryggmärgsskador (t ex CP-skada, ryggmärgsbråck) och ryggmärgsskador efter olyckor leder ofta till läckageproblem.

En lömsk variant av ryggmärgsmissbildning är dold spina bifida, som man speciellt

ska ha i åtanke om barnet tidigare varit kontinent. I dessa fall är kotornas benring kluven närmast huden, men ryggmärg med hinnor ligger på normal plats. En noggrann inspektion av ryggen kan avslöja hudförändringar såsom hårtofs eller indragning av huden.

### Differentialdiagnoser

- Läckage utanför urinröret. En ektopisk uretär som kan mynna i urinröret utanför sfinktern, i vagina eller vulva, ger ofta ett mycket diskret kontinuerligt droppläckage.
- Uretrovaginal reflux kan, hos flickor i förpuberteten, ge droppläckage efter en i övrigt normal miktion. Ett tryck med toalettpapper mot underlivet efter vattenkastning kan förhindra detta.
- Fnissinkontinens är en reflexmässig störning av slutmuskefunktionen, utan organiskt underlag, och oftast läker den utan behandling.
- Efterdropp. Liksom hos vuxna kan ett långvarigt efterdropp efter miktionen missuppfattas som inkontinens. Detta bör alltid föranleda misstanke om avflödshinder.

### Utredning

Den primära utredningen och behandlingen sker ofta hos allmänläkare. Vid primär nocturn enures med normalt miktionsmönster dagtid utan läckage är noggrann anamnes tillräckligt.

Vid sekundär nocturn enures och dag-enures är det viktigt att upptäcka urinvägsinfektioner, medfödda missbildningar och neurologiska skador. Inspektion av genitalia bör alltid ske. I den neurologiska utredningen bör perineal sensibilitet och resturin testas, liksom akillesreflexer och förmåga att stå/gå på tå. Rygg och hud inspekteras.

Miktionslista (se Faktaruta 2, s 446 samt s 453) är väsentlig för att få en uppfattning om hur barnet kissar dagtid. Urinsticka och urinodling bör tas.

### Sökord

### Innehåll

### Behandling av nocturn enures

Det är viktigt med information till föräldrar och barn om bl a att åkomman är ärflig och t ex kan ge senare mognad av hormonsystemet som reglerar urinvolymen nattetid.

### Enureslarm

Enureslarm är en väl fungerande och billig behandling och rekommenderas i första hand. En fuktavkänna, i form av en matta med aluminiumfolie eller en liten kroppsburén avkänna placerad i underbyxan, väcker barnet när miktionen påbörjas och det blir vått i sängen/byxan. Målet är att utveckla en betingad reflex, så att full blåsa ger uppvalnande. Om inte effekt erhållits inom 1–2 månader bör behandlingen avbrytas för att eventuellt återupptas senare. Farmakologisk behandling kan prövas.

### Läkemedel

Desmopressin hämmar diuresen, minskar därför urinvolymen nattetid och reducerar antalet nätter barnet kissar på sig med i genomsnitt 1,3 per vecka (21). Behandlingen påbörjas när barnet känner sig besvärat av att ”kissa på sig” nattetid och själv vill prova behandling, ofta vid 6–7 års ålder.

Desmopressin ges till natten som tabletter 0,2 mg (till barn > 6 år), kan ökas till 2 tabletter till natten. En frystorkad tabletter på 120 mikrog motsvarar en (vanlig) tabletter på 0,2 mg och 240 mikrog motsvarar 4 mg. Vätskeintaget bör minimeras från 1 timme innan dosen ges och under natten, annars finns risk för vätskeretention. Behandlingen kräver ofta lång tid (upp till 1 år), men uppehåll för att utvärdera effekten bör ske (t ex med 3 månaders intervall och sedan 1 veckas uppehåll).

För barn som bara kissar på sig ibland är det ofta tillräckligt att ge desmopressin inför övernattning hos kompisar, vid lägervistelse, etc. I terapiresistenta fall kan enureslarm och desmopressinbehandling kombineras.

### Behandling av daginkontinens

Om man vid inkontinens hos barn inte hittar något avvikande i status och urinprov bör blästräning med toaschema startas. Detta kräver ett gott samarbete mellan barn, föräldrar och lärare. Hur skoltoalet-

ten och rastsituationen ser ut kan vara avgörande för hur behandlingen lyckas.

Barn med inkontinens har oftast sen eller ingen förvarning innan läckage uppstår. Tiden mellan miktionerna bör därför kortas så barnet kissar innan blåsan är full – i början ofta med 2–3 timmars intervall som sedan successivt ökas. Det är viktigt att barnet får sitta skönt och avslappnat på toaletten och ger sig god tid.

Barn som har något avvikande i status, som kan tyda på missbildning eller neurologisk åkomma, bör remitteras till barnklinik för vidare utredning. För s k gleskissare (kissar 1–2 gånger/dygn) bör också samråd ske, liksom för barn med upprepade UVI och daginkontinens. Otillräcklig effekt av behandling inom primärvården kan också vara en remissindikation.

”Kiss-skola” för barn med dysfunktionell blåsrubbning finns på flera kliniker. Barn kan tränas att kissa med avslappnad slutmuskel, bl a genom att titta på sin urinflödeskurva eller höra EMG-signaler från klisterelektroder i bäckenbotten.

### Referenser

1. Behandling av urininkontinens. SBU 2000. ISBN 9187890569. [www.sbu.se](http://www.sbu.se).
2. Samuelsson E, Månsson L, Milsom I. Incontinence aids in Sweden: users and costs. *BJU Int.* 2001;88:893–8.
3. Behandling av urinträngningar ochträgningsinkontinens – överaktiv blåsa – ny rekommendation. Läkemedelsverket. 2011;(22)2. [www.läkemedelsverket.se](http://www.läkemedelsverket.se)
4. Hannestad YS, Rortveit G, Hunskaar S. Help-seeking and associated factors in female urinary incontinence. The Norwegian EPINCONT Study. Epidemiology of incontinence in the County of Nord-Trondelag. *Scand J Prim Health Care.* 2002;20:102–7.
5. Urinary incontinence: the management of urinary incontinence in women. NICE clinical guideline 40, 2006. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
6. Subak LL, Wing R, Smith West D, Franklin F, Vittinghoff E, et al. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *N Engl J Med.* 2009;360:481–90.

7. Dumoulin C, Hay-Smith J. Pelvic floor muscle training versus no treatment or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD005654.
8. Alhasso AA, McKinlay J, Patrick K, Stewart L. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):CD003193.
9. Sammanfattning – genomgången av läkemedel mot inkontinens och prostatabesvär. [www.tlv.se](http://www.tlv.se).
10. Nabi G, Cody JD, Ellis G, Herbison P, Hay-Smith J. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;4:CD003781.
11. Davila GW. Nonsurgical outpatient therapies for the management of female stress urinary incontinence: long-term effectiveness and durability. *Adv Urol.* 2011;2011:176498.
12. Peeker R, Samsioe G, Kowalski J, Andersson AS, Bergqvist A. A prospective observational study of the effects of treatment with extended-release tolterodine on health-related quality of life of patients suffering overactive bladder syndrome in Sweden. *Scand J Urol Nephrol.* 2010;44:138-46.
13. Linnér L, Schiöler H, Samuelsson E, Milsom I, Nilsson F. Low persistence of anticholinergic drug use in Sweden. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67:535-6.
14. Mariappan P, Alhasso A, Ballantyne Z, Grant A, N'Dow J. Duloxetine, a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI) for the treatment of stress urinary incontinence: A systematic review. *European urology.* 2007;51:67-74.
15. Cody JD, Richardson K, Moehrer B, Hextall A, Glazener CM. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD001405.
16. Shamlivan TA, Kane RL, Wyman J, Wilt TJ. Systematic review: Randomized, controlled trials of nonsurgical treatments for urinary incontinence in women. *Ann Inter Med.* 2008;148:459-73.
17. Asplund R, Sundberg B, Bengtsson P. Oral desmopressin for nocturnal polyuria in elderly subjects: a double-blind, placebo-controlled randomized exploratory study. *BJU Int.* 1999;83:591-5.
18. Mattiasson A, Abrams P, Van Kerrebroeck P, Walter S, Weiss J. Efficacy of desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind placebo-controlled study in men. *BJU Int.* 2002;89: 855-62.
19. Lose G, Lalos O, Freeman RM, van Kerrebroeck P; Nocturia Study Group. Efficacy of desmopressin (Minirin) in the treatment of nocturia: a double-blind placebo-controlled study in women. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:1106-13.
20. van Kerrebroeck P, Rezapour M, Cortesse A, Thüroff J, Riis A, Nørgaard JP. Desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Urol.* 2007;52:221-9.
21. Glazener CMA, Evans JHC. Desmopressin for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD002112.

#### För vidare läsning

22. Behandling av urininkontinens hos äldre och sköra äldre. En systematisk översikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2013. SBU-rapport nr 219. ISBN 9789185413607. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)

## Miktionslista

Om du har besvär med att hålla tätt, om du måste kissa ofta eller om du har trängningar kan denna lista vara till hjälp.

- Fyll i listan under minst 2 dygn, både natt och dag
  - Fyll i klockslag och ange mängden (dl) urin varje gång du kissat
  - Om du har urinläckage, ange de tidpunkter du noterat läckage och hur mycket det varit (droppar, fuktig eller våt)
  - Om du haft trängningar till vattenkastning markera med + eller ++

Totalvolym . . . . . dl

Frekvens . . . . . gånger

Medelvolym . . . . . dl

Maximal volym . . . . . dl

Totalvolym ..... dl

Frekvens ..... gånger

Medelyvolym ..... dl

Maximal volym . . . . . dl

Namn . . . . .

# Urinvägsinfektioner

Torsten Sandberg, Infektionskliniken,  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg  
Sverker Hansson, Barnmedicin,  
Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg  
Jane Nyman, Närhälsan Backa vårdcentral, Hisings backa

## Inledning

Urinvägsinfektion (UVI) är den övergripande termen för ett spektrum av olika tillstånd med växt av bakterier inom urinvägarna. Ur behandlings- och uppföljningssynpunkt är det önskvärt att göra en diagnostisk indelning.

## Diagnostisk indelning

- Akut pyelonefrit (njurinfektion eller njurbäckeninflammation) är en infektion som engagerar njurvävnad och som vanligen medför ett påverkat allmäntillstånd.
- Cystit (blåskatarr) är enbart lokaliseras till de nedre urinvägarna och diagnosen får endast ställas vid akuta miktionsbesvär i avsaknad av allmänpåverkan och feber.
- Asymtomatisk bakteriuri (ABU) är en term som används när det i upprepade urinprov kan visas att bakteriuri föreligger hos en individ som inte har symptom från urinvägarna. Det råder numera enighet om att ett sådant tillstånd, med få undantag, är ofarligt. Screening för att påvisa och behandla bakteriuri rekommenderas idag endast vid graviditet och inför urogenital kirurgi.
- Vid komplicerad UVI finns strukturella eller funktionella avvikelse i urinvägarna som disponerar för bakteriuri.

- Recidiverande infektion innebär  $\geq 2$  antibiotikabehandlade UVI det senaste halvåret eller  $\geq 3$  det senaste året.

## Etiologi och patogenes

Escherichia coli är den vanligaste (> 80%) orsaken till UVI i alla åldrar, medan *Staphylococcus saprophyticus* framför allt drabbar kvinnor i fertil ålder. Dessa bakteriearter kallas för primärpatogener, eftersom de kan infektera individer som har normala urinvägar.

Till sekundärpatogenerna hör bl a *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus* och *enterokocker*. De har nedsatt känslighet för många urinvägsantibiotika och framodlas inte sällan från patienter som fått upprepade antibiotikakurer pga komplicerad och/eller recidiverande UVI.

Den snabba globala spridningen av multiresistenta *E. coli* och *Klebsiella*, vilka producerar ESBL (Extended Spectrum Beta-Lactamases), utgör ett stort terapeutiskt problem. I Sverige anmälades 2012 ca 7 200 fall av ESBL-bildande *E. coli*. Se vidare kapitlet Antibiotika och resistens, avsnittet ESBL, s 668.

Uropatogena bakterier har sin reservoar i tarmen och inträdet i de nedre urinvägarna föregås av kolonisering av det periuretrala området. Kolonisering och benägenhet för UVI underlättas av störningar i den genitala mikrofloran. Antibiotika ger negativa ekologiska effekter i varierande grad.

**Indikationer för urinodling med art- och resistensbestämning**

- Komplicerad, recidiverande eller vårdrelaterad UVI
- Akut pyelonefrit/febril UVI
- UVI hos barn
- UVI hos män
- UVI hos gravida kvinnor
- Terapisvikt
- UVI efter nylig vistelse i länder med ökad förekomst av antibiotikaresistens

**Indikationer för urinodling efter avslutad behandling**

- UVI hos gravida kvinnor
- UVI orsakad av stenbildande bakterier (framför allt *Proteus*)

**Diagnostik****Urinodling**

Semikvantitativ urinodling på bakteriologiskt laboratorium är referensmetod. Se Faktaruta 1 och 2 för indikationer för urinodling.

Framodling av fler än två bakteriearter tyder på kontamination vid provtagningen. I suprapubiskt urinblåseaspirat är varje bakteriefynd diagnostiskt.

**Kemiska snabbtester**

Testremor som har reagensfält för nitrit och granulocyteteras är till god hjälp vid snabbdiagnostik av symtomgivande UVI. Nitrittestet har hög specificitet (99%), men relativt låg sensitivitet (50–80%), vilket innebär att bakteriuri kan föreligga även om nitritreaktionen uteblir.

Positivt granulocyteterastest indikerar pyuri, dvs ökad utsöndring av vita blodkroppar i urinen, som tecken på inflammation i urinvägarna. Pyuri kan påvisas hos > 90% av dem som har symtomgivande infektion, men har låg specificitet för UVI.

Testremor för detektion av hematuri och proteinuri ger ingen diagnostisk vägledning vid misstanke om UVI, men kan vid positivt utfall påverka behovet av efterkontroll.

**CRP**

CRP avspeglar infektionens invasivitet. Förhöjda serumnivåer förekommer vid febril UVI, som tecken på njur- och/eller prostataengagemang av infektionen.

**Antibiotika för peroral behandling av UVI****Amoxicillin**

Amoxicillin används inte för empirisk behandling av UVI pga utbredd resistens hos *E. coli* (ca 30%) och andra gramnegativa enterobakterier.

**Cefalosporiner**

Samtliga cefalosporinpreparat saknar effekt mot enterokocker. Cefadroxil har relativt låg aktivitet mot gramnegativa uropatogener, medan effekten mot *S. saprophyticus* är god.

Ceftibuten har betydligt högre aktivitet mot gramnegativa bakterier än cefadroxil, men otillräcklig effekt mot grampositiva bakterier. Ceftibuten är dyrt och har inte bättre effekt vid behandling av cystit, men är ett alternativ för peroral behandling av akut pyelonefrit.

Den vaginala mikrofloran kan påverkas ogynnsamt av cefalosporiner, vilket sannolikt bidrar till ökad recidivrisk efter avslutad behandling.

**Kinoloner**

Fluorokinolonerna har hög aktivitet mot gramnegativa bakterier, medan grampositive bakterier är mindre känsliga. Korsresistens föreligger mellan ciprofloxacin, levofloxacin och norfloxacin. När behandling med en kinolon är aktuell rekommenderas ciprofloxacin, som har högst aktivitet mot Enterobacteriaceae och *Pseudomonas aeruginosa*.

Till följd av överförskrivning av kinoloner, ses en ökad resistensutveckling. I Sverige är ca 8% av *E. coli*-isolaten resistenta mot ciprofloxacin. Kinoloner ska därför inte förskrivas till kvinnor med okomplicerad cystit.

**Sökord****Innehåll**

De viktigaste indikationerna är akut pyelonefrit, komplicerad UVI samt febril UVI hos män.

### Nitrofurantoin

Nitrofurantoin är aktivt mot flertalet urinvägspatogener men Klebsiella, Proteus och Pseudomonas är resistenta. Hög känslighet föreligger hos primärpatogenerna E. coli och S. saprophyticus (resistensen är ca 1%), varför preparatet lämpar sig väl för empirisk behandling av cystit hos barn och kvinnor.

På grund av fullständig absorption i tunntarmen är risken för ekologiska störningar och resistensutveckling ringa.

Med de korta kurer som ges idag, behöver ingen oro finnas för allvarliga biverkningar. Nitrofurantoin förtjänar därfor en ökad användning vid behandling av cystit hos kvinnor, oavsett patientens ålder. Preparatet ska inte ges till patienter med nedsatt njurfunktion ( $\text{GFR} < 40 \text{ ml/minut}$ ). Akut överkänslighetsreaktion, s k nitrofurantoinlunga, som yttrar sig i form av hosta, dyspné, feber och eosinofili, kan inträffa någon enstaka gång. Symtomen går snabbt i regress när preparatet seponeras.

I mycket sällsynta fall har hemolytisk anemi rapporterats hos nyfödda nära nitrofurantoin givits strax före partus. I Sverige har nitrofurantoin använts av ett stort antal gravida kvinnor, sedan flera decennier, utan att varken hemolys eller negativa effekter på fostret iakttagits. Det finns mot denna bakgrund ingen anledning att avstå från profylax med nitrofurantoin för att förhindra akut pyelonefrit i slutet av graviditeten. (Se avsnittet om UVI under graviditet, s 460.)

### Pivmecillinam

Pivmecillinam är en "prodrug" som hydrolyseras i tarmväggen till mecillinam, som är den antibakteriellt aktiva komponenten. Spektrum omfattar gramnegativa enterobakterier, utom Pseudomonas, medan grampositiva bakterier, inklusive S. saprophyticus, är resistenta in vitro. Infektion orsakad av S. saprophyticus läker dock i många fall ut, pga de höga koncentrationer av mecillinam som erhålls i blåsurinen. Resistensen hos E. coli är ca 5%.

Pivmecillinam används främst för behandling av akut cystit hos kvinnor och barn. Läkemedlet ger få ekologiska störningar, men enterokocker selekteras ofta fram i normalfloran efter avslutad kur och kan ibland orsaka reinfektion.

Behandling med pivmecillinam ökar utsöndringen av karnitin i urinen. Enstaka kurer på 5 dagar, som rekommenderas vid cystit, innebär inte någon risk för symptomgivande karnitinbrist.

### Trimetoprim

Trimetoprim har ett spektrum, som omfattar både gramnegativa och grampositiva bakterier. Aktiviteten är god mot primärpatogenerna E. coli och S. saprophyticus. Under de senaste tio åren har för E. coli rapporterats en ökande trimetoprimresistens, som uppgår till ca 20%. Särskilt hög risk för resistens föreligger om patienten de senaste månaderna har behandlats med trimetoprim.

Trimetoprim ger terapeutiska koncentrationer i prostata varför det kan användas för behandling av febril UVI hos män, som ofta har en samtidig infektion i prostata.

### Trimetoprim-sulfa

Kombinationen trimetoprim och sulfonamid används idag sällan på indikationen UVI hos vuxna. Vid behandling av cystit ger sulfakomponenten inga ytterligare terapeutiska fördelar.

Trimetoprim-sulfa är fortfarande ett förstahandsval (efter resistensbestämning) vid behandling av akut pyelonefrit särskilt hos barn, vilka ytterst sällan drabbas av svåra biverkningar.

### UVI hos barn

Barnets ålder och infektionens lokalisering är avgörande för symtombilden. Hög feber är det vanligaste fyndet, men under de första levnadsmånaderna kan symtomen även vara diskreta med dålig viktökning, slöhets eller låggradig feber. Akut pyelonefrit är den dominerande infektionstypen under de två första levnadsåren, därefter blir cystit vanligare och domineras helt från skolåldern.

**Diagnostiska gränser för positiv urinodling (mittstråleurin)****Asymptomatisk bakteriuri**

Kvinnor och barn	$\geq 10^5$ CFU/ml	2 urinprov
Män	$\geq 10^5$ CFU/ml	1 urinprov
<b>Symtomgivande</b>	<b>Primär-</b>	<b>Sekundär-</b>
<b>UVI</b>	<b>patogen</b>	<b>patogen</b>
Kvinnor och barn	$\geq 10^3$ CFU/ml	$\geq 10^4$ CFU/ml
Män	$\geq 10^3$ CFU/ml	$\geq 10^3$ CFU/ml

**Akut pyelonefrit**

Hög feber är kardinalsymtomet vid akut pyelonefrit med gränsen satt vid  $\geq 38,5$  °C. Allmänpåverkan med slöhet, anorexi och kräkningar förekommer ofta, men en del barn är relativt opåverkade.

Barn kan före 4–5 års ålder sällan ange rygg- eller flanksmärta och även bland äldre barn saknas detta tecken på njurengagemang i mer än hälften av fallen. Ofta saknas symptom från de nedre urinvägarna.

**Diagnostik**

Frikostig urinprovtagning vid oklar feber, främst av små barn, är den enda möjligheten att identifiera dem som har akut pyelonefrit. Vid påverkat allmäntillstånd görs blododling. Snabbtester kan vara av värde, men för säker diagnostik skickas urinen för odling. Vid provtagning är det viktigt att minimera risken för kontamination och överdiagnostik så att barnen inte utsätts för onödig behandling och utredning. Blåspunktion är den bästa metoden och varje bakteriefynd är diagnostiskt ( $\geq 10^2$  CFU/ml), medan det i påsurin krävs växt av  $\geq 10^5$  CFU/ml av samma bakteriestam i två prov. Mittstråleprov är bättre än påsprov och kan ofta erhållas även från mindre barn utan blåskontroll. För mittstråleprov, se Faktaruta 3. Som alternativ till blåspunktion kan prov för odling erhållas via en-gångskateterisering av urinblåsan varvid en diagnostisk bakteriehalt är  $\geq 10^3$  CFU/ml.

Vid akut pyelonefrit brukar CRP stiga. Vid kort feberduration är det värdefullt att ta ett nytt prov eftersom det tar minst ett dygn för CRP att stiga maximalt. För barn med förstagångsinfektion bör P/S-kreatinin kontrolleras.

**Behandling**

Små barn med feber eller påverkat allmän tillstånd bör de första dygnen övervakas på sjukhus eller kontrolleras genom snabbt återbesök. Intravenös behandling är indicerad vid allmänpåverkan eller kräkningar.

Förstahandsval vid intravenös behandling är en cefalosporin (cefotaxim). Vid peroral behandling väljs en cefalosporin (cefti-buten) eller trimetoprim-sulfa (efter resistensbestämning), se även Terapirekommandationerna, s 461 (1). Ciprofloxacin är ett alternativ vid recidiverande eller komplicerad pyelonefrit.

Intravenös behandling kan efter några doser vanligen följas av peroral tillförsel. En total behandlingstid om 10 dagar är tillräcklig.

**Utredning**

Behovet av utredning av barn med pyelonefrit har diskuterats livligt under senare år. En del förespråkar ultraljudsundersökning av endast de minsta barnen och mer omfattande utredning inkluderande blåsröntgen först vid recidiv. Andra förordar en mer utförlig utredning redan vid första infektionen. I Sverige är majoriteten av barnläkare inriktade på ett stegvis förfarande i utredningen. Ultraljud och DMSA-skintografi är basundersökningar. Endast om patologiska fynd påvisas vid ultraljud (framför allt dilatation av njurbäcken och urinledare) eller DMSA-skintografi går man vidare med blåsröntgen. Tidpunkten för undersökningarna varierar beroende på kapacitet (2,3).

**Uppföljning**

Rutinmässiga odlingar har ett begränsat värde då det inte är meningsfullt att påvisa asymptomatisk bakteriuri.

Uppföljning rekommenderas om ultraljud visar dilatation eller DMSA-skintografi visar njurpåverkan. Övriga fall kan avslutas efter genomförd primärutredning (ulraljud och DMSA-skintografi). Barn med någon form av komplikation bör handläggas av, eller i samråd med, barnläkare.

**Antibiotikaprofylax**

Värdet av antibiotikaprofylax har ifrågasatts under senare år. Kvarstående indikation är upprepade febrila recidiv och vesikoureteral reflux med dilatation (grad

**Sökord****Innehåll**

III–V) under spädbarnsåret för både flickor och pojkar och efter 1 års ålder för flickor. Som profylax ges nitrofurantoin (1 mg/kg kroppsvikt) eller trimetoprim (0,5–1 mg/kg kroppsvikt) till natten (4).

### Akut cystit

Kardinalsymtomet vid akut cystit är akuta miktionsbesvär, särskilt dysuri. Täta trängningar och svårighet att hålla tätt förekommer också. Först vid 2 års ålder blir sådana symptom lätt att identifiera och diagnosen akut cystit därmed möjlig att ställa.

### Diagnostik

Symtom från de nedre urinvägarna betyder inte alltid UVI. Det är viktigt att inspektera genitalia för att utesluta vulvit, sår vid meatus eller labiasynekier. Urinprov tas för analys av pyuri och nitrit samt för odling. Pyuri föreligger nästan alltid, men pga kort blåstdid blir ofta bakteriehalten låg och nitrittestet negativt.

Det kan vara av värde att mäta CRP för att med större säkerhet kunna utesluta njurengagemang.

### Behandling

Flertalet barn som har kraftiga akuta miktionsbesvär har bakteriell cystit och om pyuri eller positivt nitrittest föreligger startas behandling genast. Om symptomen ändå ändå är lindriga eller diffusa finns anledning att invänta odlingsresultatet.

Förstahandspreparat är nitrofurantoin, pivmecillinam och trimetoprim. En behandlingstid om 3–5 dagar är tillräcklig (se Terapirekommendationerna, s 461).

### Uppföljning

Vid täta recidiv ska barnets miktionsmönster och flödeskurva bedömas och residualurin bestämmas. Lämpliga råd ges om blås- och tarmregim. Familjen behöver en kontinuerlig läkarkontakt och det kan finnas skäl att diskutera lågdosprofylax med nitrofurantoin eller trimetoprim under 6 månader.

## UVI hos kvinnor

### Akut cystit

Kvinnor som söker för akut insättande dysuri, täta urinträngningar och frekventa

miktioner har med stor sannolikhet en bakteriell cystit. Samtidig förekomst av fluor vaginalis eller underlivsklåda minskar sannolikheten för bakteriell cystit. I sådana fall får man differentialdiagnostiskt överväga urogenital infektion orsakad av sexuellt överförbara mikroorganismer, som klamydia och herpes, vulvovaginit och icke-infektiösa orsaker som atrofiska slemhinnor hos kvinnor postmenopausalt (s k urogenitalt östrogenbristsyndrom).

### Diagnostik

Vid sporadiska episoder med typiska cystitsymtom kan empirisk antibiotikabehandling påbörjas direkt utan föregående provtagning. Urinprov skickas för odling och resistensbestämning vid sjukhusvård eller vistelse i länder med ökad antibiotikaresistens under senaste halvåret, terapisvikt eller tätt recidiverande infektioner.

### Behandling

Primärpatogenerna *E. coli* och *S. saprophyticus* orsakar > 90% av alla cystitepisoder hos patienter i primärvården. Vid sporadiska infektioner föreligger i regel full känslighet för samtliga urinvägsantibiotika. Vid recidiv och upprepade antibiotikakurer ökar risken för resistensutveckling.

Syftet med antibiotikabehandling är främst att förkorta symtomdurationen men även att förhindra att bakterierna sprids till njurarna och orsakar akut pyelonefrit. En behandlingstid på 3–5 dygn är tillräcklig. Längre kurser ger inte bättre resultat. Trimetoprim ges under 3 dygn eftersom terapeutiska koncentrationer kvarstår i urinen under flera dygn efter den sista dosen. Cefalosporiner, nitrofurantoin och pivmecillinam bör däremot, pga snabbare elimination, ges under 5 dygn.

Som förstahandsval rekommenderas nitrofurantoin och pivmecillinam. Deras andel av förskrivningen bör uppgå till 80%. Trots hög (20%) resistens hos *E. coli* kan trimetoprim fortfarande övervägas för empirisk behandling. Kinoloner ska inte användas för behandling av cystit. Efterkontroll är inte nödvändig. Om patienten inte blir symptomfri under pågående behandling (terapisvikt) rekommenderas urinodling. Om denna är negativ får annan orsak till besvären sökas.

### Sökord

### Innehåll

Fosfomycin (licenspreparat, Monuril granulat till oral lösning 3 g) är ibland det enda perorala alternativet för behandling av cystit orsakad av multiresistenta ESBL-producerande E. coli och Klebsiella.

### Recidiverande cystit

Vid upprepade infektioner får profylaktiska åtgärder övervägas. Recidiven beror på en ökad benägenhet för kolonisering med urinvägspatogener i den vaginala mikrofloran.

Användning av pessar eller kondom med spermiedödande medel消除ar laktobacillen från vaginalfloran och underlättar därmed koloniseringen med uropatogena tarmbakterier, vilket medför en ökad recidivrisk. Sådant samband har inte visats för andra preventivmetoder.

Det är väl dokumenterat att kvinnor med recidiverande cystit vanligen har normala urinvägar, varför utredning med röntgen, ultraljud eller cystoskopi inte är nödvändig.

Vid upprepade fynd av stenbildande bakterier, t ex *Proteus*, eller om cystitepisoderna interfolieras med pyelonefritattacker bör utredning däremot ske. Det finns sällan skäl att upprepa radiologisk utredning om den tidigare visat normala förhållanden. Gynekologisk undersökning görs för att utesluta predisponerande åkommor, t ex prolaps eller atrofiska slemhinnor hos äldre kvinnor (östrogenbrist).

Anamnesen bör inriktas på miktionsmönster, urinflöde och förekomst av urinläckage. Vid misstanke om blåsdysfunktion rekommenderas urodynamisk utredning med registrering av urinflödesprofil, maximalt urinflöde och mätning av residualurin med ultraljud. Urinodling med resistensbestämning bör göras och växelbruk av antibiotika rekommenderas. Undvik att behandla med samma preparat som vid närmast föregående tillfälle. Samma behandlingstid (3–5 dygn) används som vid sporadisk cystit. Längre kurer ger inte bättre resultat. Patienten informeras om åkommans ofarliga natur. I förebyggande syfte ges råd om regelbunden blåstömning och att undvika pessar eller kondom med spermiedödande medel som preventivmetod. Kvinnor i postmenopausal ålder bör erbjuda behandling med östriol som kräm eller vagitorier för lokal applikation (se vidare i

kapitlet Allmän gynekologi, avsnittet Klimakteriebesvär, s 518).

Antibiotika får ofta tillgripas för att minska recidivfrekvensen. Detta kan göras enligt två olika strategier.

- Antibiotika efter samlag har en väl dokumenterad effekt. De mest beprövade preparaten är nitrofurantoin 50 mg och trimetoprim 100 mg som engångsdos.
- Kontinuerlig profylax med ett av ovanstående preparat i samma dos till natten fungerar också bra. Nitrofurantoin rekommenderas till unga kvinnor som är, eller planerar att bli, gravida.

Den profylaktiska effekten av metenamin-hippurat (Hiprex) saknar tillfredsställande vetenskaplig dokumentation. Tranbärsjuice saknar förebyggande effekt, vilket framgår av en nyligen publicerad placebokontrollert studie (5).

Antibiotikaprofylaxen kan på försök sättas ut efter 4–6 månader, med förhoppning att infektionsbenägenheten avtagit. För somliga kvinnor kan tidigt insatt självbehandling med lämpligt antibiotikum under några dygn fungera bra.

### Akut pyelonefrit

Den klassiska sjukdomsbilden karakteriseras av plötsligt insjuknande i hög feber och frossa, flanksmärta, illamående och kräkningar. Miktionsbesvär saknas hos ca en tredjedel av patienterna. Akut pyelonefrit är en potentiellt allvarlig sjukdom. Positiva blododlingar förekommer i 20–30% av fallen och är ännu vanligare hos äldre patienter, som löper ökad risk för komplikationer i form av svår sepsis och chock. Sjukdomsbilden är ofta atypisk hos äldre individer. Hög feber, kräkningar och diarré utan flanksmärta eller dunkömhet över njurlogen kan vara de enda symptomen på urosepsis. I oklara fall kan CRP vara till hjälp för att bedöma infektionens invasivitet.

Sjukhusvård övervägs, främst för gravida och äldre kvinnor, samt vid septisk allmänpåverkan eller illamående och kräkningar.

Urinprov för odling och resistensbestämning ska alltid tas innan behandling med antibiotika påbörjas. På sjukhus rekommenderas även blododlingar. Terapin kan i efter-

hand behöva korrigeras med ledning av känslighetsmönstret, även om patienten blivit kliniskt förbättrad.

På sjukhus inleds behandlingen vanligen med cefotaxim, 1 g 3 gånger/dag intravenöst, alternativt med en aminoglykosid som doseras 1 gång/dag. För peroral behandling väljs i första hand ciprofloxacin. Som alternativ finns trimetoprim-sulfa, men pga hög resistens hos *E. coli* (ca 20%) bör behandling med detta preparat insättas först efter resistensbestämning. I tredje hand kan en cefalosporin, t ex ceftibuten, användas, men recidivrisken är högre än med kinoloner och trimetoprim-sulfa.

Rekommenderad behandlingstid är 7–10 dagar. Används ciprofloxacin är 7 dagars behandling tillräcklig. I en svensk, placebokontrollerad, multicenter studie av akut pyelonefrit hos kvinnor var 7 dagars behandling med ciprofloxacin lika effektiv som en 14-dagarskur (6). Kontroll för att konstatera klinisk utläkning görs ca 2 veckor efter avslutad behandling. Urinodling rekommenderas om infektionen orsakas av potentiellt stenbildande bakterier som *Proteus* eller vid terapisvit. Om förllopet är komplikationsfritt och efterundersökningen är invändningsfri behövs ingen utredning med röntgen eller ultraljud. Vid terapisvit, trots adekvat antibiotikabehandling, görs akut radiologisk utredning på misstanke om avståndg pyelonefrit eller njurabscess.

### UVI under graviditet

Den hormonella omställningen ger relaxation av muskeltonus, vilket medför en för-långsammad urinpassage och hydronefros, som är mest uttalad under den senare delen av graviditeten. Obehandlad ABU medför därför en ökad risk för akut pyelonefrit (20–40%), varför screening med urinodling görs tidigt under graviditeten, optimalt i graviditetsvecka 16.

Lämplig behandling är nitrofurantoin, pivmeccillinam eller en cefalosporin i 5 dagar. Efterkontroll med urinodling görs för att konstatera utläkning. Samma regim kan tillämpas för behandling av cystit.

Vid akut pyelonefrit läggs patienten vanligen in på kvinnoklinik, eftersom det finns risk för prematur födsel och andra kompli-

kationer. Behandlingen inleds med cefotaxim 1 g 4 gånger/dag intravenöst följt av ceftibuten 400 mg 2 gånger/dag i sammanlagt 10 dagar. Direkt efter avslutad behandling rekommenderas reinfektionsprofylax med nitrofurantoin, 50 mg till natten, under återstoden av graviditeten. Sådan profylax bör även ges vid recidiverande ABU och recidiverande cystit. Urinodlingskontroll under pågående profylax görs 1 gång/månad.

Se vidare om nitrofurantoin, s 456.

### UVI hos äldre kvinnor

Prevalensen av ABU och incidensen av symptomgivande UVI ökar med åldern. Symtombilden är ofta diffus och svårtolkad, vilket ger diagnostiska problem. Dysuri orsakas inte sällan av slemhinneatrofi (östrogen-brist). Eftersom ABU är vanlig hos äldre kvinnor innebär inte förekomst av nitritpositiv urin att eventuell feber har sitt ursprung i urinvägarna.

Diagnosen symptomgivande UVI kan vara svår att ställa hos äldre kvinnor i särskilda boenden pga hög prevalens av ABU, förekomst av kroniska urogenitala besvär och svårigheter att kommunicera. Överdiagnostik är vanligt och bidrar till onödig antibiotikakonsumtion och resistensutveckling. Ospecifika symptom som förvirring och nedslatt aptit tillsammans med positivt nitrittest och/eller positiv urinodling ska inte misstolkas som symptomgivande UVI och inte heller behandlas med antibiotika.

Behandlingstidens längd vid cystit och pyelonefrit är densamma som för yngre kvinnor. Dosreduktion bör övervägas pga den fysiologiskt sänkta njurfunktionen hos äldre individer.

### UVI hos män

UVI är relativt ovanligt hos unga och medelålders män. Incidensen ökar med åldern, vilket delvis beror på instrumentering av nedre urinvägarna. Prostataengagemang av infektionen är vanligt förekommande, även om prostatitsymtom saknas. Män som drabbas av recidiverande UVI, oavsett klinisk manifestation, har ofta en underliggande kronisk bakteriell prostatit. Bakterierna ”gömmar sig” i biofilmer och förkalkningar i prostata, vilket innebär att de svårigan kan

<b>Terapirekommendationer – Peroral behandling av urinvägsinfektioner</b>		
<b>Barn</b>	<b>Förstahandsval<sup>a</sup></b>	<b>Behandlingstid</b>
Cystit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nitrofurantoin 1,5 mg/kg kroppsvikt 2 gånger/dag (ej till pojkar)<sup>b</sup></li> <li>Pivmecillinam 200 mg 3 gånger/dag (barn &gt; 5 år)</li> <li>Trimetoprim 3 mg/kg kroppsvikt 2 gånger/dag</li> </ul>	5 dagar 5 dagar 3 dagar
Akut pyelonefrit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ceftibuten 9 mg/kg kroppsvikt (max 400 mg) 1 gång/dag</li> <li>Trimetoprim + sulfametoxazol 3 mg/kg + 15 mg/kg kroppsvikt 2 gånger/dag<sup>c</sup></li> </ul>	10 dagar 10 dagar
<b>Ej gravida kvinnor</b>		
Cystit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nitrofurantoin 50 mg 3 gånger/dag</li> <li>Pivmecillinam 200 mg 3 gånger/dag<sup>d</sup></li> <li>Trimetoprim 160 mg 2 gånger/dag eller 300 mg 1 gång/dag<sup>e</sup></li> </ul>	5 dagar 5 dagar 3 dagar
Akut pyelonefrit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ciprofloxacin 500 mg 2 gånger/dag</li> <li>Trimetoprim + sulfametoxazol 160 mg/800 mg 2 gånger/dag<sup>c</sup></li> <li>Ceftibuten 400 mg 1 gång/dag<sup>e</sup></li> </ul>	7 dagar 10 dagar 10 dagar
<b>Gravida kvinnor</b>		
Cystit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nitrofurantoin 50 mg 3 gånger/dag</li> <li>Pivmecillinam 200 mg 3 gånger/dag</li> <li>Cefadroxil 1 g 1 gång/dag<sup>e</sup></li> </ul>	5 dagar 5 dagar 5 dagar
Akut pyelonefrit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ceftibuten 400 mg 2 gånger/dag</li> </ul>	10 dagar
<b>Män</b>		
UVI med feber	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ciprofloxacin 500 mg 2 gånger/dag</li> <li>Trimetoprim 160 mg 2 gånger/dag<sup>c, e</sup></li> </ul>	14 dagar 14 dagar
UVI utan feber	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nitrofurantoin 50 mg 3 gånger/dag</li> <li>Pivmecillinam 200 mg 3 gånger/dag</li> <li>Trimetoprim 160 mg 2 gånger/dag<sup>e</sup></li> </ul>	7 dagar <sup>f</sup>

a. Förstahandsmedlen anges i bokstavsordning.

b. Nitrofurantoinresistenter Proteus är en vanlig orsak till UVI hos pojkar > 1 år.

c. Efter resistensbestämning.

d. Alternativt 200 mg 2 gånger/dag i 7 dagar eller 400 mg 2 gånger/dag i 3 dagar till kvinnor < 50 år med sporadisk cystit.

e. Andrahandsval.

f. Inte evidensbaserat.

elimineras med antibiotika. Det är okänt varför bakterierna aktiveras och ibland kommer ut i urinen eller blodbanan.

Oavsett infektionsstyp bör alltid urinodling med art- och resistensbestämning göras.

Vid UVI med feber väljs i första hand ciprofloxacin och i andra hand trimetoprim. Båda preparaten ger goda koncentrationer i prostata och kan då dämpa bakterieaktiviteten utanför biofilmer och förkalkningar och därmed få den akuta infektionen under kontroll. Trimetoprim-sulfa har inga fördelar framför trimetoprim, eftersom sulfakomponenten inte ger terapeutiska koncentrationer i prostata. Även om patienten initialt ges parenteral terapi, med t ex en cefalosporin, bör den perorala uppföljningen ske med ciprofloxacin eller trimetoprim.

Vid resistens mot både ciprofloxacin och trimetoprim rekommenderas ceftibuten. Den sammanlagda behandlingstiden bör uppgå till 2 veckor. Längre kurer har inte visats vara effektivare.

Vid symptomgivande UVI utan feber eftersträvas framför allt en hög antibakteriell aktivitet i urinen för att uppnå symptomfrihet. Ciprofloxacin kan i dessa fall undvaras och behandling ges i stället med nitrofurantoin, pivmecillinam eller trimetoprim. Sju dagars behandling torde i de flesta fall vara tillräcklig (inte evidensbaserat).

Kontroll görs 2 veckor efter avslutad behandling för att konstatera klinisk utläckning. Urinodling rekommenderas om infektionen orsakas av stenbildande bakterier, t ex Proteus. Om infektionen läker ut komplikationsfritt behöver inte radiologisk un-

dersökning av urinvägarna göras. Sådan utredning är främst indicerad vid upprepade recidiv och bör då även inkludera urinflodesmätning och residualurinbestämning med ultraljud samt uretrocystoskop.

Vid tätta symtomgivande UVI får långvarig suppressiv behandling övervägas med ett antibiotikum som isolerad bakterie är känslig för. Se även kapitlet Sjukdomar i manliga genitalia, avsnittet Prostatit, s 478.

### UVI hos patienter med KAD

Efter 10–14 dagar har alla patienter med kvarkateter (KAD) bakteriuri. Behandling med antibiotika ges vid febril UVI, som vanligen uppstår i samband med kateterbyte eller vid obstruktion för urinavflödet. Ofta påvisas i blåsurinen en polymikrob flora, som inte sällan är multiresistent. Isoleras stenbildande bakterier, som *Proteus*, bör dessa elimineras genom lämpligt antibiotikaval och kateterbyte, även hos dem som är asymptotiska.

Metenaminhippurat (Hiprex) rekommenderas inte för att förhindra bakteriuri och grumlig urin. Nyttan av sådan långtidsbehandling saknar vetenskaplig dokumentation. Vid öppet katetersystem förväntas inte någon antibakteriell effekt i urinblåsan. Om urinen blir grumlig rekommenderas spolning av kataterna med kranvattnet.

För peroral behandling väljs i första hand ciprofloxacin eller ett preparat enligt resistensbesked. Patienter som drabbats av feber det närmaste dygnet efter kateterbyte bör erhålla antibiotikaprofylax vid nästa kateterbyte. Eftersom odlingssvar i regel saknas, väljs i första hand ciprofloxacin, 500 mg som engångsdos ett par timmar före KAD-bytet.

### Referenser

1. Mårlid S, Jodal U, Sandberg T. Ceftibuten versus trimethoprim-sulfamethoxazole for oral treatment of febrile urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:521–6.
2. Preda I, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Normal dimercaptosuccinic acid scintigraphy makes voiding cystourethrography unnecessary after urinary tract infection. *J Pediatr* 2007;151:581–4.
3. Preda I, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Value of ultrasound in work-up of infants with first time urinary tract infection. *J Urol* 2010;183:1984–8.
4. Brandström P, Jodal U, Sillén U, Hansson S. The Swedish reflux trial: Review of a randomized, controlled study in children with dilating vesicoureteral reflux. *J Pediatr Urol* 2011;7:594–600.
5. Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, Zhang L, DeBusscher J, Foxman B. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2011;52:23–30.
6. Sandberg T, Skoog, G, Bornefalk Hermansson A, Kahlmeter G, Kyulenstierna N, Lannergård A, et al. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;380:484–90.

### För vidare läsning

7. Vårdprogram för urinvägsinfektioner hos vuxna. Svenska infektionsläkarföreningen 2006. [www.infektion.net](http://www.infektion.net)
8. Nedre urinvägsinfektion hos kvinnor. Information från Läkemedelsverket. 2007;18(2):8–45. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
9. Urinvägsinfektioner hos män. Expertmöte med redovisning av aktuellt kunskapsläge mot bakgrund av ökad antibiotikaresistens. Smittskydds-institutet. 2013. Artikelnummer: 2012-101-12. [www.smittskyddsinstitutet.se](http://www.smittskyddsinstitutet.se)

# Njursjukdomar

Peter Bárány, Njurmedicinska kliniken,  
Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm  
Urban Stattin, Vårdcentralen, Alvesta

## Inledning

De medicinska njursjukdomarna inkluderar en stor och heterogen grupp av sjukdomar med varierande symptomatologi och prognos. De glomerulära syndromen med de vanligaste renala fynden sammanfattas i Tabell 1.

Tidigt i förloppet är många kroniska njursjukdomar asymptomatiska men kräver ändå utredning, regelbunden uppföljning och behandling av grundsjukdomen eller komplikationer såsom hypertoni. Omhändertagandet av många patienter med njursjukdom syftar framför allt till att undvika eller minimera risken för progredierande njurfunktionsnedsättning.

Sent i förloppet tillkommer behandling av de uremiska manifestationerna vid avancerad njursvikt. Terminal njursvikt innebär att patienten inte har livsuppehållande njurfunktion och det kräver ett ställningstagande till aktiv uremivård, såsom dialys eller njurtransplantation. Antalet patienter som behandlas med aktiv uremivård i Sverige är drygt 8 500 och ökar med ca 200 varje år. Drygt hälften av patienterna har ett fungerande njurtransplantat, cirka en tredjedel behandlas med hemodialys och en tiodel med peritonealdialys.

## Glomerulära sjukdomar

Glomerulära sjukdomar utgörs framför allt av glomerulonefriter, dvs inflammation i njurarnas kapillärnystan. Glomerulonefri-

**Tabell 1.** Vanliga renala fynd vid glomerulära syndrom

Glomerulära syndrom	Fynd/symtom
Isolerad hematuri	Asymptomatisk
Isolerad proteinuri	Asymptomatisk
Nefritiskt syndrom	Hypertoni, hematuri, proteinuri, njurinsufficiens
Nefrotiskt syndrom	Hög SR, hypoalbuminem, proteinuri, ödem, hyperlipidemi
Akut njursvikt	Njurinsufficiens
Kronisk njursvikt	Njurinsufficiens

ter kan ge samtliga kliniska syndrom i Tabell 1. Olika glomerulonefriter beskrivs i Tabell 2, s 464.

För SLE-nefrit finns en klassificering med 5 definierade typer. Tillsammans med en bedömning av sjukdomsaktiviteten utgör denna ett underlag för prognos och beslut om behandlingsintensitet. Idag är postinfektiös proliferativ glomerulonefrit ("streptokocknefrit") ovanlig.

## Tubulointerstitiella njursjukdomar

Akut tubulointerstitiell nefrit kan vara en allergisk reaktion mot läkemedel såsom penicilliner, cefalosporiner och NSAID och är ofta förenad med eosinofili och eosinofila granulocyter i njurbiopsi och ibland även i urinsediment. Nephropathia epidemica ("sorkfeber") är en akut interstitiell nefrit orsakad av Puumala-virus, som sprids från

**Tabell 2.** Beskrivning av glomerulonefriter

Primär form	Sekundär form/ association	Symtom/klinisk bild	Prognos
IgA-nefropati	Henoch-Schönleins purpura.	Varierande från asymptomatisk mikroskopisk hematuri till snabbt förlöpande glomerulonefrit. Ofta makroskopisk hematuri vid halsinfektioner.	Risken för terminal njursvikt ökar med uppföljningstiden.
Minimal change nephropathy	I sällsynta fall malignitetsassocierad hos vuxna.	Nefrotiskt syndrom, vanligast hos barn.	Recidiv vanligt, ger endast undantagsvis upphov till prograderande njursvikt.
Fokal segmentell glomeruloskleros	Obesitas, hiv-associerad.	Nefrotiskt syndrom, flera histologiskt definierade varianter.	Varierande, ofta förenad med progredierande njursvikt.
Membranös nefropati	SLE-nefrit, malignitet, läkemedel (t ex kaptopril, clopidogrel, NSAID), hepatitis B-associerad.	Nefrotiskt syndrom. Vid den primära formen har 70–80% antikroppar mot fosfolipas A2-receptor.	Mycket varierande, spontant remitterande skov alternativt progredierande njursvikt.
Mesangiokapillär glomerulonefrit	SLE-nefrit, kryoglobulinemi, hepatitis C-associerad.	Proteinuri – nefrotiskt syndrom, 3 subtyper med olika förflopp.	Varierar beroende på subtyp. Relativt stor risk för prograderande njursvikt.
Extrakapillär glomerulonefrit (crescentnefrit)	Ofta reno-pulmonellt syndrom associerat till systemisk vaskulit, granulomatos polyangit eller antibasalmembrannefrit (Goodpasture-syndrom). SLE-nefrit.	Snabbt förlöpande glomerulonefrit med njursvikt.	Tre subtyper beroende på immunfluorescens. Tidigt insatt immunsuppressiv behandling avgörande för prognos. Oftast god effekt av immunsuppressiv behandling vid ANCA-associerad vaskulit och SLE, men risk för framtida skov. Anti-basal-membrannefrit (Good-pasture syndrom) är den allvarligaste formen.

skogssork i norra Sverige. I uthus kan aerosolsmitta från gnagarnas urin ge sjukdomen, som i typiska fall ger hög feber, buksmärtor och akut njursvikt.

Kronisk tubulointerstitiell nefrit kan vara ett delfenomen i en systemsjukdom såsom SLE eller Sjögrens syndrom.

Akut pyelonefrit anses inte innebära någon risk för kronisk njursvikt, om det inte finns komplicerande faktorer som vesiko-ureteral reflux eller avflödeshinder. Benämningen kronisk pyelonefrit har därför ifrågasatts och delvis ersatts av refluxnefropati.

### Vaskulär njursjukdom

Nefroskleros till följd av hypertoni är, trots modern antihypertensiv behandling, en vik-

tig orsak till nedsättning av njurfunktion. Obehandlad eller inte optimalt kontrollerad hypertoni leder till förändringar i småkärlen i njurarna. Ofta tillkommer arteriosklerotiska förändringar i njurartärer som dels kan leda till njurartärstenos med förvärrad hypertoni, dels orsaka en ischemisk nefropati med njursvikt. Ateroembolisk sjukdom (kolesterolembolism) orsakas av kolesterolkristaller från mjuka plack och utlösas av t ex artärkateterisering.

Kolesterolembolism kan leda till akut njursvikt och perifer cirkulationsinsufficiens ("blue toe syndrome"). Fibromuskulär dysplasi, som oftast drabbar yngre kvinnor, kan leda till njurartärstenos med sekundär hypertoni.

**Utvidgad diagnostik av njursjukdom hos diabetiker bör övervägas vid:**

- avsaknad av retinopatiförändringar
- kort diabetesduration
- makrohematuri (urologisk sjukdom?)
- röda blodkroppscylindrar i urinsediment
- snabb progress av njurfunktionsnedsättning
- typiska fynd som tyder på annan njursjukdom.

Vid trombotisk mikroangiopati, som innefattar trombotisk trombocytopen purpura och hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS), ses intravaskulära mikrotromber. Den kliniska bilden domineras av hemolytisk anemi, trombocytopeni, ofta akut njursvikt och CNS-påverkan. Den kliniska (och histopatologiska) bilden vid malign hypertoni kan ibland inte skiljas från HUS.

Hos barn är den vanligaste formen av HUS associerad med gastroenterit orsakad av vissa serotyper av enterohemorragiska E. coli (EHEC O157:H7) som bildar ett shiga-liknande toxin. Ett flertal epidemier är beskrivna i världen, senast i Tyskland 2011 då mer än 800 personer insjuknade med HUS orsakat av EHEC O104:H4. HUS, som inte är diarréassocierad, har en betydligt sämre prognos och ärftliga former har beskrivits, se även kapitlet Blödningstillstånd, avsnittet Trombocytopeni, s 288.

## Sekundära njursjukdomar

### Diabetesnefropati

Diabetesnefropati är idag den vanligaste orsaken till terminal njursvikt i de flesta industrialisera länden. I Sverige har det de senaste åren skett en ökning av antalet nyupptagna patienter i aktiv ureminvård med nefropati orsakad av diabetes mellitus typ 2 (fn drygt 150/år). Däremot har antalet nyupptagna typ 1-diabetiker varit oförändrat, ca 100/år. Hos patienter med diabetesnefropati är det mycket vanligt med samtidiga tecken på retinopati, neuropati och kardiovaskulär sjukdom.

Faktaruta 1 visar när annan njursjukdom än diabetesnefropati kan misstänkas hos en diabetiker.

### Njuramyloidos

Njuramyloidos orsakas främst av inlagring av serum amyloid A-protein vid kroniska inflammatoriska sjukdomar och familjär medelhavsfeber och av monoklonala lätta kedjor vid plasmacellsdyskrasier.

### Myelom

Vid myelom är olika former av njurpåverkan vanliga, och serum- och urinelfores bör alltid ingå i utredning av njursjukdom hos vuxna.

## Ärftliga njursjukdomar

### Adult polycystisk njursjukdom

Adult polycystisk njursjukdom (PKD) är en av de vanligaste ärftliga sjukdomarna över huvudtaget. Uppskattad prevalens är 1 fall/1 000–4 500 invånare och ca 10% av patienterna i aktiv ureminvård världen över har sjukdomen. PKD är en dominant ärftlig sjukdom med minst tre genetiska varianter. Vid den vanligaste varianten, med mutationen på kromosom 16, leder sjukdomen ofta till terminal njursvikt vid 40–55 års ålder. Vid denna variant av sjukdomen tillväxer cystor kontinuerligt och vardera njuren kan växa upp till ca 8 kg. Vid en annan genetisk variant sitter mutationen på kromosom 4; nedsatt njurfunktion kommer i genomsnitt ca 20 år senare och upptäcks ibland en passant i hög ålder.

### Alports syndrom

Alports syndrom är en ärftlig sjukdom med många genetiska varianter. Mutationen sitter i genen för ett kollagen som är en del av det glomerulära basalmembranet. Den vanligaste formen är X-bunden och ger hos män neurogen hörselnedsättning, hematuri, proteinuri och kronisk njursvikt. Hos kvinnor är sjukdomen oftast godartad och kan vara begränsad till asymptomatisk mikroskopisk hematuri.

### Benign familjär hematuri

Benign familjär hematuri (thin basement membrane disease) är en ärftlig sjukdom som också är lokaliseras till det glomerulära basalmembranet. Oftast är förloppet godartat, men en liten andel av patienterna får progredierande njursvikt.

## Kronisk njursjukdom

### Definition

Med utgångspunkt från den kroppsytenormaliserade glomerulära filtrationshastigheten (GFR per  $1,73 \text{ m}^2$  kroppsyta) indelas kronisk njursjukdom i följande stadier:

1. Njursjukdom med normal njurfunktion, GFR > 90 ml/minut
2. Mild – asymtomatisk njurfunktionsnedsättning, GFR 60–89 ml/minut
3. Måttlig – GFR 30–59 ml/minut
4. Avancerad njursvikt – symtomgivande, GFR 15–29 ml/minut
5. Terminal njursvikt – GFR < 15 ml/minut

I populationsstudier har ca 4% av vuxna varit i stadium 3 och ca 0,5% i stadierna 4–5. P/S-kreatinin och urinsticka ingår ofta i screeningprogram och hälsokontroller, men screening av normalbefolkningen för enbart njursjukdom rekommenderas inte. Patienter med ökad risk för njurfunktionsnedsättning bör kontrolleras avseende njurfunktion och urinfynd. I denna patientkategori ingår, förutom diabetespatienter, främst patienter med kardiovaskulär sjukdom och hypertoni, men även patienter med njursjukdom i familjen.

GFR kan skattas (eGFR) med formler från P/S-kreatinin alternativt P/S-cystatin C eller mätas med exogen markörsubstans, t ex iohexol eller Cr-EDTA. P/S-kreatininvärdet hos en individ påverkas av GFR, tubulär sekretion, muskelforma, muskelskada, köttintag och hydreringsgrad. P/S-cystatin C är en ny markör för njurfunktion och påverkas av sköldkörtelfunktion och behandling med kortikosteroider, men inte av muskelforma. Däremot är analyskostnaden högre än för P/S-kreatinin.

För bedömning av patienters njurfunktion i förhållande till referensvärdet används företrädesvis MDRD-formeln eller den nyligen introducerade CKD-EPI-formeln där det beräknade GFR anges kroppsytenormaliserat per  $1,73 \text{ m}^2$  kroppsyta (se Tabell 3) (1). För barn kan Schwartz formel eller Lunda-Malmö-formeln användas. Vid beräkning av läkemedelsdos bör ett absolut (ej kroppsytenormaliserat) GFR användas. Ett kroppsytenormaliserat GFR kan trans-

**Tabell 3.** GFR-värden (ml/minut per  $1,73 \text{ m}^2$  kroppsyta) beräknade enligt CKD-EPI för kvinnor respektive män, åldrar och P-kreatininvärdet

Ålder	P-kreatinin (mikromol/L)			
	Kvinnor		Män	
	150	300	150	300
25	41	18	55	24
50	35	15	46	20
75	29	13	39	17

formeras till ett absolut GFR-värde genom att dividera med 1,73 och multiplicera med patientens egen kroppsyta. Se även kalkylator för skattning av relativt och absolut GFR på [www.sbu.se](http://www.sbu.se).

Jämfört med iohexolclearance är beräkning av eGFR från P/S-kreatinin osäkert, men ger oftast tillräcklig information för t ex läkemedelsdosering. Att kombinera metoderna genom att beräkna medelvärdet av eGFR från både kreatinin och cystatin C kan öka precisionen framför allt för att avgöra om njurfunktionen är normal eller ej samt vid låga GFR (< 30 ml/minut per  $1,73 \text{ m}^2$  kroppsyta) (1).

P/S-urea används som mått på grad av ansamling av metaboliter vid uremi och påverkas av njurfunktion, hydreringsgrad, proteinintag och proteinkatabolism. Även en stor blödning i tarmkanalen ger ureastegring. Urea i sig är atoxiskt.

### Uremi

Avancerad njursvikt kan vara asymtomatisk, men oftast utvecklas det uremiska syndromet successivt vid sjunkande GFR (Faktaruta 2, s 467). I det asymtomatiska stadiet är hypertoni, anemi och rubbningar i kalcium-fosfatbalansen vanligt. De första uremiska symptomen är ofta trötthet, anorexi och klåda. Obehandlad, terminal njursvikt kan leda till akuta livshotande kardiella och neurologiska komplikationer.

### Akut njursvikt

Definition – akut, ofta reversibel njurskada som leder till minskad GFR. Sjunkande urinproduktion är ett kardinalsymtom.

### Sökord

### Innehåll

**Uremisymtom/klinisk bild****Vätskebalansrubbningar**

Dehydrering–lungödem, hypoton–hypertensiv kris

**Kardiella effekter**

Perikardit, arytmia, synkope, kardiomyopati, vänsterkammarhypertrofi, accelererad arterioskleros

**Hematologi/immunologi**

Anemi, blödningsbenägenhet, infektionsbenägenhet

**Neurologi**

Trötthet, klåda, nedsatt vakenhet, sömnstörning, restless legs, neuropati, psykos, koma, krampfall

**Gastroenterologi**

Anorexi, illamående, kräckningar, diarré, pankreatit, gastrointestinal blödning

**Metabola rubbningar**

Acidos, hypokalcemi, hyperkalcemi, hyperfosfatemi, hyperkalemi, störningar i kolhydrat-, lipid- och aminosyrametabolismen

**Endokrina rubbningar**

Sekundär hyperparathyreoidism, gonadinsufficiens

**Profylax mot akut njursvikt**

- Identifera riskpatienter – hög ålder, nedsatt njurfunktion, njurtransplanterade, diabetesnephropati, arterioskleros, myelom, leverinsufficiens
- Undvik dehydrering/hypotension
- Profylaktisk vätsketillförsel (t ex natriumklorid 9 mg/ml, 1 ml/kg kroppsvikt och timme) vid fasta, röntgenkontrastundersökningar och operation
- Uppräthåll diures (> 100 ml/timme) vid t ex röntgenkontrastundersökning. I första hand ges endast vätsketillförsel – risk för dehydrering med diuretika!
- Beakta risker med nefrotoxiska läkemedel (NSAID, ACE-hämmare, aminoglykosider, ciklosporin, m fl)

Urinmängden är en viktig prognostisk faktor (< 400 ml/dygn och hos barn < 0,5 ml/kg kroppsvikt/timme benämns oliguri och < 100 ml/dygn anuri). Det typiska förfloppet indelas i:

- Initialstadium med sjunkande diures
- Oliguriskt stadium (dagar–veckor)
- Polyuriskt stadium (2–3 veckor)
- Restitutionsstadium (veckor–månader)

**Tabell 4.** Akut njursvikt – indelning och orsaker

Indelning	Orsaker
Prerenal	Hypoperfusion
Renal	Akut tubulär nekros Primära och sekundära nefriter Kärlsjukdomar Infektioner Tumörsjukdomar Läkemedel/intoxikationer Tubulär obstruktion
Postrenal	Avflödshinder

Att identifiera riskpatienter och förebygga akut njursvikt är av största vikt, se Faktruta 3. Den vanligaste indelningen av orsaker till akut njursvikt visas i Tabell 4. Det är mycket vanligt med multifaktoriellt orsakad njursvikt. En obehandlad prerenal njursvikt övergår ofta till att bli renal (akut tubulär nekros).

**Kronisk njursvikt**

Naturalförloppet vid många kroniska njursjukdomar är en progredierande njurskada som i slutstadiet leder till terminal njursvikt. De vanligaste orsakerna till terminal njursvikt är diabetesnephropati, kronisk glomerulonefrit, nefroskleros och polycystisk njursjukdom. Vid sen upptäckt av njursvikt där ultraljud visar små njurar med parenkymreduktion är det sällan möjligt att fastställa diagnos. I god tid innan njursviken progredierat till terminal njursvikt bör en bedömning om patienten är aktuell för aktiv uremivård göras.

Kontraindikationer mot att starta dialysbehandling kan vara en annan sjukdom i terminalt stadium (t ex malign sjukdom, hjärtsvikt eller demenssjukdom i slutstadium).

**Utredning av njursjukdom**

Utredningen av njursjukdomar kan inledas i primärvården, men tidig kontakt och diskussion med nefrolog är ofta nödvändig.

Tabell 5. Initial utredning vid nyupptäckt njursjukdom

<b>Anamnes</b>		Hereditet, predisponerande sjukdomar, läkemedel, gnagarkontakt, svampintag, missbruk
<b>Status</b>	Hud	Utslag, turgor, ödem
	Cirkulation	BT, venfyllnad/-tryck, hjärt-/lungstatus
	Buk	Njurloger, blåsljud över njurarter, blåspalpation
	PR	Prostataundersökning
<b>Labb</b>	Blod/plasma	Hb, LPK, TPK, CRP, glukos, urat, Na, K, kreatinin, urea, Ca, fosfat, albumin, koldioxid/standardbikarbonat
	Urin	Urinstatus, sediment, kvoten mellan albumin och kreatinin i urin, dygns-urinutsöndring av albumin
	Odlingar	Urin
	Ultraljud urinvägar	Frågeställning: njurstorlek – parenkymreduktion, avflödeshinder, cirkulation i njurartär/-ven, urinretention i blåsan

Det är av yttersta vikt att en nyupptäckt njursvikt utreds adekvat. I första hand ska postrenal obstruktion och prerenala orsaker, som dehydrering, uteslutas. Den kliniska bilden vid njursvikt är mycket varierande. En snabbt förlöpande glomerulonefrit med risk för terminal njursvikt kan således ha ett smygande symptomfattigt förlopp, medan en akut måttlig försämring av en kronisk njursvikt kan ge dramatiska symtom.

- För akut njursvikt talar akut insjuknande, normalt Hb, normalstora eller svulna njurar och oliguri/anuri.
- För kronisk njursvikt talar smygande debut, anemi, normala urinmängder och små njurar (undantag amyloidos, diabetesnephropati, cystinjuresjukdom).

Akut försämring av kronisk njursvikt är vanligt och orsakas av t ex hypovolemi/hypotension, avflödeshinder, nefrotoxiska läkemedel (t ex NSAID, ACE-hämmare, röntgenkontrastmedel) och aktivering av grundsjukdomen (glomerulonefrit, SLE, vaskulit). De flesta patienter med nyupptäckt njursvikt måste därför handläggas akut och njurmedicinenhet bör kontaktas omgående för omhändertagande av patienten. Akut remittering är även indicerad vid misstanke om primär eller sekundär extrakapillär glomerulonefrit och vid malign hypertoni med njurpåverkan. Patienter med nefrotiskt syndrom och massiva ödem

behöver oftast läggas in akut för urvätsknings och utredning.

Asyntomatisk njursjukdom upptäcks ofta vid hälsokontroll eller rutinmässig kontroll av blodtryck, urinprov eller kreatininvärde. Om en kontroll visar att de patologiska fynden kvarstår vid ny provtagning, kan en initial utredning enligt Tabell 5 påbörjas, såvida inte akut remittering enligt ovan är påkallad.

Vid makroskopisk hematuri bör oftast den urologiska utredningen (urincytologi, cystoskop, datortomografi) göras innan kontakt med nefrolog tas.

Vid fynd av isolerad mikroskopisk hematuri, dvs ingen samtidig proteinuri eller något patologiskt sedimentfynd, anses inte urologisk utredning behövas, se kapitlet Sten- och tumörsjukdomar i urinvägarna, avsnittet Blod i urinen, hematuri, s 436. Man måste dock kontrollera att inte andra tecken på njursjukdom föreligger (kreatininstegring, förhöjda inflammationsmarkörer, hypertoni). En stor andel av barn och unga vuxna med persisteraende mikroskopisk hematuri har en glomerulär sjukdom (oftast IgA-nephropati eller "thin membrane disease"). Populationsstudier visar att risken för njurfunktionspåverkan är ökad och patienterna bör kontrolleras (urinsticka, P/S-kreatinin och blodtryck) regelbundet med glesa intervall (vartannat till vart tredje år) (2). Barn med hematuri bör remitteras till barnnephrolog.

**Tabell 6.** Exempel på undersökningar vid nyupptäckt njursjukdom

		<b>Undersökningar</b>
<b>Blod/ plasma</b>	S-elfores	M-komponent, Ig-nivåer, komplementnivåer
	Serologi	ANA, ANCA (anti-MPO/-PR3), antikropp mot glomerulärt basalmembran, antikropp mot fosfolipas A2-receptor, hepatitis B, hepatitis C, hiv, Puumalavirus – antikroppsbestämning, stafylokok-, streptokockantikroppar Kryoglobuliner
	Blödning/hemolys	INR, APTT, bilirubin, LD, haptoglobin
<b>Urin</b>		Kvantitativt sediment, U-elfores (glomerulär/tubulär proteinuri, lättा kedjor)
<b>Röntgen</b>		Hjärt-lungröntgen, datortomografi, magnetisk resonanstomografi, njur-skintigrafi med renogram, renal angiografi
<b>Övrigt</b>		Iohexolclearance, CrEDTA-clearance Njurbiopsi

Övergående proteinuri vid t ex feber eller efter kraftig fysisk ansträngning är relativt vanligt, men bör följas upp tills patienten lämnat ett par negativa kontrollprover. Ortotastisk proteinuri, som förekommer hos ungdomar, utesluts enklast med ett stickprov på morgonurinen. Albumin/kreatininkvoten ska då vara < 5 mg/mmol. Patienter med persistenterande mikroalbuminuri (30–300 mg/dygn eller albumin/kreatininkvot 5–30 mg/mmol) bör ha regelbunden uppföljning; hos unga för att utesluta progress och att inte andra tecken på njursjukdom tillkommer. Hos främst diabetes- och hypertonipatienter, men även generellt hos äldre, är mikroalbuminuri en riskfaktör för njursjukdom och kardiovaskulär sjukdom. Persistenterande proteinuri (urin-albumin > 300 mg/dygn eller albumin/kreatininkvot > 30 mg/mmol) med, eller utan, hematuria som ska som regel utredas för att klarrätta diagnosen. Främst hos barn och unga vuxna är njurbiopsi indicerad för diagnos och prognos.

Den kliniska bilden är avgörande för vilka kompletterande utredningar som är indicerade (se Tabell 6). Genesen till njursvikten är många gånger uppenbar, t ex vid dehydrering eller postrenal obstruktion, vilket medför att ytterligare utredning inte är indicerad. Vilka fall som ska remitteras till njurmedicinare varierar beroende på de lokala resurserna. Geriatriska patienter med mild, långsamt progredierande kronisk njursvikt (GFR > 25 ml/minut) kan oftast skötas i primärvården.

## Behandling av njursjukdomar

### Glomerulonefriter

Immunsuppressiv behandling är framför allt av stort värde vid de extrakapillära glomerulonefritformerna. Pulsdos cyklofosfamid 0,5–1,0 g/m<sup>2</sup> kroppsyta initialt varannan till var 4:e vecka och prednisolon 1 mg/kg kroppsvikt/dag är en vanlig första-handskombination vid primär och sekundär (vaskulit, SLE, Goodpastures syndrom) snabbt förlöpande glomerulonefrit. Om patienten har vaskulitssjukdom med uttalad njurfunktionsnedsättning, (kreatininvärdet > ca 500 mikromol/L) eller antibasalmembranantikroppar ges även plasmafresbehandling. "Minimal change" nefropati behandlas vid skov med kortikosteroider, vanligen prednisolon 1 mg/kg kroppsvikt/dag i avtrappande dos i minst 8 veckor. Vid andra glomerulonefriter är immunsupressiv behandling avhängig den kliniska och morfologiska bilden. Vid all immunsupressiv behandling av glomerulonefriter är avvägningen svår mellan eventuella positiva effekter på njurfunktionen och de välkända negativa långtidseffekterna.

Förutom den immunsupressiva behandlingen eftersträvas vätskebalans och optimalt blodtryck (< 130/80 mm Hg). Vid hypertoni och njursjukdom och samtidig vätskeretention används i första hand loopdiureтика. Patienterna bör även instrueras om en måttlig begränsning av saltintaget. Angiotensin converting-enzyme (ACE)-hämmare och angiotensin II (AII)-antagonister (ARB) har, förutom den antihypertensiva

**Terapirekommanderationer – Behandling vid kronisk njurinsufficiens och uremi**

Rubbnings	Åtgärd
Vätskebalans	Optimering av saltintaget (2–5 g/dag), diuretikabehandling (furosemid 80–1 000 mg/dag)
Hypertoni	Vätskebalanskontroll, ACE-hämmare, ARB, betablockerare, kalciumentagonister
Hyperkalemia	Minskat intag av kaliumrika födoämnen, eventuellt jonbytare peroralt (natriumpolystyren-sulfonat)
Metabolisk acidosis	Natriumbikarbonat 2–8 g/dag
Hyperfosfatemi	Minskat intag av fosfat med kosten (mjölk, ost), fosfatbindare (kalciumkarbonat eller -acetat 1–2 g/dag, sevelamer, lantan, antacida)
Hypokalcemi	Kalciunsalter, D-vitamin (initialt vitamin D <sub>3</sub> , senare kalcitriol alternativt alfakalcidol)
Uremisymtom	Proteinreducerad kost (protein 0,6 g/kg kroppsvikt/dag, energi 35–40 kcal/kg kroppsvikt/dag, Aminess N, 1 tablett/10 kg kroppsvikt/dag)
Anemi	Erytropoëstimulerande läkemedel, järnbehandling
Läkemedelsbehandling	Undvikande av nefrotoxiska läkemedel, dosering av läkemedel med hänsyn till njurfunktionen, beakta interaktioner

effekten, även en renoprotektiv antiproteinurisk effekt och är förstahandsval vid de flesta njursjukdomar (3,4).

Vid icke-diabetisk njursjukdom är den renoprotektiva effekten bäst dokumenterad för ACE-hämmare (4). Förutom renoprotektion bör ofta kardioprotektiva åtgärder, såsom statinbehandling övervägas; albuminuri och förhöjt kreatininvärde är starkt associerade till ökad kardiovaskulär risk. Vid nefrotiskt syndrom och uttalad hypoalbuminemni bör profylaktisk behandling mot tromboemboliska komplikationer ges.

Uttaland hyperlipidemi är ett delfenomen av det nefrotiska syndromet och behandlas i första hand med statiner. Vid inledning av statinbehandling rekommenderas en låg initialdos då det vid njursjukdom föreligger en något ökad risk för statinutlöst myopati. Se även kapitlet Blodfettsrubbnningar, avsnittet Statiner, s 356.

**Diabetesnefropati**

Renoprotektion vid typ 1- och 2-diabetes mellitus har rönt ett ökande intresse sedan de första studierna på 70-talet visade att antihypertensiv behandling har stor betydelse för att fördöja progression av njursvikt vid typ 1-diabetes.

Flera stora studier har visat att ACE-hämmare och ARB intar en särställning vad gäller den renoprotektiva effekten, som vid typ 1-diabetes är bäst dokumenterad för ACE-hämmare och vid typ 2-diabetes för ARB (3).

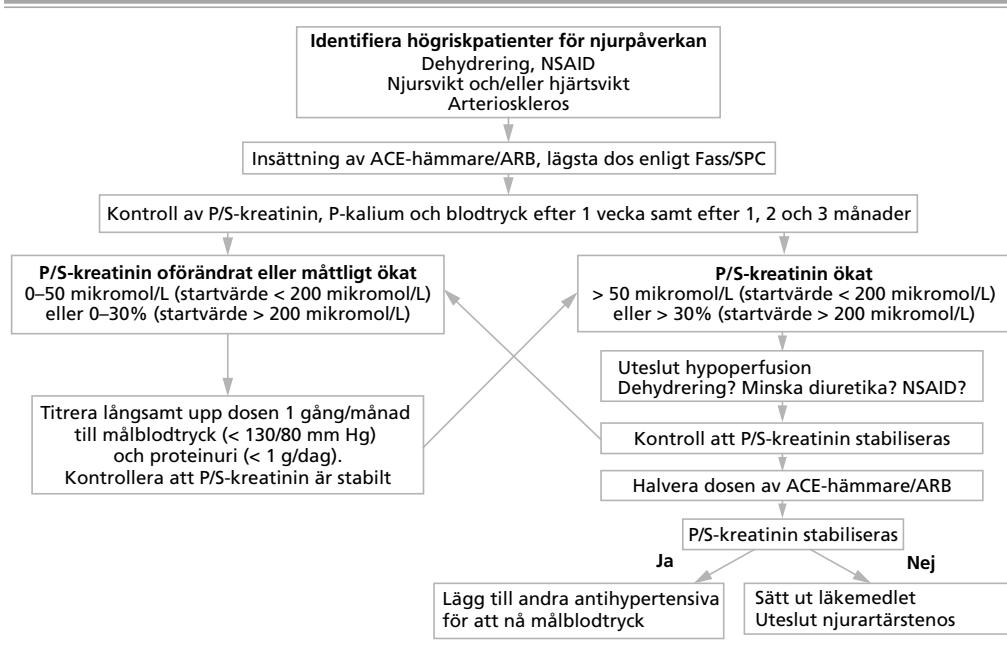
Tillgängliga data talar för att skyddseffekten är likvärdig mellan ACE-hämmare och ARB vid båda diabetestyperna, men det är få studier där direkta jämförelser mellan dessa preparatgrupper har gjorts.

Redan vid mikroalbuminuri bör behandling med ACE-hämmare/ARB inledas. Ofta behövs dock kombinationsbehandling med flera antihypertensiva läkemedel för att uppnå målet för behandlingen, som är att uppnå optimalt blodtryck (< 130/80 mm Hg). Samtidigt eftersträvas en strikt blodsockerkontroll med HbA<sub>1c</sub>-värdet ≤ 52 mmol/mol. Att uppnå dessa mål kräver stort engagemang från patient och behandlande vårdpersonal. Värdet av tidig statinbehandling av dyslipidemi vid diabetesnefropati är inte klarlagt, men många patienter har även andra tecken på angiopati som styrker indikationen för denna behandling.

Metforminbehandling rekommenderas inte vid nedsatt njurfunktion (eGFR < 60 ml/minut per 1,73 m<sup>2</sup> kroppsyta), pga risken för laktatacidos. Övriga perorala antidiabetika är kontraindicerade vid avancerad njursvikt, framför allt pga ökad risk för hypoglykemi. Vid typ 2-diabetes bör därför övergång till insulinbehandling planeras vid GFR < 25 ml/minut.

**Kronisk njursvikt**

Omhändertagandet av patienter med kronisk njursvikt är likartat, även om den kliniska bilden vid det uremiska syndromet



**Figur 1.** Behandlingsschema vid insättning av ACE-hämmare/AII-antagonister (ARB) hos patienter med nedsatt njurfunktion (GFR 20–60 ml/minut)

varierar mycket (se Faktaruta 2, s 467). Behandlingen bör inriktas på att bevara livsuppehållande njurfunktion så länge som möjligt och att behandla de uremiska manifestationerna (se Terapirekommendationerna, s 470).

Vid kronisk njursvikt föreligger dessutom en uttalad risk för kardiovaskulära komplikationer och en markant överdödlighet i hjärtsjukdomar. Principen för behandling av kardiovaskulär sjukdom vid njursvikt skiljer sig inte från den gängse vid normal njurfunktion, förutom att läkemedelsbehandlingen ska anpassas efter njurfunktion och eventuell dialysbehandling.

#### Vätskebalans och hypertoni

Vid avancerad njursvikt behöver blodtrycks- och diuretikabehandlingen modifieras, även om målblodtrycket är oförändrat < 130/80 mm Hg. Loopdiureтика rekommenderas i första hand vid GFR < 30 ml/minut och höga doser furosemid, upp till 1 000 mg/dag, kan användas. Vid uttalad diureti-

karesistens kan metolazon kombineras med höga doser furosemid. ACE-hämmare och ARB måste användas med försiktighet, se Figur 1, och ofta får doserna av dessa preparat sänkas, eftersom de sänker filtrationstrycket i glomeruli mer än andra antihypertensiva. Patienter med njursvikt bör instrueras att vid dehydreringsepisoder (främst akuta gastroenteriter med kräkningar) tillfälligt göra uppehåll med ACE-hämmare och ARB.

#### Hyperkalemia

De viktigaste preventiva åtgärderna mot hyperkalemia är dietrådgivning om kaliumrestriktion (40–50 mmol/dag), korrigering av metabol acidosis och eventuellt regelbundet intag av natriumpolystyrenulfonat 15 g/dag.

Försiktighet med läkemedel som kan ge hyperkalemia är av största vikt. Kaliumsparrande diureтика ska undvikas, men även risken för hyperkalemia vid behandling med ACE-hämmare, ARB och icke-selektiva betablockerare måste beaktas. Åtgärder vid

**Terapirekommanderationer – Akut behandling av svår hyperkalemi (> 7 mmol/L)**

Verknings-mekanism	Effekt	Åtgärd
Antagonism av membran-effekter	Effekt inom några minuter	Kalciumglubionat (Calcium-Sandoz), 10–20 ml intravenöst, ges om patienten har EKG-förändringar som vid hyperkalemi. Kan upprepas om EKG-förändringar kvarstår. CAVE – ges inte till digitalisbehandlade patienter.
Redistribu-tion	Effekt inom 15–30 minuter	Insulin samt glukos intravenöst, 10 E snabbinsulin/50 g glukos under 2–4 timmar. Följ blodsocker 1 gång/timme.  Salbutamol 10–15 mg i inhalator under 10–15 minuter. Försiktighet vid arytmirisk.  Vid uttalad metabol acidos (standardbikarbonat/koldioxid < 15 mmol/L) har natriumbikarbonat effekt på hyperkalemi. 200–500 ml natriumbikarbonatlösning, 50 mg/ml, ges under 1–4 timmar. Kontroll av standardbikarbonat/koldioxid efter 4–8 timmar.
Bortför-skaffande	Effekt inom 60–120 minuter	Kalcium- eller natriumpolystyrenulfonat (Resonium) 15–45 g peroralt eller som lavemang.
Dialys-behandling	Effekt inom några minuter efter dialysstart	Indicerat vid livshotande eller vid terapiresistent hyperkalemi.

hyperkalemi, se Terapirekommanderationerna.

***Metabolisk acidos***

Måttlig acidos (standardbikarbonat/totalkolsyra 16–22 mmol/L) behandlas med natriumbikarbonat 2–8 g peroralt/dag. Vid uttalad grav acidos ges infusion med natriumbikarbonatlösning, 50 mg/ml, 200–400 ml intravenöst under 1–3 timmar med åtföljande kontroll av standardbikarbonat/koldioxid och kalium.

***Kalk-fosfatbalans***

Redan vid lindrig njursvikt finns en tendens till fosfatretenzione, D-vitaminbrist och nedsatt kalciumabsorption. Om inte förebyggande behandling ges leder detta till en kompensatoriskt ökad sekretion av bisköldkörtelhormon (PTH) och senare renal osteodystrofi. Hyperfosfatemi, hyperkalciemi och hög kalk-fosfatprodukt ökar risken för kärlförfarkningar hos patienter med kronisk njursvikt. Behandling med kalciumsalter och D-vitamin ges initialt i små doser för att hålla kalcium-, fosfat- och PTH-värdena normala. Överbehandling med kalciumsalter och D-vitamin kan leda till s k adynamisk bensjukdom med låg eller obefintlig benomsättning som följd. Man bör därför

hålla PTH något över normalvärdet vid avancerad njursvikt.

Kalciumsalter har, om de intas till måltid, även en fosfatbindande effekt som utnyttjas vid behandling av hyperfosfatemi. Vid uttalad hyperfosfatemi eller hyperkalciemi kan aluminiumhaltiga antacida användas som fosfatbindare under en kortare period. Nya aluminiumfria fosfatbindare är sevelamer och lantan. Behandlingskostnaden är hög med dessa läkemedel och de bör, tillsammans med nyligen introducerat cinkalacet, betraktas som specialistpreparat. Cinkalacet är ett kalcimetikum som vid behandling av sekundär hyperparathyreoidism direkt sänker PTH-nivån genom att öka de kalciumavkänrande receptorernas känslighet för extracellulärt kalcium.

***Proteinreducerad kost***

Vid GFR < 25 ml/minut bör behandling med proteinreducerad kost övervägas. Initialt brukar proteinintaget minskas till 0,6 g/kg kroppsvikt/dygn (ca 40 g protein/dygn). Förutsatt att ca två tredjedelar av proteinet är av högt biologiskt värde (ägg, kött, fisk) kan kvävebalansen vanligtvis upprätthållas vid detta proteinintag. För att kunna minska kravet på ett högt innehåll av högvärdigt protein bör dieten suppleteras med essentiella aminosyror (Aminess N; 1 tablett/10 kg

**Sökord****Innehåll**

kroppsvikt eller 1 dosgranulat/50 kg kroppsvikt). Samtidigt rekommenderas ett tillskott av B- och C-vitaminer. Patienten bör informeras om att undvika näringsspreparat som innehåller A-vitamin och mineraler pga ackumulationsrisk.

Behandling med proteinreducerad kost kan vara ett alternativ till dialysbehandling, endast om ett gott näringstillstånd kan upprätthållas. Patientens kostintag och nutritionsstatus måste därför följas noga av behandlande läkare och dietist. Tyvärr finns ingen enskild parameter som kan fungera som indikator på näringstillståndet. Genom regelbunden fysikalisk undersökning med bedömning av patientens muskelmassa samt uppföljning av kroppsvikt och S-albumin kan tecken på försämrat nutritionstillstånd oftast upptäckas på ett tidigt stadium. Om sådana tecken iakttas måste förutsättningarna för fortsatt kostbehandling noggrant övervägas.

#### Anemi

Järntillskott ges för att förhindra järnbrist och upprätthålla adekvata järnförråd hos patienter med kronisk njursvikt. Vanligen ges järn intravenöst vilket oftast leder till en förbättrad effekt av erytropoëstimulerande behandling. I öppenvård är en vanlig dosering 100–200 mg járvätskaros med 2–4 veckors intervall; alternativt ges järn(III)isomaltosid 1000 eller dextriferron, som även kan administreras som infusion med en hög dos (500–1 000 mg). Se även kapitlet Anemier, avsnittet Parenteral järnbehandling, s 259. Till hemodialyspotienter kan mindre järndoser tillföras regelbundet vid dialysbehandlingarna.

Erytropoëstimulerande läkemedel (ESL) ges till patienter med renal anemi där minskade anemisyntom, förbättring av arbetsförmåga och/eller livskvalitet kan förväntas (5). Fem originalpreparat är godkända – epoetin alfa, epoetin beta, epoetin theta, darbepoetin alfa och metoxi-polyetyenglkol-epoetin beta. Dessutom finns de biosimilära preparaten epoetin alfa och epoetin zeta som är godkända för behandling av renal anemi. Biosimilärt epoetin alfa (Binocrit) saknar ännu indikation för subkutan administrering vid behandling av renal anemi.

Vanliga epoetindoser är 3 000–6 000 E/vecka (darbepoetin 15–30 mikrog/vecka, metoxi-polyetyenglkol-epoetin beta 50 mikrog/2 veckor) vid initial behandling av renal anemi. Injektionerna ges 1–3 gånger var till varannan vecka, företrädesvis subkutant. Intravenös behandling med epoetin medför i medeltal 20% högre dosbehov – vid intravenös behandling med övriga mer långverkande ESL behöver dosen inte ökas. Målet för behandlingen är oftast stabilt hemoglobin i nivå 100–120 g/L. Vid inledning av behandling bör hemoglobinvärdena kontrolleras minst 1 gång/månad och noggrann blodtryckskontroll är speciellt viktig de första månaderna.

#### Läkemedelsorsakad njurfunktionspåverkan

Vanliga läkemedel som orsakar reversibel försämring av njurfunktionen vid njursvikt är NSAID-preparat, ACE-hämmare och AII-antagonister samt röntgenkontrastmedel. Vid röntgenkontrastundersökning av patienter med njursjukdom görs uppvätskning med infusion av fysiologisk natriumkloridlösning (50–100 ml/timme under 10–20 timmar) i profylaktiskt syfte före och efter undersökningen. Förutom natriumklorid har natriumbikarbonatinfusion och/eller tillägg av acetylcystein, 600 mg 2 gånger/dag i 2 dagar, med början dagen före undersökningen, föreslagits ha en viss skyddande effekt mot kontrastinducerad njurskada, men de protektiva effekterna av båda dessa läkemedel är omtvistade. Hemodialysbehandling direkt efter kontrastundersökning har ingen skyddande effekt på njurfunktionen.

#### Njurfunktionsorsakad läkemedelsbiverkning

En rad läkemedel måste dosanpassas vid akut och kronisk njurfunktionsnedsättning för att undvika ackumulation och biverkningar. Vid behandling med morfin och flera andra opioider ger ansamling av metaboliter vid njursvikt risk för medvetandepåverkan och försvårar en bra smärbehandling.

Vid röntgenkontrastundersökning av diabetespatienter som behandlas med metformin kan en eventuell akut njurfunktionsförsämring leda till ackumulation av läkemedlet och utveckling av livshotande laktatacidos. Inför röntgenkontrastunder-

sökning av dessa patienter ska P/S-kreatinin kontrolleras och metformin sättas ut. Om möjligt bör detta ske 48 timmar före undersökningen om P/S-kreatinin är > 130 mikromol/L. Metformin kan återinsättas 48 timmar efter undersökningen om njurfunktionen inte påverkats.

Nefrogen systemisk fibros, en nyupptäckt biverkning, har observerats efter användning av gadoliniumbaserade kontrastmedel vid magnetkameraundersökningar hos patienter med njursvikt, främst dialysspatienter. Kliniska bilden karakteriseras av invalidisande skleroserande hudförändringar som kan ge kontrakturer, men även andra organ kan drabbas. Gadoliniumkontrast anses nu vara kontraindicerat vid GFR < 30 ml/minut.

### Aktiv uremivård

Utredning och information kring dialys och njurtransplantation ska påbörjas i god tid så att patienten är väl förberedd när indikation för aktiv uremivård föreligger. Speciellt hos äldre med multipla komplicerande sjukdomar, är ställningstagandet om indikation för kronisk dialysbehandling föreligger ett grannläga arbete för den erfarte njurmedicinaren. Flera undersökningar har visat att risken för komplikationer av behandlingen är mycket stor och att effekt på överlevnad, jämfört med att fortsätta med konservativ behandling, är högst tveksam. Senast vid GFR 25 ml/minut bör en första bedömning göras och information ges om vilka behandlingsalternativ som kan bli aktuella.

### Njurtransplantation

Njurtransplantation är förstahandsbehandling för patienter utan komplicerande sjukdomar såsom malignitet och måttlig/svår hjärt-kärlsjukdom. Hos äldre patienter föreligger ofta kontraindikationer och riskerna med den immunhämmande behandlingen är betydligt högre. Cirka 400 njurtransplantationer utförs årligen vid fyra centra i Sverige. Vid drygt en tredjedel av transplantationerna används en levande njurdonator.

Flera alternativa immunsuppressiva protokoll används idag. Basbehandling är oftast en kombination av en kalcineurinhämmare (ciklosporin A eller takrolimus), mykofenolsyra (alternativt azatioprin) och kortikoste-

roider. Ytterligare alternativ är behandling med monoklonala antikroppar och sirolimus och everolimus. Risken för svåra avstötningreaktioner har avsevärt reducerats och resultaten har successivt förbättrats de senaste åren. Koncentrationsbestämningar görs rutinmässigt av ciklosporin A och takrolimus och de styr doseringen. Se vidare kapitlet Transplantationsimmunologi och organtransplantationer, avsnittet Behandlingsprinciper, s 842.

Många läkemedel interagerar med de immunhämmande preparaten och doserna kan behöva justeras vid samtidig behandling med interagerande läkemedel. Framför allt vid nyinsättning av läkemedel måste detta beaktas och oftast bör behandlande njurmedicinare eller transplantationskirurg kontaktas.

### Dialysbehandling

Dialysbehandling ges antingen som peritonealdialys eller hemodialys. Målsättningen är att den välinformerade patienten till sammans med det njurmedicinska teamet i god tid kan besluta om dialysform och påbörja dialysbehandling i rätt tid.

### Peritonealdialys

Vid peritonealdialys (PD) sköter patienten behandlingen själv i hemmet. Dialysen sker över bukhinnan när dialysvätska tappas in i buken via en PD-kateter. Dialysen är kontinuerlig och patienten har, förutom vid byte av vätska, 1–2,5 L vätska i buken hela tiden. Vätskan kan antingen bytas manuellt 4 gånger/dygn (CAPD), eller så sköter en dialysmaskin vätskebytena nattetid (APD).

### Hemodialys

Vid hemodialys krävs tillgång till blodbanan, antingen via en operativt anlagd arteriovenös fistel på armen eller en tunnellerad central dialyskateter inlagd till vena cava superior via någon av halsvenerna. Dialysbehandlingen tar normalt 4–6 timmar 3 gånger i veckan och sker oftast på en dialysavdelning, men ett litet antal patienter sköter hemodialysen i hemmet. Dialysen sker över ett dialysfilter som innehåller det semipermeabla membranet. Under dialysen dras patienten på överskottsvätska genom ultrafiltration.

### Sökord

### Innehåll

En alternativ metod till hemodialys är hemofiltration, där rening av blodet sker genom filtrering av en stor mängd plasmavatten (50–70 L/behandling) genom ett högpermeabelt membran. Samtidigt infunderas en motsvarande mängd ersättningsvätska till patienten.

Vid hemodiafiltration kombineras hemodialys och hemofiltration, men då filtreras en mindre mängd vid varje behandling.

#### *Symptomatisk behandling och palliativ vård*

Sömnsvårigheter och restless legs är vanliga uremisymtom och dessa är ofta svårbehandlade. Vid restless legs kan dopaminagonister (i första hand ropinirol eller pramipexol) eller svaga opioider såsom kodein eller tramadol prövas.

Kläda kan behandlas med mjukgörande krämer, antihistaminer och tillsats av olja vid bad. Neuropatisk smärta förekommer främst hos dialysepatienter med diabetes mellitus. Förstahandsmedel är sedan länge amitriptylin, men på senare år har även gabapentin tillkommit som förstahandsmedel (6). Se även kapitlet Smärta och smärtbehandling, avsnittet Neuronal smärta, s 899.

Vid terminal njursvikt där dialysbehandling inte är indicerad ges palliation genom att sköta den ovan beskrivna konservativa behandlingen så bra som möjligt. Vätskettillförseln måste anpassas till diuresen. Terminalt ges vid behov sedering med opioider och bensodiazepiner. Se även kapitlet Palliativ vård, avsnittet Palliativ sedering, s 926.

## Referenser

1. SBU. Skattning av njurfunktion. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2012. SBU-rapport nr 214. ISBN 9789185413539. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
2. Brown RS. Has the time come to include urine dipstick testing in screening asymptomatic young adults? *JAMA*. 2011;306:764–5.
3. Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G; Medscape. The RAAS in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6:319–30.
4. Chiurchiu C, Remuzzi G, Ruggenenti P. Angiotensin-converting enzyme inhibition and renal protection in nondiabetic patients: the data of the meta-analyses. *J Am Soc Nephrol*. 2005;Suppl 1:S58–63.
5. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Anaemia management in chronic kidney disease. National clinical guideline for management in adults and children. London: Royal College of Physicians, 2006.
6. Farmakologisk behandling av neuropatisk smärta – Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2007;(18)6.

## För vidare läsning

7. Aurell M, Samuelsson O. Njurmedicin. 3:e upplagan. Liber AB: Stockholm; 2008.
8. Medscape reference. Nephrology articles. <http://emedicine.medscape.com/nephrology>
9. Nationella riktlinjer för diabetesvården 2010. Socialstyrelsen. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
10. Läkemedelsbehandling vid typ 2 diabetes – Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2010;(21)1.
11. Hansson S, Swerkersson S, Åsling Monemi K, Herthelius M. Nefrotiskt syndrom – riktlinjer. Svensk barnnephrologisk förening. 2012-11-20. [www.blf.net](http://www.blf.net)
12. Nilsson-Ehle P, Berggren Söderlund M, Theodorsson E, et al. red. Laurells Klinisk kemi i praktisk medicin. 9:e upplagan. Studentlitteratur; 2012. ISBN 9789144047874.

# Sjukdomar i manliga genitalia

Hans Hedelin, FoU-centrum  
och Urologkliniken, Kärnsjukhuset, Skövde

## Inledning

Erektil dysfunktion och godartad prostataförstoring är vanliga tillstånd och prostatacancer har den högsta incidensen av alla cancerformer hos män. Endast undantagsvis drabbas män < 50 år av dessa sjukdomar. Testistorsion och testiscancer är den yngre männen sjukdomar.

Erektil dysfunktion (ED) kan oftast framgångsrikt behandlas farmakologiskt även av icke-specialisten. Även godartad prostataförstoring kan behandlas farmakologiskt, men för att få en mer påtaglig symtomlindring krävs kirurgisk behandling. Att det finns olika typer av hormonell behandling av prostatacancer möjliggör en mer individualiserad behandling. Att den är förenad med en rad komplikationer, från osteoporos till trötthet, har blivit alltmer klarlagt. Abakteriell prostatit/kroniskt bäckensmärtsyndrom utgör fortfarande ett enigma där mer effektiv behandling saknas.

## Sjukdomar i skrotum

### Epididymit

Orsaken är en infektion som når epididymis via uretra och prostata. Hos den yngre mannen är klamydia den mest sannolika orsaken, hos den äldre mannen är det E. coli.

### Symtom

Symtomen är ensidiga med smärter och ömhet över epididymis som svullnar upp.

### Sökord

Svullnaden kan vara så kraftig att detaljpalpation inte är möjlig. Symtomen kan vara snabbt insättande och är ofta förenade med miktionssveda och feber.

### Differentialdiagnoser

Vid snabbt insättande smärter och svullnad är testistorsion en viktig differentialdiagnos och vid långsamt insättande symtom testistumör. Skrotalt ultraljud är till stor hjälp vid diagnostiken.

### Behandling

Hos den yngre mannen med klamydia som sannolik orsak är doxycyklin ett optimalt behandlingsalternativ, hos män > 35–40 år fluorokinoloner. Hos barn är E. coli oftast orsaken och trimetoprim ett bättre alternativ. Vid abscessbildning bör incision övervägas. Behandlingen bör pågå i 3 veckor och, om smärter och ömhet kvarstår, förlängas ytterligare. Patienten bör följas till utläkning, dvs att status i skrotum normaliseras. Se vidare om klamydia i kapitlet Sexuell överförbara sjukdomar, avsnittet Klamydianfektion, s 485.

### Testistorsion

Om testikeln och funikeln (där blodförsörjningen till testikeln finns) roteras, stryps blodförsörjningen och ger akut insättande smärter. Den engagerade skrotalhalvan är oftast svullen och missfärgad. Testistorsion är en viktig differentialdiagnos vid snabbt insättande smärter i skrotum, speciellt hos pojkar och yngre män (1).

### Innehåll

Färgdopplerundersökning har god diagnostisk förmåga. Akut exploration (senast inom 5–6 timmar) är annars nödvändigt, inte bara för diagnosen utan för att testikeln ska kunna detorkveras och inte skadas irreversibelt. År testikeln nekrotisk exstoperas den, förefaller den viabel utförs orkiopexi till skrotalväggen.

### Testistumör

Testiscancer är vanligtvis inte förenad med smärtor, men kan vara det (10%). Smärtrona kan vara akut insättande.

Så gott som alla testikeltumörer är maligna. Testiscancer förekommer som seminom och som s k icke-seminom (embryonal cancer).

En resistens i skrotum som inte kan fripalperas från testikeln ska misstänkas vara en testiscancer. År palpationsfyndet osäkert kan ultraljud av skrotum oftast fastställa om resistensen ligger i testikeln, vilket gör att exploration krävs, eller om den ligger utanför testikeln.

### Behandling

Behandlingen är ablatio testis följt av datortomografi av buk och torax för att upptäcka eventuella lymfkörtelmetastaser. Vid seminom ges strålbehandling och vid embryonal cancer cytostatika och/eller kirurgisk lymfkörtelutrymning vid påvisade eller missräknade lymfkörtelmetastaser i buken.

För tumörer begränsade till testikeln är prognoserna mycket goda, med en 5-årsöverlevnad på nästan 100%.

### Blåstömningsproblem hos män

LUTS (lower urinary tract symptoms), dvs blåstömningsproblem i form av startsvårigheter, svag stråle, ofullständig blåstömning, efterdropp och ofta påkommande urinträningar dag som natt är vanligt hos medelålders och äldre män (2–4).

### Orsaker

Den vanligaste orsaken till LUTS är en godartad prostataförstoring (BPH) som försvårar urinavflödet och kan göra blåsan instabil.

LUTS kan också orsakas av idiopatisk/åldersrelaterad blåsöveraktivitet. Andra orsaker är urinvägsinfektion, bäckensmärt-

syndromet, blåssten, blåshalsskleros, stora blåstumörer och prostatacancer. Hos den åldrande mannen försvagas blåsans muskulatur vilket försvårar blåstömningen och en större andel av dygnsurinmängden produceras nattetid med nykturi som resultat.

Om cerebrale miktionscentra skadas, som efter slaganfall, blir blåsan överaktiv och kontraheras ofrivilligt redan vid låg fyllnad, med imperativa urinträngningar som följd. Kan inte den ofrivilliga blåskontraktionen hämmas tillkommer urinläckage. Se även kapitlet Urininkontinens, avsnittet Inkontinens hos män, s 445.

### Utredning

Det är viktigt att upptäcka allvarliga bakomliggande orsaker som blås- eller prostatacancer, stor residualurin och njurfunktionspåverkan. I utredningen ingår:

- urinstickor, inklusive nitrittest, vid behov kompletterat med urinodling
- S-PSA (prostataspecifikt antigen) och palpation per rektum
- S/P-kreatinin och eventuellt residualurin
- miktionslistor och tidsmiktion.

Påvisas inte något avvikande är det graden av besvär som avgör om ytterligare utredning ska göras och behandling sättas in. Besvären kan objektiviseras med symptomformulär. Det är vanligt att patienten avstår från ytterligare åtgärder när han får veta att det inte föreligger någon allvarlig sjukdom.

Absolut indikation för specialistbedöming föreligger vid hög residualurin, njurfunktionspåverkan, upprepade urinvägsinfektioner och vid hematurieepisoder förorsakade av BPH.

Flera behandlingsmetoder finns och patient och läkare bör i samråd besluta om vilken behandling som ska sättas in.

Inför behandling bör utredningen om möjligt kompletteras med transrektalt ultraljud för att bestämma prostatans storlek (värdefullt inför invasiva ingrepp och behandling med 5-alfa-reduktashämmare). Uretrocystoskopi är indicerad först vid hematuri, recidiverande infektioner och svåra trängningar/miktionssmärtor.

### Sökord

### Innehåll

### Terapirekommendationer – Farmakologisk behandling av symptomgivande BPH

Alfa-1-receptorblockerande medel	<ul style="list-style-type: none"><li>Muskulatur i blåshals och prostata relaxeras</li><li>Urinavflödet underlättas</li><li>Snabbt insättande effekt</li><li>Verkar oberoende av prostatans storlek</li><li>Biverkningar: Hypotension och yrsel</li></ul>
5-alfa-reduktashämmare	<ul style="list-style-type: none"><li>Testosterons effekt på prostata elimineras</li><li>Prostatans storlek reduceras med 20–25%</li><li>Full effekt efter 4–6 månader</li><li>Bäst effekt om prostata &gt; 40 ml</li><li>Biverkningar: Kan försämra libido och ge ED (erektil dysfunktion)</li></ul>

#### Behandling

Om det finns en obstruktiv komponent, ofta BPH, med lågt urinflöde bör i första hand avflödeshindret elimineras. Flera alternativ finns.

#### Kirurgisk behandling

Transuretral prostataresektion (TURP) är den mest använda metoden vid godartad prostataförstoring och blåshalsskleros (4). Behandlingsresultaten är goda med påtagligt förbättrat flöde och minskade besvär (stark evidens).

Alternativa, mindre invasiva metoder är värmbehandling med mikrovågor (transuretral termoterapi) med korttidsresultat i nära paritet med TURP.

#### Farmakologisk behandling av BPH

Alfa-1-receptorblockerande medel (alfuzosin, doxazosin och terazosin) relaxerar muskulaturen i blåshals/prostata och underlättar därigenom urinavflödet och minskar symptomen lite mer än placebo (stark evidens). Komplikationer som yrsel och sänkt blodtryck bör beaktas hos äldre män med tanke på risken för fallolyckor (2,3).

Alfa-reduktashämmare dutasterid, (finasterid) ger ca 20% reduktion av prostatans volym efter 3–4 månaders behandling. Besvären minskar något jämfört med placebo liksom risken för urinretention (stark evidens) (4). Effekten är bäst när prostatan är mer påtagligt förstorad (> 40 ml). Se också Terapirekommendationerna.

#### Övrig behandling

Om utredningen inte ger hållpunkter för obstruktion och om det inte föreligger någon specifik orsak till patientens LUTS, som

blås- eller prostatacancer, blir behandlingen symptomriktad. Detsamma gäller om utredningen visar att blåsan är överaktiv. Antikolinergika (t ex tolterodin och fesoterodin) är de mest använda preparaten och de har ofta, men inte alltid, klinisk effekt (5).

#### Prostatit

Prostatit står för flera, inte alltid väl definierade, tillstånd. I den kliniska vardagen avses i regel kronisk icke-bakteriell prostatit/kroniskt bäckensmärtsyndrom (6).

#### Kronisk icke-bakteriell prostatit/kroniskt bäckensmärtsyndrom

Ett vanligt förekommande tillstånd karaktériserat av smärter i perineum och suprapubiskt samt tätta tvingande urinträngningar, miktionssmärter och smärtsamma ejakulationer.

Det är män från 20-årsåldern till begynnande medelålder som drabbas med symptom som med varierande intensitet kan persistera under många år. Besvären accentueras nästan alltid av kyla och upplevs som mest besvärliga vinterid. Problemen kan börja mer oförklarligt eller utlösas av en urinvägsinfektion eller kyla. Hos den predisponerade mannen utvecklas sedan en sensitivering i den skadade vävnaden följt av en dysfunctionell smärtmodulering (7). En persistenterande infektion är inte orsaken och långvarig behandling med antibiotika bör undvikas.

Diagnosen ställs utifrån anamnesen. En öm prostata och/eller bäckenbottenmuskulatur stärker diagnosen men är långt ifrån obligatoriska fynd.

#### Sökord

#### Innehåll

Utredningen innefattar nitrittest, miktionstider och tidsmiktion alternativt flödesmätning.

Kausal behandling saknas, antibiotika har inte sällan god effekt vid det första skovet men inte längre (6). Behandlingen bör vara individualiserad och multimodal, och innefatta stöd och bekräftelse till den inte sällan svårt plågade mannen.

NSAID-preparat kan dämpa symtomen (läg evidens). Alfa-1-receptorblockerande medel kan ibland förbättra situationen (läg evidens).

Vid uttalade smärtor kan tricykliska antidepressiva läkemedel som nortriptylin och preparat som gabapentin och pregabalin prövas och vid en öm bäckenbottenmuskulatur bör fysioterapeutisk behandling övervägas för att minska spänningen i den inre bäckenbottenmuskulaturen (läg evidens).

Information om sjukdomen och smärtförläggning är en viktig del av omhändertagandet. Varma bad och vistelse i varmt klimat ger ofta symtomlindring. Prostatamassage och mer frekventa ejakulationer förbättrar bara undantagsvis situationen.

### Kronisk bakteriell prostatit

Orsaken är en bakteriell kolonisation i prostatans gångar, oftast av *E. coli*, som intermittent (med månads- till års långa intervall) ger en symptomgivande urinvägsinfektion med feber och positiv urinodling. Mellan infektionsepisoderna är mannen besvärsfri och prostatan palperas utan anmärkning (8).

Behandling med fluorokinoloner eller trimetoprim i 2–4 veckor ger oftast utläckning – om inte, är vidare urologisk utredning motiverad.

### Akut bakteriell prostatit

Akut bakteriell prostatit är en ovanlig sjukdom med hög feber, allmänpåverkan och intensivt ömmande prostata. Sjukhusvård med antibiotika, fluorokinoloner, eventuellt parenteralt, bör övervägas.

### Prostatacancer

Prostatacancer (95% adenocarcinom) är den vanligaste cancerformen hos män. Förekomsten är starkt ålderskorrelerad och prostatacancer är ovanligt före 50 års ålder. Ris-

ken är större inom familjer där canceren tidigare förekommit och bestämning av S-PSA (prostataspecifikt antigen) rekommenderas vid familjär belastning. Mikroskopisk cancer är vanlig, men få tumörer tillväxer och ger symptom. Detta bör beaktas hos äldre män (> 75 år) där bestämning av S-PSA bör övervägas först vid symptom.

När tumören blir > 10–15 mm växer den genom prostatans kapsel och börjar sprida sig. Har tumören väl lämnat prostatans kapsel är den inte längre möjlig att bota.

### Symtom

De flesta tumörer börjar i prostatans yttre bakre del. Detta gör att vattenkastningen inte påverkas förrän tumören tillväxt. Andra symptom är smärtor lokalt eller orsakade av skelettmetastaser (kotor och revben).

Viktforlust, anemi, bensvullnad och skrotala ödem tyder på generaliserad tumörväxt. Tumören kan också ge urinretention och obstruera uretrerna och påverka njurfunktionen.

### Serum-PSA

För att bot ska vara möjlig är det avgörande att tumören hos män yngre än 70–75 år diagnostiseras när den fortfarande är lokaliserad, vilket idag inträffar i > 50% av fallen. S-PSA är ett sätt att hitta den tidigt. Om det är rimligt att genomföra en generell PSA-baserad screening värderas i pågående studier. Innan provtagning och analys av S-PSA bör mannen få Socialstyrelsens informationsbroschyr om PSA-prov (9).

PSA bildas i och är specifikt för prostatan. Det ”läcker” ut till serum och serumnivån stiger vid prostatacancer, men även vid benign prostatahyperplasi och vid infektioner.

Vid S-PSA < 3 mikrog/L är sannolikheten för prostatacancer låg och vid < 10 mikrog/L är tumören sannolikt lokaliserad. Med stigande värden ökar risken för metastasering och vid S-PSA > 100 mikrog/L föreligger skelettmetastaser.

S-PSA finns antingen bundet till serumproteiner eller fritt. Andelen bundet PSA är högre vid cancer och om kvoten fritt/totalt PSA är låg (< 18%) är sannolikheten för malignitet i prostatan följaktligen större.

### Diagnos

Misstanke om prostatacancer uppkommer om prostata palperas hård och/eller ojämn och vid S-PSA-förhöjning. Diagnosen verifieras med prostatabiopsi. Den vidare utredningen syftar till att avgöra om tumören är spridd eller inte.

### Behandling

#### Lokaliserad cancer

Om den förväntade normala överlevnaden är  $\geq 10$  år och om utredningen talar för lokaliserad prostatacancer, kan kurativt syftande behandling – endera radikal prostataktomi eller strålbehandling – erbjudas.

#### Icke lokaliserad cancer

Bot är inte möjlig vid icke lokaliserad cancer men hormonell behandling sänker S-PSA och ger symtomlindring. När behandling ska sättas in hos en man som inte har några symptom av sin cancer krävs ett noggrant individuellt övervägande. Biverkningarna är inte negligerbara och det är inte säkerställt att det är av värde att tidigt sätta in endokrin behandling. Det finns flera möjligheter att ge endokrin behandling med likvärdig effekt, men biverkningarna skiljer sig åt (10).

#### Ablatio testis

Ablatio testis har snabbt insättande effekt och kan utföras polikliniskt, men kan upplevas som psykiskt påfrestande. Libido försinner och besvärande värmevallningar är vanliga.

#### GnRH-agonister och -antagonister

GnRH-agonisterna ger initialt en övergående förhöjning av S-testosteron, följt efter 2–3 veckor av en sänkning av S-testosteron till värden som efter kirurgisk kastration. GnRH-agonister administreras i form av regelbundna (1–12 månaders intervall) subkutana injektioner. Libido försinner och värmevallningar kan uppträda. Osteoporos, trötthet och depression är andra potentiella biverkningar. Kostnaden är högre än för ablatio testis och effekten sätter inte in lika snabbt. GnRH-analoger bör kombineras med ett antiandrogen under den första behandlingsmånaden för att undvika så kallade flare, dvs temporär tumörprogress.

Antagonister som degarelix har snabbt insättande effekt och behöver inte initialt kombineras med antiandrogen. Preparatet har nyligen registrerats och praktisk klinisk erfarenhet saknas.

#### Antiandrogener

Antiandrogener kan ges som singelterapi (bikalutamid). Fördelen med antiandrogener, av typen bikalutamid och flutamid, är att libido och erektsionsförmåga påverkas mindre än vid annan hormonell behandling.

#### Östrogen

Peroralt administrerat östrogen kan ge allvarliga kardiovaskulära biverkningar och bör inte användas. Parenteralt tillfört östrogen, polyestradiol, ger inte dessa biverkningar i samma utsträckning men det används bara undantagsvis.

#### Tumörprogress

Förr eller senare börjar tumören progradera lokalt eller ge metastassmärkor. Detta föregås av en stegring av S-PSA. Den förväntade överlevnaden är då kort. Docetaxel i kombination med prednisolon kan insatt vid tumörassocierade symptom och/eller snabbt stigande S-PSA ge symtomlindring och en förlängd överlevnad (i medeltal 2,5 månader). Behandlingen är ofta förenad med allvarliga biverkningar, speciellt hos den äldre mannen. Om docetaxel sviktar finns nyligen registrerade läkemedel som denosumab, histrelin, cabacitaxel och abirateron. Den roll de kommer att få är under utvärdering. Den höga kostnaden för dessa läkemedel är ett observandum.

Däremot är den palliativa vården, främst smärtlindring, viktig. Lokal strålbehandling mot skelettmetastaser har god effekt. Analgetika bör i första hand ges som kombinationspreparat (t ex paracetamol + kodein). I nästa steg ges morfin, helst i form av långverkande perorala preparat. Morfin bör kombineras med tarmreglerande medel, t ex laktulos och natriumpikosulfat. Vid skelettmärkor kan NSAID-preparat ha god effekt. Kortison (prednisolon 10 mg 3 gånger/dygn) kan förbättra allmäntillståndet (se i övrigt kapitlet Smärta och smärtbehandling, s 889).

### Sökord

### Innehåll

## Erektil dysfunktion

Det finns goda möjligheter att hjälpa de flesta patienter med erektil dysfunktion (ED). Utredningen behöver inte vara omfattande (11).

ED är starkt åldersrelaterad. Huvuddelen som söker hjälp är > 60 år. Bakom detta ligger ”normala” fysiologiska åldersförändringar. Vanliga orsaker är också hjärt- och kärlsjukdomar och diabetes samt neurologiska sjukdomar och prostatakirurgi. Hormonella briststillstånd är däremot sällan orsaken. Rökning är en riskfaktor, liksom blodtrycksmediciner och psykofarmaka. Övervikt liksom nedsatt allmänkondition är andra bakomliggande orsaker.

Oavsett den somatiska orsaken till erekitionsproblemen, finns ofta en psykogen pålagring. ED av rent psykogena orsaker är inte heller ovanligt – hos yngre män den kanske vanligaste orsaken (prestationsångest).

### Behandling

Det finns flera farmakologiska alternativ som fungerar i stort sett oberoende av bakomliggande orsak.

#### *Peroral behandling*

Fosfodiesterashämmare verkar lokalt och ska tas strax innan förväntad sexuell aktivitet. Läkemedlen har effekt bara vid sexuell stimulering. De är kontraindicade vid angina pectoris och nitroglycerinmediciner. I övrigt är biverkningarna få och allvarliga sådana är mycket ovanliga. De tre fosfodiesterashämmare som finns tillgängliga skiljer sig i effektduration och biverkningar vilket gör att det kan vara indicerat att byta preparat; det ena kan fungera bättre än det andra (11).

Medlen är förstahandspreparat vid ED men ingår inte i läkemedelsförmånen.

#### *Intrakavernös prostaglandin injektion*

Prostaglandin injiceras intrakavernöst utlösar inom 10–15 minuter en erekton, oberoende av sexuell stimulering. Patienten injiceras prostaglandinet (alprostadil) själv vid varje tillfälle. Han bör instrueras om injektionsteknik och få ge den första injektionen under överinseende.

Det finns en liten risk för priapism (kvartstående erekton efter 6–8 timmar). För att

då få erektonen att gå tillbaka kan efedrin (50 mg i 10 ml fysiologisk koksaltlösning) injiceras intrakavernöst.

#### *Intrauretral applikation av prostaglandin*

Prostaglandin (alprostadil) infört i urethra meatus ger erekton utan sexuell stimulering. Höga doser, 250–1 000 mikrog, behövs och obehag från distala uretra är inte ovanligt. Medlet verkar lokalt och är ett alternativ om fosfodiesterashämmare är kontraindicade.

#### *Testosteron*

Brist på testosteron (hypogonadism) är inte ovanligt hos den medelålders och äldre mannen och kan ge en symtombild som inkluderar nedsatt libido och nedsatt sexuell förmåga (12). Vid lågt S-testosteron kan substitutionsterapi övervägas. Inför detta ska prostatapalperas och S-PSA analyseras då prostatacancer är en kontraindikation. Testosteron kan administreras som depåinjektioner, via transdermala geler och som buckal tablett. Behandlingen bör utvärderas både vad gäller klinisk effekt och S-testosteron.

## Prematur ejakulation

Det finns nu ett preparat Priligy (dapoxetin) registrerat under indikationen prematur ejakulation. Det återstår att se hur det fungerar i klinisk rutin.

## Referenser

1. Boman H, Dahlberg R, Grundtman S, Hedelin H. Testistorsion – ett diagnostiskt dilemma. Exploration bekräftar diagnos hos 9 procent, färgdopplerultraljud säkrare. *Läkartidningen*. 2005;102:856–8.
2. Brekkan E. Godartad prostataförstoring och obstruktion i nedre urinvägarna. I: Damber JE, Peekler R, red. *Urologi*. 1:a uppl. Lund: Studentlitteratur; 2006. ISBN 9144028741.
3. Jones C, Hill J, Chapple C; Guideline Development Group. Management of lower urinary tract symptoms in men: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2010;340:c2354.

4. SBU. Godartad prostataförlösning med avflödshinder. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2011. [SBU-rapport nr 209](#). ISBN 9789185413454.
5. Staskin DR, MacDarmid SA. Pharmacologic management of overactive bladder: practical options for the primary care physician. *Am J Med.* 2006;119(3 Suppl 1):24–8.
6. Hedelin H. Kronisk bakteriell prostatit/kroniska bäckensmärtor. *Läkartidningen.* 2010;107:837–9.
7. Lidbeck J. Centralt störd smärtmodulering vid muskuloskeletal smärta. Ny kunskap kräver ny modell för mekanismbaserad smärtanalys. *Läkartidningen.* 2007;41:2959–64.
8. Holmström B, Hallberg P. Antibiotikabehandling vid kronisk prostatit saknar i princip evidens. *Läkartidningen* 2006;103:3822–8.
9. Om PSA-prov – för att kunna upptäcka prostatacancer i ett tidigt skede – fördelar och nackdelar. Socialstyrelsen. 2010. Artikelnummer: 2010-4-10. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
10. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology. 2012. [www.uroweb.org](http://www.uroweb.org)
11. Hedelin H, Ströberg P. Treatment for erectile dysfunction based on patient-reported outcomes. *Drugs.* 2005;65:2245–51.
12. Arver S, Lehtihet M. Testosteron i nyckelroll vid hypogonadism hos män. *Läkartidningen.* 2009;106:2460–4.

#### För vidare läsning

13. SBU. Molekylärbiologiska test för män med ökad sannolikhet för prostatacancer. SBU Alert-rapport nr 2011-06. [www.sbu.se](http://www.sbu.se).
14. Nationella riktlinjer för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancervård 2013 – Stöd för styrning och ledning – Preliminär version. Socialstyrelsen. 2013. Artikelnummer: 2013-2-29. ISBN 978917555038-1. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
15. Damber JE, Peeker R. Urologi. 2:a uppl. Studentlitteratur AB; 2012. ISBN 9789144075921.

# Sexuellt överförbara sjukdomar

Magnus Gisslén, Infektionskliniken, SU/Östra, Göteborg  
Petra Tunbäck, Verksamheten för Hud- och Könssjukvård,  
SU/Sahlgrenska, Göteborg

## Inledning

Till begreppet STI – Sexually Transmitted Infections – härförs en rad sjukdomar orsakade av bakterier, virus, protozoer, kvalster och löss. Spridningen sker oftast vid sexuellt umgänge. Aktuella agens är anpassade till den genitala miljön. Det är inte ovanligt att en individ är infekterad av flera agens. Vid en misstänkt eller påvisad könssjukdom är det därför väsentligt att erbjuda patienten provtagning även för övriga könssjukdomar. Spridning av hiv, hepatit och syfilis kan även ske genom smittat blod och mor-barnsmitta. Klamydia och gonorré kan också överföras i samband med förlossningen.

## Smittskyddslagen och sexuellt överförbara infektioner

De sexuellt överförbara infektionerna som anges som allmänfarliga i smittskyddslagen (SML) är gonorré, klamydia, syfilis, hiv och hepatit. Inträffade fall av gonorré, klamydia, syfilis och hiv anmäls anonymt till smittskyddsläkaren och Smittskyddsinstitutet med s k riksmed. Elektronisk anmälan kan göras via [www.sminet.se](http://www.sminet.se).

Behandlande läkare är skyldig att ge förhållningsregler i syfte att hindra smittspridning samt utföra smittspårning, dvs sörja för att eventuellt smittade kontakter kommer för undersökning. Kontroll av att kontakterna blir undersöpta ska ske. Bristande efterlevnad av föreskrifterna, liksom om

kontakten inte kommer för undersökning, anmäls till smittskyddsläkaren. Smittspårningen är central i försöken att minska spridningen av dessa sjukdomar. Undersökning vid misstanke om allmänfarlig sjukdom liksom behandling som minskar smittsamheten, är kostnadsfri för patienten. Se vidare information om smittskyddslagen i referens (1).

## Gonorré- och klamydiainfektion

Gonorré- och klamydiainfektioner ger likartade sjukdomsbilder. Okomplicerad infektion orsakar hos mannen uretrit med miktionssveda och flytningar från urinrören. Kvinnor får cervicit och/eller uretrit, vilket kan ge miktionssveda och underlivsflytning. Även mellanblödning och lågt sittande buksmärta kan förekomma. Anal infektion kan orsaka proktit. Hos mer än hälften av kvinnorna är klamydia symptomlös och för gonorré är andelen asymptomatiska 40–50%. För män är motsvarande siffror ca 40% vid klamydia och ca 10% vid gonorré. Samtidig gonorré- och klamydiainfektion kan förekomma. Såväl gonorré- som klamydiainfektion kan ge komplikationer. Män kan få epididymit och kvinnor riskerar att få endometrit och salpingit.

Extragenitala komplikationer kan uppstå, såsom pneumoni eller ögoninfektion, hos nyfödda genom smitta vid förlossningen. Även vuxna kan få konjunktivit av klamydia eller gonorré. Gonokocker kan även spridas till svalget, men infektion i svalget är oftast symptomlös. Klamydia kan

också påvisas i svalget, men då ses nästan alltid en samtidig genital infektion. I ovanliga fall kan gonorré ge en disseminerad infektion och septisk artrit. I sällsynta fall kan periappendicit eller perihepatit ses. Salpingit, orsakad av gonorré eller klamydia, kan medföra infertilitet samt ökad risk för extrauterin graviditet. Klamydia, men även gonorré, kan utlösa en reaktiv artrit (uroartrit).

### Gonorré

Gonorré orsakas av *Neisseria gonorrhoeae* (gonokocker), en gramnegativ bakterie. Inkubationstiden är 2–10 dagar och smitta kan ske via vaginalt, oralt eller analt samlag. Smittsamheten ligger på 60–70% vid upprepade, oskyddade samlag med en infekterad partner. Antalet fall av gonorré i Sverige var högst 1970 med ca 40 000 fall. Därefter sjönk antalet fram till 1997 (244 fall) varefter det åter har skett en ökning. År 2012 rapporterades 1098 fall. Andelen som smittades utomlands var 27%.

Provtagning för gonorré se Faktaruta 1.

### Behandling

Behandlingen bör skötas av, eller i samråd med, venereolog och vid misstanke om salpingit ska gynekolog kontaktas. Behandlingen ges oftast som engångsdos och odlingssvar med resistensbestämning styr behandlingsvalet. Mellan 20 och 30% av gonokockerna är penicillinasbildande. Sedan flera år har en ökad resistens mot kinoloner och nu även mot azitromycin noterats. Vid den senaste rapporteringen noterades resistens enligt följande: 31% för ampicillin, 56% för ciprofloxacin och 12% för azitromycin. Nedsatt känslighet eller resistens sågs i 6% av fallen mot cefixim samt 2% av fallen mot ceftriaxon. Även i de fall då känslighet för azitromycin föreligger, kan behandlingssvikt ses på engångsdos azitromycin 1 g. Högre dos (2 g) bör då ges, men denna dos ger ofta gastrointestinala biverkningar. Den tilltagande resistensen medför att gonorré blivit alltmer svårbehandlad och tyvärr har resistens börjat ses även mot cefalosporiner, den antibiotikagrupp vi nu använder som förstahandsbehandling.

Vid klinisk, epidemiologisk eller mikroskopisk misstanke om gonorré (innan resis-

### Provtagning för gonorré

Prov tas tidigast 1 vecka efter möjligt smittotillfälle, men kan tas tidigare vid symtom.

- På flera orter kan molekylärbiologiska tester (NAATs) nu användas. Sensitiviteten är högre än vid odling, men specificiteten är lägre. Första urinportionen används, på kvinnor kan prov även från vagina eller cervix öka sensitiviteten. Metoderna är ej ackrediterade för extragenitala lokaler. Vid positivt svar bör odling tas för resistensbestämning.
- **Odling.** På män tas prov från uretra (1–2 cm in, rotera försiktigt), vid behov även från rektum (3–4 cm in). På kvinnor tas prov från uretra och, med hjälp av spekulum, från cervikalkanalen (glidmedel bör undvikas då det kan vara toxiskt för gonokockerna), samt vid behov från rektum.
- **Odlingsprov** tas med ENT-pinne som stoppas i särskilt transportmedium.
- **Anamnes** och klinik får styra övrig provtagning.
- **Svalgprov** tas från bakre farynx och bågge tonsiller.
- Vid misstanke om ögoninfektion tas prov från insidan av nedre ögonlocket.
- Om man har möjlighet att ta direktprov från uretra, färga med metylenblått och mikroskopera, går det ofta att fastställa diagnosen direkt (gäller framför allt hos män). Tag dock alltid odling!

tensbestämning föreligger) ges i första hand ceftriaxon 0,5–1 g med lidokain intramuskulärt, se Terapirekommendationerna, s 487. I de nya europeiska riktlinjerna rekommenderas tillägg av azitromycin 2 g (2). Svenska venereologer har i nuläget valt att avvaka med denna kombinationsbehandling, då vi i Sverige alltid utför resistensbestämning samt följer upp utläkning genom kontrollprov. Detta ställningstagande kan dock komma att ändras om resistensläget ändras. Alternativ till ceftriaxon är peroral behandling med cefixim 0,4 g (licenspreparat Suprax, Sanofi-Aventis, tabetter 400 mg) eller intramuskulär injektion med spektinomycin 2 g (licenspreparat Trobicin, Pfizer, 2 g). Ampicillinkänsliga gonokocker kan behandlas med t ex amoxicillin 2 g i kombination med probenecid 1 g (probenecid fördröjer utsöndringen av penicilliner genom njurarna). Vid känslighet för kinoloner, kan behandling ges i engångsdos med ciprofloxacin 0,5 g. För be-

handling av disseminerad infektion se riktlinjer från den amerikanska myndigheten Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (3).

Vid behandling av svalggonorré ges preparat efter resistensmönster. Spektinomycin har dock dålig effekt, trots känslig stam. Ceftriaxon 0,5 g med lidokain intramuskulärt har god effekt.

Gonorrhöekonjunktivit behandlas i samråd med ögonläkare och ofta ges ceftriaxon 1 g intramuskulärt vid lättare konjunktivit.

Patientens aktuella sexualpartners behandlas efter provtagning, medan övriga kontakter behandlas utifrån klinisk bild och provtagningsresultat.

Vid okomplicerad gonorré görs kontrollodling 1–2 veckor efter behandlingen. Vid komplicerad/extragenital gonorré eller då bakterierna inte är fullt känsliga för given behandling rekommenderas två kontrollprover. Enligt SML får man ha skyddat samlag under behandlingen, efter att partnern först informerats om att man är smittad med gonorré. Dock är avhållsamhet att föredra, tills behandlingen är klar och kontrollprovet är negativt, för att undvika smitrisken.

### Klamydiainfektion

Genital klamydiainfektion orsakas av bakterien Chlamydia trachomatis, en intracellulär gramnegativ bakterie som inte kan odlas på sedvanliga substrat. Inkubationstiden är vanligen 1–3 veckor och smitta sker framför allt via vaginalt eller analt samlag. Bakterien påvisas i första hand genom molekylärbiologisk teknik (NAAT), vilken har hög sensitivitet om provet tas på rätt sätt och analyseras med ackrediterade tester. Bakterien kan även påvisas vid odling på celler. Sedan 1998 har en kraftig uppgång av antalet fall skett till 47 129 fall år 2007. År 2012 anmälades 37 691 fall av klamydiainfektion. Vissa genotyper av Chlamydia trachomatis kan orsaka den ovanligare sjukdomen lymfogranuloma venereum, som oftast yttrar sig som proktit.

Provtagning för klamydia se Faktaruta 2. I några landsting kan man beställa klamydiatest gratis via nätet och sedan skicka in ett prov. Klamydiatest finns också att köpa på apotek. Vid positivt resultat är man skyldig att söka sjukvård för behandling och smittspårning.

### Provtagning för klamydia

Provtagningsteknik och provtagningsmaterial är beroende av vilken analytstechnik laboratoriet använder. Prov bör tas tidigast 1 vecka efter möjligt smittotillfälle.

- På män tas urinprov (första urinportionen) i rör av polypropenplast för NAAT. Patienten bör inte ha kisat 1–2 timmar före provtagningen.
- Även pinnprov från uretra (2 cm in) kan tas på män. Vid behov tas prov från rektum, gärna via proktoskop.
- På kvinnor tas gärna prov från 2 lokaler, även om enbart prov från vaginalvägg har visat lovande resultat. Prov från vagina eller cervix kan kombineras med urinprov. Enbart urinprov är mindre känsligt än prov från slida och cervix. Vid behov tas rektalt prov, gärna via proktoskop.
- Vid misstanke om ögoninfektion tas prov från insidan av nedre ögonlocket.
- Eventuellt svalgprov tas från bakre svalgväggen och tonsilloger.

Dig att söka sjukvård för behandling och smittspårning.

### Behandling

Klamydiabakterien är känslig för tetracykliner, makrolider och vissa kinoloner. Behandling ges i första hand med tetracykliner. Azitromycin som engångsdos kan ges vid risk för bristande fölsamhet vid längre antibiotikakur, men är sämre ur ekologisk synvinkel. Denna behandling ökar dessutom risken för att eventuellt samtidigt förekommande Mycoplasma genitalium utvecklar resistens mot azitromycin och bör därför användas mycket restriktivt.

- doxycyklin 0,2 g första dagen, därefter 0,1 g/dag i 8 dagar. I Nordamerika och övriga Europa rekommenderas doxycyklin 0,1 g 2 g/dag i 7 dagar. Svenska studier har dock visat att behandling i 9 dagar, enligt ovan, också är effektiv (4). Vid stark UV-exposition ska nedanstående alternativ i stället användas primärt.
- lymecyklin 0,3 g 2 gånger/dag i 10 dagar
- azitromycin 1 g som engångsdos, ges endast i undantagsfall

- erytromycin 0,5 g 2 gånger/dag i 10 dagar, ger dock ofta gastrointestinala biverkningar
- Till gravida kvinnor rekommenderas under första trimestern doxycyklin och från om andra trimestern azitromycin (dosering se ovan). Även amoxicillin 0,5 g 3 gånger/dag i 7 dagar kan ges. Kontrollprov bör tas tidigast 3 veckor efter avslutad behandling. För mer information se referenser (5,6).

Återbesök för kontroll att infektionen är läkt är inte obligatoriskt, men kan vara av värde främst för att följa upp kontaktspårningen. Görs analys av proverna med NAAT bör eventuellt kontrollprov inte tas förrän tidigast 3 veckor efter behandlingens slut pga risken för falskt positiva resultat.

Partner i pågående relation liksom annan partner med infektionssymtom behandlas efter provtagning utan att provtagningsresultatet inväntas.

Den allvarligaste komplikationen till klamydiainfektion är salpingit och behandlingen av denna bör skötas av, eller i samråd med, gynekolog. Män kan få epididymit vid klamydiainfektion och yngre män med epididymit bör få klamydiabehandling direkt efter provtagning. Epididymit, salpingit och även konjunktivit kan kräva längre tid/högre dos vid behandling.

#### Mycoplasma genitaliuminfektion

Studier har visat att detta är en sexuellt överförd infektion och symtombilden liknar den man ser vid klamydiainfektion. Mycoplasma genitalium kan orsaka uretrit, cervicit och även upptäckande infektion, men frekvensen av komplikationer är ännu inte helt kartlagd. Förekomsten av M. genitalium har i studier visats ligga på ca 50% av klamydiasförekomsten på en STI-mottagning. Bakterien kan inte odlas utan påvisas med NAAT. Som prov tas första urinportionen och kompletteras hos kvinnor med pinnprov från cervix eller vagina.

Vid infektion med M. genitalium brukar tetracyklinbehandling inte ge utläkning. Studier har visat att behandling med azitromycin (0,5 g första dagen och därefter 0,25 g/dag i 4 dagar) är effektiv. Resistensen mot azitromycin har dock ökat i Sverige de

senaste åren. Användandet av azitromycin 1 g som engångsdos har bidragit till resistensutvecklingen och denna dosering bör därför undvikas. Fast partner rekommenderas undersökning, provtagning och behandling.

## Andra genitala infektioner

### Ospecifik uretrit och cervicit

Kända orsaker till uretrit och cervicit är således klamydia, gonorré och även Mycoplasma genitalium, medan provtagning för dessa agens är negativ vid s k ospecifik infektion som utgör 30–40% av alla uretriter på svenska STI-mottagningar. Andra orsaker till uretrit och cervicit är herpes simplex-virus (se även avsnittet Genital herpes, s 486) och vid uretrit kan även Trichomonas vaginalis, Neisseria meningitidis och eventuellt adenovirus och Ureaplasma urealyticum påvisas. Även kondylom, balanit, strikturer och främmande kropp kan orsaka uretrit.

Ospecifik uretrit brukar behandlas med tetracykliner (t ex doxycyklin 0,2 g första dagen, därefter 0,1 g/dag) i 9–10 dagar i samma dosering som vid klamydiauretrit. Utläkningen är sämre än vid klamydiauretrit och ibland får man höja doseringen (t ex doxycyklin 0,1 g 2 gånger/dag), förlänga behandlingstiden till 14 dagar eller byta preparat. Det är bra om fast partner undersöks.

### Trikomonaskolpit

Trikomonaskolpit behandlas i kapitlet Allmän gynekologi, Tabell 1, s 510.

### Genital herpes

Genital herpes är en vanlig sjukdom. Upp till var 5:e sexuellt aktiv svensk är smittad, men många har inga besvär. Herpes genitalis orsakas av herpes simplex-virus typ 1 eller typ 2. Inkubationstiden för primärinfektion är i medel 1–2 veckor.

Smärtssamma blåsor uppkommer vanligast i vulva eller på preputium och övergår snabbt i sår. Svullna ömmande adeniter i ljumskarna är vanligt och många får också allmänsymtom.

Viruset stannar sedan kvar i kroppen och kan ge upphov till recidiverande genital

**Terapirekommendationer – Behandling av sexuellt överförbara sjukdomar (baseras på nationella och internationella riktlinjer)**

<b>Gonorré</b>	Engångsbehandling efter resistensmönster: Ceftriaxon 0,5–1 g med lidokain intramuskulärt Cefixim 0,4 g (licenspreparat Suprax, Sanofi-Aventis, tabetter 400 mg) Amoxicillin 2 g i kombination med probenecid 1 g Ciprofloxacin 0,5 g Spektinomycin 2 g intramuskulärt (licenspreparat Trobicin, Pfizer, 2 g)
<b>Klamydiainfektion</b>	Tetracyklinpreparat i 7–10 dagar, se avsnittet Klamydiainfektion på s 485 Azitromycin 1 g som engångsdos ges i undantagsfall, framför allt vid misstanke om dålig följsamhet
<b>Genital herpesinfektion (Dosering vid nedsatt immunförsvar se respektive produktresumé/Fass-text.)</b>	
Förstagångsutbrott	Valaciklovir 0,5 g 2 gånger/dag i 5–10 dagar, aciklovir 0,2 g 5 gånger/dag eller 0,4 g 3 gånger/dag eller famciklovir 0,25 g 3 gånger/dag i 5 dagar.
Recidiverande lindrig	Peroral behandling behöver inte ges
Recidiverande plågsam	Valaciklovir 0,5 g 2 gånger/dag, aciklovir 0,2 g 5 gånger/dag eller 0,4 g 3 gånger/dag alternativt famciklovir 0,25 g 2 gånger/dag i 3–5 dagar
Recidiverande, plågsam med tät recidiv	Överväg suppressionsbehandling med aciklovir 0,4 g 2 gånger/dag eller valaciklovir 0,5 g/dag
Genital papillomvirus-infektion	Eventuell behandling ges i samråd med patienten, vid lindriga besvär kan behandling avvaktas Podofyllotoxin lösning eller kräm utvärtes morgon och kväll i 3 dagar, därefter uppehåll med behandlingen i 4–7 dagar Imikvimod kräm utvärtes 3 gånger i veckan Kirurgisk excision/destruktionsbehandling
Syfilis, ulcus molle, lymfo-granuloma venereum	Remiss till/samråd med venereolog
Hiv-infektion	Specialistfall

herpes. Denna är betydligt vanligare vid infektion med typ 2-virus än typ 1. Vid recidiv blir symptomet betydligt lindrigare och i regel med kortare duration än vid primärinfektionen. Många noterar prodromalsymtom 1–2 dagar före debuten i form av en bränrande svidande känsla inom området där blåsorna sedan uppträder.

Herpes smittar då det finns blåsor eller sår, men asymptomatisk virusutsöndring mellan skoven förekommer med smittrisk som följd. Patienter med genital herpes är ofta i behov av mycket information och vid förstagångsinfektion kan patienten erbjudas ett återbesök, gärna tillsammans med aktuell partner.

**Behandling**

Vid förstagångsinfektion (primärinfektion) rekommenderas peroral behandling i 5–10 dagar med valaciklovir 0,5 g 2 gånger/dag, aciklovir 0,2 g 5 gånger/dag eller 0,4 g 3 gånger/dag eller famciklovir 0,25 g 3 gånger/dag, se

också Terapirekommendationerna. Behandlingseffekten är likvärdig och preparatvalet styrs av dosering och kostnad. Effekten av behandlingen blir bättre ju tidigare den sätts in. Vid behov ges smärtstillande medel peroralt eller lokalt.

Vid recidiverande genital herpes kan tidigt insatt behandling (under prodromalstadiet eller inom ett dygn) ha effekt genom att reducera skovets längd och svårighetsgrad. Recidivtendensen påverkas dock inte. Följande läkemedel ges i 3–5 dagar: valaciklovir 0,5 g 2 gånger/dag, aciklovir 0,2 g 5 gånger/dag eller 0,4 g 3 gånger/dag alternativt famciklovir 125 mg 2 gånger/dag.

Lokal antiviral behandling har ingen plats vid behandlingen av genital herpes.

Vid plågsam, tätt recidiverande genital herpes kan suppressionsbehandling ges, varvid de flesta blir helt eller nästan helt fria från herpesutbrott under behandlingen. Ofta ges behandling under 4–6 månader och man gör sedan ett avbrott för att se om reci-

diven återkommer lika tätt. Suppressionsbehandling ges med aciklovir 0,4 g 2 gånger/dag eller valaciklovir 0,25 g 2 gånger/dag alternativt 0,5 g 1 gång/dag. Innan behandling påbörjas bör diagnosen ha verifierats virologiskt.

Biverkningar av dessa preparat är ovanliga. För mer information se referenserna (6) och (7).

### Genital papillomvirusinfektion (kondylom)

Kondylom är en genital human papillomvirusinfektion (HPV) som är vanligast hos yngre, men kan ses i alla åldrar. Kondylom orsakas framför allt av HPV-typerna 6 och 11. Inkubationstiden anges till 2–4 månader men kan vara längre. Kondylomen kan vara flikiga och spetsiga, men även papulösa eller platta. Som andra vårtor försvinner kondylomen spontant, men det kan ta år. Genital papillomvirusinfektion med andra HPV-typer, framför allt de onkogena 16 och 18, kan ge upphov till genital dysplasi och cancer, framför allt cervixcancer.

#### Behandling

Någon kausal behandling finns inte. Kondylomen kan avlägsnas i lokalanestesi genom kauterisering, laserbehandling, klippning eller frysning.

Genitala vårtor hos män kan penslas med podofyllotoxin lösning 5 mg/ml. Patienten behandlar sig 2 gånger/dag under 3 dagar och med 4–7 dagars intervall så länge vårtorna är kvar. Det kan behövas upp till 3–4 behandlingsperioder för att vårtorna ska försvinna. Podofyllotoxinbehandling har bäst effekt på glans och preputiets insida, och sämre effekt längre ned på penisskaftet där huden är tjockare. Vid perianala kondylom är behandling med pensling svår att genomföra.

Kondylom på yttre genitalia hos kvinnor kan behandlas med podofyllotoxin lösning på samma sätt som hos män, men det kan vara svårt att genomföra behandlingen även med spegel. Om lösning appliceras på normal hud och slemhinna kan irritation och sår bildning uppträda. För att minska risken för detta kan svagare beredning med podofyllotoxin, kräm 0,15%, användas av kvinnor. Denna appliceras på samma sätt

På grund av podofyllotoxinets cytotoxiska egenskaper får behandling inte ske under graviditet.

som lösningen. Krämen kan vid behov även ges till män och användas vid perianala kondylom. Podofyllotoxin är kontraindicerat vid graviditet (Faktaruta 3).

Imikvimod är en immunmodulerande substans som genom påverkan på cytokiner kan ge läkning av kondylom. Imikvimod kräm 5% appliceras på kvällen, 3 gånger/vecka, lokalt på vårtorna tills dess de är borta. Krämen avlägsnas efter 6–10 timmar med tvål och vatten. Längre tids behandling än 4 månader rekommenderas inte. Effekten är bättre på kvinnor än på män. Biverkningar i form av irritation och sveda kan uppträda och en nackdel med preparatet är den höga kostnaden.

Kondylom på portio, i vagina och intraretrala kondylom hos män bör handläggas av gynækolog/urolog. Se även kapitlet Allmän gynækologi, Tabell 1, s 510.

Två vacciner mot HPV finns nu tillgängliga: Gardasil och Cervarix. I båda dessa vaccin ingår de renade viruslika partiklarna (VLP) från ett kapsidprotein hos de onkogena HPV-typerna 16 och 18. I det ena vaccinet ingår även VLP från HPV 6 och 11. Vaccinerna är i huvudsak testade på unga kvinnor, men studier utförs även på unga män. Vaccinet har i de första studierna visat på hög skyddseffekt mot ingående HPV-typer, både avseende genitala vårtor och cervical intraepitelial neoplasie. HPV-vaccination av flickor ingår nu i det allmänna svenska vaccinationsprogrammet, se även kapitlet Vaccination av barn och ungdomar, avsnittet Det svenska vaccinationsprogrammet, s 184.

### Syfilis (lues, hård schanker)

Syfilis orsakas av spiroketen Treponema pallidum. Sjukdomen är mångfacetterad och anses smittsam de första 1–2 åren efter smitta och är allmänfarlig enligt SML. Antalet anmälda fall av syfilis har varit lågt under flera år och det har då i regel rört sig om utlandssmitta. Syfilis är dock betydligt vanligare i t ex Ryssland och Baltikum. Un-

### Diagnostik av syfilis

- I primärstadiet kan spiroketer påvisas i såret genom direktmikroskopgi eller PCR-teknik.
- De serologiska testerna, både ospecifika tester (VDRL, WR, RPR) och specifika tester (TPPA, TPHA, Treponema screen) blir vanligen positiva inom 3 månader efter smitttillfället. Vid risk för smitta – följ patienten i 3–4 månader och i 6 månader om antibiotikabehandling givits av annan anledning, då detta kan fördröja antikroppssvaret.

der senare år har en ökning skett i Sverige, framför allt hos män som haft sex med män. År 2012 anmälades 201 fall.

Syfilisinfektionen kan förlöpa utan symptom, men även debutera som ett oömt sår genitalt/oralt med samtidiga hårda, öömma adeniter s k primär syfilis. Inkubationstiden är 2 veckor till 3 månader. Efter någon månad läker såret ut och därefter uppträder ett exantem, eventuellt med allmänpåverkan (sekundär syfilis), för att sedan gå över i ett asymptomatiskt latent stadium. Efter många år kan allvarliga komplikationer inträffa med skador på CNS, hjärta och blodkärl (tertiär syfilis). Vid misstanke om CNS-engagemang rekommenderas lumbalpunktion.

Vid primär, sekundär och tidig latent syfilis är smittspårning och anmälan obligatorisk. Positiv syfilisserologi (utan typiska symtom eller tydlig anamnes) kan vara svårtolkad, men om två eller fler tester är positiva och patienten inte tidigare är behandlad för syfilis bör behandling sannolikt ges. Positiv syfilisserologi orsakad av syfilis kan inte skiljas från det serologiska svaret vid icke-veneriska treponematoser (yaws, pinta) och behandling får ske på samma sätt (se nedan). Se även Faktaruta 4.

### Behandling

Syfilisbehandling och efterföljande kontroller bör skötas av, eller i nära samarbete med, venereolog eller infektionsläkare.

Penicillin är förstahandsmedel vid behandling av syfilis. Tidig syfilis (< 1–2 år från smitttillfället) behandlas med benzatinpenicillin (licenspreparat Tardocillin, Infectopharm, 300 000 E/ml) 2,4 miljoner

enheter intramuskulärt vid 2 tillfällen med 1 veckas intervall, medan sen syfilis (> 2 år) behandlas med 3 injektioner. Även intramuskulär injektion med prokainpenicillin (licenspreparat Penicillinprokain, Rosco) kan ges dagligen i 10 dagar vid tidig syfilis och i 15 dagar vid sen syfilis. Vid känd eller misstänkt penicillinallergi ges doxycyklin 0,1 g 2 gånger/dag i 14 dagar vid tidig syfilis och i 28 dagar vid sen syfilis.

Efter första penicillininjektionen kan Herxheimers reaktion uppträda. Patienten får då feber, sjukdomskänsla och frysningar. Reaktionen får inte misstolkas som överkänslighetsreaktion mot penicillin och kuperas lätt med paracetamol.

Efter behandlingen kontrolleras patienten efter 1, 6 och 12 månader varvid titrarna för serologiska prov följs. Vid behov tas kontrollprov även efter 24 månader. Vid behandling av en tidig syfilisinfektion blir de ospecifika serologiska testerna negativa inom 1–2 år. Om behandlingen sätts in senare sjunker titrarna, men kvarstår positiva i flera år. De specifika testerna brukar förblif positiva efter behandling och dessa kan inte användas för att följa behandlingseffekten.

### Ulcus molle och

#### lymfogranuloma venereum

Ulcus molle (chancroid) orsakas av Haemophilus ducreyi och lymfogranuloma venereum (LGV) av Chlamydia trachomatis genotyp L. Vid ulcus molle ses genitala sår, ofta multipla och ömmande, samt lokala suppurativa adeniter. Vid LGV ses ett solitär anogenitalt sår, svullna lymfkörtlar med risk för fistelbildning och även proktit kan uppstå. Dessa sjukdomar är sällsynta i Sverige och få fall rapporteras varje år. Under 2007 sågs en viss ökning av lymfogranuloma venereum, i första hand hos män som haft sex med män. Under de senaste åren har enstaka fall inträffat.

### Infestationer

Skabb (scabies) och flatlöss (Pediculosis pubis) kan spridas genom sexuella kontakter. Annan samtidig STI är inte ovanlig. Beträffande behandling se kapitlet Hudsjukdomar, avsnittet Ektoparasiter, s 421.

### Sökord

### Innehåll

## Hiv

Introduktionen av modern kombinationsbehandling av hiv har inneburit att sjukdomen ändrats från en fatal till en kronisk och oftast stabil sjukdom. Den genomsnittliga livslängden för hiv-infekterade patienter med välfungerande stabil antiviral behandling beräknas nästan vara i paritet med icke-infekterade. Den dominerande smittvägen för hiv är sexuell exposition, med risk såväl vid genitalt, analt som oralt samlag, men smitta förekommer även via intravenöst missbruk och smitta från mor till barn i samband med graviditet, förlossning och amning.

Hiv-prevalensen i Sverige är låg, men det finns en risk att vi också här kommer att få uppleva en ökad förekomst av sjukdomen. Till och med 2012 hade totalt 10 332 personer med hiv-infektion rapporterats i Sverige. Drygt 6 000 patienter lever med hiv i Sverige och kontrolleras på landets infektionskliniker enligt den heltäckande nationella databasen InfCare HIV. Till detta kommer ett mörkertal som beräknas till 15–25%, dvs cirka 1 000 fall.

Antalet nyrapporterade fall av hiv har i Sverige legat relativt konstant sedan slutet av 1980-talet fram till 2000 med knappt 300 fall/år, men under de senaste åren ser man en ökande trend och nu anmelds 400–500 nya fall per år. Av alla anmeldda hiv-fall 2012 har 69% smittats utomlands, ofta i länder med hög förekomst av hiv framför allt afrikanska länder söder om Sahara samt Thailand. Av samtliga rapporterade fall 2012 var 51% smittade genom heterosexuell kontakt och 31% genom sex mellan män. Fem procent var smittade via injektionsmissbruk, 3% via modern i samband med förlossning, varav ett barn i Sverige, och < 1% var utlands-smittade via blod eller blodprodukt. 2012 rapporterades 117 fall av smitta inom landet och i denna grupp domineras den homosexuella smittvägen (57%).

Ökningen av klamydia och andra STI samt av narkotikamissbruk bland ungdomar utgör kraftfulla varningssignaler för risk för ökning av hiv i landet. Åtgärder för att öka medvetenheten om hiv och försöka ändra människors sexualvanor – minskat antal samtidiga sexualpartners och ökad kondom användning – är angelägna för att

bromsa hiv-epidemin i Sverige, liksom en kraftfull satsning på missbruksvård och prevention inkluderande sprutbytesprogram och regelbunden hiv-testning.

Det bör påpekas att det är mycket ovanligt i Sverige att individer med känd hiv-infektion sprider infektionen vidare. Risken för smitta vid sexuell exposition minskar kraftigt hos en person med välfungerande antiretroviral behandling med stabilt icke-detecterbart virus i blod (hiv-RNA < 20 kopior/ml).

I andra delar av världen är smitta från mor till barn, i samband med graviditet, förlossning, och amning samt smitta via blodprodukter fortfarande vanligt förekommande.

## Symtom

Omkring 2–3 veckor efter smittotillfället utvecklar > 50% symptom på en primär hiv-infektion, vanligtvis med feber, faryngit (ibland med ulcerationer i munslemhinna och svalg), lymfkörtelförstoring och utslag. Symtomen klingar ofta av inom 1–2 veckor, men någon gång ses en allvarligare sjukdomsbild. Ibland förekommer neurologiska symptom såsom serös meningit och Guillain-Barrés syndrom. Bland obehandlade personer förlöper sedan hiv-infektionen utan eller med ringa symptom under flera år tills antalet T-hjälparlymfocyter, CD4-cellerna, successivt minskat till så låga nivåer att opportunistiska infektioner och tumörer debuterar.

Diagnosen aids sätts när någon opportunistisk komplikation som klassats som aids-definierande fastställts, vilket sällan inträffar vid CD4-celltal > 200 x 10<sup>6</sup>/L. Numera är det mycket ovanligt att aids utvecklas hos en patient med känd hiv-infektion eftersom behandling normalt initieras innan immunförsvaret hunnit försämras så pass. Däremot är det inte ovanligt att patienter vars hiv-infektion inte tidigare upptäckts insjuknar i någon opportunistisk infektion och får diagnosen aids och hiv samtidigt. Det är vanligt att dessa sena testare sökt sjukvården uppreatade gånger med symptom förenliga med försämrat immunförsvaret utan att diagnosen hiv ställts.

Tidiga tecken på bristande CD4-cellsfunktion är candidastomatit, bältros, seborroisk

## Sökord

## Innehåll

**Diagnostik av hiv**

- Serologiska test (ELISA) finns för påvisande av hiv i serum (s k hiv combotest) som påvisar både antikroppar och antigen.
- Hiv-tester med snabbsvar, inom 30 minuter, används på en del mottagningar. Dessa tester har fördelar i vissa situationer men kräver en genomblickt organisation för att omedelbart kunna ta hand om patienten vid ett positivt testresultat.
- Positiv ELISA konfirmeras av virologiska laboratorier med Western Blot/LIA.
- Konfirmerande serologiskt test bör tas vid positivt prov.
- Serologin blir oftast positiv inom 2–3 veckor efter smitta, men ett negativt prov bör kontrolleras 3 månader efter misstänkt exposition för att säkert kunna fastställas som negativt.
- Testet detekterar både hiv-1 och hiv-2.
- Vid stark klinisk misstanke om primär hiv-infektion kan provtagningen kompletteras med hiv-RNA PCR som oftast är positivt tidigare än serologiska tester.
- Patienten ska alltid informeras om att hiv-test tas och den läkare som ordinarer provet har ansvar för hur ett hiv-positivt prov ska handläggas inklusive information till patienten.

5

**Indikatorsjukdomar för hiv**

- STI, klamidia, gonorré, syfils, genitalt sår
- Tuberkulos
- Lymfom, alla typer
- Cervix- och analcancer/dysplasi
- Herpes zoster vid ålder < 65 år
- Hepatit B och C, akut eller kronisk
- Mononukleosliknande symptom
- Anemi, trombocytopeni och leukopeni i > 4 veckor
- Seborroisk dermatit/oral candida

6

överförbara infektioner samt i att bevaka att flyktingmedicinsk screening för bl a hiv utförs.

Hiv-infekterade patienter bör kontrolleras på infektionsklinik av läkare som är väl insatta i ämnet.

Hiv anmäls enligt smittskyddslagen och alla patienter erhåller smittskyddsförskrifter (8) vilka bl a inkluderar upplysningsplikt vid besök i sjuk- och tandvården. Upplysningsplikt föreligger också gentemot sexueralpartner och kondom ska användas under hela samlaget.

**Behandling av hiv**

Genom att kombinera flera olika läkemedel med aktivitet mot hiv kan replikationen hämmas och immunförsvaret återhämta sig. Med dagens läkemedel är det dock inte möjligt att behandla bort viruset och ibland utvecklas resistens mot givna läkemedel. Läkemedelsbiverkningar är vanliga. Det är av största vikt att initiering av behandling sker i samförstånd mellan läkare, patient och övrig vårdpersonal. Patienten måste vara noga förberedd och informerad om potentiella biverkningar, interaktioner med andra läkemedel/naturläkemedel och vikten av god behandlingsfoljsamhet. Indikationer för när behandling av hiv bör initieras sammanfattas i Faktaruta 7, s 492.

Hiv-läkemedlen kan delas in i 6 grupper efter olika verkningsmekanismer, se Faktaruta 8, s 492.

Hiv behandlas nästan alltid med en kombination av minst 3 läkemedel. Vid framgångsrik terapi sjunker mängden hiv-RNA i plasma från  $10^5$ – $10^6$  kopior/ml till < 50 ko-

dermatit och hårig leukoplaki på tungan. Senare symptom att vara uppmärksam på är viktnedgång, uttalad trötthet, nattliga svettningar, recidiverande pneumonier, kronisk diarré samt opportunistiska infektioner och tumörer.

Det är viktigt att diagnostisera hiv så tidigt som möjligt dels ur smittskyddssynvinkelet, dels för att patienten ska kunna erhålla behandling innan symptom och aids hunnit utvecklas. Primärvården och primärvårdsläkaren har en nyckelroll i att känna igen och misstänka hiv vid såväl primärinfektion som vid sena symptom på bristande immunfunktion hos tidigare odiagnostisering hiv-infekterad patient. Se Faktaruta 5.

Rekommendationen är att hiv-testa patienter som söker vård med symptom på s k indikatorsjukdomar (se Faktaruta 6) då de har en förväntad hiv-prevalens > 1% i europeisk population ([www.hiveurope.eu](http://www.hiveurope.eu)). Primärvården har också en mycket viktig roll i det förebyggande arbetet med att minska smittspridningen av hiv och andra sexuellt

### Indikationer för antiretroviral terapi vid hiv

- Symptomatisk hiv-infektion
- Asymptomatisk hiv-infektion  
Behandling påbörjas när CD4-cellantalet är mellan 350 och  $500 \times 10^6/L$  och patienten är tillräckligt väl förberedd med hänsyn taget till individuella faktorer som t ex viruslast, hastighet i CD4-fall, CD4-procent, ålder, co-infektioner med hepatitis B eller C, psykosocial situation, smittsamsketsaspekter och patientens önskemål.
- Under graviditet till kvinnan, och i samband med förlossning till kvinnan och barnet
- Postexpositionsprofylax inom 36 timmar från säkerställd exposition

pior/ml. När virusreplikationen strypts påbörjas sedan återhämtningen av kroppens immunförsvar. Andelen och antalet CD4-celler stiger successivt, vilket minskar risken för opportunistiska infektioner och tumörer.

Olika läkemedelskombinationer används vid behandling av hiv och behandlingen tenderar att bli mer och mer individualiserað där patientens tidigare behandling, biverkningar och virusets resistensprofil påverkar terapivalet.

Hiv-behandling ställer höga krav på patienten och det är av största vikt att följsamheten till behandlingen är mycket god. Redan efter några missade doser finns risk att läkemedelskoncentrationerna sjunker till nivåer där viruset får chansen att börja replikera igen. Vid replikation i närväro av läkemedel i suboptimala koncentrationer, finns stor risk för utveckling av resistens mot dessa läkemedel. Eftersom korsresistens mellan olika läkemedel är vanlig kan situationen snabbt bli bekymmersam när chansen att finna en annan effektiv behandling minskar. Fölsamhet till ordinerad behandling är därför den allra viktigaste faktorn för att en behandlingsregim ska bli framgångsrik.

Biverkningar är ett vanligt problem. Gastrointestinala biverkningar, i form av illamående och diarré, är mycket vanliga men kan oftast hanteras utan att behandlingen behöver avbrytas. Många andra biverkningar, t ex från centrala nervsystemet med mardrömmar och yrsel samt benmärgspå-

### Godkända anti-hivläkemedel indelade efter verkningsmekanism

- **NRTI (nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors)**
  - Emtriva (emtricitabin)
  - Epivir (lamivudin)
  - Retrovir (zidovudin)
  - Videx EC (didanosin)
  - Viread (tenofovir)
  - Zerit (stavudin)
  - Ziagen (abakavir)
  - Combivir (zidovudin + lamivudin)
  - Kivexa (abakavir + lamivudin)
  - Trizivir (zidovudin + lamivudin + abakavir)
  - Truvada (tenofovir + emtricitabin)
- **NNRTI (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors)**
  - Stocrin (efavirenz)
  - Viramune (nevirapin)
  - Intelence (etravirin)
  - Edurant (rilpivirin)
- **Proteashämmare**
  - Aptivus (tipranavir)
  - Crixivan (indinavir)
  - Invirase (sakvinavir)
  - Kaletra (lopinavir + ritonavir)
  - Norvir (ritonavir)
  - Prezista (darunavir)
  - Reyataz (atazanavir)
  - Telzir (fosamprenavir)

### Inträdeshämmare

- **Fusionshämmare**
  - Fuzeon (enfuvirtid)
- **CCR5-hämmare**
  - CELSENTRI (maravirok)
- **Integraphämmare**
  - Isentress (raltegravir)

### Kombinationspreparat

- Atripla (tenofovir + emtricitabin + efavirenz)
- Evipler (tenofovir + emtricitabin + rilpivirin)
- Stribild (tenofovir + emtricitabin + kobicistat + elvitegravir)

verkan med anemi och leukopeni, kan också hanteras, ibland genom byte av preparat inom läkemedelsgruppen. Risken för långtidsbiverkningar är ett potentiellt större problem.

Vissa läkemedel kan ge metabola biverkningar med bl a hyperkolesterolemia och på sikt risk för utveckling av kardiovaskulära biverkningar. Andra läkemedel kan öka ris-

ken för njurfunktionsnedsättning och ibland ses allvarliga leverbiverkningar.

Även om biverkningarna är ett potentiellt stort problem måste dock detta ställas i relation till läkemedlens mycket goda antivirala effekt som för många patienter är direkt livräddande.

Eftersom betydelsefulla interaktioner är mycket vanliga mellan hiv-preparat och en lång rad andra läkemedel måste potentiellt allvarliga interaktioner uteslutas inför varje insättning eller dosändring av annat läkemedel. Detta gäller också receptfria läkemedel och naturläkemedel.

Tidigare hanterades nästan alla av den hiv-infekterades olika åkommor av patientens hiv-läkare. I takt med ökningen av antalet hiv-infekterade patienter behandlas dock i allt större utsträckning icke-hiv-relaterade åkommor i primärvården. Handläggning i primärvården förutsätter god kontinuitet och ett nära samarbete med behandlande infektionsläkare. Patienter med förhållandevis bra immunförsvar, CD4 > 350–400 x 10<sup>6</sup>/L, drabbas i mycket liten utsträckning av andra åkommor än immunfriska hiv-negativa och de hanteras på samma sätt. Speciell hänsyn behöver dock tas i särskilda situationer som vid t ex vaccination och läkemedelsbehandling.

Risken för komplikationer efter längre tids behandling är fortfarande oklar, både vad gäller konsekvenserna av ett långvarigt måttligt försämrat immunförsvar, kronisk immunaktivering och långtidseffekter av läkemedelsbehandling. Kunskapen är också fortfarande bristfällig om vilka komplikationer vi kan förvänta oss hos välbehandlade åldrande hiv-infekterade patienter.

Hiv-behandling är mycket dyr, men extremt kostnadseffektiv om kostnader för antalet förlängda livsår beräknas.

### Graviditet

Gravida kvinnor med hiv behandlas med antiretroviral terapi på samma indikationer som övriga hiv-infekterade. Om den blivande mamman inte är i behov av läkemedelsbehandling mot sin hiv-infektion påbörjas behandling först i 14–18:e graviditetsveckan, då i syfte att minska risken för smitta till barnet. Barnet har tidigare oftast förlösts med kejsarsnitt, men vaginala förlossningar

har blivit allt vanligare hos kvinnor med välfungerande antiviral behandling. Antiretroviral profylax ges till barnet under de första 4 levnadsveckorna. Eftersom bröstmjölk kan överföra virus ska barnet inte ammas. Genom dessa åtgärder kan risken för överföring av smitta från mor till barn reduceras från ca 30% till < 1%.

### Barn

Mer än 90% av alla hiv-infekterade barn i världen har smittats vertikalt av sin mor under slutet av graviditeten, i samband med förlossningen, eller via amning. För närvarande lever ca 150 barn och ungdomar < 18 år med känd hiv-infektion i Sverige. Under de senaste 10 åren har i Sverige två barn, som fötts av kvinnor med känd hiv-infektion, smittats med hiv. Årligen föds 50–100 barn av hiv-infekterade kvinnor i Sverige indikerande en överförfrekvens på < 1%.

För barn yngre än 1 år rekommenderas antiretroviral behandling oberoende av immunstatus. Absoluta CD4-tal varierar normalt med åldern hos små barn och används som vägledning vid pediatrisk hiv-behandling först från 5 års ålder, då vuxenriktlinjer tillämpas. Hos barn mellan 1 och 5 år används i stället CD4-procent (andelen CD4-celler av totala antalet T-lymfocyter) som inte uppvisar en lika uttalad åldersvariation. För barn mellan 1 och 3 år rekommenderas behandling vid CD4 < 25% och för barn mellan 3 och 5 år vid CD4 < 20%.

Utbudet av läkemedel för pediatriskt bruk är begränsat och beredningarnas smak samt tablettsstorlek har större betydelse än vid vuxenbehandling. Vård och behandling av hiv-infekterade barn och ungdomar bör utföras på mottagningar med kompetens inom både hiv-vård och pediatrik.

### Postexpositionsprofylax

Vid stick tillbud där huden penetrerats, eller vid oskyddad penetrerande sex med dokumenterad hiv-infekterad person kan postexpositionsprofylax (PEP) vara indicerad. PEP kan även vara aktuell vid massiv exposition för hiv-infekterat blod på slemhinnan eller skadad hud. Vid exposition för hiv enligt ovan bör kontakt direkt tas med infek-

tionsklinik. Om profylax ska ges, bör den påbörjas omedelbart, oberoende av tid på dygnet. Om > 36 timmar gått finns ingen indikation för PEP. Tre nukleosidanaloga (Combivir + Viread alternativt Truvada + Retrovir) eller annan kombination anpassad till indexpatientens virus, ges under 4 veckor. Patienten bör följas med antikroppstest upp till 6 månader efter expositionen. Det psykologiska omhändertagandet under denna tid är av största vikt. Om inte PEP givits behöver serologi följas i endast 3 månader efter exposition.

## Referenser

1. Smittskyddslagen (SFS 2004:168).  
[www.riksdagen.se](http://www.riksdagen.se)
2. Unemo M; European STI Guidelines Editorial Board. The 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults recommends dual antimicrobial therapy. *Euro Surveill.* 2012;17(47). pii: 20323.
3. STD Treatment Guidelines från CDC. 2010. [www.cdc.gov/std/treatment/2010](http://www.cdc.gov/std/treatment/2010)
4. Falk L, Lindberg M, Jurstrand M, Bäckman A, Olcén P, Fredlund H. Genotyping of Chlamydia trachomatis would improve contact tracing. *Sex Transm Dis.* 2003;30:205-10.
5. Antibiotikabehandling under graviditet – Behandlingsrekommendation. *Information från Läkemedelsverket.* 2006;3:11–5.
6. INFREG är en databas för samlad kunskap kring infektioner och graviditet. [www.infpreg.se](http://www.infpreg.se)
7. Farmakoterapi vid herpes simplex-, varicella- och herpes zosterinfektioner – Behandlingsrekommendation. *Information från Läkemedelsverket.* 2005;4:34–47.
8. Patient- och läkarinformation om bl a hiv, gonorré, syfilis och klamydia. Smittskydds-läkarföreningen. [www.slf.se](http://www.slf.se)

## För vidare läsning

9. European STD guidelines  
[www.iusti.org](http://www.iusti.org)
10. Referensgruppen för antiviral terapi,  
[www.rav.nu](http://www.rav.nu)
11. Smittskyddsinstitutet  
[www.smittskyddsinstitutet.se](http://www.smittskyddsinstitutet.se)
12. Bilder på bl a genital herpes och primär syfilis  
[www.dermis.net](http://www.dermis.net)
13. Hiv och andra STI. Socialstyrelsen.  
[www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)

# Sjukdomar och läkemedel under graviditet och amning

Liselott Andersson, Kvinnosjukvården Norrbotten, Sunderby sjukhus, Luleå  
Annika Andén, Bergnäsets vårdcentral, Luleå

## Inledning

I Sverige följer flertalet gravida kvinnor mödrahälsovårdens basprogram. Uppläggen är i princip likartade mellan olika lantsting och innebär att barnmorskan i tidig graviditet gör en individuell riskbedömnning utifrån medicinska och psykosociala riskfaktorer.

Generellt innebär basprogrammet att förstföderskor kontrolleras något oftare än omföderskor med tidigare okomplicerad graviditet och förlossning. I de flesta fallen kan den gravida kvinnan skötas enbart av barnmorskan men vid manifest eller befarad komplikation kontaktas som regel specialistmödravården. Dit kan man också vända sig för rådgivning inför planerad graviditet, t ex vid läkemedelsbehandling pga kronisk sjukdom där frågan om terapibyte kan aktualiseras.

Vissa obehandlade sjukdomstillstånd kan innebära en risk både för kvinnan och fostret. Hos de flesta gravida och ammende kvinnor finns det dock en stor medvetenhet om och oro för riskerna vid läkemedelsintag. Denna (ibland överdrivna) oro bemöts oftast bäst med lyhördhet kombinerat med korrekt information.

De flesta läkemedel som säljs i Sverige saknar större risker för fostermissbildningar eller annan negativ påverkan på fostret eller det diande barnet. Enstaka doser av ett tänkbart fosterskadande läkemedel i tidig graviditet innebär oftast inte att kvinnan rekommenderas att avbryta gravidite-

ten. Likaså finns det sällan anledning att avbryta läkemedelsbehandling vid kronisk sjukdom "för säkerhets skull".

## Graviditet och läkemedel

### Farmakokinetik

Majoriteten av läkemedel passerar placenta med enkel diffusion, vilket innebär att fostrets blod ganska snart kommer att ha samma läkemedelskoncentration som finns i blodet hos mamman. Hastigheten för passage kan variera men det saknar ofta betydelse vid långtidsbehandling då koncentrationerna i mammans och fostrets blod når jämvikt så småningom (1).

Några få läkemedel bryts ned i placenta eller passerar så långsamt med resultat att mycket låga koncentrationer uppnås i fostrets blod. Till dessa undantag hör heparin, som pga sin storlek och starka laddning inte passerar placenta i signifikant mängd. Detta innebär att heparin ska ersätta warfarin vid behandling av tromboembolism. Samma princip gäller också för de olika varianterna av s k lågmolekylärt heparin, dvs att de inte passerar placenta i signifikant mängd.

Omsättningen av läkemedel ökar ofta under en graviditet. Detta har oftast ingen betydelse vid korttidsbehandling där man för rekommenderade doser har tagit hänsyn till individuella variationer. Vid långtidsbehandling pga kronisk sjukdom kan det innebära att man får öka doseringen utifrån mammans plasmakoncentration under graviditeten, för att sedan som regel

Sökord

Innehåll

återgå till pregravid dosering efter förlossningen.

### Riskbedöming för fostret

Alltsedan talidomidkatastrofen i början av 1960-talet har i stort sett varje nytt läkemedel undersökts i reproduktionstoxikologiska studier före registrering. Aktuellt klassificeringssystem för bedömning under graviditet har funnits sedan 1978 (2) (Faktaruta 1).

Djurförök kan ge viss vägledning, men det är svårt att dra några säkra slutsatser om fosterskadande effekter på mänskliga. Ett exempel är kortikosteroider som orsakar gomspalt i hög frekvens hos gnagare men där man hos mänskliga vid omfattande retrospektiva undersökningar inte har funnit något samband med fostermisbildningar. Talidomid utgör ett motsatt exempel, dvs den är kraftigt humanteratogen (fokomelier) men en mycket svag teratogen substans hos gnagare (2). Eftersom talidomid hade utvärderats som säkert vid djurförök marknadsfördes det som ett riskfritt läkemedel vid ångest och sönmnödstörning under graviditet. Cirka en tredjedel av de kvinnor som använde talidomid under första trimestern födde barn med missbildning. Trots detta tog det flera år innan man upptäckte sambanden, vilket understryker svårigheterna vid utvärdering (3). Talidomid finns äter på marknaden, bl a mot multipelt myelom, som komplement till cytostatika och som läkemedel mot lepra.

Bedömmningen av ett läkemedels teratogenititet försvåras ofta av att observerade missbildningar kan ha orsakats av andra faktorer än läkemedlet. Andelen spontana missbildningar är förhållandevis hög, ca 2%. Ofta fordras systematiska studier av epidemiologisk karaktär för att kunna avgöra om samband finns (2).

Fosterskador kan vara resultatet av ospecifik toxicisk påverkan på vävnader som är under utveckling vid tidpunkten för läkemedelsintaget, t ex vid behandling med cytostatika. I bland kan enskilda organ påverkas, t ex tandanlag och skelett, där tetracykliner kan inlagras. Effekterna på fostret beror ofta på dos och vid vilken tidpunkt under graviditeten fostret har utsatts för läkemedlet (Figur 1, s 497). Ett läkemedel har bara en klassifikation även om det bara an-

### Gruppering av läkemedel för bruk före och under graviditet

#### Grupp A

Läkemedel som kan antas ha använts av ett betydande antal gravida kvinnor och kvinnor i fertil ålder utan att man hittills noterat någon form av säkerställd störning i reproduktionen i form av ökad missbildningsfrekvens eller fosterpåverkan.

#### Grupp B

Läkemedel som kan förmodas ha använts av ett begränsat antal gravida kvinnor och kvinnor i fertil ålder utan att man hittills noterat någon form av säkerställd störning i reproduktionen i form av ökad missbildningsfrekvens eller fosterpåverkan.

- Kategori B:1. Inga skadeeffekter i djurförök.
- Kategori B:2. Inga skadeeffekter men djurförök har utförts i begränsad omfattning eller inte alls.
- Kategori B:3. Ökade skadeeffekter har setts i djurförök men betydelsen för mänskliga är oklar.

#### Grupp C

Läkemedel som hos mänskliga genom sina farmakologiska effekter har gett effekter eller kan antas medföra risk för fostret och/eller det nyfödda barnet utan att vara direkt missbildningsframkallande.

#### Grupp D

Läkemedel som hos mänskliga gett eller kan förmodas ge upphov till ökad frekvens av fostermisbildningar eller andra former av bestående men.

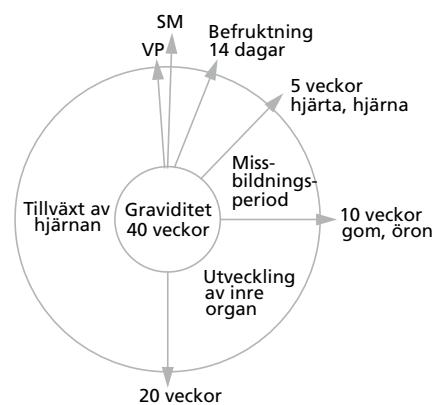
ses föreligga en risk under en viss del av graviditeten och där bygger alltid klassifikationen på den allvarligaste risken.

Ytterligare en svårighet är att bedöma negativa långtidseffekter där läkemedlet inte är direkt fosterskadande i form av missbildningar (1). Även om det finns metoder att diagnostisera och jämföra t ex beteendestörningar är det oftast svårt att avgöra om orsaken är intrauterin exposition för ett läkemedel eller andra faktorer såsom arv och uppväxtmiljö.

Även exponering före graviditet kan medföra risk för missbildningar. Detta kan illustreras av ett vitamin A-syraderivat, acitretin, som kan bilda en starkt fettlöslig ester som upplagras i kvinnans fettväv och elimineras mycket långsamt, varför kvinnorna uppmanas att avstå från graviditet 2 år efter avslutad behandling (2).

### Sökord

### Innehåll



**Figur 1.** Gravidetsklocka. Klockan 12 är sista menstruationens första dag (SM) och väntad partus (VP). Zonen för missbildningsrisk ligger i regel före tidpunkten för inskrivning på mödravårdscentralen. Risken börjar vid 4 fullgångna veckor + 3 dagar och har en glidande övergång från 10 till 14 veckor (L Grennert).

Behandling hos den blivande pappan kan också genom effekt på spermierna påverka fostret negativt. Som exempel kan anges behandling med metotrexat där man rekommenderar skydd mot graviditet under pågående behandling och 6 månader efter avslutad behandling (2).

#### Information till den fertila kvinnan

Eftersom flera studier har visat att folsyra minskar risken för ryggmärgsbråck rekommenderar Livsmedelsverket alla som kan tänka sig att bli gravida att ta extra folsyra i tablettform (400 mikrog/dag) med start 1 månad före befruktningen och fram till 12:e graviditetsveckan (4). Undantagna är de som äter minst 500 g folsyrerika livsmedel dagligen, t ex balväxter, frukt och grönsaker. Kvinnor som tidigare har fött barn med neuralrörssdefekt, medicinerar mot epilepsi eller har någon tarmsjukdom som minskar upptaget av folsyra bör ta ett tillskott på 5 mg dagligen (5). En norsk studie talar också för att intag av folsyra under första trimestern ger en minskad risk för svår språklig försening vid tre års ålder (6). Se även kapitlet Vitaminer, mineraler och

spårämnen, Faktaruta 4, om folat (folsyra), s 225, och [www.slv.se/sv/folsyra](http://www.slv.se/sv/folsyra).

Kvinnor med kronisk medicinering bör vara optimalt behandlade före graviditeten eller så tidigt som möjligt vid oplanerad graviditet. Exempel på relativt vanligt förekommende sjukdomstillstånd är diabetes, hypertoni, tyreoideasjukdomar, epilepsi och autoimmuna sjukdomar.

#### Information till den gravida kvinnan

Läkemedel som klassificerats tillhörande grupp A och B:1 anses i princip som riskfria. Enstaka doser av potentiellt fosterskadande läkemedel utgör sällan en anledning till att avbryta en graviditet, men det kan vara en anledning till en riktad ultraljudsundersökning under andra trimestern. Ofta kan fakta i produktresumé/Fass (2) eller Janusinfo (Stockholms läns landstings webbplats med kommersiellt obunden läkemedelsinformation riktad till läkare och sjukvårdspersonal) (7) vara till hjälp. Vid all osäkerhet kring läkemedel och graviditet rekommenderas kontakt med specialistmödravården.

### Några graviditetsrelaterade symtom och besvär

#### Graviditetsillamående

Flertalet gravida kvinnor (70–80%) upplever i större eller mindre grad illamående i tidig graviditet. Dessa symptom börjar i regel inte förrän efter vecka 6. En studie på ett material från Medicinska födelseregistret har visat att ca 4,5% använder läkemedel mot graviditetsillamående under första trimestern (8). I ca 1% av graviditeterna uppstår senare under graviditeten ett allvarligt tillstånd, hyperemesis gravidarum, som ofta leder till slutenvård och parenteral nutrition. Den mest betydande orsaken till graviditetsillamående är troligen de höga nivåerna av graviditetshormoner, framför allt hCG.

Flera icke-medikamentella behandlingsformer för graviditetsillamående förekommer. Förutom praktiska råd om diet och livsstil kan man prova akupunktur/akuressur. Det saknas dock övertygande evidens för behandlingseffekten enligt en metaanalys (9).

I de fall farmakologisk behandling är aktuell kan kvinnan i första hand prova något av de receptfria åksjukepreparaten, t ex meklozin. Om det inte är tillräckligt kan man förskriva något annat välbeprovet antihistamin med antiemetisk effekt som t ex prometazin. Ett ytterligare alternativ är metoklopramid<sup>1</sup> som också stimulerar tarmmotoriken men som inte är lämpligt för långtidsanvändning pga dess neurologiska biverkningar. Av denna anledning bör det i huvudsak ordnas av eller i samråd med specialist i obstetrik/gynäkologi.

### Halsbränna, dyspepsi, epigastralgier

En förhållandevis stor andel gravida kvinnor får problem med halsbränna under graviditeten, i huvudsak pga atoni i matstrupsen och övre magsäcksmunnen. Dessa problem är vanligast under senare delen av graviditeten, troligen pga att livmodern växer och ger reflux av maginnehållet.

Liksom vid graviditetsillamående kan råd om diet och livsstil hjälpa. Om det inte fungerar kan man i första hand prova receptfria antacida eller alginsyra. I enstaka fall kan man behöva använda sukralfat, H<sub>2</sub>-receptorblockerare eller protonpumpshämmare som numera anses vara säkra alternativ (10).

Vid enbart epigastralgier bör man utesluta annan orsak till symtomen. Gallstenssjukdom förekommer under graviditet och behandlas som hos icke-gravida. Ett mera akut sjukdomstillstånd är HELLP (se avsnittet Hypertoni/preeklampsi, s 499) som föranleder slutenvård.

### Förstopning

Ett flertal gravida får en förlängsammad tarmmotorik pga det hormonella inflytanget. Oftast fungerar fiberrik kost i kombination med ökat vätskeintag och fysisk aktivitet, men ibland krävs bulklaxantia eller osmotiskt verkande läkemedel.

1. Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA rekommenderade nyligen ändringar i användningen av metoklopramid. För att minimera risken för neurologiska och andra biverkningar ska metoklopramid bara förskrivas för korttidsanvändning (upp till 5 dagar). Dessutom rekommenderas lägre normaldos än tidigare samt vissa inskränkningar vad gäller indikationerna, se [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

### Nästäppa

Den hormonella påverkan under graviditeten innebär att slemhinnorna blir mer svullna inklusive slemhinnorna i andningsvägarna. Som under icke-graviditet bör långtidsanvändning av alfa-receptoragonister (oximetazolin och xylometazolin) undvikas längre än 10 dygn på grund av s k reboundfenomen. Vid längre tids behov av avsvällande läkemedel rekommenderas nässpray med kortison.

### Ryggsmärta/foglossning

Ryggsmärta förekommer hos över två tredjedelar av alla gravida kvinnor, i huvudsak i graviditetens senare del, troligen mestadels pga den gravida magens belastning som medför en kompensatorisk ländlordos. Ungefär en femtedel av alla gravida kvinnor får betydande besvär, pga fysiologisk uppluckring av bäckenledsfogarna, under graviditetens senare del.

Vid dessa tillstånd kan smärtlinring ges med belastningsråd och icke-farmakologisk behandling. Till de evidensbaserade behandlingarna vid foglossning hör akupunktur och bassängträning (11). Vid svårare smärtor kan läkemedel användas, företrädesvis paracetamol, eventuellt i kombination med kodein.

### Sjukdomar under graviditet

#### Smärttillstånd

Acetylsalicylsyra (ASA) och NSAID anses numera inte vara säkert riskfria under graviditetens första två tredjedelar och Läkemedelsverket rekommenderar därför att dessa läkemedel endast ska användas om det är absolut nödvändigt ([www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)). För båda typerna av preparat har man vid användning under tredje trimestern sett en ökad förekomst av för tidig förträning av ductus arteriosus hos fostret med förhöjt blodtryck i lungcirkulationen och andningsproblem vid födseln. Enstaka doser kan ges även under senare delen av graviditeten, t ex vid njur- eller gallvägssmärter.

Paracetamol tillhör grupp A och kan användas av gravida på samma sätt som hos icke-gravida.

Opioider kan användas utan risk för fos terskada under hela graviditeten. Man bör

### Innehåll

### Sökord

undvika långtidsbruk pga tillvägningsrisken för mamman och abstinenssymtom hos det nyfödda barnet.

Kvinnor som tidigare haft migrän blir i 60–70% av fallen förbättrade under graviditeten (12). Enstaka kvinnor debuterar med migrän under pågående graviditet. Sumatriptan har en god anfallsbrytande effekt. Erfarenheterna av sumatriptanavändning under graviditet är något begränsade men sumatriptan borde kunna användas under graviditet utan någon ökad risk för foster-skador. Om exponering skett i tidig graviditet finns av detta skäl ingen anledning att diskutera ett avbrytande av graviditeten (7).

### Anemi

Under graviditeten ökar kvinnans järnbehov till följd av fostrets behov, bildandet av placenta och kvinnans ökade antal röda blodkroppar. Under en normal graviditet ökar plasmavolymen med ca 50%, medan volymen erytrocyter ökar med ca 20%. Detta leder till en viss fysiologisk sänkning av hemoglobinkoncentrationen (Hb). Referensvärdet för Hb i tidig graviditet är > 110 g/L och i graviditetsvecka 28 > 105 g/L. Järnbrist är den vanligaste orsaken till anemi under graviditet. I takt med att graviditeten fortskri der ökar också fostrets järnbehov vilket gör att risken ökar för att mamman ska bli anemisk. Se även kapitlet Anemier, Terapire-kommendationerna Behandling av järnbrist, s 260. I några fall beror anemin på en brist på folsyra och/eller vitamin B<sub>12</sub>.

Vissa landsting rekommenderar ferritin-screening i samband med Hb-kontrollen i tidig graviditet. Andra rekommenderar generellt att profylax med järn påbörjas från ca 20 veckors graviditet med doseringen 100 mg dagligen. Intravenösa järnpreparat bör enligt nya rekommendationer från Läkemedelsverket inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt ([www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)). Behandling bör begränsas till andra eller tredje trimestern och bara ges under förutsättning att nyttan med behandlingen klart överväger de potentiellt allvarliga riskena för fostret, som anoxi och hotande fos terasfyxi.

Majoriteten av kvinnor med anemi under graviditet har en järnbristanemi. Hos kvin-

nor med invandrarkabgrund bör man också fundera över talassemi och sicklecellanemi. Dessa två tillstånd bör handläggas av ob stetriker och eventuellt hematolog.

### Hypertoni/preeklampsi

Blodtryck ≥ 140/90 mm Hg anses vara onormalt högt under graviditet. Detta före kommer hos ca 8% av samtliga gravida kvinnor varav majoriteten är förstföder skor (13). Om detta förekommer innan graviditeten eller senast före graviditetsvecka 20 anses det vara en primär hypertoni. Förekomst av isolerad blodtrycksförhöjning efter graviditetsvecka 20 anses vara en graviditetshypertoni, där blodtrycket hos flertalet kvinnor normaliseras efter förlossningen. Oavsett vilken typ av blodtrycks förhöjning kvinnan har finns det en hög risk för att senare i graviditeten drabbas av en preeklampsi (havandeskap-förgiftning).

### Primär hypertoni och graviditet

Vid läkemedelsbehandlad hypertoni före graviditet bör man se över aktuell medicinering. ACE-hämmare och angiotensinrecep torblockerare (ARB) ska undvikas pga risk för fostermisbildning, neonatal morbiditet och mortalitet. Labetalol anges ofta som för stahandsval vid farmakologisk behandling av hypertoni under graviditet eftersom det anses som mest beprövat bland betablock erarna. Metoprolol och bisoprolol har stor användning internationellt och anses också vara säkra under graviditet (14). För kalci umantagonister under graviditet är nifedip in bäst undersökt varför det rekommenderas i första hand. I djurstudier har nifedipin visat embryotoxiska, fetotoxiska och teratogena effekter i doser som var toxiska för modern och flera gånger högre än rekommenderad maximal dos till mänskliga. Välkontrollerade studier avseende säkerhet och effekt hos gravida kvinnor saknas, men klinisk erfarenhet har inte identifierat någon specifik prenatal risk. Utifrån det kan viss försiktighet under första trimestern vara motiverad (7). Även av felodipin finns det så pass stor erfarenhet i Sverige att det kan bedömas som riskfritt under graviditet, trots att det enligt produktresumén anses kontraindicerat under hela graviditeten. Metyldopa (250 mg 2–3 gånger/dygn) anses interna

tionellt som ett förstahandspreparat, men finns i Sverige numera bara tillgängligt via licensförskrivning (t ex Aldomet tablett 250 mg, Aspen) (15).

#### *Graviditetsinducerad hypertoni*

Vid graviditetsinducerad hypertoni behandlas måttlig hypertoni ( $BT \geq 140/90$  men  $< 160/110$ ) oftast primärt med rekommendation om vila och sjukskrivning. Vid farmakologisk behandling gäller samma principer som för primär hypertoni under graviditet.

#### *Preeklampsi*

Om kvinnan har ett blodtryck  $\geq 160/110$  mm Hg finns det anledning till behandling pga risk för maternella komplikationer. Har kvinnan dessutom proteinuri ( $\geq 0,3$  g/24 timmar) föreligger svår preeklampsi. Detta innebär praktiskt två morganurinprover (mittstråleprov) motsvarande 1+ alternativt ett morganurinprov motsvarande 2+ vid användning av urinsticka. Vid svår preeklampsi kan man se cerebrale symptom, illamående och/eller stegrade extremitetsreflexer. Ett specialtillstånd av preeklampsi är HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets) som innebär hemolys och organpåverkan av levern och trombocytopeni. Detta tillstånd drabbar ca 20% av alla med svår preeklampsi (16). Vid all slags svår preeklampsi rekommenderas handläggning i samarbete med obstetriker.

Lågdos ASA är numera vanlig profylax vid tidigare svår preeklampsi och/eller grav intrauterin tillväxthämning. Man har i en metaanalys kunnat visa att risken för preeklampsi minskar med 17%. NNT är 72 (95% KI, 52–119) (17). Likaså har man i samma metaanalys funnit färre barn som är lätta för tiden. Rent praktiskt brukar man oftast sätta in ASA så tidigt som möjligt under graviditeten för att sedan sätta ut det några veckor före beräknad förlossning, men i den nämnda metaanalysen konkluderas att data saknas för optimal in- och utsättningstidpunkt.

#### *Allergi/astma*

Klemastin har sedan länge ansetts vara riskfritt under graviditet. Det finns kortare tids erfarenhet av användning med lorata-

#### **Kvinnor med GDM**

Kvinnor med GDM har en ökad risk för manifest diabetes och hjärt-kärlsjukdom i framtiden varför de rekommenderas årliga kontroller av

- fastebloodglukos och
- blodtryck.

De bör också informeras om betydelsen av att undvika rökning och motverka övervikt.

din och cetirizin (7), men även dessa preparat anses väldokumenterat säkra för bruk hos gravida med allergi (18). För inhalationssteroider, adrenergika och antikolinergika finns det inga hinder oavsett tidpunkt under graviditet.

Vid användning av perorala steroider under graviditet har man inte påvisat någon ökad missbildningsrisk hos fostret. Det finns dock flera rapporterade fall av prematurfödsar och lågviktiga nyfödda barn jämfört med bland icke-användare, men det är oklart om detta har samband med medicineringen eller kvinnans grundsjukdom. Tills vidare rekommenderas att man använder lägsta möjliga dos (7).

#### **Endokrina sjukdomar**

##### *Diabetes*

Kvinnor med diabetes bör optimera sina blodsockernivåer före graviditet pga den ökade risken för missbildningar (hjärta, neuralrör) vid höga nivåer (19). Eftersom begränsade kunskaper finns om peroral behandling under graviditet rekommenderas byte till insulin, helst före konceptionen.

Under graviditeten blir kroppen gradvis mer okänslig för insulin vilket medför att insulinbehovet ökar 2–3 gånger med den mest uttalade ökningen kring graviditetsvecka 30–34. Efter förlossningen sjunker behovet kraftigt till doser ungefär motsvarande behovet före graviditeten.

Graviditetsdiabetes (GDM) debuterar under graviditet och innebär endera försämrad glukostolerans (IGT) eller manifest diabetes (DM). GDM förekommer hos ca 0,8% av gravida kvinnor i Sverige (20). Har kvinnan manifest diabetes bör hon behandlas och kontrolleras på samma sätt som kvinnor med en pregravid diabetes. För kvinnor med IGT är ofta kostkorrigering och motion tillräckliga åtgärder.

De flesta landstingen har någon slags screening för GDM. Ofta baseras den på olika riskfaktorer hos kvinnan (tidigare GDM, diabetes i släkten, tidigare stort barn, övervikt/fetma) och brukar innebära ett oralt glukosbelastningstest (OGTT) kring vecka 12–14 och ytterligare ett test vecka 28–32 om första testet visade normalt resultat. Slumpmätningar av P-glukos görs som regel 4–6 gånger under en graviditet enligt rutin och ett förhöjt sådant ( $\geq 9$  mmol/L) bör föranleda vidare utredning med OGTT.

På grund av ökad risk för komplikationer hos gravida kvinnor med insulinkrävande diabetes samt deras foster bör graviditeten följas av obstetriker i samarbete med diabetolog. Till riskerna för fostret/barnet hör missbildningar, makrosomi, skulderdystozi/plexusskada samt intrauterin fosterdöd. Kvinnan har en flerfaldigt ökad risk för preeklampsi, även vid GDM. För uppföljning av GDM, se Faktaruta 2, s 500.

#### Tyreoideasjukdomar

Bland gravida kvinnor har 1–2% en känd tyreoideasjukdom (20) där hypotyreos är vanligast. Obehandlad hypotyreos hos den gravida kvinnan kan leda till svår utvecklingsstörning hos barnet.

Tyroxinbehovet ökar med 25–50% under graviditeten vilket innebär att man redan tidigt bör kontrollera TSH och fritt T<sub>4</sub>. Oavsett om dosökning krävs rekommenderas kontroller med 4–6 veckors intervall under hela graviditeten. Efter förlossningen kan kvinnan som regel återgå till sin normala tyroxindos.

Kvinnor med tyreotoxikos/Graves sjukdom bör inte bli gravid under behandling. Om kvinnan blir gravid ska behandlingen fortsätta pga ökad risk för missfall, placentaaavlossning, preeklampsi och prematur förlossning utan behandling. Behandling av tyreotoxikos under graviditet beskrivs närmare i kapitlet Tyreoideasjukdomar, avsnittet Tyreostatika s 641.

Majoriteten av kvinnor med Graves sjukdom har tyreoideaantikroppar (TRAK). Det kan även föreligga efter en tidigare genomgången tyreotoxikos. TRAK passerar placenta och kan ge hypertyreos hos fostret varför det kan finnas behov av extra ultraljudskontroller på specialistmödravården eller motsvarande. Kvinnor med behandlad

Graves sjukdom bör informeras om att de har en ökad risk för återfall kring ett halvår efter förlossningen och uppmanas att söka vid symtom. Se vidare kapitlet Tyreoideasjukdomar, avsnittet Tyreostatika, s 641.

Autoimmun tyreoidit kan debutera post partum. Tyreоideafunktionsstörningar förekommer hos 4–7% av alla kvinnor post partum och uppträder då som övergående tyreotoxikos, hypotyreos eller bådadera. Se kapitlet Tyreoideasjukdomar, avsnittet Tyreoidit post partum, s 647.

#### Hudsjukdomar

Förekomsten av hudsjukdomar är likartad hos gravida och icke-gravida kvinnor. En del tillstånd förbättras generellt under en graviditet, t ex atopisk dermatit, akne och psoriasis (20). Flera hudinfektioner blir oftast försämrade såsom kandida, kondylom och herpes simplex. Andra tillstånd med hudaffektion som oftast blir sämre under graviditet är SLE, dermatomyosit/polymyositis, porphyria cutanea tarda och erytema multiforme.

Atopisk dermatit är den vanligaste hudåkomman under graviditet. Den kan behandlas med mjukgörande kräm/salva, initialt ofta med tillägg av lokala steroider (grupp I–III). Mer ovanliga tillstånd handläggs i samråd med dermatolog, reumatolog eller internmedicinsk specialist.

Vissa tillstånd förekommer bara under graviditet. Till dem hör pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy (PUPPP) och graviditets pemfigoid.

#### PUPPP

PUPPP är en intensivt kliande hudsjukdom som förekommer hos ca 0,5% av gravida kvinnor och är vanligare bland förstföderkor (20). Karakteristiskt är kliande erytematösa urtikarialiknande papler och plack som debuterar på buken, oftast i striæ, för att sedan spridas till andra delar av kroppen men aldrig till handflator eller fotsoalar. PUPPP debuterar som regel under sista trimestern och spontanläcker efter förlossningen. Åkomman innebär inga risker för fostret men pga den besvärliga klådan kan man ibland vara tvungen att behandla den gravida kvinnan inneliggande och överväga att inducera förlossningen. I första hand kan man prova zinkliniment (Zinkliniment

APL, kräm) men oftast krävs lokal och ibland systemisk steroidbehandling.

#### *Graviditets pemfigoid*

Graviditets pemfigoid (tidigare herpes gestationes) är en sällsynt (1 fall/10 000–50 000 gravida), sannolikt immunologiskt orsakad, intensivt kliande hudsjukdom (20). På samma sätt som vid PUPPP debuterar utslagen på buken men här rör det sig om papulovesikulära grupperade förändringar som senare kan övergå till bullösa och krustaliknande utslag. Graviditets pemfigoid kan också angripa handflator och fotsulor. Trots att tillståndet är ovanligt är det värt att känna till pga ökad risk för intrauterin tillväxthämning och fosterdöd, troligen pga antikroppar som passerar placenta.

Diagnosen ställs efter hudbiopsi och tillståndet bör handläggas av dermatolog. Behandlingen består av lokala steroider, ibland systemisk behandling med steroider kombinerade med antihistaminer.

#### *Epilepsi*

Kvinnor med epilepsi bör före graviditeten informeras om den ökade missbildningsrisken av antiepileptisk medicinering (i huvudsak hjärtnissbildning och ryggmärgsbråck) och därför rekommenderas dagligt intag av 5 mg folsyra före och under hela graviditeten (20). Eftersom risken för missbildningar ökar med flera preparat bör monoterapi eftersträvas. Om möjligt bör valproat undvikas pga förhållandeviis hög frekvens missbildningar jämfört med andra antiepileptiska preparat (7). Man bör ändå ha i åtanke att majoriteten av barnen till kvinnor med antiepileptisk medicinering föds helt friska. Se vidare kapitlet Epilepsi, avsnittet Kvinnor, s 976.

#### *Infektionssjukdomar*

Samlad och uppdaterad information om infektioner under graviditet finns att hitta på kunskapscentret INFPREGs webbplats (21).

#### *Candidainfektion*

Genitala candidainfektioner är mycket vanliga hos gravida kvinnor och behöver inte behandlas om kvinnan är symptomfri eftersom de inte skadar fostret. Vid besvär rekommenderas användning av det receptfria

#### **Rekommenderade antibiotika, dosering och behandlingstid vid akut cystit och ABU hos gravida (22)**

- Pivmecillinam 200 mg × 3 (5 dygn) (rekommendationsgrad D)
- Nitrofurantoin 50 mg × 3 (5 dygn) (rekommenderas inte i omedelbar anslutning till förlossningen eller under första månaden efter förlossningen om modern ammar) (rekommendationsgrad D)
- Cefadroxil 500 mg × 2 eller 1 g × 1 (5 dygn) (rekommendationsgrad D)
- Cefalexin 500 mg × 2 (5 dygn) (rekommendationsgrad D)
- Trimetoprim 300 mg × 1 eller 160 mg × 2 (3 dygn) (endast i andra och tredje trimestern och efter resistensbestämning) (rekommendationsgrad D)

#### *Uppföljning av gravida*

Urinodling 1–2 veckor efter avslutad behandling. Om ≥ 2 cystitepoder eller kvarstående ABU rekommenderas reinfektionsprofylax med nitrofurantoin 50 mg eller cefadroxil/cefalexin 250–500 mg till natten under återstoden av graviditeten.

preparatet klotrimazol. Beträffande ekonazol har man i djurstudier sett fostertoxiska effekter vid subkutan och peroral administration men relevansen för mänskliga är oklar (2). Flukonazol bör undvikas även om man hittills inte har funnit någon ökad missbildningsfrekvens bland exponerade foster/barn och det föranleder inte heller graviditetsavbrytande vid användning i tidig graviditet (7).

#### *Urinvägsinfektion*

Av hormonella skäl har gravida en ökad risk för pyelonefrit och därför behandlas alltid asymptomatisk bakteriuri (ABU) liksom cystit (22). Odling rekommenderas men behandling bör sättas in utan att invänta odlingssvar. För preparatval, dosering, behandlingslängd och uppföljning, se Faktruta 3. Patogenerna är av samma slag som under icke-graviditet (oftast E. Coli). Vid pyelonefrit bör behandling inledas parenteralt, och peroral profylax övervägas fram till en vecka efter förlossningen. Se även kapitlet Urinvägsinfektioner, avsnittet UVI under graviditet, s 460.

#### **Sökord**

#### **Innehåll**

### Indikationer för antibiotikaprofilax under förlossning (23)

1. Hotande förtidsbörd (< 37 veckor)
2. Långvarig vattenavgång (> 18 timmar)
3. Feber under förlossningen (> 38 °C)
4. Tidigare barn har drabbats av en allvarlig GBS-infektion eller intrauterin fosterdöd orsakad av GBS (även om odlingsprov för GBS under aktuell graviditet är negativt)
5. ABU/UVI med växt av GBS under aktuell graviditet

#### Preparatval

Penicillin G, 3 g iv initiatl och därefter 3 g iv var 6:e timme fram till förlossningen. Vid pc-allergi ges klindamycin 900 mg iv var 8:e timme fram till förlossningen eller erytromycin 1 g var 8:e timme.

### Grupp B-streptokocker (GBS)

Grupp B-streptokocker (GBS) utgör idag den vanligaste orsaken till allvarliga bakteriella infektioner hos nyfödda (21).

GBS kan överföras till fostret före partus, även utan föregående värvarkbete eller vattenavgång, och orsaka intrauterin infektion och fosterdöd. Vanligast är dock att överföringen sker under förlossningen. Omkring 30% av alla gravida kvinnor är koloniserade vaginalt/rektalt med GBS. Knappt 70% av barn till kvinnor som är bärare av GBS blir koloniserade under förlossningen varpå bacterierna kan spridas och kan hos barnet leda till sepsis, meningit och död. GBS-sepsis förekommer bland 0,2–2/1 000 levande födda. Mortaliteten är ca 5% och den är högre hos prematurt födda barn.

Underlag och svenska rekommendationer se Faktaruta 4.

### Humant immunbristvirus (hiv)

Hiv-infekterade kvinnor sköts av infektionsläkare och obstetricker. Med antiviral kombinationsbehandling under graviditeten, planerat kejsarsnitt, avrådan från att amma och antiviral behandling hos det nyfödda barnet under de första levnadsveckorna är risken för överföring till barnet så låg som 0–2% (21). Se vidare kapitlet Sexuellt överförbara sjukdomar, avsnittet om hiv, s 490.

### Hepatit B

I Sverige beräknas prevalensen av hepatit B till 0,05–1% (21). Den gravida kvinnan handläggs av infektionsläkare. Vid höga virusnivåer kan antiviral behandling bli aktuell under sista trimestern. Smittan överförs mycket sällan transplacentärt och är inget hinder för vanlig förlossning eller amning. Barn till HBeAg-negativa kvinnor ska vaccineras, se vidare kapitlet Vaccination av barn och ungdom, avsnittet Vaccination mot hepatit B, s 189. Barn till HBeAg-positiva kvinnor ska ha immunglobulin och vaccin liksom prematura barn (oavsett HBeAg-status) som väger < 2 000 g eller vid graviditetslängd < 34 veckor.

### Herpes simplex-virus (HSV)

Herpes simplex-virus finns av två typer: typ 1 och 2 (HSV1, HSV2) (21). Vid förstagångsinsjuknande kan hud och slemhinnor i alla lokaliseringar infekteras oavsett vilken typ det rör sig om. Förekomsten av HSV1-antikroppar är ca 70% bland gravida och förekomsten av HSV2-antikroppar 15–30%. Vid akut misstänkt infektion bör man försöka påvisa virus eller virusantigen/nukleinsyra i sekret från blåsor som diagnostisk förstahandsmetod. Ett alternativ är påvisande av antikroppssvar med blodprov.

Primärinfektion ska alltid behandlas oavsett tidpunkt under graviditeten men risken för intrauterin överföring är mycket liten även vid primärinfektion under graviditeten. Vid primärinfektion genitalt finns det en påtaglig risk för smittöverföring till barnet vid vaginal förlossning. För ytterligare detaljer hänvisas till INFPREG:s webbplats, [www.medscinet.se](http://www.medscinet.se) (21).

Behandlingsindikationerna för recidivrande herpes är samma för gravida som för icke-gravida, dvs lindriga recidiv är som regel inte behandlingskrävande. Dokumentationen är störst för aciklovir varför det rekommenderas som förstahandsval.

Profylax kan övervägas vid flera utbrott under graviditetens sista månader.

### Intrahepatisk kolestas

Intrahepatisk kolestas (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) förekommer hos ca 1,5% av gravida kvinnor i Sverige (24).

Tillståndet har en multifaktoriell genes men mycket talar för ett starkt genetiskt inslag. Vid ICP fungerar inte utsöndringen av gallsyror till gallgångarna optimalt. Det gör att gallsyror ansamlas inne i levercellerna för att sedan svämma över till blodbanan. Insjuknande är vanligast (2 av 3) under tredje trimestern. Risken vid kommande graviditeter beräknas till 40–70%.

Kardinalsymtomet är svår klåda, oftast mest uttalad nattetid och ofta värst på handflator och fotsulor. Förhöjd gallsyrevärden (fasteprov) anses vara det mest adekvata laboratoriefyndet. Förhöjd transaminaser ses hos 20–60% av gravida med klåda. Förhöjt bilirubin har observerats hos 10–36% med ICP.

Vid ICP ökar risken för prematur födsel, mekonium i fostervattnet och intrauterin fosterdöd. Mekanismerna är inte helt klarlagda men man har inte sett någon riskökning vid gallsyrevärden < 40 µmol/L. Nivåerna av transaminaser har ingen betydelse för fosterrisken.

Vid lindriga symtom kan symptomatisk behandling med mentolsprit eller kylbalsam provas, eventuellt med tillägg av sederande antihistamin (t ex prometazin) till natten. Vid gallsyrevärden  $\geq 40 \mu\text{mol/L}$  bör man överväga att förlösa om graviditetslängden är rimlig. Gallsyresänkande behandling med ursodeoxicholsyra kan övervägas, men från en metaanalys har man inte funnit någon evidens för en generell rekommendation (25). Dessa kvinnor bör handläggas av obstetricker.

### Psykisk ohälsa

#### Depression

Depression är ungefär dubbelt så vanligt hos kvinnor som hos män (26) och man har beräknat livstidsförekomsten till 41% bland kvinnor. Gravida kvinnor löper minst lika stor risk att drabbas som icke-gravida – prevalenstal på mellan 3 och 17% (27). Postpartumdepression är mer studerat än depression under graviditet och där har man funnit prevalenstal kring 10% under de närmaste veckorna efter förlossningen. Fler insjuknar under de första tre månaderna efter förlossningen jämfört med under de efterföljande nio månaderna (27). Depressi-

on och/eller ångestsjukdom under graviditeten innebär en entydigt ökad risk för depression post partum.

Korrekt diagnostik är viktig för att bedöma vilken behandling som är mest lämplig. Ett antal screeningmetoder finns, varav de DSM-IV-baserade anses mest tillförlitliga. Mödra- och barnhälsovården har en stor möjlighet att identifiera riskfaktorer och sjukdomssymtom och det är vanligt att man använder sig av screeningformulär för depressiva symptom (28). För att uppfylla kriterierna för egentlig depression krävs vissa symptom, se vidare kapitlet Förstämnings-syndrom, avsnittet Diagnostik, s 1040. En lindrig till måttlig depression kräver samma typ av symptom fast mindre antal. Under graviditet bör man som alltid väga den bivande mammans besvär mot riskerna för fostret/barnet.

Enligt SBU är flera slags psykoterapier lika effektiva som läkemedel (evidensstyrka 1–2).

Vid svåra depressioner, som t ex melankoli och vid psykotiska depressioner, är läkemedel och elektrokonvulsiv behandling (ECT) de bäst dokumenterade behandlingarna (evidensstyrka 2). Rent praktiskt bör man hos gravida med lindrigare depression i första hand överväga icke-medikamentell behandling (psykoterapi) (29). Vid svårare tillstånd rekommenderas SSRI-läkemedel (selektiva serotoninåterupptagshämmare). Sertralín och citalopram är förstahandspreparat till gravida. Paroxetin och fluoxetin har en antydд riskökning för hjärtnissbildning hos fostret (29,30). Senare studier har visat ett samband mellan SSRI-läkemedel och ökad förekomst av persistenterande pulmonell hypertension hos det nyfödda barnet. De nya resultaten anses dock inte tillräckliga för att avstå från medicinering, om SSRI bedöms vara den bästa behandlingen av en depression (7).

Vid amning är sertralín att föredra pga lägst överföring till bröstmjölk. Trots att behandling nära förlossningen kan innebära kortvarig adaptionsstörning (t ex irritabilitet, skrikighet och sömnproblem) hos det nyfödda barnet rekommenderas inte utsättning av läkemedlet pga risk för återfall i depression hos kvinnan. Likaså finns det inte heller anledning att byta ut ett välfungerande preparat under pågående graviditet eftersom

man då utsätter fostret för flera olika läkemedel i onödan (29).

### Ångest

Ångestsyndrom bland gravida kvinnor är ungefär hälften så vanligt som depressiva tillstånd (27) och behandlingsprinciperna är motsvarande dem som för depression (31). Man bör ha i åtanke att samsjuklighet (att både ha ett depressivt tillstånd och ett ångestsyndrom) är mycket vanligt.

Bensodiazepiner bör undvikas under graviditet annat än enstaka doser/för tillfälligt bruk. Man har vid en metaanalys inte funnit några hållpunkter för allvarlig teratogen effekt av bensodiazepiner men i fall-kontrollstudier har en liten, men signifikant, riskökning påvisats för läpp-gomspalt. Behandling med bensodiazepiner under den sista trimestern kan medföra symptom hos det nyfödda barnet, t ex muskulär hypotoni, letargi, dålig temperaturreglering och dålig cirkulation (31). Behandling under amningsperioden innebär generellt mindre problem eftersom överföringen via bröstmjölk är väsentligen lägre än passagen via placenta. Man kan dock inte utesluta negativa effekter, framför allt hos prematurfödda barn och spädbarn yngre än två månader eftersom de bryter ned läkemedel längsammare.

### Fetma

Allmänt om övervikt och fetma samt definitioner se kapitlet Övervikt och fetma, s 201 och referensen (32).

I Sverige har andelen obesa tidigt gravida kvinnor fördubblats mellan åren 1992 och 2004, och var tredje tidigt gravid kvinna var år 2004 överväktig eller fet.

Fetma är i synnerhet problematiskt för gravida pga ökade risker för graviditetskomplikationer inklusive risker för fostret. Obesa kvinnor har 3 gånger större risk att drabbas av preeklampsi än normalviktiga. Motsvarande riskökning för utveckling av graviditetsdiabetes är 6 gånger större. Den överväktiga eller obesa kvinnan har också en ökad risk för värkrubbningar och kejsarsnittsförlossning, troligen delvis pga högre förekomst av makrosomi till följd av en ökad insulininsöndring. Fostret har en ökad risk att dö intrauterint men där är mekanismerna inte helt klarlagda. Risken för

### Gruppering av läkemedel för bruk under amning

Placeringen i respektive grupp baseras på data från mänskliga.

#### Grupp I

Passerar inte över i modersmjölk.

#### Grupp II

Passerar över i modersmjölk men risk för påverkan på barnet verkar osannolik med terapeutiska doser.

#### Grupp III

Passerar över i modersmjölk i sådana mängder att risk för påverkan på barnet finns också med terapeutiska doser.

#### Grupp IVa

Uppgift saknas om passage över i modersmjölk.

#### Grupp IVb

Uppgift om passage över i modersmjölk är otillräcklig för att bedöma risken för barnet.

prematuritet och överburenhet är också ökad. Fostermissbildningar (neuralsårdefekter, gastrointestinala defekter, hjärtmissbildningar, läpp- och gomspalt) är också vanligare bland obesa kvinnor.

För gravida saknas evidensbaserad, effektiv behandling mot fetma. Råd om matvanor och motion bör ges för att om möjligt förhindra kraftig viktuppgång under graviditet.

### Amning och läkemedel

Nästan alla läkemedel utsöndras i bröstmjölk (2), men man behöver sällan avstå från läkemedelsbehandling eller avbryta amning pga att mamman behöver läkemedel. Detta är närmare beskrivet i kapitlet Kliniskt farmakologiska principer, avsnittet Amning, s 1164. Grad av påverkan beror på läkemedelsdosen, absorptionen och elimineringsförmågan hos barnet. Barnets ålder är viktig att ta hänsyn till då elimineringsförmågan (läkemedelsmetabolism och njurfunktion) är starkt korrelerad till barnets mognad; underburna barn är extra känsliga. Teoretiskt sett bör amning ske när koncentrationen av läkemedel är som lägst, alltså strax före nästa läkemedelsdos. I praktiken är detta förfarande svårt pga barnets varierande matbehov.

### Sökord

### Innehåll

Det finns sällan anledning att avstå från amning pga läkemedelsbehandling, men en del läkemedel är kontraindicerade. Till dem hör cyklofosfamid, ciklosporin, metotrexat, ergotamin och lithium. För vissa radiofarma ka krävs tillfälligt avbrott i amningen. För klassificering av läkemedel under amning, se Faktaruta 5, s 505.

### Vaccin

Gammaglobulin eller specifika immunglobuliner är inte kontraindicerade under graviditet (7).

Beträffande vacciner som inte är indicerade pga akut ökad infektionsrisk tillråds försiktighet. Vaccination mot influensa bör enligt Socialstyrelsens föreskrifter erbjudas under hela graviditeten eftersom gravida räknas som en riskgrupp. Vaccination mot polio, tetanus, difteri, hepatit A, kolera och ETEC-diarré kan ges under graviditet. Vid reell smittorisk kan man också ge vaccin mot gula febern, rabies, hepatit B, japansk encefalit, meningokock- och pneumokock-sjukdom, tyfoidfeber samt tuberkulos (BCG). Vaccination mot MPR (morbilli, parotit, rubella) och varicella ska aldrig ges under graviditet men accidentell vaccination är inte en abortindikation. I dessa enstaka fall rekommenderas konsultation av sakkunnig.

### Referenser

- Rane A. Läkemedel under graviditet. Hagberg H, Marsal K, Westberg M, red. Obstetrik. 1:a uppl. Studentlitteratur AB; 2008. s 649–59. ISBN 9789144007311.
- Fass. [www.fass.se](http://www.fass.se)
- Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Introduction. Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 8:e uppl. Lippincott Williams & Wilkins; 2008. s 13–7. ISBN 9780781778763.
- Ät folsyra innan du blir gravid. Livsmedelsverket. [www.slv.se/sv/folsyra](http://www.slv.se/sv/folsyra)
- Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, Allen V, Gagnon A, Langlois S, et al. Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007;29:1003–26.
- Roth C, Magnus P, Schjølberg S, Stoltenberg C, Surén P, McKeague IV, et al. Folic acid supplements in pregnancy and severe language delay in children. *JAMA.* 2011;306:1566–73.
- Läkemedel och fosterskador. Janusinfo. Stockholms läns landsting. Tillgänglig från [www.janusinfo.se](http://www.janusinfo.se)
- Asker C, Norstedt Wikner B, Källén B. Use of antiemetic drugs during pregnancy in Sweden. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;61:899–906.
- Ezzo J, Streitberger K, Schneider A. Cochrane systematic reviews examine P6 acupuncture-point stimulation for nausea and vomiting. *J Altern Complement Med.* 2006;12:489–95.
- Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Omeprazole. Drugs in pregnancy and lactation. 8:e uppl. Lippincott Williams & Wilkins; 2008. s 1362–8. ISBN 9780781778763.
- Pennick VE, Young G. Interventions for preventing and treating pelvic and back pain in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; CD001139.
- Aubé M. Migraine in pregnancy. *Neurology.* 1999;53(4 Suppl 1):S26–8.
- Nisell H. Hypertoni under graviditet och preeklampsi. Hagberg H, Marsal K, Westberg M, red. Obstetrik. 1:a uppl. Studentlitteratur AB; 2008. s 309–24. ISBN 9789144007311.
- Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE clinical guideline 107. 2010, senast ändrad 2011. NICE (National Institute for Health and Care Excellence). [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
- Seely EW, Ecker J. Clinical practice. Chronic hypertension in pregnancy. *N Engl J Med.* 2011;365:439–46.
- Grunewald C, Hjertberg R, Kublickiene K. Preeklampsi. Multiorgansjukdom som drabbar många gravida. *Läkartidningen.* 2006;103:2296–300.
- Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; CD004659.
- Farmakologisk behandling av astma. Behandlingsrekommendation från Läkemedelsverket. 2007;(18)Temanummer. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

- 19.Hanson U. Diabetes och graviditet. Hagberg H, Marsal K, Westberg M, red. Obstetrik. 1:a uppl. Studentlitteratur AB; 2008. s 379–92.  
ISBN 9789144007311.
- 20.Wennergren M, Sultan B. Graviditet och interkurrenta sjukdomar. Hagberg H, Marsal K, Westberg M, red. Obstetrik. 1:a uppl. Studentlitteratur AB; 2008. s 449–71. ISBN 9789144007311.
- 21.INFPREG – Kunskapcentrum för infektioner under graviditet. [www.infpreg.se](http://www.infpreg.se)
- 22.UVI – nedre urinvägsinfektion hos kvinnor. Behandlingsrekommendation från Läkemedelsverket. 2007:(18)2. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
- 23.Prevention av tidiga infektioner med grupp B-streptokocker (GBS) hos nyfödda – Rekommanderationer för riskbaserad profylax baserade på underlag från experter. Socialstyrelsen. 2008. Artikelnummer: 2008-130-7. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
- 24.Glantz A, Mattsson L-Å. Intrahepatisk kolestas under graviditet. Hagberg H, Marsal K, Westberg M, red. Obstetrik. 1:a uppl. Studentlitteratur AB; 2008. s 419–25. ISBN 9789144007311.
- 25.Burrows RF, Clavisi O, Burrows W. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001: CD000493.
- 26.Behandling av depressionssjukdomar. Statens beredning för medicinsk urvärdering (SBU). 2004. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
- 27.Andersson L. Epidemiologi. Barnafödande och psykisk sjukdom. Rapport nr 62. 1:a uppl. SFOG; 2009. s 13–9.
- 28.Björklund U. Mödrahälsovårdens roll. Barnafödande och psykisk sjukdom. Rapport nr 62. 1:a uppl. SFOG; 2009. s 75–8.
- 29.Klevemark P, Norbeck M, Häggström L. Affektiv sjukdom och barnafödande. Barnafödande och psykisk sjukdom. Rapport nr 62. 1:a uppl. SFOG; 2009. s 33–43.
- 30.Fluoxetin och risk för missbildning. Månadsrapport från CHMP och PhVWP. 5 mars 2010. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
- 31.Ängest. Behandlingsrekommendation från Läkemedelsverket. 2006:(16)4. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
- 32.Berglund A, Collberg P. Mödrahälsovård. Hagberg H, Marsal K, Westberg M, red. Obstetrik. 1:a uppl. Studentlitteratur AB; 2008. s 151–74. ISBN 9789144007311.

# Allmän gynekologi

Marie Bixo, Norrlands universitetssjukhus, Umeå  
Eva Samuelsson, Krokoms hälsocentral, Krokom

## Inledning

Många gynekologiska tillstånd kan med fördel diagnostiseras och behandlas i primärvården. Detta kapitel tar upp vanliga gynekologiska sjukdomar utifrån det huvudsymtom som patienten primärt söker för. Olika typer av behandlingar diskuteras och i den mån evidensbaserade behandlingsrekommendationer finns anges det.

Kapitlet syftar till att ge enkla riktlinjer i de fall behandling kan sättas in i primärvården. Vidare är syftet att ge tillräcklig information om mer komplicerade tillstånd för att allmänläkaren ska kunna initiera utredning, remittera vidare till gynekolog samt besvara frågor och bemötta oro angående den reproduktiva hälsan (1).

## Vaginala flytningar

### Differentialdiagnoser och utredning

Många kvinnor som söker för flytningar har en helt normal, fysiologisk flytning. Denna är vit, gryning, med en lätt syrlig doft. Vid ovulationstid blir flytningen klar och seg som äggvita. Vagina är koloniserad av laktobaciller som bidrar till det lokala immunförsvaret genom att sänka pH-värdet (normalt 3,8–4,2) och utsöndra ämnen som hämmar bakterietillväxt. Hos tonårsflickor och gravida kan tillväxten av laktobaciller öka så att flytningen blir riklig (s k cytolytisk flytning). Tillståndet försvinner spontant och kräver ingen behandling.

De vanligaste orsakerna till patologisk flytning är bakteriell vaginos (BV), candidavaginit och atrofisk kolpit. Betydligt mindre vanliga orsaker är trikomonas, klamydia, herpes, HPV (humant papillomvirus), ospecifisk cervicit och främmande kropp. Flytningar hos småflickor beror oftast på en autoinfektion orsakad av hud- eller luftvägspatogener. Mindre vanliga orsaker är candida, springmask, främmande kropp och sexuellt överförda sjukdomar (STD).

Anamnestiskt bör man fråga om flytningen är färgad, vilket kan tyda på infektion eller blodtillblandning. Dålig lukt, som särskilt förekommer vid BV, och andra symtom som sveda, smärta, klåda och miktionsbesvär bör efterfrågas.

Vid undersökningen noteras om vaginalslemhinnan är inflammerad (oftast candida), förändringar på cervix, vulvaförändringar som blåsor, värtor, eksem samt flytningens utseende. Vid atrofisk kolpit och BV är pH förhöjt i vagina (pH-sticka). Riklig, gul eller blodtillblandad flytning hos en postmenopausal kvinna bör föranleda utredning med avseende på endometriecancer.

"Wet smear" (vätutstryk för mikroskop) ingår i primärdiagnostiken (Faktaruta 1, s 509). Klamydiaprof är tas frikostigt på yngre kvinnor och prov för gonorré tas vid speciell misstanke (se avsnittet Gonorré och klamydiainfektion i kapitlet Sexuellt överförbara sjukdomar, s 483). På barn tas allmän odling från vaginalsekret med en fuktad bomullspinne, lämpligen med barnet halvliggande i förälderns famn. Vanligt

## Sökord

## Innehåll

**Wet smear**

Prov från flytningen tas medträpinne (änden av en bomullsspinne) direkt från vaginalväggen alternativt från depressor eller speculum. Stryk ut på två objektglas, sätt till en dropp fysiolisk NaCl-lösning på det ena och en dropp 10–20% KOH-lösning på det andra. Om en fiskaktig doft uppstår när KOH sätts till är "sniff-testet" positivt, tydande på bakteriell vaginos. Täck preparaten med täckglas och undersök i mikroskop med 40 gångers förstoring.

**Titta i NaCl-utstryket efter:**

- Epitelceller. Normalt ett mycket skivepitel.
- Parabasalceller (mindre, runda med större kärna) tyder på atrofi eller kraftig inflammation.
- Bakterier. Normalt långa stavar (laktobacillen). Kockflora vid atrofisk kolpit och bakteriell vaginos. Clue-cells = epitelceller överlastade med kocker vid BV.
- Leukocyter. Normalt ganska få, även vid BV. Leukocytos (= fler än epitelcellerna per synfält) vid cervicit/klamydia.
- Trikomonader. Ser ut som rörliga leukocyter med "propeller".

**Titta i KOH-utstryket efter:**

- Pseudohyfer vid candidakolpit.

penicillin V kan sedan ges till barnet i avvakten på odlingsvvar.

För diagnos och behandling av respektive tillstånd se Tabell 1, s 510.

**Symptomatisk behandling**

Vid BV minskar besvären, särskilt den dåliga lukten, om pH i vagina sänks. Surgörande medel för vaginalt bruk kan användas för att tillfälligt minska besvären, men botar inte infektionen. Observera att pH-värdet sannolikt har en liten betydelse för uppkomsten av candidainfektion, vilket betyder att surgörande behandling inte minskar risken för candida eller påverkar besvären. Laktobacillpreparerade tamponger saluförs i syfte att återställa den vaginala bakteriefloran. Studier har dock inte kunnat visa att de botar eller minskar förekomsten av BV.

**Klåda i underlivet****Differentialdiagnoser och utredning**

Den vanligaste orsaken till akut påkommens klåda i vulva är en candidavulvovaginit.

Ofta är slemhinnorna i vulva och vagina svullna och ilscket rodnade. Flytning kan förekomma och den är då vit, kesolik eller mera tunnflytande. Diagnosen ställs enklast med wet smear (Faktaruta 1). En annan orsak till hastigt påkommens klåda kan vara skov av genital herpes. Blåsor på rodnad botten ses då i vulva och ibland på portio. Blåsor i uretra kan ibland orsaka miktionssvårigheter.

Kroniskt återkommande klåda beror ofta på candidainfektion, men kan ibland orsakas av en allergisk reaktion, t ex mot tvål, tvättmedel och inkontinensskydd. Allergi mot candida förförkommer liksom allergi mot lokala svampmedel och diagnosen kan då vara svår att ställa.

Vid kronisk mer eller mindre konstant klåda är det viktigt att efterhöra och undersöka om det finns hudförändringar på resten av kroppen. Psoriasis och andra dermatoser kan vara lokalisera till vulva. Den vanligaste dermatosen i vulva är lichen sclerosus. En tumregel är att ospecifikt eksem, ibland orsakat av långvarigt kliande (lichen simplex), oftast är asymmetriskt, medan lichen sclerosus och svampeksem är symmetriska.

Andra, mindre vanliga orsaker till vulvaklåda hos kvinnor i fertil ålder är skabb, flatlöss och kondylom. Hos den postmenopausala kvinnan kan atrofiska förändringar orsaka klåda. Vulvacancer och VIN (skiv-epiteldysplasier i vulva) har ofta klåda som huvudsymtom och bör alltid finnas i åtanke. Vid lichen sclerosus är risken för vulvacancer förhöjd.

Hos barn kan vulvaklåda orsakas av bakteriella infektioner med hud- eller luftvägs-patogener (se Vaginala flytningar, ovan), springmask eller mollusker.

Biopsi är en viktig del av diagnostiken vid vulvaförändringar. En hudstans kan med fördel användas, efter lokalaneesi med EMLA (lidokain, prilocain) kräm, och/eller en fin subkutan nål. Biopsi är nödvändig vid misstanke om malignitet och är användbar för att särskilja eksem, svampeksem och lichen sclerosus. I det senare fallet måste svampfärgning begäras på remissen.

För diagnos och behandling av respektive tillstånd se Tabell 1, s 510.

**Tabell 1.** Vanliga tillstånd som orsakar flytningar och klåda (2–4)

Tillstånd	Frekvens	Bidragande faktorer	Symtom	Diagnostik	Behandling
Candidavulvovaginit	Var 4:e kvinna drabbas någon gång i fertil ålder.	Graviditet, antibiotika-behandling, p-piller, premenstruellt, skavning i vulva.	Klåda, ibland premenstruellt. Vit flytning, kesolik eller ibland mycket sparsam.	Wet smear, ev odling med resistensbestämning.  Röda, inflammerade slemhinnor.  Vid klåda rivotmärken, ibland fissurer.  Eksem på huden kan förekomma.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vid akut infektion: Klotrimazol vagitiorier i första hand<sup>a</sup>. Efter 2 recidiv flukonazol peroralt.</li> <li>Vid kroniskt recidiverande infektion (&gt; 4 verifierade skov/år) flukonazol 150 mg peroralt var 7:e–14:e dag i 3 månader<sup>b</sup>.</li> <li>Vid resistens mot flukonazol ges itrakonazol.</li> <li>Vaginala preparat ges vid graviditet.</li> <li>Vid persistenterande klåda/eksem ges steroidkräm, grupp II–III, och/eller antihistamin peroralt.</li> </ul>
Bakteriell vaginos	Var 10:e kvinna drabbas någon gång i fertil ålder.	Okända.  Ansese inte vara en sexuellt överförbart sjukdom.	Illaluktande flytning, särskilt efter mens och koitus (pH-förhöjning).	Oretade slemhinnor. Tunn, grågul flytning, pH > 4,5, positivt snifftest, wet smear.  pH < 4,5 utesluter i princip diagnosen.	<ul style="list-style-type: none"> <li>I första hand metronidazol vaginalgel i 5 dagar eller klindamycin vagitiorier i 3 dagar<sup>a</sup>.</li> <li>I andra hand metronidazol peroralt i 7 dagar.</li> <li>Partnerbehandling rekommenderas inte<sup>c</sup>.</li> <li>Behandling av gravida för att förhindra prematurbörd<sup>b</sup>.</li> <li>Profylax med t ex klindamycin vagitiorier inför vaginal kirugi<sup>b</sup>.</li> </ul>
Atrofisk kolpit	50% av kvinnor 3 år efter meno-paus har atrofi.	Östrogen-brist, post-menopausalt eller ibland under amning.	Illaluktande flytning, torrhets-känsla, sveda, irritation.	Tunna, sköra slemhinnor, petekier, gul flytning.  Wet smear.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Östradiol vaginaltablettter alt östriol vaginalkräm eller peroral beredning<sup>a</sup>.</li> <li>Ev metronidazol vaginalgel för symptomlindring.</li> </ul>
Trikomonasinfektion	Ovanligt	STD	Illaluktande flytning, klåda, irritation.	Vaginalslemhinnan röd, irriterad, petekier. Gul-grön flytning. Wet smear.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metronidazol eller tinidazol peroralt som engångsdos.</li> <li>Partnerbehandling.</li> </ul>
Akut cervicit	Klamydia vanligast hos kvinnor < 25 år. Incidens 35/1 000/år.	Klamydia vanligaste orsaken.  Ibland andra agens (mykoplasma, gonorré).	Flytning, uretritsymtom, buksmärtor.	Ömhett över cervix som kan vara lättblödande.  PCR (urin/cervix-sekret).	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se kapitlet Sexuellt överförbara sjukdomar, avsnittet Behandling under Klamydiainfektion, s 485.</li> </ul>
Kronisk cervicit	Hos kvinnor > 30 år.	Oklart, ibland STD.	Konstant, slemig, färglös eller grågul, luktlös flytning.	Portio förstorad.  Cervixdysplasi och STD bör uteslutas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bredspektrumantibiotika.</li> <li>Laser alternativt diatermi.</li> </ul>
Genital herpes	30% har HSV-2-antikroppar.	STD	Blåsor, smärtor, dysuri.	Virusisolering från blåsbotten.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aciklovir i 5–10 dagar beroende på infektionens svårighetsgrad.</li> <li>Valaciclovir i 5 dagar.</li> </ul>
Lichen simplex (kroniskt eksem)	Okänd	Candida.  Kontakt-allergi.	Klåda.	Eksem i vulva.  Biopsi (svampfärgning).	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grupp IV-steroid initialt, därefter nedtrappning.</li> <li>Mjukgörande kräm.</li> <li>Antihistamin.</li> </ul>

**Tabell 1. forts.** Vanliga tillstånd som orsakar flytningar och klåda

Tillstånd	Frekvens	Bidragande faktorer	Symtom	Diagnostik	Behandling
Lichen sclerosus ("vitfläcks-sjuka")	Drabbar alla åldrar.	Okänt	Klåda, särskilt nattetid.	Vita områden med hyperkeratos alternativt tunn hud med petekier, särskilt över klitoris och labiae. Synekie. Biopsi.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grupp IV-steroid i nedtrappande dos.</li> </ul>
Kondylom/VIN	HPV-virus finns hos ca 20% av unga kvinnor. VIN är mycket ovanligt.	HPV	Spetsiga kondylom oftast symptomlösa (kosmetiskt problem). Platta kondylom och VIN ger klåda, irritation.	Pensling med ättiksyra (5%).  VIN ger persisteraende förändringar (multipla, rodnade, svagt pigmenterade eller hyperkrotiska papler).  Biopsi.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se kapitlet Sexuellt överförbara sjukdomar, avsnittet Genital papillomvirusinfektion (kondylom), s 488.</li> </ul>

a. Effektiv enligt Clinical Evidence (<http://clincalevidence.bmj.com>).

b. Troligen effektiv enligt Clinical Evidence.

c. Inte effektiv enligt Clinical Evidence.

### Symptomatisk behandling

I många fall finner man ingen etiologi till vulvaklådan och då är symptomatisk behandling det enda man kan erbjuda. En grundregel vid alla kroniska klåd tillstånd är att undvika överdriven hygien. Tvättning med tvål och vatten förvärrar de flesta klåd tillstånd. Man kan därför rekommendera att patienten tvättar sig med barnolja i underlivet. Vid dusch stryks ett skyddande skikt med olja på vulva innan hela kroppen duschas. Varma, tätta kläder och skavning från underkläder kan förvärra klådan.

Vid misstanke om allergiska reaktioner bör bomullstrosor och tvättmedel med låg risk för allergier användas. Antihistamin till natten och kortisonkräm under begränsade perioder kan behövas för att lindra svåra besvärs. Ibland kan besvären bero på "överdriven behandling" med olika krämer, svampmedel m m som pågått under lång tid och patienten behöver då stöd och hjälp att successivt avveckla dessa och förmå sig till att låta underlivet vara ifred. Det kan kräva stort tålamod av både patient och läkare men på sikt brukar besvären minska.

### Blödningsrubbningar

En normal menstruation varar 3–8 dagar, med en menscykel på 21–35 dagar. Hos den enskilda kvinnan brukar menscykeln variera med högst 3–4 dagar. Ägglossning sker 12–16 dagar före väntad mens. Menstruation inträffar när progesteronivån plötsligt sänks och är alltså en bortfallsblödning.

Blödningsrubbningar kan delas in i riklig menstruation, olaga blödning, anovulatorisk blödning och postmenopausblödning.

- Vid riklig menstruation är blödningarna rikliga och/eller långvariga, men regelbundna.
- En olaga blödning kan komma en enstaka gång eller uppreatas utan bestämt mönster och kommer alltså på "fel" tid.
- Anovulatorisk blödning är en riklig, långvarig blödning som kommer efter ett förlängt intervall och är vanlig hos den unga kvinnan efter mensdebut samt hos kvinnor åren före menopaus.
- Postmenopausblödning är en blödning efter klimakteriet (> 1 år efter den sista menstruationen).

Utredning och behandling av olika blödningsrubbningar blir därför avhängig av kvinnans ålder, blödningsmönster och typ av eventuell antikoncepcion.

### Diagnos och behandling

#### Långvarig och/eller riktig menstruation

Upplevelsen av menstruationens mängd är individuell. De flesta kvinnor blöder 30–40 ml i samband med mens, >80 ml brukar betecknas som riktig. Då behövs ofta byte av mensskydd nattetid och det bildas klumpar av blod. Trötthet, järnbrist och/eller anemi är vanligt. Ofta hittar man ingen orsak men kopparspiral eller myom kan bidra till den rikliga blödningen. Medfödda koagulationsrubbningar, t ex von Willebrands sjukdom kan förekomma och då finns specifik behandling.

Se Tabell 2 för vilken medicinsk behandling som föreslås vid rikliga menstruationer.

#### Olaga blödningar

Stänkblödning, dvs sparsam blödning, förekommer ofta under p-pilleranvändning speciellt under de första månadernas användning (se avsnittet Blödningsrubbningar i kapitlet Antikoncepcion och aborter, s 534). Risken är större i början av perioden och vid oregelbundet tabletting. Stänkblödning är även vanligt under de 3 första månadernas användning av hormonspiral.

Premenopausalt förekommer ofta premenstruella småblödningar som ett tecken på relativ progesteronbrist vid gulkroppsinsufficiens. Efter ägglossning uppträder

#### Hur ges cykliskt gestagen?

##### Vid blödningar med visst mönster, t ex premenstruella småblödningar

Ge gestagen – medroxiprogesteron (Provera) eller noretisteron (Primolut-Nor) 5 mg 2 gånger/dag med början dag 16, dvs 10 dagar före väntad "riklig" mens. Fortsätt behandlingen i 10 dagar, dvs dag 16–25. Några dagar efter avslutad behandling kommer blödningen som blir dag 1. Upprepa gestagenbehandlingen dag 16–25 i ytterligare minst 2 cykler.

##### Vid riktig långvarig blödning utan mönster

Börja direkt med gestagen, t ex medroxiprogesteron eller noretisteron 5 mg 2 gånger/dag i 10 dagar (räknas som dag 16–25). Blödningen upphör troligen efter några dagar och återkommer några dagar efter avslutad behandling. Upprepa ytterligare minst 2 cykler.

ibland en kortvarig blödning 1–2 dagar mitt i cykeln vilket är normalt och inte kräver någon åtgärd.

Genombrottsblödning är riktig och uppkommer efter långvarig stimulering av livmoderslembhinnan, som till slut avstöts, t ex anovulatorisk blödning eller blödning under p-pillerbehandling.

Viktiga orsaker till olaga blödning är klammydianfektion, speciellt hos yngre kvinnor, samt graviditet. Vid benigna polyper i cervix kan blödning också förekomma. Småblödningar eller blodig flytning kan vara debutsymtom vid cervixcancer liksom kontaktblödning vid samlag, lyft och krystning (se s 515). Olaga blödning kan också vara ett symtom på endometriecancer. Risken för

Tabell 2. Medicinsk behandling vid rikliga menstruationer för att minska blödningsmängden (5–7)

Läkemedel	Behandlingens effekt
Tranexamsyra (fibrinolyshämmare) tablett(er) eller brustablett(er) 1–1,5 g 3–4 gånger/dygn, max 6 g/dygn	Effektiv
NSAID <sup>a</sup>	Effektiv
Järnpreparat, se kapitlet Anemi, avsnitt Järnbrist-anemi, s 256	Effektiv vid anemi
Kombinerade p-piller	Obedömbar/placebokontrollerade studier saknas. Erfarenhetsmässigt god effekt.
Hormonspiral	Obedömbar/placebokontrollerade studier saknas. Erfarenhetsmässigt god effekt.

a. Minskar blödningsmängden jämfört med placebo, mättlig evidens (8).

**Terapirekommendationer – Behandling vid olaga blödningar**

<b>Unga kvinnor</b>	Tänk alltid i första hand på möjligheten av graviditet, genital infektion eller dysplasi, därefter eventuell behandling
Anovulatorisk blödning hos tonåring	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cyklistiskt gestagen</li> <li>Vid mycket riklig blödning och anemi kan kombinerat monofasiskt p-piller ges, t ex Neovletta 1 tablett 3 gånger/dag i 7 dagar. Blödningen stoppar då och bortfallsblödning kommer några dagar efter behandlingens slut. Första dagen i denna bortfallsblödning blir då dag 1 för cyklistisk gestagenbehandling i 2–3 cykler.</li> </ul>
Mellanblödning	<ul style="list-style-type: none"> <li>Under p-pillervändning, se avsnittet Olaga blödningar, s 512</li> </ul>
Olaga blödning	<ul style="list-style-type: none"> <li>Under spiralanvändning – ta bort spiralen och se hur blödningsmönstret blir</li> </ul>
Olaga blödning	<ul style="list-style-type: none"> <li>Utan behov av antikonception – expektans eller cyklistisk gestagen</li> </ul>
Kontaktblödning	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vid samlag, tunga lyft, krystning – smear och remiss för kolposkopi</li> </ul>
<b>Kvinnor före menopaus</b>	
Premenstruella småblödningar	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fysiologiskt ären före menopaus – behöver inte utredas eller behandlas om de är sparsamma och inte besvärande</li> <li>Expektans</li> <li>Cyklistisk gestagen</li> <li>Hormontillskott i klimakteriet om besvärliga värmevallningar/svettningsar, se avsnittet Behandlingsrekommendationer under Risker och kontraindikationer vid HRT, s 519</li> </ul>
Kontaktblödningar	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se ovan</li> </ul>
Övriga olaga blödningar, inkl anovulatoriska blödningar	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gynekologisk undersökning för att utesluta infektion, cervixcancer, cervixpolyp, ovarialtumör och graviditet. Anemi – järnristkontroll.</li> <li>Cyklistisk gestagen</li> <li>Hormontillskott i klimakteriet om besvärliga värmevallningar/svettningsar, se avsnittet Behandlingsrekommendationer under Risker och kontraindikationer vid HRT, s 519</li> <li>Eventuellt järntillskott se Tabell 2, s 512</li> </ul>
Om blödningarna inte normaliseras vid hormonbehandling; remittera vidare. Indikationen för endometriediagnostik ökar hos kvinnor > 45 år, se avsnittet Endometriecancer, s 514	
<b>Postmenopaus- blödning</b>	Blödning som inträffar > 1 år efter menopaus ska betraktas som endometriecancer tills motsatsen bevisats

denna typ av cancer ökar efter 45 års ålder. Ovarialcancer kan också debutera med blödningar, se s 523. För behandling vid olaga blödningar, se Terapirekommendationerna ovan.

**Anovulatoriska blödningar**

För regelbundna menstruationer krävs ägglossning. Anovulatoriska blödningar förekommer fysiologiskt efter mensdebut hos unga kvinnor och även hos kvinnor före menopaus. Dessa blödningar är alltid smärtfria och kan vara mycket rikliga. Vid långvarig östrogenpåverkan utan ägglossning produceras inget progesteron som gör att slemhinnan avstöts. Så småningom blir livmoderns slemhinnan då så tjock att den fläckvis går i nekros. Samtidigt som delar av slemhinnan växer till avstöts andra ne-

rotiserade delar. Ibland bildas en enkel hyperplasi.

Den unga kvinnan som söker för riklig smärtfri blödning, ofta klumpvis, som aldrig haft menssmärter och som är trött, yr och har anemi är en typisk patient liksom 45-åringen med långdragna rikliga oregelbundna blödningar. Båda kan behandlas med cyklistisk gestagen (se Faktaruta 2, s 512) i det första fallet kan man avstå från gynekologisk undersökning om inte graviditetsmisstanke finns.

**Postmenopausblödning**

Mensliknande blödning inom 1 år efter sista mens behöver inte utredas. Småblödningar under de första 6 månaderna av kontinuerlig kombinerad hormonterapi (se Terapirekommendationerna – Klimakteri-

et, s 520) kan också accepteras utan vidare utredning. Blödning från tarm eller urinvägar kan ibland tolkas som vaginal blödning.

Postmenopausblödning innebär blödning som uppträder > 12 månader efter sista mens. Den vanligaste orsaken är atrofiska lättblödande slemhinnor med eller utan samtidig infektion alternativt cervix- eller endometriepolyp. Andra tänkbara orsaker är behandling med östrogen, även östriol, se avsnittet Behandlingsrekommendationer, s 519. Risken för malignitet ökar med åldern. I 65-årsåldern har färre än 10% med postmenopausblödning cancer i livmodern, medan 60% förklaras av detta vid 85 års ålder. Ovarialcancer och cervixcancer kan också ge blödningar efter menopaus.

Oavsett om man vid gynekologisk undersökning finner trolig förklaring till blödningen eller inte, krävs endometriediagnostik för att utesluta cancer i livmodern. Med ultraljudsundersökning via slidan kan tjockleken av livmoderns slemhinna mätas. En tunn slemhinna < 4 mm talar emot cancer. Endometriobiopsi med histologisk undersökning är tillräckligt för att utesluta endometriecancer.

### Endometriecancer

Vid 75 års ålder förekommer cancer i endometriet hos 1%. Denna cancerform är vanligare hos kvinnor som inte fött barn, vid fetma, diabetes och vid östrogenbehandling utan gestagentillägg (8). Det är extremt sällsynt med denna cancerform före 40 års ålder, men kan förekomma vid uttalad fetma.

Debutsymtom är i 70% av fallen blödningar. Illaluktande blodiga flytningar kan förekomma ibland liksom menstruationsliknande smärkor. Förstadier till cancer i livmoderkroppen är hyperplasi med olika grader av cellförändringar.

Behandlingen vid precancerösa tillstånd och vid konstaterad cancer i livmoderkroppen är bortoperation av livmoder och i vissa fall äggstockar. Ibland kompletteras operationen med strålbehandling. Prognosens vid tidig upptäckt är god. Vid lokaliserad tumor till livmoderkroppen är 5-årsöverlevnaden nära 90%.

### Patologiskt cytologprov Screening och prevention

Alla kvinnor i Sverige mellan ca 25 och 60 års ålder kallas regelbundet till cytologprovtagning, vanligen var 3:e år. Dessutom tas ett anserligt antal extra prov, oftast på patientens begäran. Av ca 800 000 smear som tas årligen i Sverige innehåller ungefär 4% atypiska celler och knapp 1% medelsvår till svår dysplasi. Införandet av den gynekologiska hälsokontrollen på 60-talet har halverat incidensen av cervixcancer.

HPV-infektion är den viktigaste etiologiska faktorn vid cervixdysplasi, och HPV kan återfinnas i majoriteten av cervixcancerar (100% av skivepitelcancer och 70% av adenocarcinom) (1). Särskilt HPV 16 och 18 har onkogen potential och båda ger platta kondylom som är synliga först efter ättiksyrapensling. HPV-typning ökar sensitiviteten när det gäller att upptäcka förstadier till cervixcancer, men denna används inte rutinmässigt. Observera att extra cytologprovskontroller inte är indicerade om patienten endast har spetsiga kondylom i vulva.

Två vaccin är godkända för vaccination av flickor, helst före sexualdebut. Gardasil har god effekt mot HPV 16 och 18, men även mot HPV 6 och 11 som orsakar spetsiga kondylom. Visst korsskydd finns även mot HPV 31 som är en onkogen typ. Cervarix har, förutom god effekt mot HPV 16 och 18, korsskydd mot de onkogena HPV-typerna 31, 33 och 45. Från och med 2010 ingår vaccination mot HPV i det allmänna vaccinationsprogrammet för flickor 10–12 år. Se vidare Tabell 1 i kapitlet Vaccination av barn och ungdom, s 185.

### Provtagningsteknik

Portio ska inte torkas av och instrument utan glidslem används. Alltför blodriktt preparat försvarar bedömningen. Det är därför inte lämpligt att ta cytologprov under pågående blödning. Prov tas med spatel och/eller borste från portioytan och cervixkanalen. Preparatet stryks ut på objektglas och fixeras direkt. Provet är inte fullständigt utan endocervikala celler. Om cervixkanalen är trång och transformationszonen inte är synlig är det viktigt att provet tas tillräckligt långt in i cervixkanalen, helst med borste.

Vid graviditet används dock bomullsspinne eftersom cervix då är extra lättblödande.

### Vad betyder cytologprovsvaret?

Atypier kan vara reversibla och förekommer ibland parallellt med inflammatoriska eller atrofiska förändringar. Cytologprovet blir oftast normalt efter behandling av infektionen med t ex klindamycin vagitorier i 3 dagar, alternativt lokal östrogenbehandling. Nytt prov tas efter 1 månad. Om atypin kvarstår ska patienten utredas med kolposkopi av gynekolog. Dysplasier (CIN 1–3) ska utredas med kolposkopi och riktade provexcisioner, alternativt diagnostisk laser- eller LEEP-kon (diatermi).

### Kontaktblödning

Symtomet kontaktblödning (samlagsblödning) förknippas av många patienter med cellförändringar och cancer, och patienter med dessa besvär ger ofta uttryck för stor oro.

Cervixdysplasier orsakar inte kontaktblödningar, ändå kan invasiv cervixcancer göra det. Dessutom finns en rad andra orsaker till kontaktblödningar, t ex cervicit, cervixpolyp, exofytiska portiokondylom eller hormonpåverkan. Vid misstanke om cervicit bör klamydia uteslutas (se ovan och avsnittet Klamydiainfektion i kapitlet Sexuellt överförbara sjukdomar, s 485). Cervixpolyper är lätt att avlägsna genom torkvering med ringtång. Portiokondylom kan avlägsnas med laser eller diatermi. P-piller gör att transformationszonen förflyttar sig ut på portioytan, varvid cylinderepitelet blir synligt som en ektoxi. Den är ofta lättblödande. Samma fenomen kan iakttas vid graviditet.

Vid kontaktblödning utan annan förklaring eller vid persistenterande kontaktblödningar trots behandling av t ex en cervicit eller polyp, måste cervixcancer uteslutas. Detta kan inte göras enbart med cytologprov eftersom falskt negativa prov förekommer i upp till 10%. Sensitiviteten för dysplasier är alltså större än för invasiv cervixcancer. Debutsymtomet kan också vara oprovokerade mellanblödningar eller missfärgade flytningar. En endocervikalt växande tumör kan länge vara helt utan symptom och upptäcks ibland pga att cervix är breddökad och tunnformad vid bimanuell palpation.

### Cervixcancer

Utredningen av misstänkt cervixcancer görs på kvinnoklinik och inkluderar kolposkopi och biopsier. Cervixcancer drabbar både fertila och postmenopausala kvinnor och ca 60% är postmenopausala vid diagnos. Förstadiet (cervixdysplasi) kan upptäckas upp till 10 år tidigare och riskfaktorn är densamma, dvs infektion med HPV. Det är inte ovanligt att kvinnor med cervixcancer av någon anledning inte deltagit i screeningprogrammet eller att det förekommit oklara atypier i tidigare cytologprov. Behandlingen av cervixcancer är i de flesta fall kirurgisk och innefattar en utvidgad, total hysterektomi samt avlägsnande av båda ovarierna (8). Östrogensubstitution är inte kontraindicerad efter cervixcancer (skivepitelcancer), eftersom denna cancerform inte påverkas av hormonella faktorer. De flesta fall av cervixcancer upptäcks i tidiga stadier och 5-årsöverlevnaden vid lokaliseringen är 90–100%.

### Utebliven mens

Primär amenorré betyder utebliven mensstart hos en 16-årig eller äldre flicka med normala sekundära könskaraktäristika eller hos en 14-årig eller äldre flicka utan normala könskaraktäristika.

Sekundär amenorré betyder utebliven mens under > 3 månader hos en kvinna i fertil ålder som tidigare menstruerat. Oligomenorré är menstruationer ≥ 6 veckors mellanrum. Orsakerna till sekundär amenorré och oligomenorré är desamma och tillståndet utreds på samma sätt (amenorré efter 6 månader).

Vid sekundär amenorré återkommer menstruationerna ofta spontant, men i många fall finns en oro för fertiliteten. Ibland kan en underliggande endokrin sjukdom påvisas och den kan medföra fertilitetsproblem men också hälsoproblem pga över- eller underproduktion av östrogen.

### Differentialdiagnos och utredning

Inte sällan söker patienten efter att ha sluttat med p-piller, kanske i syfte att bli gravid, och upptäcker då att menstruationerna inte kommer igång. I de fall menstruationerna inte återkommer inom 6 månader är

Tabell 3. Provsvar vid endokrina rubbningar (1)

Hormonprov	PCOS	Hypotalam amenorré	Hyperprolaktinemi	Prematur ovariell insufficiens
S-FSH	Normalt/lågt	Normalt/lågt	Normalt	Högt
S-LH	Normalt/högt	Normalt/lågt	Normalt	Normalt/högt
S-Prolaktin	Normalt/i överkant	Normalt	Högt	Normalt
S-TSH	Normalt	Normalt	Normalt/högt	Normalt
S-SHBG	Lågt	Normalt	Normalt	Normalt
S-Testosteron	Normalt/i överkant	Normalt	Normalt	Normalt

orsaken till mensrubbningen inte p-pillren. Dessa har endast maskerat en underliggande endokrin åkomma. Utredning bör startas efter 6 månaders amenorré och det gäller även efter p-piller-bruk. P-spruta kan ge upp till 1 års amenorré och det är lämpligt att starta utredning 9–12 månader efter den sista sprutan.

Observera att amenorré förekommer vid användning av alla typer av hormonella preventivmedel, men är särskilt vanligt vid p-spruta (ca 50%) och hormonspiral (ca 20%). Det är en förväntad hormonell effekt och kräver ingen utredning eller åtgärd.

De vanligaste orsakerna till sekundär amenorré/oligomenorré är polycystiskt ovarialsyndrom (PCOS), hypotalam amenorré och hyperprolaktinemi. Därnäst kommer prematur ovariell insufficiens. Dessa tillstånd kan i regel diagnostiseras och skiljs åt med hjälp av anamnes och hormonprover. Graviditetstest tas alltid i början av utredningen. Kroppsvikt för bedömning av BMI ska också alltid ingå. I Tabell 3, presenteras ”typ-svar” på hormonproverna vid de fyra vanligaste endokrina rubbningarna som orsakar amenorré.

För bedömning av den endogena östrogenproduktionen kan ett s k gestagentest göras. Detta är positivt om en gestagenkur på 10 dagar orsakar en efterföljande blödning och är då tecken på att tillräckligt höga östrogennivåer finns för en biologisk effekt.

De vanligaste orsakerna till primär amenorré är missbildningar och/eller kromosomrubbningar. Utredningen görs av specialist i gynækologi och kompletteras då med en kromosomanalys och ett östrogen-gestagentest. Dessutom finns en rad ovanliga orsa-

ker både till primär och sekundär amenorré, vilka tas hänsyn till vid specialistbedömning (1).

### Diagnos och behandling

För behandling av amenorré, se Terapirekommendationerna, s 517.

#### PCOS

Symptomatologin varierar och enligt nya diagnostikriterier ska 2 av 3 symptom/fynd finnas för diagnos. De 3 möjliga symptom/fynden är oligo- eller amenorré, klinisk eller biokeimisk hyperandrogenicitet och polycystiska ovarier (PCO, ultraljudsdiagnos). Etiologin är oklar men både genetiska faktorer och miljöfaktorer har betydelse, och hälften av kvinnorna som får diagnosen är feta.

Oligo-/amenorré, med oro för fertiliteten, eller hirsutism är de vanligaste orsakerna till att patienten söker läkare primärt. Behandlingen inriktas på det symptom som patienten för tillfället anser vara det största problemet. Vid övervikt är viktreduktion den allra mest väsentliga åtgärden eftersom det i sig kan göra att tillståndet förbättras (9).

Kvinnor med PCOS diagnostiseras och behandlas oftast av gynækolog, som vid fertilitetsproblematis kan behandla med ovulationsstimulerande läkemedel. Dessa har god effekt vid PCOS och det finns också ett starkt vetenskapligt underlag för att klofenifen i kombination med metformin återställer ovulationerna.

I de fall hirsutism är det centrala symmetet används i första hand ett östrogenprofilerat p-piller, t ex Yasmin eller Desolett.

Eftersom det vid PCOS och fetma föreligger relativt höga nivåer av östrogen, och

**Terapirekommendationer – Amenorré (10)**

PCOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cykiska gestagener, t ex 10 mg noretisteron eller medroxiprogesteron/dag i 10 dagar varje månad ges för reglering av blödningarna och endometrieskydd<sup>a</sup>.</li> <li>Östrogenprofilerade p-piller, t ex Desolett och Yasmin, reglerar blödningarna och minskar besvär med akne och hirsutism<sup>a</sup>.</li> </ul>
Hypotalam amenorré	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sekventiell HRT, t ex estradiolvalerat 2 mg/dag i kombination med noretisteron 1 mg/dag i 12 dagar/månad ges vid amenorré &gt; 6 månader och/eller påvisad osteopeni.</li> </ul>
Hyperprolaktinemi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kabergolin 0,5–1 mg 1 gång/vecka rekommenderas och evidensen för detta är god.</li> </ul>
Prematur ovariell insufficiens	<ul style="list-style-type: none"> <li>HRT, t ex 2 mg estradiolvalerat i kombination med gestagen, sekventiellt eller kontinuerligt fram till 50-årsåldern som profylax mot osteoporos<sup>b</sup>.</li> </ul>

a. Troligen effektiv behandling enligt Clinical Evidence (<http://clincalevidence.bmjjournals.org>).

b. Effektiv behandling enligt Clinical Evidence.

frånvaro av progesteron, måste regelbundna avstötningsslödningar åstadkommas för att skydda mot uppkomst av endometriecancer. Cyklik gestagenbehandling rekommenderas därför till kvinnor som inte önskar någon annan behandling.

**Hirsutism**

Hypertrikos (ökad behåring generellt) är vanligt hos vissa befolkningsgrupper, t ex sydeuropéer, och detta är inte tecken på hormonell rubbning. De flesta kvinnor som söker läkare för hirsutism har i själva verket en genetisk hypertrikos. Med hirsutism menas ökad behåring av manlig typ, dvs skäggväxt, ”raggarsträng” på magen, hår på bröstet och insidan av låren. Den vanligaste orsaken till hirsutism är PCOS. Vid PCOS kan ett östrogenprofilerat p-piller ha god effekt på hirsutismen.

Tillståndet bör utredas och behandlas av eller i samråd med gynekolog.

**PCOS och metabola syndromet**

Det finns ett påvisat samband mellan PCOS och det metabola syndromet, dvs hypertoni, hyperlipidemi och typ 2-diabetes, särskilt vid samtidig fetma. Ofta söker patienten för menstruationsstörning och/eller hirsutism. Den primära utredningen bör, förutom hormonprover, omfatta kontroll över blodtrycket samt analys av blodfetter, P-glukos och P-insulin. Ibland behöver peroral glukosbelastning göras.

Utredning och behandling av PCOS sker primärt av gynekolog. Eftersom PCOS innebär ökad risk för hjärt-kärlsjukdom behöver dessa patienter följas upp regelbundet i primärvården avseende riskfaktorer. Viktre-

duktion är central i behandlingen av obesa PCOS-kvinnor. Det finns inga studier som visar effekt av viktreducerande läkemedel vid PCOS.

**Hypotalam amenorré**

Hypotalam amenorré orsakas oftast av hård fysisk träning och/eller viktnedgång. I extremfallet är orsaken anorexi. Patienten är oftast en ung kvinna. Stress kan också vara en utlösande faktor, men ibland finner man ingen konkret orsak.

Ovulationerna återställs i regel om träningsintensiteten minskas och vikten ökar. Om patienten haft amenorré under längre tid än 1 år ska DEXA-mätning göras för kontroll av bentäthet, alternativt ges östrogenbehandling i form av p-piller eller hormonell terapi (HRT). Eftersom patienten i regel är i en ålder då hon normalt ska bygga upp sitt skelett (peak bone mass), är det extra viktigt att det inte går alltför lång tid med låga östrogennivåer.

**Hyperprolaktinemi**

Under amning finns en fysiologisk hyperprolaktinemi som orsakar amningsamenorré. Ibland finns dock en överproduktion av prolaktin utan föregående graviditet och då är orsaken ofta ett s k mikroadenom vilket diagnostiseras med MR-undersökning av hypofysen. Vissa läkemedel, t ex neuroleptika och antiepileptika, kan ge hyperprolaktinemi. Hypotyreos kan också orsaka en sekundär hyperprolaktinemi som normaliseras vid behandling.

Patienter med hyperprolaktinemi söker oftast för amenorré och/eller galaktorre. Ibland förekommer dock spontan eller pro-

**Sökord****Innehåll**

vocerad galaktorré utan förhöjt prolaktin, särskilt hos kvinnor som tidigare fött barn.

Behandlingen är medikamentell, även vid påvisat mikroadenom, och utgörs av dopaminagonister. Fertiliteten återställs med denna behandling. Patienterna utredas och behandlas av gynekolog eller endokrinolog (se om hypofystumörer i kapitlet Kortikosteroider och hypofyshormoner, avsnittet Hypofyssjukdomar, s 657).

#### *Prematur ovariell insufficiens*

Om amenorré inträffar före 40 års ålder och man kan påvisa att orsaken finns på ovariell nivå benämns den prematur ovariell insufficiens. Tillståndet fluktuerar ofta och hos 90% kan ingen underliggande orsak påvisas. Dessa patienter bör handläggas av gynekolog. I sällsynta fall är orsaken att patienten har s k Turner-mosaik i sin kromosomuppsättning (Turners syndrom). Det innebär att det både finns celler med XO- och XX-uppsättning av könskromosomer. Därför ingår alltid kromosomutredning.

Östrogensubstitution kan rekommenderas fram till 50-årsåldern för att minska risken för osteoporos. Detta gäller också kvinnor som av olika benigna anledningar fått båda sina ovarier avlägsnade kirurgiskt. Vanliga östrogenpreparat för klimakteriebesvär används. Den nya lagen om äggdonation gör att kvinnor med ovariell insufficiens numera har en möjlighet att kunna bli biologiska mödrar.

Vid iatrogen prematur menopaus (efter kirurgi eller cytostatikabehandling) görs ibland ovulationsstimulering i förväg varför äggen kan bevaras nedfrysas för senare IVF-behandling.

### Klimakteriebesvär

#### **Det normala klimakteriet**

Blödningsrubbningar beroende på ovariell svikt är vanliga under åren före menopaus. Dessutom drabbas 50–75% av alla kvinnor i denna ålder av vasomotoriska besvär som värmevallningar, svettningar och hjärtklappning. Besvären är i regel mest uttalade nattetid och sömnstörningar är vanliga, ibland med sekundära problem som nedstämdhet och koncentrationssvårigheter.

Menstruationerna upphör vid 45–55 års ålder (median 51,5 år), men besvären kan börja flera år innan. Av de kvinnor som har besvär är 80% besvärfsfria efter 5 år, men en mindre grupp kvinnor fortsätter att svettas i 10–20 år eller längre. Låga östrogennivåer är en känd riskfaktor för osteoporos och incidencen av frakturer ökar markant efter klimakteriet (1).

Symtom på urogenital atrofi förekommer hos 20–50% av alla kvinnor. Typiska symptom är torrhetskänsla, smärtor vid samlag, ytliga blödningar, flytning pga infektion (atrofisk kolpit, se Tabell 1, s 510), miktionssveda och trängningar. Den högsta förekomsten av besvär rapporteras några år efter menopaus och den urogenitala atrofin är, till skillnad från andra klimakteriesymtom, bestående om den inte behandlas. Den subjektiva upplevelsen av symptom kan dock förändras med tiden.

#### **Diagnos och indikationer för behandling**

En typisk anamnes räcker för diagnos av klimakteriebesvär, och hormonprover såsom t ex S-FSH, behövs inte. Ibland kan det dock vara indicerat att ta tyreoideaprover om det finns andra symptom, förutom svettningar, som leder tankarna till tyreotoxikos. Blodmalignitet kan också orsaka nattliga svettningar, men då förekommer även andra symptom.

Vasomotoriska symptom (svettningar och värmevallningar) som försämrar livskvaliteten, är den enda godkända indikationen för hormonell substitutionsbehandling (11). Förbyggande behandling, t ex mot hjärt-kärlsjukdom, är inte en godkänd indikation. HRT från menopaus och några år framåt kan ge en positiv nyttariskbalans men några särskilda behandlingsrekommendationer för denna grupp finns inte (12).

Women Health Initiative kunde också visa att livskvaliteten inte förbättrades med HRT hos postmenopausala kvinnor utan klimakteriesymtom. Det finns inget vetenskapligt underlag för att HRT skulle minska risken för depression efter menopaus. Däremot har en förbättrad livskvalitet kunnat påvisas hos kvinnor som fått behandling mot klimakteriebesvär, sannolikt pga förbättrad sömn.

### Sökord

### Innehåll

## Risker och kontraindikationer vid HRT

Det finns ett starkt vetenskapligt underlag för att kombinerad HRT måttligt ökar risken för bröstcancer vid 5 års behandling eller mer. I absoluta tal (baserat på alla idag tillgängliga studier) ökar risken från 7% hos obehandlade kvinnor i åldern 50–75 år till 9% vid 5–10 års behandling i samma åldersgrupp. Efter avslutad behandling återgår risken till basnivå inom 5 år.

Kvinnor med tidigare bröstcancer avråds från all HRT. Försiktighet rekommenderas om kvinnan har ärftlighet för bröstcancer. Tidigare långvarigt p-pillerbruk har i begränsade studier visats kunna öka risken för bröstcancer vid HRT, men här behövs flera studier (se även kapitlet Sjukdomar i bröstkörteln, avsnittet Maligna brösttumörer, s 574). Mammografi rekommenderas med 2-årsintervall vid behandling med HRT. Vaginal behandling mot atrofisvävär ökar inte risken för bröstcancer och kan förskrivas även till bröstcanceropererade. Undantag är kvinnor som behandlas med aromatashämmare (t ex anastrozol).

Det finns ett starkt vetenskapligt underlag för att HRT (både kombinationsbehandling och östrogen enbart) ökar risken för blodprop och stroke. Risken förefaller vara störst i början av behandlingen och sannolikt finns individuella riskfaktorer. Tidigare genomgången tromboembolisk sjukdom, känd koagulationsdefekt eller andra tillstånd som ökar trombosrisken är därför kontraindikationer. Det är viktigt att informera patienten om att HRT bör sättas ut vid långvarig immobilisering och 4–6 veckor innan kirurgiska ingrepp.

### Behandlingsrekommendationer

Läkemedelsverket publicerade 2004 följande rekommendationer för behandling med medelpotenta östrogener (11).

- Behandlingen ges med lägsta effektiva dos (börja med 0,5–1 mg östradiol), utsättningsförsök görs årligen och behandlingen avslutas inom 5 år. Regelbundna mammografiundersökningar rekommenderas.
- Kvinnor som genomgått hysterektomi ska ta enbart östrogen.

- Under åren närmast menopaus ger sekventiell behandling bäst blödningskontroll.
- 1–2 år efter menopaus kan en sekventiellt utglesad regim med östrogen kontinuerligt och gestagen i 14 dagar, varannan eller var tredje månad, ges. Om kvinnan har starka önskemål om att slippa blödningar kan kontinuerlig kombinerad behandling ordinaras.
- Östrogen är inte förstahandsbehandling vid osteoporos i klimakteriet och bör användas endast vid samtidiga klimakteriebesvär.

Östrogenbehandling, oavsett kombination med gestagen eller inte, och oavsett regim och tillförselsätt, har god effekt mot svettningar och värmevallningar (evidensstyrka 1 enligt SBU) (13). Östrogenbehandling kan ges både transdermalt, i form av gel eller plåster, och peroralt. Vid transdermal behandling undviker man första passagen i levern, men för friska kvinnor finns det ingen dokumenterad skillnad i effekt. Transdermal behandling är dyrare än peroral. Gestagenet kan tillföras i form av tabletter, eventuellt i en fast kombination, eller via en hormonspiral. Vid gestagenbiverkningar (humörförändringar/bröstspänningar) kan utglesad, sekventiell terapi fungera bäst. Byte av gestagentyp kan också prövas alternativt att sänka östrogendosen. Dosen 10 mg medroxiprogesteronacetat (MPA) motsvarar 1 mg noretisteronacetat (NETA) vad gäller effekt på endometriet.

Tibolon är en syntetisk steroidprekursor som har östrogena, gestagena och androgena effekter. Den är dyrare än konventionell östrogenbehandling, men kan vara ett andrahandsalternativ vid humörbiverkningar eller vid libidostörningar. Tibolon ger en blödningsfri behandling och insätts tidigast 2 år efter menopaus.

Lågdos östrogenbehandling används mot urogenitala besvär som beror på atrofiska slemhinnor, så som sveda, samlagssmärta, urinträngningar och urinvägsinfektioner. Vid peroral behandling med östriol finns en liten ökad risk för endometriehyperplasi, men gestagentillägg anses inte behövas. I stället rekommenderas i första hand lo-

## Terapirekommendationer – Klimakteriet (11,14)

### Vasomotoriska symtom

Vid kvarvarande livmoder	<b>Sekventiell behandling</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Östradiol 1–2 mg dagligen i kombination med 10 mg medroxiprogesteronacetat (MPA) eller 1 mg noretisteronacetat (NETA) per dag 12 dagar/månad. Till kvinnor &lt; 45 år rekommenderas den högre östradioldosen (2 mg/dag), till kvinnor &gt; 45 år den längsta östradioldosen som ger symtomlindring.</li> <li>Utglesning av gestagentillägget till maximalt var 3:e månad (dubbel gestagendos i 14 dagar) kan ske 1–2 år efter menopaus.</li> </ul> <b>Kontinuerlig kombinerad behandling</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Östradiol 0,5–2 mg dagligen i kombination med t ex NETA 0,1–1 mg dagligen eller MPA 2,5–5 mg dagligen kan prövas 1–2 år efter menopaus. Dessa kombinationer ger blödningsfrihet.</li> </ul>
Utan kvarvarande livmoder	<ul style="list-style-type: none"> <li>Östradiol 1–2 mg/dag</li> </ul>
<b>Urogenitala besvär</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>I första hand används östriol vaginalkräm eller slidpiller (receptfritt) alternativt östradiol vaginaltablett eller vaginallinlägg, i andra hand östriol tabletter 1–2 mg/dag.</li> </ul>

kalbehandling (se Terapirekommendationerna, ovan).

Utsättning kan ske på det sätt som kvinnan önskar. Enligt randomiserade studier är det ingen skillnad vad gäller återfall av symptom eller återupptagande av behandlingen mellan kvinnor som slutar abrupt och kvinnor som trappar ner successivt.

### Alternativa behandlingar

De påvisade potentiella riskerna med östrogenbehandling har gjort att intresset för alternativa behandlingar är stort, både hos patienter, läkare och läkemedelsindustrin. Det bästa underlaget för alternativ farmakologisk behandling finns för SSRI- och SNRI-preparaten. Effekten är bäst av SNRI som visar en halvering av antalet värmevallningar men också en hög frekvens av biverkningar (15). Dessutom finns ett fåtal begränsade studier som visar viss effekt av akupunktur, avslappningsprogram och fysisk aktivitet. Man ska dock komma ihåg att placeboeffekten i de studier av östrogenbehandling som SBU värderade var så hög som 50%.

Vissa växtbaserade läkemedel och naturläkemedel innehåller östrogena substanser från växtriket (fytoöstrogen) t ex silverax som har effekter på endometriet. Därför rekommenderas att behandlingen begränsas till maximalt 6 månader och vid blödning bör genast en endometriebiopsi ombesörjas. En Cochrane-analys visade att fytoöstroge-

ner inte har bättre effekt än placebo mot klimakteriebesvär (16).

### Premenstruellt dysforiskt syndrom (svår PMS/PMDS)

#### Differentialdiagnoser och utredning

Premenstruella humörsvängningar som påverkar det dagliga livet förekommer hos ca 10% av kvinnor i fertil ålder. Ilska, nedstämdhet, snabba humörsvängningar, bröstspänningar, aptitökning är vanliga symptom och dessa uppträder enbart 1–2 veckor före menses och avklingar vid mensstart. Det är vanligt att symptomen har olika intensitet i olika cykler, sannolikt beroende på att hormonnivåerna kan variera. Symtomen förvärras ofta av stress och annan yttre påverkan.

Svår PMS (premenstruellt syndrom) eller PMDS (premenstruellt dysforiskt syndrom, eng PMDD) förekommer hos 2–5% av kvinnor i fertil ålder och anses föreligga om symptomen påtagligt interfererar med dagliga aktiviteter. Diagnosen ställs om möjligt via dagliga symptomskattningar under 2 cykler. Det är inte ovanligt att kvinnan i själva verket har en depression eller en ångestsjukdom, som möjligtens försämrar premenstruellt men som kräver en annan behandlingsstrategi. Detta uppenbaras enbart genom prospektiva symptomskattningar.

### Sökord

### Innehåll

## Behandling

Det finns ett vetenskapligt underlag för att både äldre antidepressiva preparat (t ex clomipramin) och modernare SSRI-preparat har god effekt på humörsymtomen vid PMS (17). Det enda preparatet som har indikationen PMDS är Premalex (escitalopram) i dosen 20 mg dagligen intermittent (1–2 veckor före mens). Sexuella biverkningar som nedslatt libido och orgasm dysfunktion är vanliga vid behandling med SSRI, men dessa biverkningar avtar snabbt vid behandlingsupphåll. Det är viktigt att särskilt informera patienten om dessa biverkningar i förväg.

Moderna p-piller med drospirenon, ett gestagen som är besläktat med spironolakton, har visat sig effektivt vid PMDS (18). Äldre typer av p-piller brukar oftast förvärra besvären. Det finns inget vetenskapligt underlag för att hormonspiral skulle kunna minska besvären vid PMDS.

## Låga buksmärtor

### Differentialdiagnoser och utredning

Vid kombination av akuta buksmärtor och blödning bör man alltid ha en eventuell graviditet eller infektion i åtanke hos kvinnor i fertil ålder. Vid akuta nedre buksmärtor utan blödning är appendicit, divertikulit, inklämt bråck, blåskatarr och uretärsten viktiga differentialdiagnoser till gynekologiska åkommor.

Kroniska bäckensmärtor ses vid endometrios, IBS (irritable bowel syndrome) (se kapitlet Tarmkanalens funktionsrubbningar, s 129), IBD (inflammatory bowel disease) (se kapitlet Inflammatoriska tarmsjukdomar, s 115) och kan också ha ett samband med besvär från muskler, ligament och bindväv/ärrvävnad i bäckenet. Kroniska bäckensmärtor kan även vara uttryck för depression, sexuell problematik eller övergrepp. Oro för allvarlig sjukdom är vanligt. Om smärtorna är cykliska eller om de är förenade med samlag är sannolikheten högre för gynekologisk åkomma. Sannolikheten för fibros och adherenser som genes till kroniska buksmärtor är större vid anamnes på perforerad appendicit och upprepade bukoperationer. Se Faktaruta 3.

### Anamnes vid kroniska nedre buksmärtor

- Hur började symtomen?
- Duration?
- Cyklisk smärta?
- Smärta vid samlag?
- Gastrointestinala symptom?
- Tidigare undersökningar/behandlingar?
- Hur påverkas livet av smärtan?
- Önskemål om graviditet?

## Låga buksmärtor + blödning

### Utomkvedshavandeskap

En graviditet utanför livmodern (nästan alltid i äggledaren) förekommer vid 2% av alla graviditer. Småblödningar, bruna flytningar och värv i buken förekommer nästan alltid, ibland kombinerat med vanliga graviditetssymtom. Blödning inne i buken kan orsaka svåra smärtor och chock. Hos en ung kvinna utan misstanke om graviditet som söker för lindrigare buksmärtor och blödning kan man med ett vanligt graviditetstest i princip utesluta utomkvedshavandeskap. Om patienten är påverkad eller intensivt öm vid palpation måste man remittera vidare till kvinnoklinik för ultraljud och eventuellt laparoskopi.

Behandlingen är medicinsk eller kirurgisk.

### Spontanabort

Blödning i tidig graviditet förekommer vid drygt en fjärdedel av alla graviditer. Hälften av de som har en tidig blödning fullföljer en normal graviditet, blödningen är då ofta lätt och smärfri. Risken för missfall är betydligt större vid riklig blödning och mensliknande smärtor. Missfall behandlas med expektans och ultraljudskontroller, medicinskt eller med skrapning.

### Dysmenorré

Smärtsamma menstruationer är vanliga och ungefär en fjärdedel av unga kvinnor använder regelbundet analgetika i anslutning till mens. Dysmenorrén har ofta familjär förekomst, och besvären debuterar en kort tid efter att den unga kvinnan fått sin första menstruation. Smärtorna kan vara associerade med illamående och svimnings-

**Tabell 4.** Effekten av olika behandlingar vid smärtsamma menstruationer (19–21)

Behandling	Effekt
<b>NSAID</b>	Effektiva
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ibuprofen 200–400 mg 2–3 gånger/dygn. Receptfritt</li> <li>• Naproxen 250–500 mg 2–3 gånger/dygn, högst 1 250 mg/dygn. Receptfritt</li> <li>• Diklofenak 50–100 mg. Högst 150 mg/dygn fördelat på 1–3 doseringstillfällen. Receptfritt</li> <li>• Ketoprofen 50–100 mg. Högst 200 mg/dygn fördelat på 2–3 doseringstillfällen.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokal värme (39 °C, t ex varmvattenflaska)</li> <li>• Paracetamol 0,5–1 g 1–4 gånger/dygn</li> <li>• Akupressur</li> <li>• Vitamin E 330–500 mg/dag i 3–10 dagar före väntad menstruation till och med dag 3–4 under menstruationen.</li> <li>• TENS</li> </ul>	Troligen effektiva
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akupunktur</li> <li>• Kombinerade p-piller</li> </ul>	Obedömbart effekt
	Större placebokontrollerade studier saknas men erfarenhetsmässigt god effekt

känsla. De tenderar att bli lindrigare med åren, efter graviditet och förekommer i lägre utsträckning hos p-pilleranvändare (19).

NSAID är väldokumenterade som första-handstaval vid behov av läkemedel. Ingen säker skillnad i effektivitet eller säkerhet mellan olika NSAID har påvisats. Paracetamol är andrahandstaval och kan också kombineras med NSAID. Vissa naturläkemedel samt TENS är troligen effektiva och kan prövas, se Tabell 4.

Om kvinnan är sexuellt aktiv är kombinerad hormonell antikoncepcion ett alternativ. Större placebokontrollerade studier saknas avseende effekt men i en prospektiv studie angav 24-åriga kvinnor, som börjat med p-piller under uppföljningstiden, signifikant mindre smärta än vid 19 års ålder. Kvinnor som använde p-piller vid 19 års ålder och sedan slutade hade oförändrade symtom vid 24 års ålder (19). Ett monofasiskt, gestagenprofilerat p-piller rekommenderas vid dysmenorré. Se även Tabell 4.

Vid smärtsamma menstruationer som uppträder senare i livet bör man leta efter en underliggande orsak som t ex spiralkomplikation, endometrios, myom eller kronisk inflammation.

#### *Spiralkomplikation*

En kopparspiral ger ofta rikligare blödningar och kan ge ökad dysmenorré. Buksmärtor och blödning efter spiralinsättning kan i sällsynta fall tyda på perforation av livmodern. En insatt spiral kan ibland ändra läge och ge upphov till smärta och blödning. En ultraljudundersökning ger besked om spiralläget.

#### *Endometrios*

Vid endometrios återfinns livmoderslemlinna utanför livmodern, ofta på ovarier, bäckenligament och i fossa Douglassi. Etiologin är oklar. Typiska symtom är buksmärtor, som är värst under menstruation och djup smärta vid samlag, men smärtorna kan förekomma under hela menscykeln. Ofta finner man ömhet bakom livmodern vid gynekologisk undersökning och ibland kan s k chokladcystor palperas på äggstockarna.

Diagnosen ställs av gynekolog med ultraljud och laparoskopi och behandlingen går ut på att minska smärtan. NSAID är första-handsterapi. Nästa steg är hormonell behandling i form av kontinuerlig gestagenterapi eller kombinerade p-piller. Behandlingen initieras av gynekolog och bör ges under minst 6 månader.

**Låga buksmärter utan blödning***Ovarialcystor*

Corpus luteum-cystor är fysiologiska och bildas efter ägglossning. En blödning kan plötsligt ske inne i cystan och ge akut isättande ensidig låg buksmärta. Mer ovanligt är att blödningen blir så stor att cystan spricker och blödningen sker ut i buken med peritonitretning och till och med chock som följd.

Follikelcystor är också fysiologiska, och bildas runt ägget. De kan finnas kvar över flera menstruationscykler och ge smärta i samband med att de rupturerar. Kvinnor som använder kombinerade p-piller, speciellt monofasiska, får inte denna typ av cystor, eftersom ägglossningen effektivt hämmas.

Andra typer av cystor som också kan ge smärter vid torsion eller kraftig tillväxt är dermoidcystor som är godartade.

*Ovarialcancer*

Ovarialcancer debuterar sällan med buksmärta men vid torsion, blödning eller ruptur uppkommer akut smärta. Smärta vid endometrie- och ovariancancer uppkommer ofta inte förrän sent i förloppet.

*Myom*

Stora myom kan ge lokala symtom och neuralgliknande smärter.

*Cervicit/salpingit*

Smärter i samband med ökad mängd flytning kan vara tecken på cervicit/salpingit. Ibland förekommer småblödningar och, vid samtidig uretrit, urinträngningar och sveva. Vid cervicit är cervix ofta lättblödande. Vid salpingit finns ömhet över adnexa (oftast båda sidor) och uterus kan vara ruck-öm. Klamydiaorsakade salpingiter kan dock vara nästan symptomfria. Se vidare i avsnittet Vaginala flytningar, s 508, samt kapitlet Sexuellt överförbara sjukdomar, avsnittet Gonorré- och klamydiainfektion, s 483.

*Bäckendysfunktion*

Smärter som patienten relaterar till den gynekologiska sfären kan ibland vara orsakade av spända ligament och muskler kring bäckenet. Gynekologiska sjukdomar och operationer kan också ge sekundär smärta från

bäckenets ligament och muskler. Sannolikt finns också inslag av inflammation. Smärtorna är oftast kroniska, men kan ibland vara mer akuta. Manipulationsbehandling enligt principerna för ortopedisk medicin eller annan sjukgymnastisk behandling kan då ha positiv effekt. Området är dock ofullständigt utforskat och den kunskap som finns bygger på erfarenhet.

*Kroniska bäckensmärter*

Långvariga smärter i bäckenet är ofta kombinerade med smärter vid samlag. Symtomen väcker oftast mycket oro kring bakomliggande allvarlig sjukdom, fertilitet m m. Om gynekologisk undersökning, inklusive ultraljud, är normal finns sällan organisk orsak till smärtorna. Upplevda övergrepp, våld, sexuell problematik eller depression kan ha utlöst symtomen. Se vidare i avsnittet Sexuella problem, s 526. Om smärtorna kvarstår trots lugnande besked om normala undersökningsfynd eller om det finns traumatiska upplevelser med i bilden är remiss ofta nödvändig.

**Bäckenresistens****Differentialdiagnos och utredning**

De vanligaste orsakerna till resistens i nedre delen av buken är graviditet, myom och ovariancysta. Andra mer ovanliga orsaker är endometrios, urinretention, ärrvävnad vid kronisk inflammation i bäckenet och malignitet (ovariancancer, tarmcancer, uteruscancer). Vid förstoppling kan avföring uppfattas som bukresistens och vid divertikulit palperas en ömmande resistens.

Om graviditet kan uteslutas och man palparer en resistens i lilla bäckenet kan det vara svårt att avgöra om resistensen utgörs av en ovariantumor eller uterusmyom. Myom är oftast symptomlösa men kan ge rikliga, ibland smärtsamma menstruationer, tyngdkänsla och trycksymtom i form av urinträngningar. Hos kvinnor < 35 år är ovariantumorer nästan uteslutande godartade. Hos kvinnor > 50 år är hälften cancer.

Ovarialcancer ger oftast diffusa symtom i tidigt skede. Buksymtom i form av fyllnadskänsla och förändrade avföringsvanor samt trängningar till vattenkastning kan finnas i tidigt skede (1). Sena symtom är buksmär-

tor, ökat bukomfång pga ascites, uterusprolaps, palpabel buktumör och allmänsymtom som trötthet, viktminskning och feber. Cancer i ett ovarium är oftast primär, men kan också vara metastaser.

### Diagnos och behandling

#### Myom

Myom upptäcks ofta accidentellt vid undersökning och förekommer hos 30% av kvinnor > 30 år – mycket sällsynt före 20 års ålder. Myomen sitter oftast i livmoderväggen, men kan även vara skaftade, och består av musklevävnad och bindväv. De kan växa fram till menopaus men minskar sedan. Det bildas aldrig nya myom efter menopaus. Om diagnosen är svår att ställa med enbart palpation kan den konfirmeras med ultraljud.

Myom är ofta symptomlösa, men kan ge långvariga och rikliga menstruationer som behandlas medicinskt med tranexamsyra eller hormonspiral (se Tabell 2, s 512). Myom kan också, som tidigare nämnts, ge lokala trycksymtom och neuralgliknande smärkor. Vid svåra symtom är hysterektomi botande. Ultraljudsverifierade myom behöver inte följas på något sätt, förutom med Hb-kontroller vid rikliga blödningar.

#### Ovariecysta

Ensidiga cystor, som innehåller vätska och är < 5 cm, är nästan alltid godartade follikel- eller corpus luteumcystor (se avsnittet Ovarialcystor, s 523). När man vid undersökning finner en slät, rörlig mindre resistens motsvarande ovariet hos kvinnor < 40 år kan man därför i första hand palpara om efter 6–8 veckor. Om cystan kvarstår efter 6–8 veckor bör vidare undersökning göras med ultraljud och eventuellt laparoskop. Större resistenser bör föranleda remiss till gynkolog.

#### Ovarialcancer

Ovarialcancer är sällsynt före 35 års ålder. Risken ökar med ökad ålder, vid ärflichkeit och vid tidigare bröstcancer. Risken är halverad för användare av kombinerade p-piller och minskar ju fler graviditeter man har genomgått. Mellan 5 och 10% av all ovariancancer är ärflig, kopplad till vissa genmu-

tationer – stark misstanke på denna form finns om minst 2 förstagradssläktingar har ovariancancer eller fått bröstcancer i unga år. För att fastställa diagnos och utbredning görs laparotomi med provexcisioner.

Ovarialcancer behandlas med operation, ofta i kombination med cytostatika. Ovarialcancer upptäcks tyvärr ofta sent pga diffusa symtom. När diagnosen ställs har sjukdomen redan spritt sig i tre fjärdedelar av falten, med dålig prognos som följd.

#### Endometriecancer

Endometriecancer manifesterar sig i undantagsfall som palpabel tumör i buken, då med samtidiga blödningar, se avsnittet Postmenopausalblödning, s 513.

#### Endometrios

Endometrios, se avsnittet med samma namn, s 522.

#### Kronisk inflammation i lilla bäckenet

Kronisk inflammation i lilla bäckenet, se avsnittet kroniska bäckensmärter, s 523.

### Smärta/tyngdkänsla i vulva

#### Differentialdiagnoser och utredning

Akuta smärkor i vulva orsakas oftast av infektioner. Genital herpes simplex, särskilt primärskov, kan ge kraftig svullnad och smärta, allmänpåverkan och miktionsproblem. Urinretention kräver ibland katerbehandling. Se vidare i kapitlet Sexuellt överförbara sjukdomar, avsnittet Genital herpes, s 486.

Candidavulvit kan orsaka akuta smärkor och svullnad, och bartolinit ger ibland akut och intensiv lokaliserad smärta vid abscessbildning.

Dermatoser, eksem och lichen sclerosus kan vid kraftig klåda ge fissurer och ulcerationer som i sin tur kan sekundärinfekteras med bakterier. En del ovanliga sexuellt överförda sjukdomar (t ex syfilis) och systemsjukdomar (t ex Mb Crohn) kan ge ulcerationer i vulva.

Sexuellt våld kan ge utbredda hematom i vulva eftersom vävnaden är lucker och kärlrik. Uttalad atrofi av slemhinnorna hos kvinnor i klimakteriet kan ge ytliga ulcerationer och smärkor.

### Sökord

### Innehåll

Lokaliserad svullnad och tyngdkänsla i vulva kan utgöras av en prolaps eller en bartolinicysta. Förändringar som ses med blotta ögat och/eller kan palperas är i regel lätt att diagnostisera vid undersökning. Anamnesen får då inriktas på att bedöma graden av besvär.

Kroniska vulvasmärter orsakar ofta en psykisk stress och relationsproblem. Omvänt kan psykisk påfrestning försämra eller ibland orsaka kroniska vulvasmärter hos predisponerade personer. Tidigare sexuella övergrepp kan vara en bidragande orsak.

Det krävs en noggrann anamnes och upprepade kontakter för att bygga en förtroendefull relation med dessa patienter. Ibland ses inga förändringar i vulva trots att patienten har uppenbara besvär.

### Diagnos och behandling

#### Prolaps

Med ökad ålder ökar tendensen till buktning av slidans framvägg (cystocele) respektive bakvägg (rektocoele). Vid enterocele buktar övre bakre slidväggen med fossa Douglass ned. Uterusprolaps innebär en sänkning av livmodern, och avståndet mellan introitus och cervix vid krystning är ett mått på hur uttalad prolapsen är. Över hälften av kvinnor i åldern 50–59 år har något eller några av dessa fynd vid undersökning, oftast utan symptom.

Ett cystocele kan ge blåstömningsvårigheter med resturin. Urininkontinens och recidiverande urinvägsinfektioner kan förekomma. Ett rektocoele kan försvåra tarmtömning, och behöva tryckas tillbaka i samband med toalettbesök. Uterusprolaps ger ofta symptom i form av dragande tyngdkänsla, ibland låg ryggvärk.

Vid prolaps med medicinska komplikationer (t ex njurfunktionsnedsättning eller upprepade nedre urinvägsinfektioner pga blåstömningsvårigheter vid cystocele, trycksår) bör behandling i form av ring eller operation initieras snabbt. Vid symtomgivande prolaps utan medicinska komplikationer kan behandlingen inledas med bäckenbottenträning under 3–4 månader och lokal östrogenbehandling vid slemhinnabesvär.

Behandling vid symtomgivande prolaps är oftast kirurgisk. Ringbehandling är ett alternativ. I Sverige opereras ca 7 000 kvinnor årligen pga prolaps. Det finns olika operationsmetoder men brist på jämförande studier där utvärdering gjorts av oberoende undersökare (22). Effekten av ringbehandling är inte studerad systematiskt men ger erfarenhetsmässigt god symtomlindring. Ringen tas ut och rengörs var 3:e–6:e månad. Behandling med lokalt östrogen ges parallellt för att minska risken för sår bildning, t ex östrogenkräm 2 kvällar/vecka. Vid trycksår i vaginalväggen bör man i första hand vara noga med östrogenkräm, i uttalade fall ta ut ringen under 2–3 veckor och vid infektionsstecken ge lokal infektionsbehandling t ex med klindamycin vagitorier.

#### Bartolini

Bartolinis körtlar är lokaliserade till bakre omfånget av yttre blygläpparna på båda sidor. Om en utförsgång täpps till, ansamlas körtelsekret och en cysta bildas. Denna kan infekteras med abscessbildning som följd. Svullnaden och smärtan kan göra att patienten har svårt att sitta men hon blir sällan allmänpåverkad.

Behandlingen är incision och dränage, vilket kan göras av gynekolog eller allmänläkare. Antibiotikabehandling är sällan indicerad. Recidiverande abscesser kräver remiss till gynekolog för ett utvidgat ingrepp.

#### Trauma

Sexuellt våld orsakar ibland utbredda hematom i vulva. Dessa behandlas i regel konservativt med ishlåsa och kompression. Alla kvinnor som utsatts för sexuellt våld bör erbjudas remiss till gynekolog för utförlig undersökning inför eventuellt utfärdande av rättsintyg.

Rituell könsstympling, vilket förekommer i vissa afrikanska länder, orsakar senare smärter vid samlag och kan omöjliggöra gynekologisk undersökning vid misstänkt sjukdom. Alla kvinnor som genomgått könsstympling bör erbjudas remiss till gynekolog för vulvoplastik. Oftast görs en sådan plastik i samband med barnafödande, men det är en fördel om det sker innan kvinnan blir gravid och gärna före sexuell debut.

### Sökord

### Innehåll

### Vestibulit

Tillståndet definieras som ett långvarigt smärttillstånd som varat minst 6 månader (23). Symtom är smärta vid penetration eller försök till penetration. Vid undersökan är slemhinnan i slidmynningen rodnad och vid beröring med en bomullsspinne smärtar det kraftigt. Vestibulit drabbar 2–5% av kvinnor i 15–30-årsåldern (och oftaft kvinnor som inte fött barn vaginalt). Orsaken till besvären är oklar, men bedöms vara multifaktoriell. PAD är ofta normalt. Det finns ett samband mellan recidiverande candidainfektioner och vestibulit, och användning av p-piller kan ibland ge mer uttalade besvär. De flesta kvinnor med vestibulit utvecklar en sekundär vaginism eller slidkramp, som de ofta behöver hjälp att hantera. Även om tillståndet medför ett stort lidande är prognosen god på sikt vid adekvat behandling.

På många håll i landet finns särskilda s.k vulvamottagningar dit patienterna med fördel kan remitteras. Vissa ungdomsmottagningar erbjuder även olika behandlingsregimer för unga kvinnor med vestibulit. Ibland behövs samtalsterapeutisk behandling och sexologisk rådgivning ingår alltid (se nedan). Allmänna råd angående oljehygiene och lokalanestetika, t ex lidokaingel, kan ges initialet.

## Sexuella problem

### Sexualanamnes

Många gynekologiska problem påverkas av och påverkar sexlivet. En kortfattad sexualanamnes borde därför vara ett naturligt inslag i den gynekologiska konsultationen även om kvinnan inte primärt söker för problem med samlivet. Tyvärr berörs detta alltför sällan och många gånger beroende på att läkaren är ovan att ställa frågor om sexlivet.

En strukturerad samtalsmodell för en sexualanamnes kan då vara till hjälp. En vanlig modell är att dela upp samtalet i en öppen invitation, en deskriptiv fas och en avslutning. En öppen invitation, t ex "Hur fungerar det sexuella?" har fördelen av att patienten får beskriva sitt huvudproblem först, att hon får definiera ett språkbruk som läkaren senare kan anpassa sig till och att könet på hennes partner framgår.

Under den deskriptiva fasen ställs specifika frågor om lust, upphetsning och orgasm. Under avslutningen sammanfattas problemet och man tar ställning till om remiss till sexologisk expert behövs. Man bör inte underskatta effekten av ett bra samtal kring sexuella problem och ibland är detta i sig tillräckligt för att underlätta patientens situation.

Säväl vid sexuella problem som vid kroniska bäckensmärtor bör man tänka på tidigare sexuella övergrepp som möjlig bidragande orsak (24). Det är inte alltid så lätt att nära sig detta via anamnesen men om patienten värjer sig vid gynekologisk undersökning kan det vara en inkörsport till ett samtal. På många ställen i Sverige finns speciella mottagningar som erbjuder olika former av terapi till kvinnor som utsatts för sexuella övergrepp. Det kan vara första gången hon vågar berätta och därför är det viktigt att ha god kännedom om vilka remissinstanser som finns så att man snabbt kan erbjuda den hjälp som finns tillgänglig om patienten önskar.

### Bristande lust

Den vanligaste orsaken till bristande sexuell lust är relaterad till partnern. För att bedöma om det kan finnas andra orsaker bör man därför fråga om sexuella fantasier. Om sådana också försvunnit kan orsaken vara t ex en depression eller en somatisk sjukdom. Även antidepressiv medicinering, andra psykofarmaka, alkohol eller vissa blodtrycksmediciner kan försämra lusten.

Kvinnor i klimakteriet eller som genomgått ooforektomi drabbas ibland av nedsatt sexuell lust vilken kan återställas med hormonell substitutionsterapi. Det finns dock inget vetenskapligt underlag för att minska de östrogennivåerna i sig försämrar lusten och i många fall är det sannolikt sekundärt till besvär med svettningar, sömnstörningar och torra slemhinnor. Testosteronnivåerna har sannolikt större betydelse än östrogenivåerna och det finns viss evidens för att testosteronbehandling kan ha positiv effekt på livskvaliteten och sexuell lust. Ett testosteronplåster avsett för kvinnor som genomgått ooforektomi finns tillgängligt via licensförskrivning (Intrinsa plåster, 300 mikrog/24 timmar) och används tillsammans med

## Sökord

## Innehåll

östrogen. Information om licensföreskrivning finns på Läkemedelsverkets webbplats, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Sildenafil har, i begränsade studier, inte visats ha någon effekt på libido hos kvinnor och rekommenderas därför inte.

### Dyspareuni

Alla tillstånd som ger vulvasmärta orsakar också ytlig dyspareuni, se ovan. Akuta tillstånd som behandlas adekvat ger oftast inga bestående problem. Kroniska smärkor, framför allt vestibulit, kan dock helt omöjliggöra penetrerande samlag under lång tid. Detta kan medföra stora påfrestningar på parrelationen och det rekommenderas att partnern deltar i rådgivande samtal vid läkarbesök. Även om grundorsaken till kvinnans vestibulit inte är sexuellt tvång hamnar hon ändå lätt i en situation där hon ”ställer upp” på samlag utan att egentligen vilja när det är smärtsamt. Det kan därför vara nödvändigt att helt avstå från penetrationssamlag under en period för att bryta smärtcirkeln. Sexologisk rådgivning till paret kan bli aktuell. Lidokain gel kan underlätta om det är mest smärtsamt i början av samlaget (23).

Vid ytlig dyspareuni bör man alltid noggrant undersöka vulva med avseende på slemhinneförändringar, se ovan. Ibland kan en stram slidkrans (hymen), medfödda missbildningar (t ex vaginala septa) eller ärrbildung efter förlossningsskador vara orsaken och dessa kan då åtgärdas kirurgiskt av gynekolog.

Djup dyspareuni kan orsakas av sjukdomar som ger ömhet i inre genitalia eller bäckenligament. Ett viktigt symtom vid endometrios är tillkomst av djup dyspareuni. Oftast finns då också ömhet vid gynekologisk palpation. Detta gäller också vid gynekologiska infektioner. Även myom och ovariancystor kan orsaka djup dyspareuni. Djup dyspareuni och ömhet med eller utan palpabel resistens ska alltid föranleda remiss till gynekolog. Observera att portio kan vara öm utan att det finns någon bakomliggande patologisk process. Ibland kan dyspareuni då uppstå om det finns en begynnande prolaps med en sänkning av portio eller vid vissa samlagsställningar.

Slidkramp eller vaginism betyder att musklerna kring slidans nedre del drar ihop sig i en ofrivillig reflex vid en penetrationssituasjon, t ex samlag eller gynekologisk undersökning. Vaginism är smärtsamt och kan helt omöjliggöra samlag i vissa fall. Oftast finns någon annan bakomliggande faktor som vestibulit eller slemhinneatrofi. Vid undersökning bör man därför söka efter andra tillstånd. Diagnosen ställs i samband med undersökning där spända, ömmande levatormuskler kan palperas. Patienten kan i regel inte viljemässigt slappna av dessa muskler. Efter att eventuella bakomliggande faktorer behandlats kan tillståndet förbättras med desensibilisering och kognitiv terapi.

### Referenser

1. Janson PO, Landgren B-M. Gynekologi. Lund: Studentlitteratur; 2010. ISBN 9789144047935.
2. Milerad Sahlgren H, Sjöberg I, Nylander E. ABC om underlivskläda. *Läkartidningen*. 2010;107:596–9.
3. Clinical Evidence. Candidiasis (vulvovaginal). <http://clincalevidence.bmj.com>
4. Clinical Evidence. Bacterial vaginosis. <http://clincalevidence.bmj.com>
5. Lethaby A, Duckitt K, Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;CD000400.
6. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD002126.pub2.
7. Clinical evidence. Menorrhagia. <http://clincalevidence.bmj.com>
8. Sorbe B & Frankendal B, red. Gynekologisk onkologi. Lund: Studentlitteratur; 2000.
9. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD007506.
10. Clinical evidence. Amenorrhea. <http://clincalevidence.bmj.com>
11. Behandling med HRT. Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer. 2004;(15)3. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

- 12.Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi.  
Hormonbehandling i klimakteriet. ARG-rapport  
nr 67, 2010. [www.sfog.se](http://www.sfog.se).
- 13.Behandling med östrogen.  
SBU-rapport nr 159, 2002. [www.sbu.se](http://www.sbu.se).
- 14.Urinträngningar och trängningsinkontinens –  
överaktiv blåsa. Läkemedelsverkets behandlings-  
rekommendationer. 2011;(22)2.  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).
- 15.Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A,  
Miller J, et al. Nonhormonal therapies for meno-  
pausal hot flashes. *JAMA*. 2006;295:2057–71.
- 16.Lethaby AE, Brown J, Marjoribanks J, Kronen-  
berg F, Roberts H, Eden J. Phytoestrogens for  
vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane  
Database Syst Rev*. 2007;CD001395.pub3.
- 17.Brown J, O' Brien PM, Marjoribanks J, Wyatt K.  
Selective serotonin reuptake inhibitors for pre-  
menstrual syndrome. *Cochrane Database Syst  
Rev*. 2009;CD001396.
- 18.Lopez L, Kaptein A, Helmerhorst F. Oral contra-  
ceptives containing drospirenone for premen-  
strual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*.  
2012;CD006586.pub4.
- 19.Lindh I, Ellström AA, Milsom I. The effect of  
combined oral contraceptives and age on dysme-  
norrhoea: an epidemiological study.  
*Hum Reprod*. 2012;27:676–82.
- 20.Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C, Derk RS.  
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dys-  
menorrhoea.  
*Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD001751.
- 21.Proctor M, Murphy PA. Herbal and dietary ther-  
apies for primary and secondary dysmenorrhoea.  
*Cochrane Database Syst Rev*. 2001;CD002124.
- 22.Maher C, Feiner B, Baessler K, Schmid C. Surgical  
management of pelvic organ prolapse in women.  
*Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD004014.
- 23.Danielsson I, Sjöberg I, Stenlund H, Wikman M.  
Samlagssmärta hos kvinnor vanligt, inte minst  
hos yngre. Smärtanamnes och kvinnans ålder ger  
god vägledning för diagnos.  
*Läkartidningen*. 2003;100:2128–32.
- 24.Danielsson I, Blom H, Nilses K, Höglberg U, Hei-  
mer G. Tydliga könsskillnader i ungdomars utsatt-  
het för våld. *Läkartidningen*. 2010;107:1230–4.

# Antikonception och aborter

Viveca Odlind, Läkemedelsverket, Uppsala  
 Ian Milsom, Kvinnokliniken,  
 Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

## Inledning

Denna översikt beskriver de olika preventivmetoderna, deras för- och nackdelar och i vilka situationer metoderna lämpar sig. Även ett kort avsnitt om aktuella metoder för abort ingår.

### Preventivmetodernas effektivitet

När man beräknar en preventivmetods effektivitet används ofta ett index (Pearl Index, PI), som anger hur många graviditeter som inträffar/100 kvinnoår. 1 PI inkluderas metod- och användarfel. I Tabell 1 sammanfattas en skattning av olika metoders ungefärliga effektivitet vid ”typisk användning” under första året, baserat på många olika studier, kännedom om verkningsmekanism och klinisk erfarenhet.

### Hormonella preventivmetoder

#### Kombinerad hormonell antikonception

Kombinerade p-piller, liksom kombinerad vaginal (”p-ring”) eller transdermal (”p-plåstret”) tillförsel av kontraceptiva hormoner, verkar genom att hämma ägglossningen och effektiviteten är i det närmaste 100-procentig, under förutsättning av korrekt användning.

Det mesta av kunskapen om positiva såväl som negativa hälsoeffekter och identifierade risker baseras på omkring 50 års erfarenhet av kombinerade p-piller. Eftersom ingående hormoner, doser och verknings-

**Tabell 1.** Effektivitet hos olika preventivmetoder, uttryckt som antal graviditeter/100 kvinnoår (PI) under första årets användning. Siffrorna visar det ungefärliga skattade värdet vid ”typisk” användning.

Metod	Ungefärligt PI
Kombinerade hormonella metoder	0,5–1,5
Oralt mellanosgestagen	0,5–1,5
Oralt lågdosgestagen	2–6
Högdosgestagen för injektion	0,1–0,5
Subkutana implantat	0,1–1,0
Kopparspiral (kopparyta > 250 mm <sup>2</sup> )	0,7–1,0
Hormonspiral	0,2–0,6
Kondom	3–14
Pessar	6–20
Naturlig familjeplanering	2–20
Laktationsamenorré	0,8–1,2
Sterilisering (kvinnna/man)	0,1–0,5

mekanism för den vaginala (”p-ring”) och transdermala (”p-plåstret”) tillförseln är mycket likartade, kan dessa metoder förväntas ha likartade hälsoeffekter och risker som perorala p-piller.

#### Positiva hälsoeffekter

Användning av kombinerad hormonell antikonception minskar risken för endometri- och ovariancancer till ungefär hälften. Ju längre användningstid desto större riskminskning. Skyddet kvarstår även efter av-

slutad användning. Andra positiva effekter är minskad förekomst av dysmenorré, premenstruell spänning, benigna brösttumörer, funktionella ovariancystor, rikliga menstruationsblödningar, järnbristanemi samt äggledarinflammation.

### Biverkningar

Biverkningar i samband med användning av kombinerad hormonell antikoncepcion är mycket vanliga och den främsta orsaken till att kvinnan slutar med metoden. Nedstämdhet, humörpåverkan, minskad libido, ökad aptit och viktökning anses bero på den gestagena komponenten medan illamående, spända bröst och ödem brukar hänföras till den östrogena komponenten. Huvudvärk och mellanblödningar är andra vanliga biverkningar.

### Blödningsrubbningar

Kombinerad hormonell antikoncepcion minskar blödningsmängden under den hormonfria veckan (bortfallsblödning) till ungefär hälften jämfört med en normal menstruation. Blödningar under pågående hormonperiod kan förekomma i form av småblödningar och då främst under de första månaderna eller som en menstruationsliknande blödning (s k genombrottsblödning).

Normal mens (och fertilitet) återkommer vanligen snabbt, inom 1–2 månader, efter utsättandet. Hos ca 1% av kvinnorna dröjer menstruationen > 6 månader. Kvinnans mensstörning kan ha funnits innan hon började med hormonell antikoncepcion och bebor sannolikt på andra faktorer, men har dolts under den tid hon använt kombinerad hormonell antikoncepcion.

### Blodtryck

En mätlig blodtrycksstegring ses hos ca 5%. Blodtrycksstegringen utvecklas långsamt under de första 3–9 månaderna och är oftast reversibel när användningen avslutas. Effekten på blodtrycket är dosberoende och risken är låg med de moderna lågdoseraade (maximalt 30 mikrog etinylöstradiol) produkterna. Blodtrycket bör alltid kontrolleras före insättande och med 1–2 års intervall under användning av kombinerad hormonell antikoncepcion.

### Djup ventrombos

Venös tromboembolisk sjukdom (VTE; djup ventrombos, lungemboli och cerebral trombos) är sällsynt hos unga kvinnor, men kvinnor som använder kombinerad hormonell antikoncepcion har en högre risk än kvinnor som använder andra preventivmetoder. Risken för VTE anses vara beroende av östrogendosen. Epidemiologiska studier har visat att det, även med moderna lågdoseraade p-piller, tycks föreligga en 2–4-faldig riskökning för VTE. Data saknas för p-ring och p-plåster, men kan antas vara i samma storleksordning. I absoluta tal har risken för VTE hos kvinnor som använder lågdoseraade p-piller beräknats till 2–4 fall/10 000 användare. Risken för VTE under graviditet, förlossning och puerperium är förhöjd ca 10 gånger.

Vissa studier har visat att det tycks föreligga en något högre risk för VTE med p-piller som innehåller s k 3:e generationens gestagener (desogestrel, gestoden) jämfört med p-piller innehållande 2:a generationens gestagener (levonorgestrel, noretisteron, lynestrenol). Nyare studier tyder på att även p-piller innehållande gestagenet drospirenon medför en ökad risk för VTE jämfört med med p-piller som innehåller 2:a generationens gestagener. Ökad risk för VTE har framför allt visats hos kvinnor som använder p-piller för första gången. Av detta skäl rekommenderar Läkemedelsverket p-piller med levonorgestrel som förstahandsval vid nyförskrivning.

Eftersom biverkningsmönstret varierar mycket mellan olika kvinnor är det viktigt att ett brett och varierat urval av preparat finns tillgängligt för andrahandsval till kvinnor som inte mått bra på förstahandsvalet.

Kvinnor, som av något skäl har en ökad risk för VTE (Faktaruta 1, s 531 samt kapitlet Venös tromboembolism och medel mot trombos, avsnittet Östrogener och trombos, s 283), bör avrådas från att använda kombinerad hormonell antikoncepcion.

Inför större operativa ingrepp, som innebär immobilisering, bör man rekommendera ett uppehåll i användningen under 4–6 veckor före och efter operationen. Vid akut immobilisering, t ex vid benfraktur, bör kombinerad hormonell antikoncepcion sät-

### Sökord

### Innehåll

**Exempel på kontraindikationer mot användning av kombinerad hormonell antikonception**

- Anamnes på djup ven- eller artärtrombos
- Hereditet för djup ventrombos (föräldrar, syskon)
- Känd koagulationsdefekt (hos kvinnan, föräldrar, syskon)
- Sjukdom i hjärtklaffarna som innebär ökad risk för trombos
- Migrän med fokala neurologiska symtom
- Anamnes på cerebrovaskulär- eller myokardsjukdom
- Uttalade varicer, som kan innebära nedsatt venöst återflöde
- Övriga tillstånd, som kan predisponera för trombos, t ex omfattande kirurgi eller långvarig immobilisering
- Tidigare bröstcancer
- Akut intermittent porfyri
- SLE (Systemisk lupus erythematosus)

tas ut och trombosprofylaktisk behandling övervägas. Se även kapitlet Venös tromboembolism och medel mot trombos, avsnittet Östrogener och trombos, s 283.

**Hjärt-kärlsjukdom**

Risken för hjärt-kärlsjukdom ökar med stigande ålder. Risken är också ökad vid förekomst av andra riskfaktorer såsom rökning, hypertoni, obesitas och diabetes. I äldre studier, baserade på högdoseraade p-piller, har man rapporterat ökad risk för att dö av hjärtinfarkt hos kvinnor som är > 35 år, röker och använder p-piller. Senare studier har dock endast kunnat påvisa en marginell riskökning för hjärt-kärlsjukdom vid p-pilleranvändning hos friska kvinnor som inte röker, även i åldrar > 40 år. Det finns därför idag knappast någon anledning att avråda friska kvinnor > 40 år, som inte röker, från fortsatt användning av kombinerad hormonell antikonception pga ökad hjärtrisk.

**Bröstcancer**

När det gäller sambandet mellan kombinerad hormonell antikonception och premenopausal bröstcancer har man i vissa studier inte funnit någon riskökning, medan man i andra studier funnit en lätt till måttligt förhöjd risk. En omfattande genomgång

(1996) av materialet från samtliga då publicerade studier över sambandet mellan p-piller och bröstcancer visade att risken för premenopausal bröstcancer var lätt förhöjd under pågående användning och att risken för bröstcancer inte påverkades av lång användningstid. Senare genomgångar (2006, 2013) har bekräftat att det föreligger en lätt förhöjd risk för premenopausal bröstcancer, som tycks vara mest uttalad om p-pilleranvändningen skett under längre tid före första barnets födelse (1,2).

Uppgifter om risken för kvinnor med en stark ärflighet för bröstcancer är sparsamma och medger inte någon säker slutsats. Det finns inga belägg för att risken för bröstcancer efter postmenopausal hormonbehandling med östrogen-gestagen påverkas av en tidigare p-pilleranvändning. Se även kapitlet Sjukdomar i bröstkörteln, avsnittet Maligna brösttumörer, s 574.

**Cervixcancer**

Risken för cervixcancer tycks öka med ökande tid av p-pilleranvändning, vilket kan tyda på att kombinerad hormonell antikonception kan underlätta att infektion med HPV leder till utveckling av allvarliga cellförändringar och cancer. Användning av kombinerad hormonell antikonception samvarierar med en rad faktorer, som också ökar risken för cervixcancer, t ex tidig samlagsdebut, flera partners och sexuellt överförbar infektion, varför fortsatt övervakning med gynakologisk cellprovstagning rekommenderas.

**Läkemedelsinteraktioner**

Rifampicin och vissa antiepileptika liksom naturläkemedel som innehåller johannesört kan stimulera nedbrytningen av både den gestagena och östrogena komponenten, vilket kan medföra en försvagad effekt. Den snabbare nedbrytningen kan ge upphov till mellanblödningar, och enstaka fall av graviditet, sannolikt uppkommen genom sådan interaktion, har rapporterats (för rekommendationer, se nedan).

En del hiv-läkemedel och även vissa andra läkemedel som tas under längre tid tycks kunna interagera med hormonell antikonception. Inför förskrivning av hormonell antikonception är det viktigt att söka information i respektive läkemedels produktre-

sumé. Aktivt kol minskar kraftigt absorptio-  
nen av perorala steroider och minskar där-  
för också effektiviteten av p-piller.

Få data tyder på att användning av bred-  
spektrumantibiotika leder till minskade  
plasmakoncentrationer eller nedsatt effek-  
tivitet av hormonell antikonception, men  
sådan behandling bör möjligen föranleda  
extra information om betydelsen av regel-  
bundet tablettintag.

Studier har visat att plasmanivåerna av  
epilepsiläkemedlet lamotrigin påverkas av  
samtidig användning av hormonell anti-  
konception (se kapitlet Epilepsi, avsnittet  
Kvinnor, s 976).

#### *Allmänna råd*

Innan kombinerad hormonell antikoncep-  
tion rekommenderas ska man ta upp en nog-  
grann allmän och gynekologisk anamnes,  
mäta blodtryck och vikt samt oftast göra en  
gynekologisk undersökning. Kontroll kan  
därefter lämpligen ske med 1–2 års inter-  
vall. Uppföljning bör fokusera på förekomst  
av (eller oro för) biverkningar samt eventu-  
ella svårigheter att använda aktuellt pre-  
parat korrekt. Den rent medicinska upp-  
följningen kan hos friska kvinnor ofta in-  
skräckas till kontroll av blodtryck och vikt.

Som förstahandspreparat bör ett oralt  
preparat väljas. Om en högre dos önskas,  
t ex på grund av risk för läkemedelsinterak-  
tion, kan man överväga att ge ett monofa-  
siskt preparat som ges utan tablettuppehåll  
under t ex 3 månader. Därigenom elimine-  
ras den period där risken för ovulation är  
som störst (tabletfria veckan).

De flesta kvinnor kan använda kombi-  
nerad hormonell antikonception utan risk för  
allvarliga biverkningar. Kontraindikatio-  
ner och tillstånd som kräver skärpt upp-  
märksamhet framgår av Faktaruta 1, s 531  
och Faktaruta 2.

#### *Råd vid blödningsproblem*

Om små mellanblödningar uppträder under  
användning av kombinerad hormonell anti-  
konception bör klamydiainfektion och an-  
dra sjukdomar i cervix uteslutas. Betydelen  
av regelbundet tablettintag bör betonas  
(dvs 1 tablett ungefär var 24:e timme). Om  
inte blödningarna försvinner spontant, kan  
man byta till ett mer östrogendominerat

#### **Tillstånd som kräver speciell uppmärksamhet**

Risk måste vägas mot nyttा och alternativa  
preventivmetoder bör diskuteras. I många fall kan  
kombinerad hormonell antikonception användas,  
men kvinnan kan behöva kontrolleras speciellt  
t ex vid:

- hyperlipidemi
- hypertoni
- obesitas
- diabetes mellitus
- epilepsi
- kronisk leversjukdom
- rökning hos kvinnor > 35 år
- migrän
- mensstörningar, t ex oligomenorré och  
amenorré, hos kvinnor som inte varit gravida.

preparat. Vid mensliknande blödning un-  
der pågående behandling (genombrotts-  
blödning) kan det vara lämpligt att sluta  
med medicineringen och börja på en ny be-  
handlingscykel en vecka senare.

Vid kvarstående blödningsproblem bör  
byte till icke-hormonell preventivmetod  
övervägas. Om blödningen helt uteblir bör  
graviditet uteslutas.

#### **Gestagenpreparat**

Gestagenpreparat, som ges kontinuerligt,  
utvecklades för att erbjuda en hormonell  
antikonceptionsmetod utan de risker som  
är förbundna med den östrogena kompo-  
nenten. Idag finns lågdoseraade (s k minipil-  
ler) och mellandoseraade (tablett, implan-  
tat) samt högdoseraade (för injektion) gesta-  
genpreparat.

#### *Verkningsmekanism*

Verkningsmekanismen för gestagenprepa-  
rat är dosberoende. Lågdoseraade gestagener  
(minipiller) förhindrar graviditet genom ef-  
fekter på cervixsekretet och endometriet och  
har endast begränsad effekt på ägglossning-  
en hos de flesta kvinnor. Mellandoseraade  
gestagenpreparat verkar genom ovulations-  
hämning, vilket sannolikt innebär bättre  
graviditetsskydd och, för den perorala meto-  
den, något större ”glömskemarginal” jämfört  
med klassiska minipiller. Högdosrat gesta-  
gen (för injektion; Depo-Provera) ger en kraf-  
tig hämning av ägglossningen.

#### **Sökord**

#### **Innehåll**

### Biverkningar

De biverkningar som ibland förekommer är bröstspänningar, akne, viktuppgång, huvudvärk samt humörpåverkan. Gestagen-preparaten ger endast obetydliga effekter på lipidmetabolismen och på blodtrycket. Användning av gestagenpreparat tycks inte öka risken för djup ventrombos. Lång tids användning av högdosgestagen har visat sig ge sänkt benmineralinnehåll (BMD), vilket sannolikt sammanhänger med en dosberoende hämning av ovariets östrogenproduktion. Med övriga gestagenpreparat bedöms risken för benförlust som marginell eftersom endogen östrogenproduktion bibehålls på en högre nivå med dessa preparat.

På grund av effekterna på benmassan rekommenderas inte högdosgestagen till yngre kvinnor (< 19 år) eftersom dessa kvinnor möjligen annars inte kan uppnå förväntad "peak bone mass". Normalisering av BMD har dock setts efter utsättning.

### Blödningsmönster

Gemensamt för alla gestagenmetoder är att blödningsmönstret påverkas så att oregelbundna och/eller långdragna blödningar och amenorré förekommer. Med lågdosgestagen anges att ca en tredjedel av kvinnorna får blödningsstörningar. Med mellan- och högdosgestagen går det inte att förutse blödningsmönstret och därför bör information om rubbat/oregelbundet blödningsmönster ges till alla.

Om amenorré uppkommer hos användare av perorala metoder bör graviditet uteslutas eftersom effektiviteten är beroende av följsamheten. Om graviditet utesluts kan behandlingen fortsätta.

Med högdosgestagen förekommer ofta oregelbundna blödningar initialt men med längre tids användning blir endometriettunt och efter 1 år är ca hälften av kvinnorna helt utan blödning.

Noggrann information och rådgivning angående blödningsmönstret är avgörande för acceptansen av dessa metoder. Blödningsschema kan vara till god hjälp vid information och rådgivning. Vid kvarstående blödningsproblem rekommenderas byta till kombinerad hormonell antikonception eller till annan preventivmetod.

### Intrauterint gestagen

#### Hormonspiral

Hormonspiralen (Mirena) frisätter 20 mikrogr levonorgestrel/dygn, vilket ger en lokal gestageneffekt på endometriet och cervixsekretet, men obetydliga effekter på ovarialfunktionen och andra organsystem. Verkningsmekanismen är en försvårad passage genom cervix och ett utvecklat endometrium som omöjliggör spermiepassage, befruktnings- och implantation. Hormonspiralen ger en hög säkerhet under 5 år.

På grund av den uttalade gestagena effekten på endometriet blir menstruationerna mycket sparsamma och kan så småningom försvinna helt. Hormonspiralen är därför också en utmärkt behandling mot riktig menstruation, där organisk orsak utesluts. Under de första 3–6 behandlingsmånaderna är småblödningar vanligt förekommande. Efter uttag av hormonspiralen återkommer normal menstruation och fertilitet snabbt. På grund av den låga dosen är hormonella biverkningar ovanliga, men i början av behandlingen kan humörpåverkan, bröstspänningar och lindrig akne uppträda hos vissa kvinnor.

#### Kopparspiral

En kopparspirals effektivitet är beroende av kopparmängden och endast spiraler med stor kopparytta ( $> 300 \text{ mm}^2$ ) rekommenderas. Kopparspiraler med höga kopparmängder ( $380 \text{ mm}^2$ ) har de längsta rapporterade graviditetstalen av alla moderna kopparspiraler (0,7–1 graviditeter/100 kvinnoår) under 10 års användning. Övriga kopparspiraler har en kumulativ graviditetsfrekvens på 1–4 graviditeter/100 kvinnoår och rapporterad användningstid på 3–5 år.

För kontraindikationer se Faktaruta 3, s 534.

#### Verkningsmekanism

En spiral i uterus ger upphov till en lokal steril inflammatorisk reaktion i endometriet, som försvårar spermiepenetrations- och därmed befruktningsmöjligheten. Koppartillsatsen ger dessutom en spermietoxisk effekt. Dessutom försvåras sannolikt implantationen om en befruktningscell skulle ha ägt rum. Flera studier tyder på att den huvudsakliga ver-

### Kontraindikationer för insättning av kopparspiral

- Graviditet
- Pågående genital infektion
- Känd uterusmissbildning
- Odiagnostiserad uterusblödning

### Försiktighet vid användning av en koppar-spiral

- Koagulationsrubbningar
- Rikliga menstruationsblödningar
- Större myom
- Salpingit och/eller ektopisk graviditet i anamnesen hos kvinnor som önskar fler barn
- Ökad risk för sexuellt överförda sjukdomar

ningsmekanismen för en kopparspiral är att förhindra befruktning.

#### Biverkningar – komplikationer

De vanligaste problemen för dem som använder kopparspiral är en ökad blödningsmängd, smärta och utstötning av spiralen.

#### Blödningsrubbningar och smärta

Spiralanvändning leder som regel till en kraftigare och mer långvarig menstruation än normalt. Behandling med tranexamsyra, 1–1,5 gram 3–4 gånger/dygn under de första dygnen så länge männen är mycket riklig, kan reducera blödningsmängden. Blödningar mellan menstruationerna kan däremot vanligen inte diagnostiseras eller behandlas utan att spiralen tas ut. Mensvärk hos spiralanvändare kan ofta behandlas med analgetika av typen NSAID. Om krampliknande smärtor i nedre delen av buken förekommer utanför mensperioden bör uttag övervägas, speciellt hos kvinnor som inte varit gravida.

#### Utstötning och perforation

Utstötning förekommer hos ca 5% under första året och sker vanligen i samband med menstruationen. Frekvensen är bl a beroende av kvinnans ålder och paritet, när och hur insättningen skett och eventuellt av spiraltyp. Kvinnor som inte fött barn har den högsta utstötningsfrekvensen.

Perforation av livmodern förekommer i en frekvens av ca 1/1 000 insättningar och inträffar som regel vid insättningen, framför

allt om insättning sker under puerperiet. En perforation ger sällan några dramatiska symtom och förblir därför initialt ofta odiagnostiseras. Om spiraltrådarna inte syns vid undersökning kan ultraljud eller röntgen som regel fastställa spiralens läge.

#### Salpingit

Spiralanvändning orsakar inte salpingit, men erbjuder heller inte något skydd mot att en infektion i vagina eller cervix sprider sig uppåt. Risken att insjukna i salpingit är därför något större hos kvinnor med spiral än hos andra. Risken för uppåtgående infektion är störst i samband med insättning. Risken för salpingit tycks vara kopplad till sådana faktorer som ökar risken för nedre genitala infektioner, t ex partnerbyten. Hos en kvinna som lever i en stabil monogam relation föreligger sannolikt ingen ökad risk för salpingit.

#### Missfall och extrauterin graviditet

Blir kvinnan gravid med spiral på plats, är risken för missfall eller prematur förlossning ökad. Denna risk reduceras om spiralen tas ut så snart graviditeten konstaterats.

Flera undersökningar har visat att spiral ger en bättre skyddseffekt mot intrauterin än mot ektopisk implantation av ägget. Den absoluta risken för ektopisk graviditet hos kvinnor med spiral är emellertid kraftigt reducerad och tidigare extrauterin graviditet utgör ingen kontraindikation mot användning av högeffektiva spiraler, inklusive hormonspiral.

#### Insättning och kontroll

Koppar- och hormonspiral kan rekommenderas till kvinnor utan risk för genitala infektioner, vilka önskar en långverkande metod. Även kvinnor som inte varit gravida kan rekommenderas spiral om risk inte föreligger för genitala infektioner. Det finns hittills begränsad kunskap vad gäller effektivitet och biverkningar vid användning av koppar- och hormonspiral bland mycket unga kvinnor (< 18–20 år).

Inför spiralinsättning bör en noggrann gynekologisk undersökning göras och pågående infektion uteslutas. I regel är det bäst att sätta in spiralen under de första da-

garna efter menstruationens slut. Insättningen kan dock även ske under andra faser av menstruationscykeln, om kvinnan är säker på att hon inte är gravid. Lämplig tidpunkt för insättning är också i anslutning till kirurgisk abort eller vid första menstruationen efter medicinsk abort. En kopparspiral kan sättas in tidigast 8–12 veckor efter en förlossning.

Kvinnan bör erbjudas kontroll inom 1–3 månader, när risken för komplikationer är störst, och därefter vid behov.

### Barriärmetoder

Barriärmetoder (spermiedödande medel, kondom och pessar i kombination med kemiskt medel) har fördelen att de även utgör ett visst skydd mot sexuellt överförbara infektioner (STI). Nackdelarna utgörs främst av en lägre effektivitet i jämförelse med hormonella och intrauterina metoder. Kemiska medel ger hos vissa irritation av hud och slemhinnor och det förekommer allergi mot gummi.

Effektiviteten för barriärmetoder är mycket varierande och beroende av användaren (se Tabell 1, s 529). Flera undersökningar har emellertid visat att hos välmotiverade par och hos kvinnor > 35–40 år skiljer sig effektiviteten vid kondomanvändning foga från dem som vanligen anges för kopparspiral och hormonella metoder.

Kondom intar en särställning eftersom det är det enda preventivmedlet som mannen kan använda.

### Naturliga metoder

Naturliga metoder bygger på att man identifierar den fertila perioden genom mätning av kroppstemperaturen och/eller undersökningar av sekretet i slidan och undviker samlag under de fertila dagarna. Det finns modern datorutrustning för att, med hjälp av lagrade data på basaltemperatur och upprepade urinprov, identifiera icke-fertila respektive fertila dagar under menstruationscykeln. En sådan metod har i test visat sig ge en effektivitet på ca 6 graviditeter/100 kvinnoår. Metoden fungerar bäst vid regelbunden mens och kan vara svår att använda effektivt hos kvin-

### Akutpreventivmedel

- Tillförsel av gestagen, levonorgestrel 1,5 mg. Tableten ska tas så snart som möjligt men inom 72 timmar efter det oskyddade samlaget.
- Tillförsel av antiprogesteron, ulipristal 30 mg. Tableten ska tas så snart som möjligt men inom 120 timmar efter det oskyddade samlaget.
- Insättning av en kopparspiral inom 5 dygn efter det oskyddade samlaget.

nor med långa eller oregelbundna mensescykler.

En annan naturlig metod är laktationsamenorré (LAM). Den innebär att en kvinna som ammar fullt, inte har fått tillbaka sin menstruation och är mindre än 6 månader efter sin förlossning har en risk för graviditet som ligger på ca 1,5%, dvs i samma nivå som mycket säkra preventivmetoder.

### Akutpreventivmedel

Risken för graviditet efter ett enstaka oskyddat samlag varierar kraftigt med tiden i menstruationscykeln, men har beräknats till knappt 20% dagarna strax före ägglossningen.

Receptfritt akutpreventivmedel (akut-p-piller) bestående av 1,5 mg levonorgestrel i engångsdos ska tas så snart som möjligt men inte senare än 72 timmar efter ett oskyddat samlag (Faktaruta 4). Verkningsmekanismen är en hämning/förskjutning av ovulationen, varvid fertilisering förhindras.

Sedan 2009 finns ett akut-p-piller, som förskrivs på recept och som består av 30 mg ulipristal i engångsdos. Ulipristal är ett antiprogesteron och verkar i första hand genom att hämma/förskjuta ägglossningen men ger också en viss påverkan på endometriets utveckling. Akut-p-piller med ulipristal ger ett gott skydd mot graviditet om det tas inom 120 timmar efter ett oskyddat samlag.

Akut-p-piller kan förhindra 60–90% av graviditeter som skulle ha inträffat om inget skydd använts, beroende på hur snart efter det oskyddade samlaget som metoden använts. Akut-p-piller kan inte avbryta eller skada en redan etablerad graviditet. Bi-

verkningar förekommer såsom illamående, huvudvärk, bröstspänningar och störningar i den följande menstruationscykeln med en för tidig eller försenad blödning.

Att sätta in en kopparspiral inom 5 dagar efter ett oskyddat samlag ger ett högt skydd (0,5–1% graviditetsrisk). Fördelen med denna metod är att den ger en fortsatt varaktig antikonception. Kontraindikationerna är desamma som för spiralanvändning i allmänhet.

### Preventivmedelsrådgivning

Tillsammans med kvinnan (paret) kartläggs eventuella kontraindikationer för tänkbara preventivmetoder och kvinnans reproduktiva situation vägs in.

Tidigare egen erfarenhet av olika preventivmetoder är givetvis en viktig faktor vid metodval. Olika metoders effektivitet är beroende av kvinnans ålder och livssituation. Se också Faktaruta 5 och Tabell 2, s 537.

Om det finns ett högt krav på effektivitet och/eller mycket starka önskemål beträffande en icke koitusrelaterad metod, blir kombinerade p-piller, oralt mellandosgestagen eller koppar- eller hormonspiral rimliga alternativ. Som andrahandsmetod kan gestagenpreparat för implantation eller injektion övervägas. Sterilisering är en irreversibel preventivmetod som bör diskuteras om en definitiv metod är ett uttalat önskemål.

Vid låg koitusfrekvens eller i en situation där en graviditet endast önskas uppskjuten, kan barriärmetoder vara att föredra, eventuellt med tillgång till akut-p-piller vid behov.

Kvinnor med regelbunden mens kan genom att tillämpa ”säkra” perioder i kombination med barriärmetoder uppnå en god effektivitet.

### Preventivmedel till yngre

Efter det att menstruationscykeln etablerats, dvs efter 3–4 menstruationer, kan hormonell antikonception förskrivas utan risk att för framtiden störa den reproduktiva förmågan eller påverka fortsatt längdtillväxt.

- Kombinerade p-piller blir ofta förstahandsval till unga kvinnor med behov

### Checklista vid preventivmedelsrådgivning

#### Anamnes

- Tidigare erfarenhet av p-medel?
- Tidigare graviditeter?
- Menstruationsanamnes
- Relation/livssituation?
- Kontraindikationer?

#### Undersökning

- Gynekologisk undersökning?
- Blodtryck vid p-pillerskrivning
- Vikt vid hormonell antikonception
- Eventuellt cytologprov, klamydiaprov

5

av säker antikonception. Som förstahandsval vid nyförskrivning rekommenderas ett monofasiskt preparat med levonorgestrel, se Djup ventrombos, s 530. Vid biverkningar kan andra preparat övervägas.

- Gestagenmetoder kan fungera väl, men ger ibland bekymmer i form av oregelbundna blödningar som unga kvinnor kan ha svårt att acceptera. God rådgivning och stöd är här speciellt viktigt.
- Spiral är sällan förstahandsval till de allra yngsta, pga ökad risk för biverkningar och möjlig sämre effektivitet än vad som angetts för äldre kvinnor.
- Pessar kan accepteras av vissa unga kvinnor, men metoden kräver en mycket noggrann instruktion och kontroll på mottagningen så att kvinnan verkligen kan sätta in och använda pessaret på rätt sätt.
- Användning av kondom bör uppmuntras, speciellt om det finns risk för STI (sexuellt överförd infektion), som ett komplement till t ex p-piller.

### Puerperium och amningstid

Under de första 6 månaderna efter en förlossning är risken för graviditet mycket liten hos kvinnor som ammar fullt och som har kvarstående laktationsamenorré.

Så länge amningen pågår bör kombinerad hormonell antikonception undvikas, då de ingående hormonerna både kan minska

### Sökord

### Innehåll

**Tabell 2.** Olika preventivmetoder – Kostnad för användaren, utan rabatter  
(Källa www.apoteket.se, april 2013)

Metod	Schabloniserad kostnad för 1 år (100 koitus)
Depo-Provera	420 kr
Kombinerade p-piller	220–1 305kr
NuvaRing	1 235 kr
Evra plåster	1 100 kr
Perorala gestagener	415–860 kr
Implantatmetoder	350 kr
Mirena	215 kr
Kopparspiral	0 <sup>a</sup>
Pessar	650 kr <sup>b</sup>
Kondom	310–1 820 kr <sup>c</sup>
Avbrutet samlag	0
Persona teststickor	1 860 kr <sup>d</sup>
"Naturlig födelsekontroll"	0

a. Kopparspiral är kostnadsfri för patienten.

b. Pessar är kostnadsfritt om det utlämnas vid rådgivning. Spermicid krävs finns som Nonoxynol APL vaginalgel 2%. Kostnaden är för 2 förpackningar spermiedödande medel (hållbarhet 6 månader) + doseringsspruta.

c. Den högre kostnaden avser plastkondom (lateksfr).

d. Teststickor för identifiering av icke-fertila dagar (8 teststickor/månad). Monitor tillkommer.

mjölkproduktionen och överföras till bröstmjölken. Om hormonell antikonception ändå föredras kan lågdosgestagen (minipiller), som ger en mycket låg hormonkoncentration i bröstmjölken, rekommenderas.

Spiral, både kopparspiral och hormonspiral, är ofta en lämplig metod till kvinnor som fött barn. Insättning av spiral bör, speciellt under amningsperioden, göras av vana insättrare, tidigast 8–12 veckor efter förlossningen.

### Kvinnor över 40 år

Alla preventivmetoder har i kliniska studier visat en mycket hög effektivitet hos kvinnor > 40 år. Preventivmedel rekommenderas till ca 6 månader efter sista menstruationen.

Ofta blir koppar- eller hormonspiral eller barriärmetod förstahandsval i denna åldersgrupp. En kopparspiral bör tas ut ca 6 månader efter sista menstruationen.

Hormonspiral är ofta en bra metod för denna åldersgrupp – menstruationen minskar och hormonspiralen kan även användas om kvinnan får klimakteriebesvär och önskar substitutionsbehandling med östrogen.

Nyare epidemiologiska studier tyder på att de tidigare rapporterna om risk för hjärt-kärlsjukdom hos kvinnor > 40 år som använt p-piller har varit överskattade. Riskerna har hängt samman med tidigare sjukdomar och rökvanor. Idag kan man därför, oberoende av ålder, rekommendera fortsatt användning av kombinerad hormonell antikonception till friska kvinnor som inte röker om kvinnan så önskar.

### Aborter

Det finns många olika skäl till att en kvinna eller ett par önskar avbryta en graviditet. Oavsett vad som ligger bakom är abortbeslutet för kvinnan nästan alltid smärtsamt och svårt. Trots detta framgår av abortstatistiken att åtminstone 1 av 3 abortsökande kvinnor har gjort minst en tidigare abort.

Världshälsoorganisationen har uppskattat att det görs 30–40 miljoner inducerade aborter i världen varje år. Av dessa görs minst hälften illegalt i länder där abort är förbjuden. Speciellt de fattigaste kvinnorna i de fattigaste länderna är hänvisade till riskabla abortingrepp med en betydande morbiditet och mortalitet.

I Sverige är abort tillåten i lag, om kvinnan begär åtgärden "före utgången av 18:e graviditetsveckan". Därefter får abort utföras endast om Socialstyrelsen lämnar tillstånd och för att få ett sådant tillstånd måste det föreligga "synnerliga skäl". En nämnd vid Socialstyrelsens Rättsliga Råd beslutar i varje enskilt fall utifrån det bakgrundsmaterial som ett läkarintyg och en kuratorsutredning utgör. Abort får inte utföras om fostret kan antas vara livsdugligt.

Varje år utförs i Sverige 30 000–38 000 aborter, de allra flesta (ca 94%) före 12:e veckan. Endast ca 0,6% av samtliga aborter utförs efter utgången av 18:e veckan. Under första halvåret 2011 gjordes 21 aborter per 1 000 kvinnor i fertil ålder. Allra flest aborter gjordes i åldersgruppen 20–24 år (Socialstyrelsens statistik).

### **Omhändertagande och uppföljning**

Inför en abort tar gynekologen en noggrann anamnes och gör en gynekologisk undersökning, och oftast ett ultraljud, för att exakt fastställa graviditetslängden. Detta ligger till grund för val av abortmetod.

För att minska risken för komplikationer brukar man utesluta pågående genital infektion. Blodgruppering görs för att kvinnor, som tillhör blodgrupp Rh-, ska kunna få anti-D-profylax i samband med ingreppet.

Alla kvinnor/par som söker abort bör erbjudas kuratorskontakt för psykosocialt stöd. Många studier har visat att kvinnor som gör abort har haft problem att tolerera olika preventivmetoder. En kvinna som genomgår en abort behöver därför speciellt omsorgsfull rådgivning om preventivmedel i samband med och efter aborten. Det är viktigt att ge möjlighet till återbesök efter en abort, för uppföljning av eventuella problem och komplikationer och för att följa upp preventivmedelsrådgivningen.

### **Preventivmedel efter abort**

Efter medicinsk abort i 1:a trimestern kan koppar- eller hormonspiral sättas in direkt efter första mannen, som brukar komma 4–6 veckor efter aborten. Hormonella metoder kan påbörjas direkt (dag 1–4) efter en medicinsk abort.

Koppar- och hormonspiral kan sättas in i samband med kirurgisk abort utan att komplikationsrisken efter abort förändras. Kombinerad hormonell antikoncepcion, gestagentabletter, liksom implantations- och injektionspreparat kan lämpligen ges med start operationsdagen eller 1–2 dagar efter ingreppet.

### **Abortmetoder**

Abortmetoden väljs med utgångspunkt från aktuell graviditetslängd och kvinnans önskemål.

### **Farmakologisk abortmetod (graviditetsvecka 5–9)**

Genom att tillföra ett läkemedel som binder till progesteronreceptorn (mifepriston) kan man i graviditer, som är högst 9 veckor, åstadkomma en lokal progesteronbrist och

därigenom framkalla ett missfall. För att graviditeten ska stötas ut fullständigt måste behandlingen med antiprogesteron följas upp inom 2 dygn av en behandling med ute-ruskontraherande medel, vanligen vaginalt prostaglandin (gemeprost, misoprostol). Med denna abortmetod kan man åstadkomma komplett abort i 97% av fallen. Cirka 2% av aborterna blir inkompletta och kvinnan kan då behöva genomgå en skrapning. Hos 1% misslyckas behandlingen och graviditeten måste då avbrytas med vakuumaspiration.

Komplikationsfrekvensen är låg och behandling med mifepriston tolereras ofta väl. Prostaglandinbehandlingen innebär dock ofta smärtor och illamående, vilket gör att kvinnan under några timmar kan ha behov av smärtlinring, vilket kan ske med t ex diklofenak eller paracetamol.

### **Kirurgisk abortmetod (graviditetsvecka 6–13)**

Under de första 13 veckorna av graviditeten kan abort göras som en vakuumaspiration, vilket innebär en mekanisk dilatation av cervix, varefter kavitetens töms med en vakuum-sug. Det kan vara lämpligt att underlätta dilatationen genom förbehandling av cervix med vaginalt prostaglandin (misoprostol, gemeprost) 3 timmar före ingreppet eller med oralt mifepriston 36–48 timmar före ingreppet eller med uppmjukande stift, som förs in i cervix några timmar före ingreppet.

Med förbehandling av cervix kan vakuumaspiration utföras t o m graviditetsvecka 13. Vakuumaspiration kan göras i paracervikal-blockad, i kombination med lugnande medel, eller i narkos.

De vanligaste komplikationerna till en abort är infektion, blödning eller ofullständig tömning av uterus och förekommer i ca 5% av fallen. Allvarlig komplikation med skada på uterus eller omkringliggande organ är mycket sällsynt. Nedsatt fertilitet hos kvinnor som tidigare gjort abort har inte kunnat påvisas i epidemiologiska studier. I sällsynta fall av mycket svår infektion efter abort kan emellertid tubarskada uppstå.

### **Sena aborter**

Med ökande graviditetslängd blir det allt svårare att åstadkomma en tömning av uterus med vakuumaspiration. Efter vecka

### **Sökord**

### **Innehåll**

13–14 rekommenderas metoder som innebär framkallande av ett värkarbete, som leder till utstötning av fostret. Idag används oftast upprepad tillförsel av prostaglandinanalוג (vaginal gemeprost, vaginal misoprostol eller peroralt misoprostol) 24–48 timmar efter förbehandling med mifepriston (600 mg). Denna kombinerade medicinska abortmetod innebär en snabb och skonsam induktion av ett värkarbete. Under behandlingen med prostaglandin bör patienten vara innehållande på vårdavdelning. Värdtiden är sällan > 1 dygn. Patienten har stort behov av både smärtlindring och psykologiskt stöd.

7. Dinger JC, Heinemann LAJ, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception*. 2007;75:344–54.
8. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ*. 2011;343:d6423.

## Referenser

1. Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:1290–302.
2. Gierisch JM, Coeytaux RR, Peragallo Urrutia R, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013 Sep 6. [Epub ahead of print].

## För vidare läsning

3. Familjeplanering: Preventivmetoder, aborter och rådgivning. Bygdeman M, Milsom I, Odlind V. Studentlitteratur AB. 2008. ISBN 9144040105.
4. Antikonception – Behandlingsrekommendation 2005<sup>1</sup>. Läkemedelsverket. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
5. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*. 1996;347:1713–27.
6. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009;339: b2890.

1. Uppdatering av behandlingsrekommendationen planeras under hösten 2013.



# Onkologi

Tumörsjukdomar behandlas i en rad olika terapi- och organkapitel. I denna avdelning, Onkologi, finns kapitlen *Farmakologisk behandling av maligna tumörer*, s 543, *Hematologiska maligniteter*, s 561, *Sjukdomar i bröstkörteln*, s 572, och *Lungcancer*, s 579.

I kapitlet *Farmakologisk behandling av maligna tumörer* beskrivs användning och biverkningar av de olika typer av läkemedel som ges vid medicinsk tumörbehandling, dvs

cytostatika, endokrina läkemedel, cytokiner, monoklonala antikroppar samt kinasinhibitorer och övriga läkemedel. Dessutom sammanfattas i ett avsnitt evidensbaserad farmakologisk behandling vid kolorektal cancer. Därtill beskrivs den evidensbaserade behandlingen av maligna hjärntumörer som inte närmare beskrivs i något annat terapi-kapitel. I Tabell 1 redovisas tumörsjukdomar behandlade i olika terapi- och organkapitel.

**Tabell 1.** Tumörsjukdomar som behandlas i olika terapi- och organkapitel

Malignitet i	Sida	Kapitel
Anus och rektum	157	Kolorektala sjukdomar
Blod/lymfkörtlar	561	Hematologiska maligniteter
Bröstkörtel	572	Sjukdomar i bröstkörteln
Cervix	515	Allmän gynekologi
CNS	559	Farmakologisk behandling av maligna tumörer
Esofagus	88	Sjukdomar i matstrupe, magsäck och tolvfingertarm
Gallblåsa och gallgångar	112	Gallvägs- och pankreasjukdomar
Hud	414	Hudsjukdomar
Kolon	157 559	Kolorektala sjukdomar Farmakologisk behandling av maligna tumörer
Lever	103	Leversjukdomar
Lunga	579	Lungcancer
Njurar	436	Sten- och tumörsjukdomar i urinvägarna
Ovarier	523	Allmän gynekologi
Pankreas	113	Gallvägs- och pankreasjukdomar
Prostata	479	Sjukdomar i manliga genitalia
Testis	477	Sjukdomar i manliga genitalia
Tyreoidea	648	Tyreoideasjukdomar
Urinblåsa	438	Sten- och tumörsjukdomar i urinvägarna
Uterus	514	Allmän gynekologi
Ventrikel	88	Sjukdomar i matstrupe, magsäck och tolvfingertarm

## För vidare läsning

### Allmän onkologi

Nationella vårdprogram för olika tumörformer finns för nedladdning på [www.cancercentrum.se](http://www.cancercentrum.se).

Utöver nationella vårdprogram finns en rad regionala vårdprogram. Inom flera diagnoser finns det regionala vårdprogram som ännu saknar en nationell motsvarighet. Dessa vårdprogram samt regionala tillämpningar och anpassningar av nationella vårdprogram återfinns på de regionala cancercentrumens webbplatser:

[www.skane.se/default.aspx?id=264847](http://www.skane.se/default.aspx?id=264847)

(Regionalt cancercentrum syd)

[www.cancercentrum.se/sv/sydost](http://www.cancercentrum.se/sv/sydost)

(Regionalt cancercentrum sydöst)

[www.cancercentrum.se/sv/vast](http://www.cancercentrum.se/sv/vast)

(Regionalt cancercentrum väst)

[www.cancercentrum.se/sv/stockholmgotland](http://www.cancercentrum.se/sv/stockholmgotland)

(Regionalt cancercentrum Stockholm, Gotland)

[www.cancercentrum.se/sv/uppsalaorebro](http://www.cancercentrum.se/sv/uppsalaorebro)

(Reginalt cancercentrum Uppsala, Örebro)

[www.cancercentrum.se/norr](http://www.cancercentrum.se/norr)

(Regionalt cancercentrum norr)

För fördjupning och vidare läsning finns flera nyligen utkomna onkologiska standardverk, exempelvis:

1. Ringborg U, Dalianis T, Henriksson R, red. Onkologi. 2:a uppl. Stockholm: Liber AB; 2008. ISBN 9789147084012.
2. De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. Cancer. Principles & practice of oncology. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. ISBN 9781451105452.
3. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper J, eds. Abeloff's Clinical oncology. 5th ed. Churchill Livingstone; 2013. ISBN 9781455728657.
4. Hong WK, Bast Jr RC, Robert C, Hait W, Kufe DW, Pollock RE et al, eds. Holland and Frei Cancer medicine. 8th ed. McGrawHill; 2010. ISBN 9781607950141.

### Hematologisk onkologi

Hematologiska vårdprogram kan hämtas från Svensk förening för hematologis webbplats: [www.sfhem.se/riktlinjer](http://www.sfhem.se/riktlinjer).

För fördjupning och vidare läsning finns flera nyligen utkomna hematologiska standardverk, exempelvis:

1. Gahrton G, Juliusson G, red. Blodets sjukdomar: lärobok i hematologi. Lund: Studentlitteratur AB; 2012. ISBN 9789144069241.
2. Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LF, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, eds. Hematology. Basic principles and practice. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2013. ISBN 9781437729283.
3. Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT, eds. Williams Hematology. 8th ed. McGrawHill; 2010. ISBN 9780071621441.
4. Greer JP, Arber DA, Glader BE, List AF, Means R, eds. Wintrobe's Clinical Hematology. 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. ISBN 9781451172683.

# Farmakologisk behandling av maligna tumörer

Johan Hansson, Radiumhemmet,  
Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

## Inledning

Ett stort antal patienter får farmakologisk behandling mot maligna tumörsjukdomar. Med ökat antal behandlingsalternativ söker patienter ofta för problem i samband med behandlingen. Symtomen kan härröra från den tumörspecifika behandlingen men också bero på sjukdomen eller den psykiska påfrestningen av att vara sjuk och behöva genomgå behandling. Medicinsk tumörbehandling ges med olika typer av läkemedel:

- cytostatika
- endokrina läkemedel
- cytokiner
- monoklonala antikroppar
- kinasinhibitorer och övriga läkemedel.

I kapitlet berörs allmänna aspekter samt biverkningar och andra vanliga problem vid behandling med sådana läkemedel.

## Cytostatikabehandling

Cytostatikabehandling syftar till att döda tumörceller. Det är oändligt att en behandling med god effekt på tumörer också leder till påtagliga skadliga effekter på normala vävnader. Cytostatikabehandling är därför ofta förknippad med besvärande biverkningar. Normala vävnader med snabb celldelning är ofta de som är mest känsliga för cytostatika, således är biverkningar från t ex benmärg och slemhinnor vanliga.

### Effekter av läkemedel vid olika tumörsjukdomar

#### Kurativ behandling vid

- akut leukemi, framför allt hos barn
- koriocarcinom
- högmaligna lymfom
- testiscancer
- Wilms tumör.

#### Palliativ behandling och/eller förlängd överlevnad vid

- bröstcancer
- kolorektal cancer
- kronisk leukemi och lågmaligna lymfom
- malignt melanom
- myelom
- ovariancancer
- njurcancer
- sarkom
- småcellig och icke-småcellig lungcancer
- urinblåsecancer
- uteruscancer.

#### Cytostatika har mindre effekt vid

- GI-cancer, förutom kolorektal cancer
- malignt gliom
- prostatacancer.

Cytostatikabehandling ges till patienter med cancerdiagnos i följande tre syften:

- bot (kurativ behandling)
- förlängd överlevnad
- symtomlindring (palliativ behandling).

Se också Faktaruta 1.

## Sökord

## Innehåll

De vanligaste cancerformerna är mindre känsliga för kemoterapi än några av de mer ovanliga.

Cytostatika ges som enda behandling vid vissa sjukdomar, som adjuvant behandling efter kirurgi eller som neoadjuvant behandling före kirurgi eller strålbehandling.

Högdosbehandling med cytostatika används framför allt vid hematologiska tumörsjukdomar och ger ofta mycket kraftig benmärgsdepression, varför denna behandling måste kombineras med någon form av hematopoetiskt understöd. Detta sker ofta i form av transplantation av benmärg eller perifera hematopoetiska stamceller och användande av kolonstimulerande faktorer. Se vidare om stamcellstransplantation i kapitlet Hematologiska maligniteter, s 570.

Vid vissa tumörformer kan höga doser av cytostatika ges lokoregionalt, t ex genom instillation i urinblåsa, bukhåla eller lungväss. Man kan också ge intraarteriella injektioner vid tumörer i levern eller CNS samt regional perfusionsbehandling vid melanom och sarkom på extremiteterna.

Det är vanligast att patienterna får en kombination av olika cytostatika som intravenös injektion eller infusion i en eller flera dagar, med vissa intervall. Patienterna är olika känsliga för dessa preparat. Vissa tolererar behandlingen mycket väl, medan man i andra fall måste minska doserna eller avbryta behandlingen pga svåra besvär. Mest känsliga är vanligtvis äldre patienter och patienter med nedsatt nutritionsstatus. Det går inte att säkert förutsäga vilka patienter som får besvärliga biverkningar.

Allvarliga biverkningar kan lättare accepteras vid kurativ än vid palliativ behandling. Adjuvant terapi är ett specialfall av kurativt syftande behandling, där uttalade, övergående biverkningar kan accepteras, men avvägningen är svår eftersom en positiv behandlingseffekt på sjukdomen ofta inte kan noteras av patienten. Ofta har bara en liten andel av patienterna nytta av behandlingen.

Patienter som ges palliativ cytostatikabehandling kommer att få denna under en stor del av sin återstående livstid i syfte att ge symtomlindring, förbättrad livskvalitet och i bästa fall förlängd överlevnad. Patienterna ska normalt inte uppleva behandling

en som värre än sjukdomen. Samarbete mellan primärsvårdsläkare och patientansvarig läkare på sjukhus är här extra viktigt.

Cytostatika kan indelas efter verkningsmekanism i följande grupper: alkylerande medel och platinaföreningar, topoisomerashämmare, antimetaboliter, mitoshämmare och övriga (se Tabell 1, s 545). De olika cytostatikagrupperna har delvis olika biverkningsspektra, se Tabell 2, s 552.

## Endokrin behandling

Vissa tumörsjukdomar, i första hand bröst- och prostatacancer, är ofta hormonkänsliga och kan behandlas med läkemedel med endokrina effekter. I båda fallen används läkemedel för att påverka effekterna av hormoner på hormonberoende tumörceller – östrogen vid bröstcancer och androgener vid prostatacancer.

### Endokrin terapi vid bröstcancer

För en mer utförlig beskrivning av den medicinska behandlingen av bröstcancer hänvisas till kapitlet Sjukdomar i bröstkörteln, avsnittet Behandling under Maligna brösttumörer, s 574.

Följande grupper av läkemedel används:

- gonadotropinfrisättande hormonanaloger
- aromatasinhibitörer
- antiöstrogener
- gestagener.

### Gonadotropinfrisättande hormonanaloger

Gonadotropinfrisättande hormon produceras i hypotalamus och stimulerar frisättningen av gonadotropinerna luteiniserande hormon (LH) respektive folikelstimulerande hormon (FSH). LH och FSH stimulerar i sin tur bildningen av östrogen och progesteron från ovarierna respektive testosteron från testiklarna (se nedan angående dessa läkemedel vid prostatacancer).

Analoger till gonadotropinfrisättande hormon leder till en kronisk stimulering av hypofysen med initialt övergående stegegring (flare) av LH- och FSH-nivåerna, vilket inom 4 veckor följs av sänkta nivåer. Detta innebär således en reversibel kemisk kastration.

## Sökord

## Innehåll

**Tabell 1.** Indelning av klassiska cancerläkemedel efter verkningsmekanism

Grupp	Substans och inom parentes exempel på preparatnamn
<b>Alkylerande medel och platinaföreningar</b>	
Kvävesenapsgasanaloger	Cyklofosfamid (Sendoxan) Klorambucil (Leukeran) Melfalan (Alkeran) Ifosfamid (Holoxan)
Alkylsulfonater	Busulfan (Busilvex, Myleran)
Platinaföreningar	Cisplatin (Cisplatin) Karboplatin (Carboplatin) Oxaliplatin (Eloxatin, Oxaliplatin)
Nitrosureaföreningar	Lomustin (= CCNU) (Lomustine Medac)
Monofunktionella alkylerande medel	Dakarbazin (Dacarbazine) Temozolomid (Temodal, Temomedac, Temozolomid)
<b>Topoisomerasenhämmare</b>	
Topoisomeras I-hämmare	Topotekan (Hycamtin) Irinotekan (Irinotecan)
Topoisomeras II-hämmare	
– Antracykliner och närbesläktade medel	Doxorubicin (Caelyx, Doxorubicin, Myocet) Daunorubicin (Cerubidin) Epirubicin (Epirubicin, Farmorubicin) Idarubicin (Zavedos) Mitoxantron (Mitoxantron, Novantrone)
– Epipodofyllotoxiner	Etoposid (Eposin, Etopofos, Etoposid, Vepesid)
<b>Antimetaboliter</b>	
Folsyraanalוגer	Metotrexat (Methotrexate) Pemetrexed (Alimta)
Purinanaloger	Merkaptopurin (Puri-nethol) Tioguanin (Lanvis) Kladribin (Leustatin, Litak) Nelarabin (Atriance) Fludarabin (Fludara) Klofarabin (Evoltra)
Pyrimidinanalוגer	Azacitidin (Vidaza) Cytarabin (Arabine, Cytarabine, DepoCyt) Fluorouracil (Fluorouracil, Flurablastin) Tegafur (Teyasu) Gemcitabin (Gemzar, Gemcitabin) Capecitabin (Xeloda)
<b>Mitoshämmare</b>	
Vincaalkaloider	Vinblastin (Velbe) Vinkristin (Oncovin, Vincristine) Vindesin (Eldisine) Vinflunin (Javlor) Vinorelbins (Navelbine, Navirel, Vinorelbins)
Taxaner	Paklitaxel (Paclitaxel) Docetaxel (Docetaxel, Taxotere)
<b>Övriga cytostatika/cytotoxiska medel</b>	
Antibiotika	Bleomycin (Bleomycin) Mitomycin (Mitomycin)
Alkaloider	Trabektedin (Yondelis)

Vid behandling av bröstcancer hos pre- eller perimenopausala kvinnor används ibland goserelin som administreras genom injek-

tion av ett depåimplantat subkutant var 4:e vecka.

De vanligaste biverkningarna uppkommer till följd av en kemiskt inducerad menopaus: blodvallningar, svettningar, minskad libido, torra slemhinnor i vagina samt förändringar i stämningssläge, inklusive depression. Dessa förändringar är reversibla vid avslutande av behandlingen.

#### *Aromatasinhibitorer*

Aromatasinhibitorer används för att hämma kvarvarande östrogensyntes hos postmenopausala kvinnor med bröstdcancer. Aromatas är det hastighetsbegränsande enzymet i omvandlingen av androgener, som bildas i binjurar och ovarier, till östrogen. Genom aromatashämning kan således denna kvarstående östrogenproduktion hos postmenopausala kvinnor stoppas.

Två typer av aromatashämmare finns – reversibla, respektive irreversibla, av vilka de senare permanent inaktiveras aromatasenzymet. Anastrozol och letrozol är reversibla hämmare, medan det nyare preparatet exemestan är en irreversibel aromatashämmare. Se även kapitlet Sjukdomar i bröstkörteln, avsnittet Endokrin terapi, s 575.

De vanligaste biverkningarna kan kopplas till minskningen av östrogennivåer och utgörs av blodvallningar, svettningar, glesare hårväxt och vaginal torrhet. Dessutom förekommer ofta trötthet och huvudvärk.

#### *Antiöstrogener*

Antiöstrogener är de mest använda endokrint verkande läkemedlen vid bröstdcancer. De har en betydande plats både vid adjuvant och palliativ behandling av metastaserande sjukdom och dessutom vid prevention hos högriskgrupper för bröstdcancer. Det dominerande preparatet i denna grupp är tamoxifen som liksom toremifén är en antiöstrogen med delvis östrogena effekter. Det nyare preparatet fulvestrant, som ges i form av depåinjektioner, är däremot en ren östrogenreceptorantagonist utan östrogenliknande effekter. Antiöstrogener med östrogen effekt, men inte de rena antagonisterna, leder till endometriehyperplasi och en viss ökad risk för endometriecancer hos postmenopausala kvinnor. Det finns däremot inga belägg för ökad risk för endometriecancer hos premenopausala kvinnor.

Övriga biverkningar utgörs av symptom på blockering av östrogeneffekter, såsom blodvallningar och svettningar vilka dock minskar efter hand vid fortsatt terapi. En ökad frekvens av venösa tromboser och lungembolier har rapporterats. Huvudvärk, yrsel och illamående är andra relativt vanliga biverkningar.

#### *Gestagener*

Gestagener, progesteronpreparat, kan ha effekt mot bröstdcancer, även om verkningsmekanismen ännu är osäker. Det är möjligt att effekten sammanhänger med en nedreglering av östrogensyntesen till följd av hämning av gonadotropinfrisättning, via effekter på hypotalamus-hypofys. De preparat som är aktuella är megestrol och medroxi-progesteron.

Den viktigaste biverkningen är viktuppgång, kopplad till vätskeretention. Illamående och kräkningar förekommer, liksom en ökad risk för tromboembolism.

#### *Endokrin terapi vid prostatacancer*

För en mer utförlig beskrivning av den medicinska behandlingen av prostatacancer se kapitlet Sjukdomar i manliga genitalia, avsnittet Prostatacancer, s 479.

Följande grupper av läkemedel används:

- östrogener
- gonadotropinfrisättande hormonanaloger
- gonadotropinfrisättande hormonantagonister
- antiandrogener.

Behandling med östrogener vid avancerad prostatacancer var tidigare vanlig, men används nu allt mindre pga allvarliga biverkningar. Blockad av androgener med gonadotropinfrisättande hormonanaloger har blivit vanligt. Ett alternativ till detta är behandling med antiandrogener.

#### *Östrogener*

Polyestradiolfosfat är ett långtidsverkande östrogenpreparat i polymerform som injiceras var 4:e vecka.

En vanlig och besvärande biverkning är gynekomasti som kan förebyggas genom strålbehandling mot bröstkörtorna. Impotens, minskad libido och testikelatrofi är

#### Sökord

#### Innehåll

vanligt. En ökad risk för tromboembolism föreligger.

### **Gonadotropinfrisättande hormonanaloger**

Gonadotropinfrisättande hormonanaloger minskar frisättningen av androgener från testiklarna enligt den verkningsmekanism som beskrivits ovan. Vid behandling av prostatacancer används läkemedlen buserelin, leuprorelin och triptorelin.

Behandling med dessa medel leder inledningsvis till en övergående ökning av testosteronnivåerna i blodet (flare), vilket kan leda till en tillfällig aktivering av tumörsjukdomen med risk för förvärrade smärter från skelettmästasor och tillkomst av neurologiska kompressionssymtom. Dessa reaktioner kan till stor del undvikas om behandlingen kombineras med ett antiandrogen preparat (se nedan) i den initiala fasen av terapin. Andra vanliga biverkningar kan härledas till nedsatta testosteronnivåer, såsom värmevallningar, nedsatt libido, impotens och testikelatrofi.

### **Gonadotropinfrisättande hormonantagonister**

Ett läkemedel av denna typ, degarelix (FIRMAGON), används för behandling av avancerad hormonberoende prostatacancer. Degarelix verkar genom en hämning av testosteronnivåerna, som inträder snabbt efter insättandet av läkemedlet.

Degarelix ges som subkutana injektioner med en initial dos och därefter lägre månatliga underhållsdosser. Biverkningarna kan hänpöras huvudsakligen till nedsatta testosteronnivåer: värmevallningar, trötthet, gynekomasti, erektil dysfunktion och nedsatt libido.

### **Antiandrogener**

Antiandrogener verkar genom att blockera androgenreceptorer i tumörcellerna och på så sätt förhindra androgen stimulering. Denna grupp inkluderar preparaten flutamid och bicalutamid.

De vanligaste biverkningarna är gynekomasti samt allmänna effekter av androgen hämning som impotens och nedsatt libido. Levertoxicitet med stegrade aminotransferasnivåer och, i sällsynta fall, kolesterolstatisk

hepatit kan förekomma framför allt vid behandling med flutamid.

Abirateron är ett nytt peroralt läkemedel vid metastaserande prostatacancer som är kastrationsresistent, dvs inte svarar på andra antiandrogena behandlingar. Behandling med abirateron har lett till förbättrad överlevnad hos denna grupp patienter. Läkemedlet verkar genom att blockera ett nyckelenzym (CYP17A1) i syntesen av androgener och minskar därigenom testosteronnivåerna i blodet.

Abirateron kan leda till bl a hypertoni och vätskeretention pga ökade nivåer av mineralkortikoider och bör därför ges tillsammans med en låg dos prednisolon för att minska ACTH-frisättningen.

### **Cytokinbehandling**

Cytokiner är proteiner som interagerar med specifika receptorer i cellmembranen och därigenom orsakar intracellulära signaler, som bl a reglerar uttrycket av gener som styr celltillväxt och cellöverlevnad. Vid tumorbehandling är sannolikt en av cytokaternas huvudeffekter att aktivera immunförsvarets celler mot tumören.

Samtliga cytokiner som idag är godkända för generell behandling av tumörsjukdomar tillhör gruppen alfa-interferoner. Interferonerna finns både i naturlig form för dagliga injektioner och som pegylerade preparat med förlängd halveringstid, som därför bara behöver injiceras 1 gång/vecka. Dessa preparat inkluderar rekombinant interferon alfa-2a (Roferon-A, pegylerat: Pegasys), rekombinant interferon alfa-2b (IntronA, pegylerat: PegIntron) samt naturligt interferon alfa (Multiferon). Dessa preparat används vid behandling av leukemier (hårcellsleukemi, kronisk myeloisk leukemi), underhållsbehandling av myelom och behandling av carcinoidtumörer och njurcancer. Preparaten är även godkända för adjuvant behandling av melanom, trots att resultaten avseende total överlevnad varit svårtolkade.

### **Biverkningar**

Då interferoner är proteiner som utsöndras i blodet vid virusinfektioner är det inte förvånande att influensaliknande symtom med feber, trötthet, muskelvärk och sjukdoms-

känsla är vanliga, akuta biverkningar vid interferonbehandling. Dessa kan lindras med hjälp av paracetamol och brukar delvis avklinga vid fortsatt behandling. Andra allvarliga biverkningar är psykiska störningar, framför allt i form av depression, som kan leda till suicidförsök. Vid höga doser är leverotoxicitet med stegrade leverenzymер vanligt. Autoimmuna reaktioner, inklusive hypotyreos, är andra vanliga biverkningar.

### Monoklonala antikroppar

Antikroppar är stora proteiner som bildas av B-lymfocyter och de är viktiga komponenter i kroppens immunförsvar. Antikroppar har förmåga att identifiera och binda specifikt till främmande ämnen, s k antigen, och därmed initiera olika typer av immunreaktioner som kan eliminera organismer som är bärare av dessa抗原er, t ex bakterier och virus. Man försöker utnyttja samma typ av immunreaktioner genom att använda antikroppar som känner igen antigen på tumörceller. Man har sedan länge haft tekniker att isolera s k monoklonala antikroppar, som igenkänner humana antigen, genom att isolera individuella B-lymfocytkloner från möss immuniseraade med ett specifikt antigen. En stor nackdel med att använda monoklonala musantikroppar är att dessa snabbt elimineras av patienternas immunförsvar och därfor har en kort halveringstid och bristfällig effekt.

På senare tid har man med genteknik kunnat framställa antikroppar där minst hälften av molekylerna består av humana proteinsekvenser och endast en mindre del innehåller de strukturer som känns igen som ett antigen av musursprung. Exempel på detta är s k chimära antikroppar där ca 60% av proteinsekvensen är human. Det finns även humaniserade antikroppar där 90–95% är human sekvens. En ytterligare utveckling har lett till att man nu även kan framställa helt humana antikroppar. Typen av antikropp framgår av senare delen av läkemedlets generiska namn – monoklonala musantikroppar har suffixet "*monab*", chimära antikroppar "*ximab*", humaniserade antikroppar "*zumab*" och helt humana "*umab*".

Idag används vid cancerbehandling såväl antikroppar som är riktade mot antigen på tumörcellerna, som antikroppar som har effekt mot andra processer, såsom immunförsvar och angiogenes, kärlnybildning, i tumörer.

### Biverkningar

Vissa biverkningar är gemensamma för de olika antikroppar som används vid tumörbehandling. Dessa sammanhänger med att infusion av främmande protein leder till frisättning av cytokiner, som orsakar ett akut syndrom med feber, frossa, hypotension och bronkospasm med andnöd. Illamående, kräkningar, angioödem, huvudvärk, klåda, urtikaria och flush förekommer också. Symtomen kan vanligtvis kontrolleras genom att man avbryter infusionsen eller minskar infusionsstakten, liksom genom symptomatisk behandling med antihistaminer och bronkdilaterande medel.

### Specifika läkemedel

#### *Rituximab och ofatumumab*

Rituximab och ofatumumab är monoklonala antikroppar som riktar sig mot membranantigenet CD20, som uttrycks på majoriteten av normala och maligna B-lymfocyter och används vid behandling av B-cells non-Hodgkin-lymfom respektive kronisk lymfatisk leukemi.

Biverkningar att notera är, förutom cytokinfrisättningssyndrom, anafylaktiska reaktioner, hjärtarytmier och leukopeni.

#### *Alemtuzumab*

Alemtuzumab är en humaniserad antikropp riktad mot glykoproteinet CD52, som är lokaliseras på cellytan hos normala och maligna B- och T-lymfocyter, NK-celler, monocyte och makrofager. Medlet används vid behandling av kronisk lymfatisk leukemi.

Förutom cytokinfrisättningssyndrom är hematologisk toxicitet mycket vanlig. Den är associerad till lymfopeni med immunsuppression och ökad risk för opportunistiska infektioner, inkluderande herpes simplex och pneumocystis carinii-infektioner. Profylax med antibiotika (t ex sulfametoxyzol/trimetoprim (400 mg/80 mg) 1 tablett 2 gånger/dag, 3 dagar/vecka), liksom antivirala medel (t ex famciklovir 250 mg

### Sökord

### Innehåll

2 gånger/dag), rekommenderas därför vid behandling med alemtuzumab. MabCampath är sedan 2012 avregistrerat av affärsmässiga skäl, men tillhandahålls på licens.

#### *Trastuzumab*

Trastuzumab är en humaniserad antikropp som riktar sig mot HER2, en medlem av gruppen receptorer för epidermala tillväxtfaktorer. Överuttryck av HER2 ses hos 20–30% av patienter med bröstcancer och detta ska analyseras för att identifiera patienter lämpade för behandling med trastuzumab. Vid metastaserande bröstcancer med överuttryck av HER2 används trastuzumab, antingen som enda läkemedel eller i kombination med taxaner. Trastuzumab är även godkänt för adjuvant behandling efter konventionell adjuvant cytostatikaterapi vid HER2-överuttryckande bröstcancer.

Förutom cytokinfrisättningssyndrom har trastuzumab visat sig kunna orsaka kardiomiyopati, speciellt hos patienter som tidigare behandlats med hjärttoxiska cytostatika som antracykliner. Noggrann kontroll av hjärtfunktion med mätning av vänsterkammarfunktion rekommenderas därför före och under behandling med trastuzumab.

#### *Cetuximab och panitumumab*

Cetuximab är en chimär antikropp riktad mot den epidermala tillväxtfaktorreceptorn (EGFR), som används i kombination med irinotekan vid behandling av metastaserande kolorektal cancer där tumörcellerna uttrycker EGFR och saknar KRAS-mutation.

Liksom vid behandling med övriga antikroppar förekommer cytokinfrisättningssyndrom och dessutom är hudbiverkningar, i form av akneliknande utslag, vanliga. Nagelförändringar av paronykityp är mindre vanliga, liksom dyspné, framför allt hos äldre patienter.

Panitumumab är en nyare helt human antikropp som binder till EGFR och används vid behandling av patienter med metastaserande kolorektal cancer som saknar aktiverande KRAS-mutation, antingen i kombination med cytostatika eller som singelterapi.

#### *Bevacizumab*

Bevacizumab är en humaniserad antikropp som binder till vascular endothelial growth

factor (VEGF) och hämmar bindningen av VEGF till dess receptorer på endotelcellernas yta. Därigenom minskar angiogenesen i tumören, vilket leder till hämmad tumörtillväxt. Bevacizumab används i kombination med fluorouracil/folinsyra och ibland även med irinotekan vid behandling av metastaserande kolorektal cancer.

Cytokinfrisättningssyndrom förekommer samt sårläkningskomplikationer och rektal blödning. De allvarligaste komplikationerna är gastrointestinal perforation och tromboembolism.

#### *Ipilimumab*

Ipilimumab är en human monoklonal antikropp riktad mot cytotoxiskt T-lymfocytantigen-4 (CTLA-4) på T-cell. CTLA-4 är en negativ regulator av T-cellernas aktivering och genom att blockera denna receptor förstärks det cytotoxiska T-cellssvaret kraftigt, vilket kan leda både till antitumorala effekter och autoimmuna biverkningar. Ipilimumab är godkänt för behandling av patienter med metastaserande eller lokalt avancerat hudmelanom vilka fått minst en tidigare medicinsk behandling. Ipilimumab är det första läkemedlet som visat förlängd överlevnad hos denna grupp patienter. Ipilimumab ges som 4 intravenösa infusionser med 3 veckors intervall.

De vanligaste biverkningarna är autoimmuna reaktioner, av vilka några av de allvarligaste utgörs av autoimmun kolit, hypofysit och hepatit. Ipilimumabbehandling ska därför ges endast vid onkologiska kliniker med stor erfarenhet av denna behandling och patienterna måste vara väl informerade om symtom på biverkningar.

#### *Katumaxomab*

Katumaxomab är en trifunktionell råttmus-hybrid monoklonal antikropp som är specifikt riktad mot epithelcellens adhesionsmolekyl (EpCAM) och CD3-antigenen. Genom bindning både till cancerceller (EpCAM) och T-celler (CD3) stimuleras en immunreaktion mot tumörcellerna. Katumaxomab används endast för intraperitoneal infusion vid malign ascites med EpCAM-positiva tumörer.

## Kinasinhibitorer

Tumörbiologiska kunskaper om betydelsen av aktivering av intracellulära signalsystem för tumörcellers överlevnad och tillväxt har lett fram till nya läkemedel som specifikt rikts mot dessa signalvägar. Membranreceptorer för tillväxtfaktorer, liksom andra viktiga komponenter i intracellulär signaltransduktion, fungerar genom att de vid aktivering har enzymatisk tyrosinkinasaktivitet och därmed kan fosforylera substratproteiner. En aktuell strategi är att utveckla små molekyler som fungerar som tyrosinkinashämmare och genom att inhibera denna enzymaktivitet specifikt hämma cellulär signalering. Även serin-/treoninkinaser är viktiga komponenter i intracellulär signaltransduktion och specifika inhibitorer av denna klass av kinaser har också nyligen tillförts den terapeutiska arsenalen.

### Specifika läkemedel

#### *Imatinib, dasatinib och nilotinib*

Imatinib och dasatinib är hämmare av flera tyrosinkinaser, bl a bcr-abl-tyrosinkinaset som är aktiverat pga translokation vid Philadelphia-kromosom-positiv ( $\text{Ph}^+$ ) kronisk myeloisk leukemi (KML). Imatinib hämmar även c-kit-tyrosinkinas som uttrycks vid gastrointestinala stromatumörer (GIST). Läkemedlen används således vid  $\text{Ph}^+$ -KML och imatinib dessutom vid c-kit-uttryckande icke resecerbar eller metastaserande GIST.

Vanliga biverkningar är illamående, kräckningar, periorbitala ödem och ibland även generell vätskeretention med ödem, hjärtsvikt, huvudvärk, muskelkramper och benmärgsdepression. Patienter med ödem kan ha glädje av behandling med diuretika.

Nilotinib är ett nyare och mer specifikt läkemedel som är registrerat för användning vid  $\text{Ph}^+$ -KML.

#### *Erlotinib och gefitinib*

Erlotinib och gefitinib är båda EGFR-tyrosinkinashämmare som används vid behandling av lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer. Bästa effekten av erlotinib ses vid tumörer som uttrycker EGFR. Gefitinib är verksamt vid tumörer med aktiverande EGFR-mutationer. En prediktiv analys av EGFR-protein-

uttryck, respektive genmutationer bör alltså föregå behandlingen. De vanligaste biverkningarna är hudutslag och diarré.

### *Multikinashämmare*

Sorafenib, sunitinib och pazopanib är multikinashämmare som hämmar både serin-/treoninkinaser och tyrosinkinaser. Därigenom fås en hämning av flera målenzym i tumörceller och -kärl. Således kan både en direkt effekt på tumör och en antiangiogenetisk effekt erhållas. Sorafenib är indicerat för behandling av patienter med levercancer och avancerad njurcancer vilka sviktat på tidigare interferon-alfa- eller interleukin-2-baserad behandling eller som inte anses lämpliga för sådan behandling. Se även kapitlet Sten- och tumörsjukdomar i urinvägarna, avsnittet Njurtumörer, s 436.

De vanligaste biverkningarna är bl a illamående, nedsatt appetit, diarré, hudutslag inklusive hand-fotsyndrom, alopeci, hypertoni och ödem.

Sunitinib hämmar flera receptortyrosinkinaser och kan därmed påverka både tumörtillväxt och angiogenes. Sunitinib används för behandling av icke-resektable eller metastaserad GIST efter terapisvikt med imatinib samt för behandling av avancerad eller metastaserad njurcancer.

De vanligaste biverkningarna inkluderar trötthet, diarré, illamående, stomatit, dysgeusi (bitter eller ovanlig smak i munnen), buksmärta, missfärgad hud, förändrad hårfärg, hand-fotsyndrom, hudutslag, smärtor i extremiteterna och anemi.

Pazopanib är ett nyare liknande preparat som används för behandling av avancerad njurcancer.

### *Lapatinib*

Lapatinib är en HER2-kinashämmare som används i kombinationsbehandling av HER2-överuttryckande metastaserande bröstcancer. Den viktigaste biverkningen är risk för nedsatt vänsterkammarfunktion med hjärtsvikt som följd.

### *mTOR-hämmare*

Temsirolimus och everolimus är specifika hämmare av serin-/treoninkinaset mTOR, som är involverat i signalering som resulterar i stimulering av cellproliferation och ang-

## Sökord

## Innehåll

iogenes. mTOR-hämmare används som förstahandspreparat vid behandling av avancerad njurcancer med dåliga prognostiska markörer och har visat leda till signifikant förlängd medelöverlevnad för denna patientgrupp jämfört med behandling med alfa-interferon.

De vanligaste biverkningarna är anemi, trötthet, överkänslighetsreaktioner (premedicinering med antihistaminpreparat ska ges vid behandling med temsirolimus, vilket ges intravenöst), hyperglykemi, hyperlipidemi, hudutslag, ödem och dyspné. Det senare, ibland förorsakad av interstitiell lungsjukdom som kan kräva behandling med antibiotika och steroider. På grund av läkemedlens immunsuppressiva egenskaper ökar risken för infektioner.

#### **BRAF-hämmare**

Hos ca hälften av alla hudmelanom föreligger specifika aktiverande mutationer i tumörgenen BRAF (BRAF V600-mutationer), ett serin-treonin-kinas som bidrar till att driva tumörutvecklingen. Nyligen har specifika hämmare av muterat BRAF visat goda effekter hos patienter med metastaserande melanom med denna typ av mutation. Vemurafenib är den första godkända BRAF-hämmaren, som har vistats ge bra och snabba tumörremissioner samt förlängd överlevnad hos dessa patienter. Inför ställningstagande till behandling med vemurafenib måste ett genetiskt test av förekomst av BRAF V600-mutation utföras.

Behandling med vemurafenib leder till kraftigt ökad solkänslighet eftersom läkemedlet är fotosensibiliseraende. Patienten måste därför instrueras om solskyddsåtgärder och förses med solskyddsskräm. Andra vanliga biverkningar är hudutslag, handfotsyndrom (ömhett, svullnad och förtjockning av huden i handflator/fotsulor) samt utveckling av skivepiteltumörer i huden (papillom, keratoakantom och högt differentierad skivepitelcancer).

Nyligen har ytterligare en BRAF-hämmare blivit godkänd, dabrafenib, som saknar solkänslighet som biverkning.

#### **Vismodegib**

Vismodegib är en hämmare mot hedgehog-signalvägen som bl a är aktiverad vid basal-

cellscancer. Vismodegib är godkänt för behandling av avancerad eller metastaserande basalconcellscancer där andra behandlingsmöjligheter inte är tillämpliga.

Vismodegib ger biverkningar i form av förändrad smak eller smakbortfall, hårväfall och muskelkramper i benen.

## **Övriga läkemedel**

#### **Bortezomib**

Bortezomib är en proteasomhämmare. Proteasom är ett stort proteinkomplex som bryter ner proteiner i cellerna på ett kontrollerat sätt. Genom proteasomhämning påverkas faktorer som bl a reglerar tumörcellers tillväxt, vilket leder till blockering av cellcykeln och celldöd genom apoptosis. Bortezomib används vid behandling av myelom.

De vanligaste biverkningarna är trötthet, feber, benmärgspåverkan, illamående, diarré, hudutslag, muskelvärk och perifer neuropati.

#### **Talidomid**

Talidomid är ett läkemedel som blev känt till följd av dess teratogena egenskaper (den s k Neurosedynkatastrofen). Många mekanismer är involverade i läkemedlets farmakologiska effekt, men talidomid anses huvudsakligen verka genom anti-angiogenetisk och immunmodulerande/anti-inflammatorisk aktivitet. Talidomid i kombination med melfalan och prednisolon används vid behandling av patienter, med myelom, som är > 65 år eller ej lämpade för högdoskemoterapi. Till följd av läkemedlets välkända teratogena effekter har ett speciellt program för graviditets-prevention utarbetats, som måste följas.

Övriga vanliga biverkningar är neutropeni, dásighet, ökad risk för djup ventrombos och lungemboli samt perifer neuropati.

#### **Lenalidomid**

Lenalidomid (Revlimid) är en analog till talidomid som används vid myelom i kombination med dexametason hos patienter som fått annan tidigare behandling. Eftersom lenalidomid är strukturellt likt talidomid är en potentiell teratogen effekt den främsta säkerhetsrisken, varför graviditetsprevention är nödvändig.

**Tabell 2.** Biverkningar som är typiska för olika cytostatikaklasser

	Illamående/kräkningar	Alopeci	Bennmärgotoxicitet	Mukosit	Diarré	Förstoppling	Levertoxicitet	Njur-/urinvägstoxicitet	Hjärtotoxicitet	Lungotoxicitet	Neurologisk toxicitet	Allergi	Influensaliknande symptom	Hudutslag	Depression	Autoimmuna reaktioner	Ödem	Infertilitet	Sekundärda maligniteter
<b>Alkylerande medel</b>	++	++	++	-	+	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	++	
<b>Platinaföreningar</b>	++	+	+	+	+	+	+	++	-	-	++	+	+	+	+	+	+	+	
<b>Topoisomerasinhibitorer</b>																			
Topoisomeras I-inhibitorer	+	+	+	+	++	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	
<b>Topoisomeras II-inhibitorer</b>																			
- Antracykliner	+	++	+	+	+	-	-	-	++	-	-	+	+	+	+	+	+	+	
- Epipodofyllotoxiner	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	++	
<b>Antimetaboliter</b>	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	
<b>Mitoshämmare</b>																			
Vincaalkaloider	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	++	+	+	+	+	+	+	-	
Taxaner	+	++	+	+	+	+	+	+	-	+	++	++	++	++	++	++	++	*	
<b>Övriga cytostatika och andra läkemedel</b>																			
Bleomycin	+	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-	+	+	+	+	+	+	*	
Interferoner	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	++	+	+	+	+	-	
Monoklonala antikroppar	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	+	++	+	-	++	-	-	
Tyrosinkinasinhibitorer	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	

++ Biverkning är vanlig, + Biverkning är mindre vanlig, - Biverkning är ovanlig eller förekommer inte  
 \* Information saknas avseende denna toxicitet

Biverkningsprofilen i övrigt liknar den för talidomid.

### Cytostatikabiverkningar och deras behandling

Ovan nämnda läkemedel som används vid farmakologisk behandling av maligna sjukdomar kan ge upphov till en stor mängd biverkningar. Dessa indelas i:

- allmänna
- organtoxiska
- senreaktioner.

Se Tabell 2.

### Allmänna biverkningar

#### Alopeci

Många cancerpatienter oroar sig för att tappa håret. Det är framför allt alkylerande medel, antracykliner, vincaalkaloider, taxaner och etoposid som är associerade med hårförlust. Håret faller i regel av inom någon vecka efter insatt behandling. Alopecin kan bli total eller partiell.

Det finns inget effektivt skydd mot cytostatikaorsakad alopeci. Nedkyllning av skalpen med s k ismössa kan prövas. Denna behandling är dock sällan särskilt effektiv, speciellt inte vid behandling med cytostatika med lång halveringstid i blodet. Metoden är dessutom förenad med påtagliga obehag, framför allt i form av huvudvärk, och är kontraindicerad vid kurativ behandling av generaliseringade maligniteter.

Alla patienter som förväntas drabbas av hårväckande cytostatika erbjuds peruk. Det kan dock känna varmt och besvärligt med peruk. Till vardags och varma sommardagar kan en sjal eller keps vara ett bättre alternativ. Håret växer ut igen efter avslutad behandling, ibland även under pågående cytostatikakur, men kan då vara förändrat till färg och hårkvalitet.

### Naglar

Nagelmissfärgning förekommer vid behandling med fluorouracil och taxaner och nagelavlossning vid behandling med fluorouracil, taxaner, doxorubicin, bleomycin samt trastuzumab. Även naglarnas tillväxt störs hos en del patienter med tvärgående förändringar som följd.

### Hud

Hudutslag orsakade av läkemedlens farmakologiska effekt är vanligt vid behandling med monoklonala antikroppar samt tyrosinkinasinhibitorer. Dessutom är hudertyper och parestesier i handflator och fotsulor, s.k. akral erytrydysestesi, vanligt förekommande vid behandling med taxaner och liposomalt doxorubicin.

### Allergi

Urtikaria, andra allergiska hudutslag samt astma kan förekomma efter behandling med ett flertal cytostatika och monoklonala antikroppar. Vanligaste orsaken till urtikaria är dock reaktion på allopurinol, som ges för att förebygga utfällning av urinsyra. Mer allvarliga akuta allergiska reaktioner ses ibland.

Behandling med taxaner kan utlösa akuta anafylaktiska reaktioner, varför premedicering med kortikosteroider och antihistaminpreparat krävs för att minska allergiskrisken. Sannolikt beror allergin inte på taxanerna i sig utan de lösningsmedel som används i beredningarna.

Behandling med monoklonala antikroppar kan orsaka allergiska reaktioner, framför allt i samband med infusionen – reaktionerna behandlas genom minskning av infusionstakten.

### Diarré

Vissa cytostatika såsom fluorouracil, metotrexat, cytarabin och kamptotecinderivat kan ge upphov till besvärande diarré liksom erlotinib. Vid behandling med kamptotecinderivat uppkommer regelmässigt svår diarré, som patienterna måste informeras om så att de snabbt kan behandla med loperamid och vätska. Då diarrén sammanfaller med neutropeni bör bakteriell infektion förebyggas med bredspektrumantibiotika. Anal sårighet ska lokalbehandlas. Invalidisande diarré kan behöva behandlas med opiumtinktur. Om det inte hjälper finns det nu ett hjälpmedel i form av kateter med blåsa som pumpas upp och läggs i rektum. Katetern kopplas till en påse som töms vid behov.

### Förstoppning

Vincaalkaloider kan orsaka förstoppning och till och med paralytisk ileus till följd av autonom neuropati. En vanlig orsak till förstoppning hos cytostatikabehandlade patienter är behandling med 5-HT<sub>3</sub>-receptorblockerare, se avsnittet *Illamående och kräkningar*, s 553. Många patienter med maligna sjukdomar använder även andra medel som bidrar till förstoppning, såsom opioider. Fiberhaltig föda, laktulos eller makrogol, natriumpikosulfat samt lavemang kan behöva användas. Bulkmedel bör undvikas.

### Hormonella biverkningar

Vid hormonell behandling av bröstcancer ses blodvallningar, svettningar, minskad libido, torra slemhinnor samt förändrat stämningsläge pga kemiskt inducerad menopaus. Desse symtom är reversibla när behandlingen avslutas. Vid besvärande svettningar kan lindrande behandling prövas såsom antikolinergika, antidepressiva medel som venlafaxin (återupptagshämmare av serotonin och noradrenalin) och akupunktur (1).

### Illamående och kräkningar

Illamående och kräkningar är ett av de största problemen vid klassisk cytostatikabehandling, även om man idag kan hantera symtomen betydligt bättre än förr. Det finns tre typer av illamående:

- akut illamående (uppträder inom 24 timmar)

### Sökord

### Innehåll

- fördöjt illamående (uppträder 3–20 dagar efter behandling)
- betingat illamående.

Orsaken till det akuta illamåendet är att det frisätts serotonin från enterokromaffina celler i tarmslekmittet, vilket leder till stimulering av 5-HT<sub>3</sub>-receptorer i vagusnerven. Detta orsakar i sin tur stimulering av kräkcentrum i hjärnstammen.

Orsaken till fördöjt illamående är mindre väl klarlagd men påverkan på magtarmslekmittet spelar sannolikt även här en roll.

Betingat eller antecipatoriskt illamående är en psykologisk reaktion på cytostatikautlöst illamående. Detta orsakar en betingad reflex som gör att blotta tanken på cytostatikabehandling kan utlösa ett illamående. För att minimera risken för betingat illamående är det således viktigt att förebygga illamåendet snarare än att vänta med antiemetika tills det uppkommit.

Så kallade högmetotagna substanser, som ofta orsakar uttalat illamående och kräkningar, är cisplatin och alkylerande medel. 5-HT<sub>3</sub>-receptorblockerare, såsom ondanestron, granisetron och tropisetron, är de mest effektiva medlen mot akut illamående och bör alltid användas när antiemetikabehandling är indicerad. Effekten av 5-HT<sub>3</sub>-receptorblockerare förstärks av samtidig behandling med kortikosteroider, såsom betametason. Kortikosteroider, t ex betametason, ges under 5–7 dygn, medan 5-HT<sub>3</sub>-blockerare endast ges samma dag(ar) som patienten får cytostatika. En viktig biverkning av 5-HT<sub>3</sub>-receptorblockerare är obstrktion, varför behandlingen alltid bör kombineras med tarmmotorikstimulerande medel såsom natriumpikosulfat och eventuellt laktulos.

Dessvärre har konventionella 5-HT<sub>3</sub>-receptorblockerare bristfällig effekt mot fördöjt illamående. Palonosetron är en 5-HT<sub>3</sub>-receptorblockerare med förlängd biologisk halveringstid vilken därför har effekt även mot fördöjt illamående. Aprepitant, en hämmare av substans P-receptorer, kan användas profylaktiskt mot fördöjt illamående.

Man ska också tänka på att förebygga illamåendet genom att patienten äter små

måltider, helst inte mat med stark smak eller lukt. Favoritmat bör undvikas i samband med behandling, framför allt om betingat illamående skulle uppstå. Det är också viktigt att se över patientens övriga läkemedel, eftersom t ex opioider, acetylsalicylsyra och NSAID-preparat kan förvärra illamåendet.

Illamående ses också vid hormonell behandling av bröst- och prostatacancer, vid behandling med monoklonala antikroppar samt vid behandling med tyrosinkinasinhibitörer.

Behandling av illamående som inte härrör från högmetotagna substanser beskrivs i kapitlet Palliativ vård, avsnittet Behandling för Lindring av övriga symtom, s 919.

#### *Influenosaliknande symtom*

Eftersom interferoner är proteiner som utsöndras i blodet vid virusinfektioner är det inte förväntande att influensaliknande symtom med feber, trötthet, muskelvärk och sjukdomskänsla är vanliga biverkningar vid interferonbehandling. Behandling med monoklonala antikroppar kan ge ett akut syndrom med frisättning av cytokiner, genom att främmande protein ges som infusion. Symtomen kan lindras med hjälp av paracetamol och brukar delvis avklinga vid fortsatt behandling.

#### *Lokala vävnadsreaktioner*

Många cytostatika ger upphov till lokala vävnadsinflammationer. Vid injektion eller infusion av cytostatika i perifera arter är flebit ett vanligt problem och ses t ex vid behandling med antracykliner, vincaalkaloider och taxaner. Dessa problem kan förhindras genom att utnyttja inopererade subkutana venportar (Pass-port, Port-A-Cath). Ett alternativ kan vara att lägga en s k Picc-line, som ger en central infart men är en förlängd perifer venkateter (PVK).

Vid extravasering av cytostatika, pga venöst läckage vid injektionsstället, uppstår lokal inflammation i vävnaden av olika svårighetsgrad, som behöver akut omhändertagande på sjukhus. Svåra nekroser kan uppkomma, framför allt vid läckage av antracykliner, vilket kan kräva akut plastikkirurgisk behandling för att minimera skadorna.

### Mukosit

Hos en stor andel patienter ger cytostatika en påverkan på slemhinnor i mun och svalg, framför allt genom en direkt effekt på slemhinnans celler, men också indirekt via muntorrhet pga påverkan på salivkörtlar. Mukositen yttrar sig ofta som en rodnad med sveda och en känslighet för irriterande födoämnen och drycker. De första tecknen på besvär kommer 3–6 dagar efter påbörjad behandling, maximal påverkan ses efter ca 10 dagar.

Mukosit lindras med god munvård, genom att fukta munslemhinnan ofta samt undvika födoämnen och dryck som retar. Sukralfat kan användas profylaktiskt (2). Vid svåra besvär används lokalanestetika – benzydamin föredras oftast framför lidokain.

Det är vanligt med samtidiga behandlingsbara infektioner. Svampinfektioner behandlas med flukonazol och bakteriella infektioner efter odlingssvar med resistensbestämning. Vid svår muntorrhet kan artificiell saliv användas, men oftast fungerar vatten, gärna med tillsats av citron, lika bra. Kontakt med tandhygienist förebygger många problem.

### Psykiska biverkningar

Förstämningssymtom är vanligt vid svår sjukdom och är oftast en reaktion på situationen. Depressioner förekommer också vid hormonell behandling samt vid behandling med interferon. Depressioner behandlas i första hand med SSRI-preparat, se kapitlet Förstämningssyndrom, s 1038. Observera att ökad risk för suicid kan förekomma vid interferonbehandling.

### Svaghet och trötthet

Svaghet och trötthet kan ha flera orsaker. Viktigast är att utesluta anemi, som är en vanlig biverkning vid cytostatikabehandling. Trötthet ses vid bröstcancerbehandling med aromatasinhibitorer samt vid myelombehandling med bortezomib. Beträffande behandling av anemi, se nästa avsnitt. Trötthet kan också bero på infektion som följd av sjukdom eller behandling. En annan orsak kan vara påverkan på nerver och muskler.

### Organtoxiska biverkningar

#### Benmärgshämning

De flesta cytostatika påverkar benmärgen negativt och ger upphov till anemi, leukopeni samt trombocytopeni. Det är av största vikt att benmärgsfunktionen kontrolleras på ett tillfredsställande sätt med adekvat kontroll av LPK, eventuellt granulocyter, TPK samt Hb.

Lägsta granulocytnivå ses i regel dag 8–12 och lägsta trombocytinvå dag 12–14. Dessa blodkroppar återhämtar sig i regel inom 3–4 veckor. På grund av erytrocyternas längre halveringstid uppkommer anemi senare och utvecklas ofta gradvis under flera månader.

Om granulocytantalet understiger  $1,0 \times 10^9/L$  bör patienten isoleras (gärna i hemmet där färre smittkällor finns) och vid minsta symptom på infektion ska patienten ”rundodlas”, dvs svalg-, nasofarynx-, urin- och blododlas, och antibiotika sättas in.

Hos patienter, som erhåller kurativt syftande behandling med uttalat benmärgstoxiska doser av cytostatika, kan granulocytopeni förebyggas med hjälp av kolonistimulerande faktorer såsom G-CSF (filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim) eller GM-CSF (molgramostim, sargramostim), speciellt om patienten redan haft en episod av febril neutropeni efter tidigare kur. Behandling med kolonistimulerande faktorer bör avslutas så fort granulocytvärdet börjar stiga. Vid behandlingar som förväntas ge påtaglig granulocytopeni används ofta även profylaktisk antibiotikabehandling. Vid feber kan man använda ceftriaxon eller ertapenem, vilket är en fördel för hemsjukvården eftersom dessa preparat ges endast 1 gång/dygn.

Vissa typer av cytostatika och alemtuzumab ger regelmässigt upphov till långvarig lymfocytopeni och monocytopeni. Patienter som behandlas med framför allt purinanalוגer löper därför stor risk att drabbas av opportunistiska infektioner, trots avsaknad av granulocytopeni. Vanligast ses herpes zoster, pneumocystis carinii och svampinfektioner. Profylax mot dessa infektioner bör därför sättas in.

Det finns en betydande risk för blödningar från mag-tarmslemhinnan och i centrala nervsystemet vid uttalad trombocytopeni

med TPK < 20 x 10<sup>9</sup>/L. Risken för blödningar kan ökas av andra läkemedel såsom acetylsalicylsyra, andra NSAID-preparat, warfarin och heparin. Vid stor blödningsrisk (TPK < 10 x 10<sup>9</sup>/L) eller manifest blödning bör transfusioner med trombocytkoncentrat ges. Vid kronisk trombocytopeni ska transfusion ges endast vid akut blödning oavsett TPK. De kommersiellt tillgängliga trombocytopoestimulerande faktorerna (romiplostim och eltrombopag) har enbart ITP (idiopatisk trombocytopen purpura) som indikation (se kapitlet Blödningstillstånd, avsnittet Behandling i syfte att öka trombocytproduktionen, s 293).

Eftersom anemi ofta utvecklas långsamt uppkommer symptom i form av trötthet, andfåddhet vid ansträngning och takykardi/palpitationer ofta smygande och gradvis. Vid symptomgivande anemi bör blodtransfusioner ges.

Anemi kan även förebyggas och behandles med hjälp av erythropoietin (3). Erythropoietin är dyrt, men blodtransfusioner binder upp personal längre tid hos patienten som dessutom blir mer hindrad i sitt dagliga liv. Att undvika anemi ger patienten bättre livskvalitet. Flera randomiserade studier har visat försämrad tumörkontroll och överlevnad hos patienter som behandlats med erythropoietin i samband med strålbehandling för huvud-halstumörer respektive cytostatikabehandling för bröstcancer. Enligt Läkemedelsverket talar sammantagna tillgängliga studiedata för att erythropoietin inte bör användas vid behandling av tumörer med förväntad god prognos (3).

#### Skelettpåverkan

Fall av osteonekros i käken har rapporterats vid behandling med bevacizumab respektive sunitinib. Käkosteonekros kan också, framför allt hos patienter med maligna sjukdomar, orsakas av (intravenöst administrerade) bisfosfonater. Se vidare kapitlet Munhållans sjukdomar, avsnittet om bisfosfonatrelaterade osteonekroser, s 791.

#### Hjärt-kärlpåverkan

Kardiomyopati är en allvarlig och ofta dosbegränsande biverkning av antracykliner som doxorubicin, epirubicin och av trastuzumab. Risken för kardiomyopati ökar med den

kumulativa dosen och vid strålbehandling som inkluderat en del av hjärtmuskeln (vilket är vanligt vid vänstersidig bröstcancer).

Även cyklofosfamid i höga doser, vincristin och fluorouracil kan ge hjärtmuskelpåverkan. Taxaner kan orsaka arytmier och EKG-förändringar som är övergående. Perikardit kan ses efter antracyklinbehandling, speciellt efter strålbehandling mot hjärtat.

En del cytostatika kan öka risken för tromboser genom att öka trombocytaggregationen, t ex vinblastin, fluorouracil och den kända kombinationsbehandlingen med cyklofosfamid, metotrexat och fluorouracil som fortfarande används vid bröstcancer. Denna risk ökar vid samtidig användning av andra läkemedel som ökar risken för tromboembolism såsom tamoxifen, östrogener, estramustin och medroxiprogesteron. Dessutom ökar den maligna sjukdomen i sig risken för tromboser.

Cytostatika kan ibland orsaka symptomgi-vande vätskeretention med utveckling av ödem, som är övergående. Detta är vanligast vid behandling med docetaxel och kan förhindras genom profylaktisk behandling med kortikosteroider. Även imatinib orsakar vätskeretention med ödem, som ofta är lokalisering till ansiktet.

#### Leverpåverkan

Leverpåverkan kan ses vid behandling med ett flertal olika cytostatika, allt från lättare ökningar av aminotransferaser till fulminant leversvikt. Lomustin (= CCNU), dacarbazin, metotrexat, cytosinarabinosid (cytarabin) och interferon kan ge leverskador, framför allt i högdos. Alkoholmissbruk ökar risken för leverskador av cytostatikabehandling.

#### Lungpåverkan

Interstitiell pneumonit kan ibland ses i anslutning till cytostatikabehandling, framför allt med bleomycin. Pneumoniten utvecklas ofta till en bestående lungfibros med irreversibel lungfunktionsnedsättning. Äldre patienter, patienter med tidigare lungsjukdom eller med nedsatt njurfunktion löper större risk, liksom patienter som fått strålbehandling mot torax.

Symtomen utgörs av torrhosta och andfåddhet. Lungröntgen eller datortomografi

#### Sökord

#### Innehåll

**Tabell 3.** Neurologiska biverkningar

Läkemedel	Typ av neurologisk toxicitet
Cisplatin	Ototoxicitet, perifer neuropati, encefalopati
Vincaalkaloider	Perifer neuropati, autonom neuropati
Taxaner	Perifer neuropati, övergående muskelvärk
Metotrexat	Encefalopati
Etoposid	Encefalopati
Fluorouracil	Cerebellär ataxi
Cytosinarabinosid	Cerebellär ataxi
Bortezomib	Perifer neuropati

visar ofta interstitiella infiltrat. Ibland uppstår svårigheter att skilja pneumonitförändringarna från infektion eller metastaser. Bronkoskopi med transbronkiell biopsi kan ibland vara av värde för diagnos framför allt när patienten behandlats med cytostatika som kan orsaka infektiös pneumonit (*pneumocystis carinii* eller *cytomegalovirus*) exempelvis purinanaloger eller vid högdosbehandling. Behandling bör ges med kortikosteroider och eventuellt med antibiotika eftersom det kan föreligga en sekundär infektion. Cetuximab kan ge dyspné hos äldre patienter.

#### *Neurologisk påverkan*

Många cytostatika samt bortezomib och talidomid ger neurologiska biverkningar, se Tabell 3. Neuropatin är ofta irreversibel. Hos vissa patienter med lättare symptom, kan neuropatin gå tillbaka efter några månader, förutsatt att cytostatikabehandlingen avslutas.

Cisplatin kan framkalla perifer neuropati, som oftast först yttrar sig som parestesier och sensibilitetsnedsättning i extremiteterna, även motoriska symptom med muskelsvaghet kan utvecklas.

Ototoxicitet är en vanlig och ibland dosbegränsande biverkning vid cisplatinbehandling. Personer som redan har nedsatt hörsel är mer känsliga för denna typ av biverkning. Samtidig eller tidigare strålbehandling mot CNS ökar risken, liksom behandling med andra potentiellt ototoxiska

läkemedel som diureтика och aminoglykosidantibiotika. Ototoxiciteten yttrar sig som tinnitus, hörselförlust vid höga frekvenser och ibland yrsel.

Vincaalkaloider och taxaner kan ge symptom som debuterar med parestesier och nedsättning av sensibilitets- och vibrationssinne i extremiteterna och kan utvecklas till motorisk neuropati med muskelsvaghet vid fortsatt behandling.

Metotrexat kan orsaka svår neuropati med pareser och demensutveckling, speciellt då medlet ges intratekalt och i samband med strålbehandling mot CNS. Etoposid kan ge encefalopati. Fluorouracil och cytosinarabinosid i högdos kan orsaka cerebellär ataxi.

Någon behandling mot neurologiska biverkningar finns inte.

#### *Njur- och urinvägspåverkan*

Cisplatin är det cytostatikum som har störst benägenhet att orsaka njurskador. Även behandling med metotrexat, speciellt högdosbehandling, kan orsaka njurinsufficiens.

Ifosfamid och cyklofosfamid i hög dos ger ofta upphov till hemorragisk cystit. Denna förebyggs med antidoten merkaptoetansulfonat (mesna).

#### **Senreaktioner**

##### *Infertilitet*

Spermatogenesen påverkas ofta vid cytostatikabehandling och sterilitet är en vanlig biverkning medan libido kan vara opåverkad, då leydigcellerna som bildar testosteron är mindre känsliga. Vid behandling av testiscancer, som oftast drabbar unga män och dessutom ofta botas, bör patienten upplysas om möjligheten att lämna sperma för nedfrysning så att senare artificiell insemination kan utföras.

Ovarierna är inte lika känsliga, men påverkan på menstruationscykeln ses ofta. Vissa cytostatika kan dock ge bestående amenorré. Detta är vanligare hos kvinnor över 30 år. Risken för bestående infertilitet ökar om cytostatikabehandling ges till patienter som även får radioterapi mot bäckenorganen. Nu utvecklas metoder att spara fryst ovariërvävnad i form av ägg eller folliklar hos kvinnor med framtid barnönskan.

**Tabell 4.** Interaktioner mellan cytostatika och andra läkemedel

Cytostatikum	Interagerande läkemedel	Mekanism och åtgärd
Azatioprin	Allopurinol	Hämning av metabolism. Får inte kombineras.
Merkaptopurin	Allopurinol	Hämning av metabolism. Undvik kombinationen.
Klorambucil	Fenylbutazon	Minskad proteinbindning. Undvik kombinationen.
Cyklofosfamid	Allopurinol	Minskad plasmaclearance av cyklofosfamid. Kombinationen bör undvikas.
Metotrexat	NSAID	Minskad renal sekretion. Undvik kombinationen.
Estramustin	Antacida	Minskad absorption. Undvik kombinationen.
Cisplatin	Aminoglykosider	Oto-nefrotoxicitet. Undvik kombinationen.
Metotrexat	Kortikosteroider	Minskat cellupptag av metotrexat. Undvik kombinationen.

De allra flesta cytostatika är mutagena och är därmed även med stor sannolikhet teratogena, dvs missbildningsframkallande. Cytostatikabehandling ska därför inte ges under graviditet. Hos kvinnor som är gravida bör således graviditeten avbrytas om cytostatikabehandling behöver ges. Ingen ökad missbildningsfrekvens har setts hos barn till mödrar som tidigare behandlats med cytostatika för cancer och blivit gravida efter avslutad behandling.

Kvinnor som avslutat kurativt syftande cytostatikabehandling brukar tillrädas att undvika graviditet under minst 2 år. Detta syftar till att ge möjlighet för reparation av kromosomskador och elimination av skadade könsceller. Det ger också bättre möjlighet att bedöma sjukdomens långsiktiga prognos, vilken ju är av stor betydelse för avgörandet att bli förälder.

#### Sekundära maligniteter

Eftersom de allra flesta cytostatika och speciellt alkylatorer och topoisomerasenhämmare är mutagena kan cytostatikabehandling leda till utveckling av sekundära tumörer. Idag, när många patienter lever lång tid efter kurativt syftande, ofta adjuvant, cytostatikabehandling har detta blivit ett allt större problem.

Vanligast är sekundära myelodysplastiska syndrom och myeloiska leukemier, vilka kan uppkomma upp till ett decennium efter cytostatikabehandling och är ofta behandlingsresistenta. Det finns således anledning att vara observant och inleda utredning vid

symtom som kan ge misstanke om uppseglande leukemi, som trötthet, anemi, svårbehandlade och recidiverande infektioner, hos patienter som tidigare erhållit behandling med dessa typer av medel.

#### Läkemedelsinteraktioner

Det är viktigt att vara medveten om att samtidig behandling med andra läkemedel kan förändra effekt och/eller biverkningar av cytostatika till följd av läkemedelsinteraktioner. Man bör därför om möjligt undvika alternativt anpassa behandling med läkemedel som interagerar med cytostatika. I Tabell 4 ges exempel på betydelsefulla läkemedelsinteraktioner.

#### Evidensbaserad farmakologisk behandling av viktiga tumörformer

För beskrivning av behandling av olika tumörformer hänvisas till respektive terapi-kapitel, se inledningen till detta block, s 541. I detta avsnitt sammanfattas evidensbaserad farmakologisk behandling vid kolorektal cancer, för övrig behandling se kapitlet Kolorektala sjukdomar, avsnitten Anal och rektala tumörer, s 157, och Koloncancer, s 157. Därtill beskrivs den evidensbaserade behandlingen av maligna hjärntumörer som inte närmare beskrivs i något terapikapitel.

**Kolorektal cancer**

Adjuvant behandling med fluorouracil under ca 6 månader minskar risken för återfall och ökar överlevnaden vid koloncancer som är lokalt avancerad (stadium II) eller har påvisade lymfkörtelmetastaser (stadium III). Sammantaget visar studierna att risken för recidiv och död minskar med 3–4% i stadium II och med 10–15% i stadium III (4–6). Evidensen för dessa effekter är mycket hög. Peroral fluorouracilbehandling är likvärdig med intravenös behandling. Tillägg av oxaliplatin till fluorouracil/leukovorin ger en ytterligare minskning av risken för recidiv. Tillägg av irinotekan verkar också kunna minska risken för återfall, men effekten är sannolikt mindre än med oxaliplatin.

Cytostatikabehandling vid metastaserande kolorektal cancer kan åstadkomma objektiva tumörremissioner, förlänga tiden till tumörprogress och öka överlevnaden. Under de senaste 15 åren har medianöverlevnaden successivt förlängts från knappt 6 månader utan behandling till närmare 2 år hos patienter som fått en kombinationsbehandling med fluorouracil och oxaliplatin eller irinotekan. Med kombinationskemoterapi kan en stor andel av patienter få antingen en minskning av tumörvolymen eller en stabilisering av sjukdomen. Tumörsymtom minskar eller försvinner i regel, och hos symptomfria patienter förlängs tiden till symptomuppkomst. Flera olika kombinationer av cytostatika har effekt, både när de ges till tidigare obehandlade patienter eller till patienter som fått en eller två tidigare behandlingar. Antikroppar (se avsnittet Cetuximab och panitumumab, s 549, respektive Bevacizumab, s 549) ger i tillägg till cytostatika ytterligare positiva effekter, men de är ännu inte visade med samma höga bevisgrad.

Behandlingarna kan ge olika biverkningar som kan nedsätta patienternas välbefinnande, men de har inte negativt påverkat livskvaliteten hos patienter med tumörremission eller stabilisering av sjukdomen.

För ytterligare information om riktlinjer se Socialstyrelsens riktlinjer för bröst-, prosta-, tjocktarms- och ändtarmscancervård (7).

**Maligna hjärntumörer**

Kurativ behandling av maligna hjärntumörer är kirurgisk med eller utan strålbehandling. Farmakologisk behandling av recidiverande eller inoperabla maligna hjärntumörer är alltid palliativ.

*Primär behandling med radioökemoterapi*

Strålbehandling ges ofta tillsammans med cytostatikabehandling efter primär operation alternativt diagnostisk biopsi vid inoperabla tumörer. Vid glioblastom är standardbehandling radioterapi (60 Gy på 6 veckor) och konkomitant behandling med temozolomid  $75 \text{ mg/m}^2$  kroppsyta dagligen (8). Adjuvant postoperativ behandling med temozolomid i 4 veckors intervaller under 6 cykler kan övervägas i individuella fall (9).

*Farmakologisk behandling vid recidiv*

Vid recidiv av tidigare behandlad malign hjärntumör ges temozolomid i 4 veckors intervaller. Temozolomid fördras oftast väl: lätt illamående och benmärgstoxicitet kan förekomma. Effekten ska utvärderas. Om tumörprogress ses ska temozolomid sättas ut.

Ett alternativ till temozolomidbehandling är i vissa fall kombinationskemoterapi med prokarbazin (Natulan, licenspreparat), lomustin (= CCNU) och vinkristin. Biverkningarna är illamående/kräkningar, hematologisk toxicitet och allergiska reaktioner mot prokarbazin. Patienter som behandlas med prokarbazin ska undvika alkohol, mögelost och banan pga risk för hypertension (antabusliknande effekt). Till patienter som inte tolererar denna kombinationsterapi kan behandling med lomustin (= CCNU) enbart övervägas.

Temozolomid används ibland även mot hjärnmetastaser som inte kan behandlas kirurgiskt eller med strålniv/strålbehandling.

*Symtomlindrande behandling*

Hjärntumörer samt strålreaktion vid behandling av dessa ger ofta hjärnödem, som behandlas med betametason 8 mg 2 gånger/dag initialt. Dosen ska sedan trappas ner till lägsta möjliga nivå utan att patienten får besvärande symtom. Hos patienter som haft epileptiska anfall ska antiepileptisk medicinering sättas in.

---

## Referenser

---

1. Walker EM, Rodriguez Al, Kohn B, Ball RM, Pegg J, Pocock JR, et al. Acupuncture versus venlafaxine for the management of vasomotor symptoms in patients with hormone receptor-positive breast cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:634–40.
2. Solomon MA. Oral sucralfate suspension for mucositis. *N Engl J Med.* 1986;315:459–60.
3. Erytropoietin och cancerrelaterad anemi – behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 3:2007. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
4. Baddi L, Benson A 3rd. Adjuvant therapy in stage II colon cancer: current approaches. *Oncologist.* 2005;10:325–31.
5. Midgley R, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy for stage II colorectal cancer: the time is right! *Nat Clin Pract Oncol.* 2005;2:364–9.
6. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009;27:3109–16.
7. Nationella riktlinjer för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancervård 2013. Stöd för styrning och ledning. Preliminär version. Socialstyrelsen. 2013. ISBN 9789175550381. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
8. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:987–96.
9. Mason WP, Mirimanoff RO, Stupp R. Radiotherapy with concurrent and adjuvant temozolomide: A new standard of care for glioblastoma multiforme. *Progress in Neurotherapeutics and Neuropsychopharmacology.* 2006;1:37–52.

**För vidare läsning**

10. DePinho RA, Weinberg RA, DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008. ISBN 0781772079.
11. Textbook of Medical Oncology. Cavalli F, Kaye SB, Hansen HH, Armitage JO, Piccart M, red. 4:uppl. Storbritannien: Taylor & Francis; 2009. ISBN 9780415477482.
12. Se det inledande förordet till avsnittet om onkologi och under rubriken Allmän onkologi, s 542.

# Hematologiska maligniteter

Gunnar Juliusson, Hematologi- och koagulationskliniken,  
Skånes universitetssjukhus, Lunds universitet, Lund

## Inledning

De hematologiska maligniteterna utgör ungefär 7% av all cancer och drabbar 3 400 svenskar varje år (Tabell 2, s 563). Cirka 27 000 svenskar lever med en diagnos av hematologisk malignitet, och nära 2 000 avlider årligen till följd av denna. Hematologisk malignitet är efter lung- och prostatacancer den vanligaste cancerdödsorsaken i Sverige, och är vanligare än dödsfall pga bröstcancer.

De hematologiska maligniteterna utgörs av akuta och kroniska leukemier, olika former av lymfom, myelom, myeloproliferativa neoplasier och myelodysplastiskt syndrom. Varje huvudgrupp har ett eget delregister inom blodcancerregistret ([www.cancercentrum.se](http://www.cancercentrum.se)), och består av många, mer eller mindre tydligt, åtskilda entiteter. Dessa tumörsjukdomar har således ett mycket brett spektrum: från akut allvarliga och livshotande tillstånd i behov av omedelbar specialistvård, till sådana som inte föranleder någon åtgärd och med en gräns mot normala laboratoriefynd som ibland är arbiträr.

Många nya läkemedel har tillkommit under senare år, och ännu fler är under klinisk prövning. Många av dessa är mycket dyrbara med läkemedelskostnader som kan överstiga miljoner kronor per patient och år. Vissa har inneburit en dramatisk förbättring av patienternas framtidsutsikter, t ex tyrosinkinashämmare vid kronisk myeloisk leukemi (KML) och tillägg av antikroppar vid lymfoproliferativa sjukdomar.

I detta kapitel läggs fokus på tidiga fynd som bör leda till misstanke om hematologisk malignitet, samt handläggning av de patientgrupper som vårdpersonal utanför hematologiska specialenheter ofta kommer i kontakt med. Dessutom ges en kort översikt av patofysiologin, samt diagnostik och behandling på specialistklinik för de olika sjukdomsentiteterna. I Tabell 1, s 562, finns förkortningar för vanliga sjukdomstillstånd.

## Epidemiologi

Incidensen av de flesta tumörsjukdomar ökar med stigande ålder hos befolkningen, ofta med en brant ökning i medelåldern ledande till en medianålder bland nyinsjuknade kring 70 år. Undantag bland de hematologiska maligniteterna utgörs av akut lymfatisk leukemi, som har sin högsta incidens bland barn, 3–8 år, samt Hodgkins lymfom och T-lymfoblastiskt lymfom där medianåldern ligger under 50 år.

I princip alla hematologiska maligniteter har en högre åldersrelaterad incidens hos män, men då det finns fler äldre kvinnor än män har många tillstånd en relativt jämn könsfördelning. Särskilt uttalad är den snedda könsfördelningen vid hårcellsleukemi (80% män), Burkitts lymfom och mantelcellslymfom (70% män) samt kronisk lymfatisk leukemi (60% män), medan 60% av de drabbade är kvinnor vid essentiell trombocytemi och vissa ovanliga lymfomtyper.

Många studier har gjorts av möjliga expositionsfaktorer, och även om vissa studier

**Tabell 1.** Förförkortningar för vanliga sjukdomstillstånd

AA	aplastisk anemi
ALL	akut lymfatisk leukemi
AML	akut myeloisk leukemi
APL	akut promyelocytleukemi
DLCL	diffust storcelligt lymfom
ET	essentiell trombocytemi
FL	follikulärt lymfom
GvH	Graft-vs-Hostsjukdom efter allogen SCT
HCL	hårcellsleukemi
HL	Hodgkins lymfom
KLL	kronisk lymfatisk leukemi
KML	kronisk myeloisk leukemi
MCL	mantelcellslymfom
MDS	myelodysplastiskt syndrom
MGUS	monoklonal gammopati med oklar signifikans
MPN	myeloproliferativ neoplas
MZL	marginalzonslymfom
PNH	paroxysmal nocturn hemoglobinuri
PV	polycytemia vera
SCT	stamcellstransplantation

har påvisat en överrisk i vissa situationer är de externa faktorerna ovanliga med dagens yrkesmiljöarbete. Familjär sjukdomsförekomst har studerats noggrant i de svenska nationella registren. Årftliga faktorer som medför hög risk för hematologisk malignitet saknas i princip, men familjer med överrisk för olika lymfoïda maligniter och myelom utifrån kombinationer av genpolymorfier, med var för sig låg riskök-

ning, är väl belagda. Familjär förekomst av myeloida sjukdomar har inte påvisats.

## När hematologisk malignitet bör övervägas

En mindre andel av patienterna insjuknar med tydliga symtom relaterade till hematologisk malignitet, exempelvis infektionssymtom, feber, blödningar, avmagring och sjukdomskänsla, vilket leder till snabb vårdkontakt. Dessa symtom är således ospecifika och föranleder en bred utredning avseende exempelvis infektion, cancer eller annan systemsjukdom. I dessa lägen är förstås ett komplett blodstatus med differentialräckning av blodceller samt palpation och eventuellt radiologisk undersökning avseende patologiska resistenser motiverat, för att vägleda fortsatt utredning.

Betydligt vanligare är mätliga symtom eller fynd, antingen smygande över en längre tid eller besvärlig som av patienten kan tolkas som en segdragen förkylning eller annan lindrig infektion. I dessa fall kan ett enkelt blodstatus vara motiverat för att vid normal bild föranleda expektans, men vid tydligt avvikande bild leda till en snabbare diagnos.

Vissa patienter har själva noterat en resistens, ofta en palpabel förstorad lymfknutna på halsen, som med eller utan andra symtom eller fynd kan leda fram till en lymfomdiagnos. Ibland kan hematologisk sjukdom till synes debutera med en palpabel och/eller symtomgivande splenomegalii.

För patienter med nydiagnostiseras tromboembolism utan tydligt utlösande orsak bör myeloproliferativ neoplas (MPN) övervägas, särskilt hos äldre.

Hos medelålders eller äldre personer med smärkor, i rygg eller andra delar av rörelseorganen, som inte stämmer med gängse förflopp kan myelomsjukdom övervägas. Likaså är myelom en viktig differentialdiagnos hos patienter med nydebuterad njursvikt.

Hos en stor del av patienterna är det accidentella fynd vid annan medicinsk undersökning, hälsokontroll eller rutinkontroll av annan sjukdom, som leder fram till utredning av hematologisk malignitet. Det rör sig ofta om avvikelser i blodstatus, eller palpabla eller radiologiskt påvisade resistenser.

## Sökord

## Innehåll

**Tabell 2.** Epidemiologi och överlevnad vad gäller blodcancer i Sverige

	Leukemi		Myelom	Lymfom		Hematologisk malignitet
	Alla former	Akut		Hodgkins	Övriga	
Antal nya fall per år	1 097	377	586	181	1 515	3 379
Fall per 100 000 och år, M/Kv	8,4/6,1	3,3/2,9	3,6/2,4	1,9/1,6	10,0/7,1	
Antal patienter med sjukdomen	8 643	2 856	2 676	3 668	11 865	26 852
Relativ 1-årsöverlevnad (%), M/Kv		67/69	78/83	91/95	78/78	
Relativ 5-årsöverlevnad (%), M/Kv		45/50	37/42	85/86	57/62	

Data från NORDCAN (Association of the Nordic Cancer Registries) ([www.ancre.nu](http://www.ancre.nu)), avseende medeltal för insjuknade i Sverige 2005–2009 med relativ överlevnad beräknad för diagnosåren 1999–2003. M/Kv = män/kvinnor.

Vid påvisad resistens finns det skäl att först överväga om det avvikande fyndet kan vara associerat till en systemisk sjukdom, för att förenkla utredningen. Lymfadenopati i axillen påvisad vid mammografi behöver inte alltid punkteras om kontroll av blodstatus visar en tydlig bild av kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

### Brådskande situationer

Vissa situationer är särskilt brådskande. Det gäller främst patienter med grava rubbningar i blodstatus, som svår neutropeni eller trombopeni, i kombination med påverkat allmäntillstånd, hög feber, andningspåverkan och/eller blödningsbild. Dessa patienter bör föranleda omedelbar kontakt med hematolog. En speciellt angelägen urakut situation är akut promyelocytleukemi (APL), en sällsynt leukemiform med mycket hög risk för fatala blödningar i tidigt skede, men med utomordentligt god långtidsprognos vid snabbt insatt intensiv behandling. En annan speciell situation är akut hemolys, som ofta kräver snabb handläggning av särskilt slag.

Avvikande blodstatus med påvisade omogna celler, främst blaster, i differentialräkningen, innebär stark misstanke om akut leukemi och hematolog bör därför snabbt kontaktas även vid gott allmäntillstånd.

Kraftigt förhöjda blodvärden (hemoglobin > 190 g/L eller trombocyter > 1 500 x 10<sup>9</sup>/L) är oftast uttryck för MPN, och medför kraf-

tigt ökad risk för både tromboembolism och blödning, och bör därför handläggas akut, även vid opåverkat allmäntillstånd.

### Gränsfall mellan benigna och maligna tillstånd

Lindriga avvikeler i laboratoriestatus är vanligt förekommande och påvisas i ökande utsträckning vid omfattande provtagning vid andra frågeställningar. Förandringar som, efter konfirmering, kan vara ett uttryck för snabbt behandlingskrävande tillstånd behöver förstås utredas, medan gles uppföljning kan vara fullt tillräcklig för många avvikeler.

### Anemi

Måttlig anemi kan bero på många orsaker. Om blödning, hemolys och bristanemi utesluts, och anemi sekundär till inflammatoriskt tillstånd är osannolik uppkommer ofta frågan om myelodysplastiskt syndrom. Andra avvikeler i blodstatus som neutropeni, trombopeni och makrocytos, eller sjukhistoria med tidigare cytostatika- eller strålbehandling ökar sannolikheten för myelodysplastiskt syndrom, vilket vid tydliga stationära eller progredierande fynd föranleder utredning. Måttliga avvikeler utan relaterade symtom innebär inte behov av omedelbar behandling, varför utredningen inte brådskar. Ibland leder inte utredningen till en säker diagnos utan föranleder bara fortsatta kontroller. Diagnostiska fynd kan

ibland påvisas senare, men ibland normaliseras bilden eller kvarstår utan diagnos.

### M-komponent

Fynd av monoklonalt immunglobulin i plasma eller urin föranleder övervägande om myelom eller vissa andra sjukdomar. Härvid behöver främst allmänsymtom, avvikande blodstatus, njurfunktion med elektrolyter inklusive kalcium, och skelettsymtom efterfrågas. Om allt detta är normalt, M-komponenten är av liten/måttlig storlek (< 30 g/L) och polyklonala gammaglobuliner finns i normal mängd föreligger MGUS (monoklonal gammopathi av oklar signifikans). MGUS, som tidigare gick under beteckningen benign monoklonal gammopathi, är ett vanligt tillstånd som påvisas hos flera procent av en något äldre population. MGUS bör följas 3–4 gånger/år initialt, där efter årligen vid stabil bild. Vid progress och/eller tillkomst av andra laboratorieavvikelser eller symptom bör myelomutredning med benmärgspunktion och skelettröntgen utföras, då MGUS riskerar att transformera till myelom med en risk på ca 1% per år. På liknande sätt finns en gräzön mellan benign monoklonal B-cellslymfocytos (MBL) och KLL/liknande lymfoproliferativ sjukdom.

### Avvikande blodvärden

Ofta ger ett blodstatus den första signalen om hematologisk sjukdom. Kraftiga oförklarade avvikelser inger stark misstanke varvid diagnosens ofta snabbt kan fastställas. Isolerad anemi är dock oftast inte uttryck för benmärgssjukdom, varför adekvat anemiutredning måste genomföras först. Vid pancytopeni utan rimlig orsak (exempelvis nyligen given cytostatikabehandling) är hematologisk utredning direkt motiverad. Differentialräkning av leukocyter är viktigt oavsett leukocyttalet. Lymfocytos hos opåverkad medelålders eller äldre person beror nästan alltid på KLL (eller annan leukemisk lymfomsjukdom).

Leukocytos med omogna celler ger misstanke om akut leukemi, men kan vara uttryck för benmärgsfibros, eller vid pågående kraftig infektion/inflammation vara en sk leukemoid reaktion. Kraftig leukocytos

med dominans av mogna granulocyter styr utredningen mot KML.

Vid neutrofi med samtidig trombocytos och/eller högt hemoglobinvärde blir den primära frågeställningen MPN. Vid isolerad ökning av hemoglobin bör dock lungsjukdom med hypoxi och det metabola syndromet övervägas. Vid isolerad grav trombocytopeni är immunologisk genes mer trolig orsak än hematologisk malignitet.

Se även kapitlet Anemier, avsnittet Normocytär anemi, s 256.

### Symtom och fynd

Tydligt palpabel ööm rörlig lymfadenopati ger stark misstanke om lymfoproliferativ sjukdom, om aktuell infektion/inflammation saknas. Ett enkelt blodstatus bör tas, då tydliga avvikelser kan ge viktig information, och vid KLL utan andra symptom brådskar inte utredningen. Annars bör kirurgisk biopsi enligt lymfomrutiner utföras, eventuellt föregånget av finnålspunktion för att underlätta planeringen.

Blödningsbild föranleder förstas fullt blod- och koagulationsstatus. Allmänsymtom som feber, svettningar och viktnedgång är ospecifika och föranleder en allmän medicinsk utredning.

### Prognos och livskvalitet

Vid vissa blodcancerformer, t ex akut leukemi och aggressiva lymfom, krävs intensiv behandling med nedsatt livskvalitet som följd under en begränsad period, men med god chans till bot. Andra sjukdomstillstånd är av kronisk art och kan behöva långdragen och återkommande behandling för sjukdomskontroll. Somliga tillstånd kan vara helt symptomfria medan andra kan leda till betydande smärtor, infektionsbenägenhet eller andra problem.

### Terapimål

För varje patient och behandling är det viktigt att fastställa behandlingsmål. Vid nydebuterad akut leukemi hos unga är långsiktig bot ett självklart mål. I andra situationer är symptomlindring, med eller utan sjukdomspåverkande åtgärd, rimlig då

symtomen, men inte sjukdomen i sig, är möjliga eller angelägna att påverka.

Många symptomfattiga tillstånd ska följas utan behandling, och den rätta tidpunkten för terapistart kräver ofta nog sam eftertanke. Vissa patienter kan trots symptomfrihet behöva behandlas för att förebygga framtidiga problem. För patienter med behandlingsrefraktär blodcancersjukdom är det viktigt att definiera övergång från kurativt syftande till rent palliativ strategi, vilket dock inte utesluter fortsatt behov av tumörkontrollerande åtgärder.

### Specifika tillstånd

#### **Myeloproliferativa neoplasier**

Myeloproliferativa neoplasier (MPN) innehåller bl a polycytemia vera (PV), essentiell trombocytemi (ET) och myelofibros. MPN kan medföra symptom, men viktigaste skälet till diagnostik och behandling är att förebygga den MPN-orsakade ökade risken för tromboembolism. En tredjedel av patienterna har haft blödning eller tromboembolism före diagnos av MPN.

#### *Polycytemia vera*

Primär blodsjukdom måste skiljas från reaktiva förändringar. Vid hematokrit (EVF) > 0,60 hos män och > 0,56 hos kvinnor är PV mycket sannolik. Vid EVF > 0,52 respektive 0,48, motsvarande hemoglobin > 185 g/L hos män respektive > 165 g/L hos kvinnor, ska utredning göras, liksom vid lägre värden om speciella fynd, exempelvis atypiska trombosser föreligger. Hypoxi till följd av lungsjukdom, hjärtshunt, rökningsorsakad kolmonoxid och läkemedel, exempelvis androgener, som orsak till sekundär polycytemi bör uteslutas.

PV karaktäriseras av sänkt serumerytropoetin och den specifika mutationen V617F i genen JAK2 på kromosombandet 9p24 (blodprov till kliniskt genetiskt laboratorium). Benmärgsundersökning rekommenderas vid sannolik PV för bedömning av benmärgsfibros.

#### *Behandling av polycytemia vera*

Vid okomplicerad PV görs återkommande blodtappningar med målvärde EVF < 0,45. Lågdos acetylsalicylsyra (ASA) ges som pro-

fylax om inte kontraindikationer föreligger, t ex blödningsbenägenhet, ulcer, eller trombocytal > 1 500 x 10<sup>9</sup>/L. Järnbristen som uppstår efter tappning bör inte substitueras i oträntg mål. Oftast uppnås efter hand ett stabilt läge där blodstatus kan kontrolleras några gånger per år, och endast enstaka blodtappningar behövs.

I bland utvecklas trombocytos som ju inte påverkas av blodtapningar, och i dessa lägen kan terapistrategin behöva ändras. Förstahandsläkemedel är hydroxyurea (hydroxikarbamid, Hydrea kapslar 500 mg) med syfte att normalisera blodstatus. Doseringen är högst individuell, vissa klarar sig med några kapslar å 500 mg/vecka medan andra behöver 4 kapslar/dag. Alternativ terapi för yngre är injektioner av interferon alfa (IntronA, Roferon-A), gärna i pegylerad form (PegIntron, Pegasys), som även kan medföra reduktion av benmärgsfibros. Den tidigare vanliga behandlingen med busulfan eller radioaktivt fosfor bör inte ges till patienter < 75 år, då dessa medel ökar risken för sekundär akut myeloisk leukemi.

#### *Essentiell trombocytemi*

Trombocytos kan vara reaktiv till inflammatöriska tillstånd, järnbrist och blödning. Diagnosen ET ställs vid stabilt förhöjd trombocytnivåer, > 450 x 10<sup>9</sup>/L, i kombination med en typisk benmärgsbild, där bedömning av fibrosgrad är viktig. JAK2V617F påvisas hos ca 60%.

#### *Behandling av essentiell trombocytemi*

Lågdos ASA ges till alla utom till dem med trombocytal > 1 500 x 10<sup>9</sup>/L, som har kraftigt förhöjd blödningsrisk. Patienter > 60 år och/eller med tidigare tromboembolism, blödning, eller andra riskfaktorer för detta bör behandlas för att normalisera trombocyttalen till < 400 x 10<sup>9</sup>/L. Hydroxyurea är förstahandsterapi med vanlig startdos 1–2 kapslar/dag. Interferon är ett lämpligt alternativ till unga patienter och under graviditet. Anagrelid är ett möjligt tredjehandsalternativ. Äldre ET-patienter kan behandlas med intermittent busulfan. ET ger en lägre risk än PV att transformera till myelofibros och/eller AML, och medföra mycket god långtidsprognos, särskilt om

patienter med s k prefibrotisk myelofibros exkluderas från ET-diagnosen.

### **Myelofibros**

Myelofibros, primär eller sekundär till PV/ET, är mer sällsynt, ger en heterogen klinisk bild och har betydligt sämre prognos. Dessa patienter får ofta med tiden uttalad splenomegali och fallande blodvärdens.

#### *Behandling av myelofibros*

Yngre patienter med transfusionskrävande sjukdom kan bli aktuella för allogen stamcellstransplantation. Ett JAK2-hämmande läkemedel (ruxolitinib) är nu registrerat, och kan ge symptomlindring till patienter med avancerad sjukdom med betydande symptom och stor mjälte, och för dessa patienter även en förbättrad överlevnad.

### **Kronisk myeloisk leukemi**

Kronisk myeloisk leukemi (KML) räknades tidigare till myeloproliferativ neoplasi (MPN). KML karaktäriseras av hybridgegenen BCR/ABL1, oftast bildad genom en translokation t(9;22), som vid cytogenetisk analys påvisas som en Philadelphia-kromosom.

Vid diagnos föreligger oftast kraftig leukocytos (medianvärde  $> 100 \times 10^9/L$ ) med neutrofil dominans, men även mer omogna myeloiska celler ses i blodet. Splenomegali och trombocytos är vanligt, och anemi förekommer. Några få procent har avancerad sjukdom (accelererad fas eller blastkris) vid diagnos. Diagnostiken kräver genetisk analys.

#### *Behandling*

Primärbehandling är sedan tiotalet år tyrosinkinashämmare (TKI) dagligen peroralt. Imatinib har nu mycket lång och omfattande dokumentation – mycket goda responsiffror och låg toxicitet – och risken för sekundär sjukdomsprogress har visat sig minska efter några års behandling. Nilotinib och dasatinib är två nyare TKI med snabbare insättande effekt som registrerade alternativ vid primärbehandling. En europeisk studie pågår för att studera möjligheten att avsluta TKI-behandling efter flera år hos dem som uppnått stabilt optimalt svar.

KML är numera en sjukdom som nästan alltid låter sig väl behandlas i öppenvård med ringa medicinska problem men med höga läkemedelskostnader. Det är angeläget att alla patienter från början handläggs vid specialistklinik, då adekvat genetisk monitorering och uppföljning är essentiell för långsiktig framgång.

### **Myelom**

Behandlingsarsenalen vid myelom har kraftigt utökats sedan millennieskiftet, och många fler nya läkemedel är idag i kliniska studier. Medianöverlevnaden för patienter yngre än 65 år har förlängts från 3 till 5 år. Myelomsjukdomen föregås i princip alltid av monoklonal gammopathi (se ovan). Kriterier som skiljer MGUS och myelom finns väl definierade. Proteinstatus med elfores av blod och urin och benmärgsspiration är essentiellt för diagnostiken.

#### *Behandling*

För start av myelombehandling krävs sjukdomsassocierade symptom/fynd med organpåverkan: vanligen anemi, skeletpåverkan med eller utan hyperkalciemi och njurpåverkan. Albumin och beta-2-mikroglobulin i serum behövs för prognosberäkning, och vissa cytogenetiska förändringar medför sämre prognos, och kan styra terapival. Skelett-smärta är ett vanligt debutsymtom. Ibland är symtomen smygande och feltolkade vilket kan leda till fördröjd diagnos. Detta i sin tur kan medföra progredierande organskada. Oftast är diagnostiken lätt om myelom övervägt.

Inför behandling måste patienten bedömas avseende möjlighet att genomgå högdosbehandling med melfalan följt av autologt stamcellsstöd, s k autolog stamcellstransplantation. De flesta patienter upp till 65–70 år har sedan 1980-talet genomgått denna procedur, som innebär sjukdomskontrollerande behandling under 2–4 månader, följd av stamcellsskörd, högdosbehandling, intravenös återinfusion av frysförvarade nytinade blodstamceller, och återhämtning. Primärbehandlingen behöver vara skonsam mot blodstamcellerna och tillåta stamcellsskörd, och därfor är initialt melfalan och extensiv strålbehandling olämpligt. Kortikosteroider (prednison, prednisolon

### **Sökord**

### **Innehåll**

(P), dexametason (D) [licenspreparat t ex Fortecortin, Merck Serono, injektionsvätska 4 mg/ml, tabletter 4 mg], betametason) och cyklofosfamid (C) har använts sedan länge. På senare tid har tillägg av nyare läkemedel, injektion av bortezomib (V), och talidomid (T) och dess analog lenalidomid (R) peroralt, visats förbättra behandlingssvaret.

För patienter som inte är aktuella för högdosbehandling ges i stället kombinationer av två eller tre av ovanstående läkemedel (VD, RD, VCD eller CTD) alternativt till sammans med melfalan (M) som MPT eller MPV tills stabil sjukdomskontroll uppnåtts, vilket ofta tar 4–12 månader.

### Biverkningar

De nyare myelomläkemedlen har typiska biverkningar – perifer neuropati (bortezomib och talidomid) samt ökad trombosrisk (lenalidomid och talidomid) – som behöver uppmärksamas. Uppmärksamhet på dessa biverkningar innebär möjlighet till dosreduktion eller terapibyte. För talidomid och lenalidomid måste förstas de välkända teratogena effekterna beaktas. Bortezomib har nyligen visats kunna ges veckovis (mot tidigare 2 gånger/vecka) och subkutan (mot tidigare som intravenös bolus) med samma effekt men med betydlig lägre risk.

### Amyloidos

Amyloidos är ett ovanligt tillstånd som ibland kan vara associerat med MGUS/myelom och leder till inlagingrings av svårslig amyloid och försämrad funktion hos vissa organ, främst njurar och hjärta. Diagnos ställs med specialfärgning av biopsi från fettväv, rektalslemlhinna eller påverkat organ. Myelombehandling kan medföra uppbromsning av inlagingringen och förbättrad organfunktion.

### Kronisk lymfatisk leukemi

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är den vanligaste hematologiska maligniteten, och då många patienter har ett stillsamt förfall är prevalensen hög, och patienterna återfinns i alla delar av sjukvården. Blodstatus med differentialräkning visar lymfocytos, och diagnosen konfirmeras genom en typisk fenotyp (CD19+, CD5+, CD23+) vid

flödescytometri. KLL-patienter har alltid en tydlig infiltration av lymfocyter i de flesta vävnader. Detta innebär således patologiska fynd vid exempelvis bröstpunktion eller prostatabiopsji, men detta fynd medför ingen särskild åtgärd och är i sig inte skäl för KLL-behandling. De flesta KLL-patienter (80%) är symptomfria utan behov av specifik behandling vid diagnos, men bör följas. Cytopeni, utbredd lymfadenopati och olika laboratoriemarkörer, som deletion av kromosomerna 11q eller 17p påvisat med FISH, medför ökad risk. Vid allmänsymtom ska i första hand infektion misstänkas.

### Behandling

Behandling motiveras av specifika symtom (viktnedgång, feber och/eller nattsvettningar) och/eller tydlig anemi eller trombocytopeni där andra orsaker uteslutits. Uttralad ( $> 50 \times 10^9/L$ ) och snabbtökande lymfocytos (dubblingstid < 1 år) och/eller lymfadenopati stärker indikationen för behandling. Primärbehandling är oftast en kombination av fludarabin (F) och cyklofosfamid (C) peroralt eller intravenöst hos yngre med hög tumörbörd, ofta med tillägg av rituximab (R), FCR. Behandling ges vanligen i 3 dagar var fjärde vecka 4–6 gånger. De flesta uppnår med detta god remission med normaliserade blodvärden men ofta med långvarig lymfopeni, med en varaktighet på många år. Äldre patienter med måttliga sjukdomssymtom kan behandlas med klorambucil peroralt intermittent eller dagligen under 3–6 månader.

Vid terapisvikt kan bendamustin (B) prövas, ofta med rituximab (BR). Alternativt kan antikropparna alemtuzumab (licensläkemedel) (A), intravenöst eller subkutan, eller ofatumumab (O) prövas, ensamt eller i kombination med ovan nämnda cytostatika. Vid 17p-deletion (förlust av TP53) ges ofta alemtuzumab + dexametason; för dessa patienter bör även allogen stamcellstransplantation (SCT) övervägas om ålder, allmäntillstånd och organfunktion tillåter. Patienter som uppvisar symptomgivande sjukdomsprogress inom två år efter kombinationsbehandling kan också bli aktuella för SCT. Många nya läkemedel, både antikroppar och s k små molekyler, är nu under klinisk prövning.

### Sökord

### Innehåll

KLL kan ibland transformera till annan lymfoproliferativ sjukdom, vanligen till diffus storcelligt lymfom (se nedan) och ibland till Hodgkins lymfom. KLL-patienter som drabbas av försämring med allmänsymtom och ökande lymfknotestorlek bör utredas med biopsi, och vid påvisad transformation blir kombinationskemoterapi utifrån histologisk bild aktuell.

#### *Kronisk lymfatisk leukemi och autoimmun hemolys*

KLL medför en klar överrisk för autoimmun hemolytisk anemi, vilket således alltid ska övervägas vid anemi hos en KLL-patient. Vid symptomgivande hemolys ska denna behandlas primärt med kortikosteroider, och vid gott svar är annan behandling inte nödvändig. Vid otillräckligt svar och uttalad KLL-sjukdom bör KLL-behandling aktualiseras senare.

#### **Lymfom**

Sammantaget utgör lymfomsjukdomarna den största gruppen av hematologiska maligniteter. Diagnostik påbörjas oftast pga palpabel eller radiologiskt påvisad förstora lymfknota, och diagnosen ställs utifrån biopsi av denna. Det är då viktigt att lymfompatolog får färskt ofixerat material för möjlighet till specialdiagnostik inklusive flödescytometri. Det finns många väl definierade lymfomentiteter, med olika kliniska egenskaper och olika handläggning, som exempelvis Hodgkins lymfom (HL), diffus storcelligt lymfom (DLCL), folliculära lymfom (FL), mantelcellslymfom (MCL) och marginalzonslymfom (MZL).

De flesta lymfomtyper utgår från B-lymocyter, men lymfom med T/NK-cellsfenotyp förekommer, särskilt bland hudlymfom. Oftast är lymfomen lokaliserade till lymfoid vävnad i lymfknotor, mjälte, gastrointestinalkanal, men extranodala lymfom förekommer också.

Förutom histologisk diagnostik och fenantropning är det viktigt att definiera sjukdomens utbredning med radiologisk undersökning och punktion av exempelvis benmärg, samt att definiera eventuell förekomst av allmänsymtom. I vissa lägen kompletteras datortomografi med positronemissionstomografi (PET-CT), som påvisar metabolisk akti-

vitet. Laboratorieprover, som exempelvis laktatdehydrogenas, hemoglobin och sänkningsreaktion, har också betydelse. Detta möjliggör stadieindelning och prognosbestämning enligt olika system.

#### *Behandling*

Lokaliseras sjukdom utan allmänsymtom föranleder kurativt syftande behandling, som ofta utgörs av kort kombinationskemoterapi följt av strålbehandling.

Utbredd sjukdom är vanligast. Vid aggressiv histologi, som vid DLCL, ges kombinationskemoterapi, oftast R-CHOP, dvs cyclofosfamid (C), doxorubicin (H), vinkristin (O), prednisolon (P), tillsammans med rituximab (R) i upprepade 14- eller 21-dagarscykler 6–8 gånger. Ibland ges även tillägg med etoposid (E). Vid 14-dagarscykler behövs oftast understöd med tillväxtfaktorer, G-CSF (granulocyt-kolonistimulerande faktor), filgrastim eller lenograstim.

Vid Hodgkins lymfom ges oftast ABVD, dvs doxorubicin (A), bleomycin (B), vinblastin (V) och dacarbazine (D), men i vissa fall 7-drogskombinationen BEACOPP. Strålbehandling används mer sällan i primärterapin, och då endast till tumörområdet.

Vid mantelcellslymfom har betydande förbättringar uppnåtts med intensifierad behandling med högdoserad R-CHOP alternerande med högdos cytarabin.

Follikulära lymfom tillhör de s k indolenta lymfomen, som liksom KLL inte föranleder behandling i oträgt mål. Vid symptomgivande sjukdom kan man behandla med enbart rituximab, eller med R-CHOP eller BR.

Marginalzonslymfom kan förekomma i magsäcken med Helicobacter pylori som sjukdomsdrivande mekanism, varför dessa patienter ibland kan behandlas med enbart antibiotika. Andra former är främst lokaliserade till mjälten, och där ger splenektomi ofta god och långvarig effekt utan medicinskt.

Kutana T-cellslymfom behandlas oftast med enbart lokalterapi. I mer avancerade skeden, liksom vid andra T-cellslymfom, kan kemoterapi i kombination med alemtuzumab (licensläkemedel) bli aktuell.

Prognos vid Hodgkins sjukdom och vid aggressiva lymfom är god, och många blir

#### **Sökord**

#### **Innehåll**

botade. Vid återfall kan förnyad kemoterapi följt av högdosbehandling med autolog stamcellsstöd bli aktuellt. Hos vissa yngre patienter med återkommande recidiv kan allogen SCT övervägas.

### Myelodysplastiskt syndrom

Myelodysplastiskt syndrom (MDS) är en grupp av tillstånd som innebär en mognadsstörning med cellapoptos i benmärgen. Detta medför låga blodvärden trots hög hematopoesaktivitet. Diagnos ställs på benmärgspröv där blastandel, grad av cytopeni och cytogenetiska förändringar avgör prognosen.

Lågrisk-MDS med anemisymtom kan föranleda behandling med erythropoietinpreparat (darbepoetin alfa, epoetin alfa, epoetin beta m fl), eventuellt med tillägg av G-CSF, som vid vissa MDS-typer kan ha synergistisk effekt på erytropoesen. Många patienter blir kroniskt transfusionskrävande. Då lågrisk-MDS har god längtidsprognos behöver man ofta överväga kelerande behandling för att reducera det transfusionsbetingade järnöverskottet när serumferritinvärdet överstiger 1 000 ng/mL. I första hand används deferoxamin, som dock måste ges som långtidsinfusion, subkutant eller intravenöst. Dessa patienter har ofta en subkutant implanterad venport, och en praktisk lösning är att ge deferoxamin via en bärbar infusionspump i hemmet som sätts i samband med transfusionerna. Vid problem kan de perorala preparaten deferipron eller deferasirox prövas.

Högrisk-MDS med blastökning medför hög risk för transformation till AML. Hos yngre med högrisk-MDS bör intensivbehandling som vid akut myeloisk leukemi övervägas med sikte på allogen stamcellstransplantation, den enda behandlingen av MDS med kurativ potential. Alternativt kan azacitidin eller decitabin, två hypometylerande (dvs hämmar DNA-metyltransferaser) cytostatika, prövas.

### Akut myeloisk leukemi

Prognosens vid akut myeloisk leukemi (AML) är starkt beroende av patientens ålder och AML-cellernas genetiska fynd. Yngre patienter och de med gynnsam AML-subtyp har en längtidsöverlevnad på > 60%.

Tyvärr är dock de flesta patienter äldre och har en sämre riskprofil.

### Behandling

Intensiv cytostatikabehandling ges till de flesta patienter med AML upp till 75–80 års ålder, medan primär palliation med eller utan cytostatika är aktuell för patienter med svår komorbiditet. Vid val av behandlingsintensitet måste olika faktorer vägas in såsom möjlighet att uppnå remission, tolerans för toxicitet och patientens inställning. AML sekundär till MDS eller MPN, liksom högriskgenetik minskar möjligheten att uppnå remission. Ibland kan man därför behöva invänta resultaten av cytogenetik innan behandlingsbeslut tas.

Intensivbehandling bygger på kurer om 5–7 dagar med cytarabin (även benämnt cytosinarabinosid och ara-C) i högdos och en antracyklin, vanligen daunorubicin eller idarubicin. Denna medför alltid svår cytopeni som kräver kraftfullt understöd, och normalisering av blodvärden inträffar 3–4 veckor efter terapistart. Upp till 80% av yngre och 50% av äldre uppnår komplett normalisering av blod- och benmärgsbild ("remission"), medan resultaten vid sekundär AML är sämre. Numera medför denna intensivbehandling inte högre risk för tidig död än palliativ behandling.

Den ovanliga form av AML som kallas akut promyelocytleukemi (APL) kräver mycket snabb handläggning för att förebygga blödningskomplikationer, och behandlas utifrån särskilda protokoll, där all-transretinolsyra (licenspreparat Vesanoïd Roche, hårda kapslar 10 mg) ska ges omedelbart vid misstanke om APL. Långtidsprognos vid APL är mycket god om tidiga blödningskomplikationer kan förhindras. Vid återfall är behandling med arseniktrioxid aktuell.

Patienter med AML i remission erhåller 1–3 månatliga likaledes intensiva konsolideringsbehandlingar. Patienter i remission har bättre livskvalitet och mindre vårdbehov än patienter under palliativ behandling. För de flesta patienter < 60–65 år bör allogen stamcellstransplantation övervägas i tidigt skede, så att donatorsökning och förberedelser är klara. SCT beräknas minska risken för återfall till hälften, men medför också risk för behandlingsrelaterad morta-

litet. Sannolikheten för dessa utfall beror på många faktorer, som behöver beaktas innan beslut om SCT. Dessa beräkningar kräver således kontinuerlig värdering av individuell sjukdomsrisk, patientstatus och donatortillgång. I Sverige genomförs allogen SCT som ett led i primärbehandlingen hos ungefär en tredjedel av patienter < 65 år med AML, hälften av dessa med obesläktad registerdonator.

Patienter, särskilt vid AML av monocytotyp, som inte är aktuella för transplantation kan ges underhållsbehandling med injektioner av lägdos interleukin 2 och histamin. Längre tids underhållsbehandling med cytostatika är bara aktuell vid APL.

AML är ett sällsynt tillstånd hos barn, där det principiella upplägget inte skiljer sig nämnvärt från det hos vuxna.

#### Akut lymfatisk leukemi

Akut lymfatisk leukemi (ALL) är vanligare hos barn, och drabbar < 50 vuxna per år. Behandlingsval beror på sjukdomens feno- och genotyp. Yngre vuxna med pre-B-ALL behandlas numera efter samma protokoll som barn, med återkommande behandlingar med ett flertal cytostatika (steroider, doxorubicin, vinkristin) under en månad, där behandlingsresultat och riskprofil styr den fortsatta behandlingsintensiteten. Intratekal cytostatikabehandling är viktig för att förebygga CNS-sjukdom. Tyngdpunkten i den fortsatta behandlingen ligger på alternerande kurser med antimetaboliterna metotrexat, asparaginas (licensläkemedel) och cytarabin. För den mindre del av patienterna med mycket hög sjukdomsrisk blir SCT aktuell, men för majoriteten avslutas behandlingen med en flerårig peroral underhållsbehandling.

Vid T-cellsleukemi ges ett protokoll som mer liknar AML-behandlingen, dock med långvarigt underhåll. Vid påvisad BCR/ABL1-translokation kompletteras behandlingen med imatinib. Behandlingsresultaten synes ha förbättrats på senare år.

#### Autolog stamcellstransplantation

Högdoskemoterapi med understöd av autologa stamceller är sedan 1980-talet rutin i primärterapin vid myelom och för lymfom i andra remission. Stamcellsskörd genomförs

tidsanpassat vid återhämtningen efter standardkemoterapi eller vid ett separat tillfälle. Stamceller mobiliseras till blodet med hjälp av G-CSF och skördas genom aferes och infryses. Vid svårigheter att mobilisera stamceller kan kombinationen G-CSF + plerixafor öka chansen till utbyte.

Högdosterapin är vanligen melfalan vid myelom, och kombinationen BEAM (BCNU, etoposid, cytarabin, melfalan) vid lymfom. Patienterna vårdas oftast i slutenvård fram till 10–14 dagar efter stamcellsinfusionen. Den behandlingsrelaterade mortaliteten är idag låg (< 1%), liksom risken för senkomplikationer.

#### Allogen stamcellstransplantation

Förutom möjligheten att förstärka sjukdomskontrollen med stamcellstoxisk kemoterapi, med eller utan helkroppsstrålbehandling, innebär allogen stamcellstransplantation (SCT) en immunterapi. De donatordeiverade immuncellerna efter allogen SCT innehåller en ökad sjukdomskontroll som minskar risken för återfall i grundsjukdomen; detta brukar kallas Graft-versus-Leukemi (GvL). Dock kräver allogen SCT alltid omfattande immunsuppression som profylax mot Graft-vs-Hostsjukdom (GvH), vilket också leder till en långsam återhämtning av immunkompetensen. Den transplantationsrelaterade mortalitetsrisken beror på många faktorer hos sjukdomen, patienten och donatoren, och ligger ofta kring 20%. Till skillnad från organtransplanterade patienter kan immunsuppressionen efter hematopoetisk SCT oftast sättas ut efter 3–12 månader. Allogent transplanterade patienter följs intensivt under lång tid vid transplantationscentrat, till dess att även sena komplikationer bemästrats. En mindre andel patienter kräver långvarig medicinering och kontroll av kronisk GvH. Allogen SCT innehåller ofta den enda möjligheten till botande terapi, vid exempelvis MDS och KLL.

#### Senuppföljning av patienter med tidigare blodcancer

Patienter med hematologisk malignitet behöver oftast mycket långvarig uppföljning.

#### Sökord

#### Innehåll

Många har kroniska tillstånd med behov av återkommande medicinering, exempelvis KLL, MPN, myelom och indolenta lymfom. Andra har ökad risk för andra komplikationer, som hjärtsjukdom, sekundär leukemi eller annan cancer, efter tidigare cytostatikabehandling. Om medicinska problem förekommer hos en patient med tidigare blodcancer måste förstasåväl återfall i den tidigare sjukdomen som senkomplikationer till tidigare given behandling övervägas. Dessa patienter drabbas dock förstasåväl även av sådana tillstånd som är vanliga på en allmänmedicinsk mottagning. Således behövs en god kommunikation mellan den tidigare behandlingsansvariga kliniken och den nu aktuella vårdgivaren, för att få bästa vård, för aktuella problem, på rätt vårdinstans.

---

## Referenser

---

### För vidare läsning

1. Nationella riktlinjer och rapporter från blodcancerregistrets delregister via webbplatsen för Svensk förening för Hematologi. [www.sfhem.se](http://www.sfhem.se)
2. Gahrton G, Juliusson G, red. Blodets sjukdomar. Lärobok i Hematologi. Studentlitteratur; 2012. ISBN 9789144069241.
3. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Gjerstorff ML, Johannessen TB, Klint Å, et al. NORDCAN: Cancer incidence, mortality, prevalence and survival in the Nordic countries, Version 5.2. Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society. 2012. [www.ancre.nu](http://www.ancre.nu)

# Sjukdomar i bröstkörteln

Jan Frisell, Kliniken för bröst- och endokrinxirurgi,  
Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Tommy Fornander, Onkologkliniken, Södersjukhuset, Stockholm  
Staffan Ekedahl, Hälsans vårdcentral 2, Jönköping

## Inledning

**Knöl i bröstet är fortfarande den vanligaste orsaken till att brötcancer upptäcks kliniskt. Andra tecken kan vara nyttillskommens hudindragning eller indragning av bröstvärten. Hudförändringar såsom eksem på bröstvärten eller "apelsinskalshud" kan vara andra tecken på brötcancer. Smärta förekommer vid fibroadenos i brösten samt vid inflammatoriska tillstånd, men smärta är inte typiskt för cancer. Blodig och serös sekretion från bröstvärten bör alltid betraktas som patologiskt och ska utredas.**

**Med ökad användning av mammografi i hälsokontrollprogram har andelen upptäckta asymptomatiska tumörer ökat.**

## Diagnostik

Brösten ska vid symptom undersökas med "trippeldiagnostik", dvs klinisk undersökaning, mammografi och finnålsbiopsi. Vid den kliniska undersökningen inspekteras och palperas brösten, inklusive lokala lymfkörtelstationer, systematiskt.

Mammografi har god tillförlitlighet hos postmenopausala kvinnor men är något mindre tillförlitlig hos premenopausala kvinnor. Man kan avstå från denna undersökning hos kvinnor i 20-årsåldern som söker för en allmän småknöligitet i brösten. Vid varje fall av palpabel resistens ska sedan finnålsbiopsi utföras och vid fall av icke palpabel mammografiskt upptäckt tumor ska finnålscytologi ske med ultraljudsledd

eller stereotaktisk metodik. I många fall kan grovnålsbiopsi ge ytterligare diagnostisk information. Det måste framhållas att man med palpation inte kan utesluta en cancer, likaså att en cancer kan finnas trots normal mammografi och cytologi.

Utredning med trippeldiagnostik har god tillförlitlighet och kan ske inom primärvården, medan behandling av brötcancer bör skötas av specialist på bröstcentrum med tillgång till multidisciplinär kompetens. Kvarstår resistenser i bröstet, eller om malignitetsmisstanke inte kan avfärdas, måste patienten kontrolleras och ibland genomgå öppen, kirurgisk biopsi. Vid blodig och serös sekretion från mamilan bör, förutom mammografi och cellutstryk, även galaktografi (mjölkångsröntgen) göras.

Ulraljud är ofta ett komplement till mammografi, framför allt vid utredning av cystiska förändringar, och kan även användas för att rikta cytogen.

Många har besvär av diffus bröstömhethet och fibroadenotisk svullnad, som varierar med menscykeln. Hos yngre kvinnor, ≤ 35 år, som söker för diffusa symptom från brösten, är erfarenhetsmässigt förekomsten av cancer mycket låg, < 1%.

## Prevention

Socialstyrelsen har på basen av mammografi studier rekommenderat allmän mammografihälsokontroll som idag genomförs i hela landet. Nyttan förefaller vara bäst i åldern 40–69 år. Undre och övre åldersgränser varierar i olika regioner. Även vid fullt ut-

## Sökord

## Innehåll

byggd mammografihälsokontroll upptäcks inte alla tumörer. Vissa syns dåligt på mammografi (t ex lobulär cancer), andra uppträder utanför åldersgrupperna eller mellan de regelbundna kontrollerna. Trots att vinsten i studier inte är entydig, känns det angeläget att uppmana kvinnor att själva, t ex 1 gång/månad (1–3 veckor efter mens), undersöka brösten och söka läkare vid misstänkta förändringar.

## Benigna sjukdomar

### Fibroadenos

Vanligaste orsaken till knölar i brösten hos kvinnor i fertil ålder är fibroadenos, som ofta leder till cykliskt varierande smärta. Tillståndet måste, pga förväxlingsrisken med cancer, diagnostiseras på sedvanligt sätt med mammografi, ultraljud och finnålsbiopsi, alternativt mellannålsbiopsi. Fibroadenos kräver ingen behandling, men i enstaka fall kan kirurgisk excision komma ifråga.

### Fibroadenom

Fibroadenom är en godartad och vanlig tumorform hos unga kvinnor. Om patienten är orolig kan excision vara indicerad.

### Cystor

Cystor i brösten är vanliga och i regel benigna, men de kan kliniskt vara svåra att skilja från cancer. Diagnosen ställs med sedvanlig trippeldiagnostik, där ultraljud ger diagnosen. I vissa fall kan man behöva tömma cystan och det är då viktigt att kontrollera med ny röntgen, eller klinisk undersökning, att cystan försvunnit.

### Mjölkgångspapillom

Mjölkgångspapillom ger ibland blodig och serös sekretion. Förutom vanlig diagnostik, ska även galaktografi göras och därefter kirurgisk excision för att avlägsna blödningskällan.

### Mastit samt bröstknölar hos gravida

Mastit, diffust eller areolärt, är en infektion i bröstkörteln som kännetecknas av smärta, rodnad hud, bröstvullnad och feber. Sjukdomen förekommer oftast hos ammande kvinnor, men förekommer också hos yngre kvinnor utan relation till amning.

Vid amningsmastit är den primära behandlingen att mjölk ur brösten. Oxytocin, i form av nässpray 4 IE/dos, kan användas vid begynnande mastit eller mjölkstockning. Om tillståndet inte går över efter ett par dagar eller förvärras med sjukdomskänsla, hög feber och ökande smärta sätts behandling med antibiotika in, t ex penicillinastabilt penicillin som flukloxacillin 1 g 3 gånger/dag, alternativt erytromycin enterokapslar 0,5 g 2 gånger/dag i 10 dagar. Samtidig amning får i huvudsak ske från det friska bröstet. Ofta sker en smältning med abscessutveckling och denna kräver kirurgisk dränering.

Det är viktigt att följa dessa patienter till läkning. Om utläkning inte sker, ska frikostigt undersökning med cytologi, mammografi, ultraljud och eventuellt MR utföras för att utesluta inflammatorisk bröstcancer som kan likna mastit. Det förekommer en variant av snabbt progredierande bröstcancer som kan uppträda under graviditet. Gravida kvinnor med ny tillkommen bröstresistens bör därför frikostigt remitteras för bedömning av specialist med erfarenhet av bröstcancer.

### Gynekomasti

Förstoring av bröstkörteln hos mannen är ofta ensidig och förekommer hos män i 15–30-årsåldern. I regel går förändringarna tillbaka spontant, inom något år, men om de kvarstår kan kirurgisk excision av bröstkörteln utföras. I vissa fall kan gynekomasti uppstå som biverkning av läkemedel, såsom H<sub>2</sub>-receptorantagonister, spironolakton m fl, eller vid missbruk av anabola steroider. I enstaka fall har gynekomasti orsakats av HCG-producerande testiscancer, varför denna möjlighet måste beaktas hos yngre män.

### Bröstsvullnad hos barn

I nyföddhetsperioden är svullnad vanlig, beroende på kvardröjande inverkan av moderns östrogen. Tillståndet är harmlöst och går över spontant. Hos något äldre barn i exempelvis 3–4-årsåldern bör svullnad förankrada kontroll och eventuell endokrinologisk utredning. Hos flickor upp mot 10-årsåldern kan bröstsvullnaden vara tecken på tidig pubertet och bör inte förankrada oro.

## Maligna bröstattumörer

I Sverige, liksom i flertalet västländer, är bröstdcancer den vanligaste cancerformen hos kvinnor. Varje år upptäcks drygt 8 000 nya fall av bröstdcancer och knappt 1 500 kvinnor avlider årligen av sin sjukdom. Bröstdcancer förekommer också sällsynt hos män.

Etiologin till bröstdcancer är okänd. Man bedömer idag att 5–10% av fallen är ärfligt betingade. Kvinnor, som har nära släkttingar (mödrar, systrar) med bröstdcancer, löper större risk att få sjukdomen jämfört med kvinnor i allmänhet. Förekommer en påtaglig anhopning av bröstdcancer (och ovarialcancer) i släkten bör man misstänka en genetisk orsak och remittera till specialist för genetisk utredning. Specifika genetiska avvikelse (framför allt bröstdcanceraterna BRCA1 och BRCA2) anses kunna medföra en livsrisk för bröstdcancer på 60–80% och kan motivera förebyggande kirurgi eller övervakning.

Hormonella faktorer är också av betydelse. Kvinnor med tidig menarke, sen meno-paus och som inte fött barn, löper något större risk att få bröstdcancer. Denna begränsade riskökning föranleder dock inte någon särskild handläggning. Risken för bröstdcancer vid tilläggsbehandling med östrogen efter klimakteriet och vid antikonception ska också beaktas (se kapitlen Allmän gynäkologi, avsnittet Risker och kontraindikationer vid HRT, s 519, och Antikonception och aborter, avsnittet Bröstdcancer, s 531).

Histopatologiskt utgår 75–85% av tumöerna från körtelgångarna (duktal cancer) och 10–15% från själva körtlarna (lobulär cancer). Sällsynta former av skivepitel-cancer, lymfom och sarkom förekommer också. Flera undergrupper av duktal cancer förekommer, exempelvis medullär cancer och comedocancer.

Asymptomatisk bröstdcancer påvisas numera ofta vid hälsokontroll med mammografi. Vid en klinisk stadieindelning av bröstdcancer används de två viktigaste prognostiska faktorerna i kombination:

- Stadium I är en tumör med storlek 0–2 cm utan några lymfkörtelmetastaser.
- Stadium II har en storlek på 2–5 cm med/eller utan lymfkörtelmetastaser.

- Stadium III har en tumörstorlek > 5 cm med/eller utan lymfkörtelmetastaser.
- Vid stadium IV föreligger fjärrmetastaser.

Prognosens har förbättrats över tid och idag är femårsöverlevnaden ca 90%. Kombinationen av bättre behandlingsmetoder och tidig diagnostik är sannolikt förklaringen till denna förbättring.

## Behandling

Behandlingen följer ett nationellt fastställt vårdprogram, där kirurgi, radioterapi, cytotoxisk eller hormonell behandling används i kombination eller var för sig, se Terapirekommendationerna, s 577. Rekommendationer beträffande omfattning av kirurgiska ingrepp och olika adjuvanta alternativ är i hög grad evidensbaserade utifrån metaanalyser av randomiserade studier på tiotusentals patienter.

Behandling av äldre patienter följer de riktlinjer som föreligger för de unga. Vid behandling av mycket gamla patienter får behandlingen individanpassas men både hormonell behandling och lokal kirurgi kan komma ifråga för att undvika hudsår och lokala nekroser.

### Kirurgisk behandling

Avisiken är att åstadkomma en lokal kontroll av sjukdomen, med samtidig värdering av sjukdomsstadiet och prognos. Vid operationen avlägsnas antingen hela bröstet eller, om tumören har en rimlig storlek i förhållande till bröstet, endast den tumörbärande delen. I båda fallen görs en lymfkörtelundersökning av axillen, antingen genom en undersökning av en enstaka lymfkörtel (portvaktkörtel; sentinel node) eller genom axilluttrymning. Vid bröstbevarande kirurgi ges postoperativ strålbehandling för att minska risken för lokala recidiv.

Kirurgi i armhålan kan medföra risk för armkomplikationer i form av känselbortfall, tyngdkänsla, smärta och i enstaka fall lymfödem. Behandling av lymfödem är sjukgymnastik och kompressionsstrumpa. Vid utvecklat lymfödem i armen föreligger en ökad risk för erysipelas. Det har tidigare ansetts att det är kontraindicerat att sätta intrave-

nös infart eller sticka i armen på den opererade sidan men några evidens för detta påstående finns inte.

Cancersjukdom och bröstförlust har en stor psykologisk inverkan på patienten. Hjälp av kurator och kontakt med tidigare bröstcanceropererade kan vara av värde. Efter mastektomien erhåller patienten kostnadsfritt lösa bröstproteser.

Om hela brösten ska tas bort, bör diskussion om rekonstruktion ske före operation. En sådan operation kan antingen ske i direkt anslutning till tumöroperationen eller något år senare. Ingreppet för rekonstruktion av brösten kan vara förenat med besvär i samband med det operativa ingreppet samt med risk för komplikationer till protesen, såsom ärrbildning, som kan förekomma i upp till 15% av fallen. Det är därför av största vikt att kvinnan informeras noga före operationen. Avgörande är patientens önskemål och de lokala onkoplastikkirurgiska resurserna. Denna typ av kirurgi, där plastikkirurgi och cancerkirurgi kombineras, används också vid utbredda lokala recidiv i huden.

Efter operationen är det möjligt att värdera risken för recidiv av sjukdomen med kännedom om tumörstorlek, metastasförekomst, histopatologisk gradering, östrogenerceptor (ER)- och progesteronreceptor (PgR)-status, uttryck av HER2 och andra tillväxtindikatorer såsom Ki-67. Dessa prognostiska markörer ligger också till grund för val av adjuvant behandling.

I takt med att antalet hälsokontroller med mammografi ökar, upptäcks ofta s k in situ cancer, som oftast inte är palpabel och inte växer invasivt eller sätter metastaser. Risken för att denna, sannolikt ganska vanliga, tumörform ska övergå i invasiv cancer har i vissa studier angivits till ca 20%. Behandlingen av dessa in situ-fall är kirurgisk.

### Adjuvant behandling

Prognosens efter operation vid tidig bröstcancer kan förbättras genom s k adjuvant behandling med kemo- eller endokrinterapi, eller strålbehandling samt immunterapi. Sådan behandling minskar risken för lokala recidiv och minskar påtagligt antalet dödsfall i bröstcancer. Vilken behandlingskombi-

nation man väljer bestäms av tumörens prognostiska egenskaper.

### Kemoterapi

Internationell standard för cytotoxisk kemoterapi till patienter med hög risk för återfall är den s k FEC-regimen (FAC-regimen), dvs fluorouracil, epirubicin (eller doxorubicin) samt cyklofosfamid intravenöst. CMF-regimen, dvs en kombination av cyklofosfamid, intravenöst eller i tablettform, samt metotrexat och fluorouracil intravenöst, används endast i begränsad omfattning till patienter som ur biverkningssynpunkt inte är lämpliga för antracykliner. Till patienter med uttalat låg risk för återfall ges på de flesta håll inte något adjuvant cytostatikum. Taxaninnehållande regimer ges regelmässigt till patienter med högre risk för återfall framför allt vid påvisad lymphkörtelmetastasering.

Behandlingar ges som regel var 3:e vecka under ca 5 månader. De vanligaste biverkningarna i form av trötthet och eventuellt illamående ses dagarna och veckan omedelbart efter en kur. Efter upprepade behandlingar ökar problemen med hårvälfall, benmärgs- och slemhinnepåverkan, även om dessa effekter ibland ses redan efter den första behandlingen.

Adjuvant cytostatika kan ge ca 30% relativ mortalitetsriskreduktion. Återfallsrisken för den enskilda patienten avgör dock den absoluta effekten och en uppskattnings av denna ligger till grund för eventuell rekommendation om cytostatikabehandling.

### Monoklonala antikroppar

Adjuvant trastuzumab kan halvera risken för återfall i utvalda patientgrupper (HER2-positiva) och ges för närvarande under ett års tid efter avslutad cytostatikabehandling till dessa patienter. Prövningar med längre behandlingstider har rapporterats vara utan tilläggsvärde, medan studier med kortare behandlingstider fortsatt pågår. Se även kapitlet Farmakologisk behandling av maligna tumörer, avsnittet Monoklonala antikroppar, s 548.

### Endokrin terapi

Tamoxifen har sedan 80-talet varit endokrin standardbehandling till postmenopau-

sala kvinnor som opererats för hormonberoende bröstcancer (t ex vid positiv östrogenreceptorbestämning). På de flesta håll ges tamoxifen under 5 år med dosen 20 mg/dag. Behandlingen minskar dödligheten i bröstcancer och risken för lokala eller regionala recidiv, och minskar dessutom påtagligt risken för kontralateral bröstcancer. Nyare studier har visat att vissa patienter kan ha nytta av längre behandlingstid med tamoxifen än 5 år.

Aromatashämmare (anastrozol, letrozol och exemestan), primärt eller i sekvens med 2–3 års tamoxifenbehandling, minskar återfallsrisken ytterligare. Överlevnadsvinsterna är dock marginella med nuvarande begränsade uppföljningstid. En tids behandling med aromatashämmare rekommenderas till patienter med hög återfallsrisk. Aromatashämmare är också ett användbart alternativ till patienter som inte tål tamoxifen. Till skillnad från tamoxifen ska dock aromatashämmare inte ges till funktionellt premenopausala patienter, där behandlingseffekt inte kan förväntas. Långtidseffekten av behandling med aromatashämmare på t ex benstomme och hjärta-kärl är inte fullt klarlagd.

Behandling med enbart tamoxifen är fortfarande ett fullgott alternativ till patienter med låg recidivrisk eller där behandling med aromatashämmare bedöms mindre lämplig av medicinska skäl.

För premenopausala patienter med förmadad hormonberoende bröstcancer ger både kastration och tamoxifen under 2–5 år en tilläggseffekt till cytotoxisk kemoterapi. Enbart endokrin behandling kan, för vissa patienter, vara ett effektmässigt likvärdigt alternativ, med annan och oftast lindrigare, biverkningsprofil.

Allmänläkare m fl med ansvar för eventuell polyfarmaci hos äldre patienter, bör tänka på interaktionerna mellan tamoxifen och bl a warfarin, fenytoin och vissa SSRI-preparat. Vid tamoxifenbehandling finns en liten ökad risk för endometriecancer, vilken bör beaktas i samband med uppföljning och vid andra vårdkontakter.

#### *Hormonell substitutionsbehandling*

Hormonell systemisk substitutionsbehandling till tidigare bröstcancerbehandlade pati-

enter kan tills vidare inte rekommenderas. Lokalbehandling bör diskuteras med ansvarig onkolog/kirurg före terapistart i varje fall för de patienter som behandlas med aromatashämmare.

#### *Strålbehandling*

Postoperativ strålbehandling reducerar i första hand risken för lokala och regionala recidiv och ges företrädesvis vid stadium II–III samt profylaktiskt mot nya tumörer i det opererade bröstet efter bröstbevarande kirurgi. För vissa patientgrupper ger behandlingen också en förbättrad överlevnad. Behandlingen ges som regel dagligen 5 dagar/vecka under 5 veckor.

Vid mer omfattande behandling, som inkluderar även lymfkörtelstationer, finns risk för lungpåverkan (pneumonit) med symtomdebut under första halvåret efter behandlingen. Symtomen kan kliniskt te sig som bakteriell pneumoni men kräver ibland också steroidbehandling.

Strålning mot körtlarna i armhålan anser fördubbla risken för de armproblem som sedvanlig armhålekirurgi medför.

#### *Kombinationsbehandling*

Kemoterapi, endokrin terapi och strålbehandling kan kombineras och individualiseras. Det terapeutiska intervallet är snävt och även små avvikelse från etablerade regimer kan innehåra stora risker för effektförlust eller intolerabla biverkningar. All adjuvant bröstcancerbehandling ska därför bedrivas av, eller i samråd med, onkolog.

#### *Uppföljning*

Bröstcancer kan recidivera upp till 30–40 år efter primärbehandlingen. Det finns inga studier som visar att intensiv eller långvarig uppföljning förbättrar prognosens, men uppföljning efter primärbehandling (inklusive adjuvant behandling) kan ibland ändå vara motiverad, t ex på grund av de sidoeffekter cancerbehandlingen givit. Uppföljning kan efter viss tid ske hos allmänläkare, efter överenskommelse med specialistvården om riktlinjer kring medicinering, mammografikontroller och indikationer för återemittering.

Det är viktigt att ha möjligheten för recidiv i åtanke, även lång tid efter att patient-

**Terapirekommandationer – Invasiv bröstcancer****Huvudprinciper för icke-kirurgisk behandling efter operation av invasiv bröstcancer**

Lokalt radikal kirurgi – inga lymfkörtelmetastaser påvisade i axillen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cytostatika<sup>a</sup> enbart till utvalda fall med hög proliferation/ogynnsam histologi och/eller receptornegativitet.</li> <li>Strålbehandling mot brösten (inte vid mastektomi).</li> <li>Tamoxifen i 5 år om receptorpositivitet.</li> <li>Tamoxifen/aromatashämmare (endast postmenopausalt) om receptorpositivitet.</li> </ul>
Lokalt radikal kirurgi – metastasering till axillen men inte till mer än 3 körtlar	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cytostatika<sup>a</sup> (eventuellt intensifierad).</li> <li>Strålbehandling mot brösten. I utvalda fall dessutom strålbehandling även mot regionala lymfkörtelstationer och bröstkorgsvägg vid mastektomi.</li> <li>Tamoxifen i 5 år om receptorpositivitet.</li> <li>Tamoxifen/aromatashämmare (endast postmenopausalt) om receptorpositivitet.</li> </ul>
Lokalt radikal kirurgi – metastaser till minst 4 körtlar i axillen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cytostatika<sup>a</sup> (eventuellt intensifierad).</li> <li>Strålbehandling mot bröst/bröstkorgsvägg och regionala körtelstationer.</li> <li>Aromatashämmare (endast postmenopausalt)/tamoxifen om receptorpositivitet.</li> </ul>
Osäker radikalitet	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cytostatika<sup>a</sup>.</li> <li>Lokoregional strålbehandling, eventuellt med tilläggsdos.</li> <li>Aromatashämmare (endast postmenopausalt)/tamoxifen om receptorpositivitet.</li> </ul>

a. Vid tumörer med överuttryck av HER2 och indikation för cytostatika följs denna av ett års behandling med trastuzumab.

en blivit behandlad för bröstcancer. Recidiv av cancersjukdomen manifesterar sig antingen som lokala hudförändringar i det gamla sårrområdet eller som mer generella symptom från t ex skelett, luftvägar, lymfkörtlar, CNS och lever.

**Palliativ behandling**

Vid primärt inoperabel eller recidiverande cancer används ett antal olika palliativa behandlingar, t ex kemo- och hormonterapi, i kombination med exempelvis kastration och strålbehandling. Lokala skillnader i policy förekommer då patientens livskvalitet är avgörande och de geografiska förutsättningarna är olika.

Till patienter med hormonberoende tumörer (ER+ och/eller PgR+) är endokrin behandling ofta förstahandsval. Premenopausala patienter kan erbjudas kastration (kirurgisk, radiologisk eller ”kemisk” med LHRH-agonister) och/eller antiöstrogener. Postmenopausala patienter erbjuds aromatashämmare eller tamoxifen. Vid terapivikt finns möjlighet att prova alternativ aromatashämmare (steroid- eller icke-steroidliknande preparat beroende på vilken behandling som pågår), rent antiöstrogen (fulvestrant) eller progesteron.

Vid primärt eller sekundärt hormonokänsliga tumörer används ofta kombinationer av cytostatika. Medlens toxicitet och mångfäl-

den av kombinationsmöjligheter gör att även patienter med avancerad cancer bör skötas av, eller i samråd med, onkolog/onkologiskt inriktad kirurg.

I flera situationer finns det nu påtagliga överlevnadsvinster påvisade (månader till år) med användning av cytostatika vid spridd sjukdom. Fortfarande är dock förbättring av livskvalitet en grundläggande indikation för sådan behandling.

Bisfosfonater har en viktig plats i behandlingen av hyperkalcemii vid skelettmetastaser och kan i vissa fall vara ett komplement till annan terapi vid behandling av skelettsmärta eller för att minska risken för frakturer. I klinisk behandling av tumörrelaterade symptom och profylax förefaller de olika intravenösa bisfosfonaterna likvärdiga, medan zoledronat beskrivs ha bättre effekt än pamidronat vid malign hyperkalcemii.

Paklitaxel, docetaxel, vinorelbins, capecitabin, lapatinib och eribulin är nyare specialistpreparat, som fått etablerad plats i behandlingen av metastaserande bröstcancer. Effekterna av olika doser och kombination med andra preparat är fortfarande under prövning, men mycket talar för att preparaten har en viktig plats redan i första linjens behandling till patienter som inte fått preparaten adjuvant.

Antikroppsbaserad terapi med trastuzumab används nu regelmässigt till patienter

med överuttryck av HER2 i tumören och ges då i första hand i kombination med cytostatika för bättre effekt. Lapatinib kan vara aktuellt till patienter med progress under trastuzumab.

### Biverkningar

Läkemedel som används vid adjuvant eller palliativ bröstcancerbehandling ger upphov till biverkningar, lindrigare vid hormonell och svårare vid cytotoxisk behandling.

Vid hormonell behandling är de vanligaste biverkningarna menstruationsrubbningar och klimakterieliknande symptom samt risk för blodproppar. Detta gäller dock inte generellt utan beror på patientens ålder och val av preparat.

Svårighetsgraden och frekvensen av biverkningar vid cytotoxisk behandling är relaterade till preparatvalet och dosen. Se vidare kapitlet Farmakologisk behandling av maligna tumörer, avsnittet Cytostatikabiverkningar, s 552.

### Referenser

#### För vidare läsning

1. Nationella riktlinjer och nationellt vårdprogram med utförliga referenser och evidensvärderingar finns att hämta via följande länkar:
  - Nationella riktlinjer för bröstcancersjukvård – Medicinskt och hälsoekonomiskt faktadokument. 2007. Socialstyrelsen. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
  - Nationella riktlinjer för behandling av bröstcancer. Svenska bröstcancergruppen. [www.swebcg.roc.se](http://www.swebcg.roc.se)
2. Se det inledande förordet till avsnittet om onkologi och under rubriken Allmän onkologi, s 542.
3. Nationella riktlinjer för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancervård 2013 – Stöd för styrning och ledning – Preliminär version. Socialstyrelsen. 2013. Artikelnummer: 2013-2-29. ISBN 9789175550381. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)

# Lungcancer

Bengt Bergman, Lungmedicin och allergologi,  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

## Inledning

Lungcancer är den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken i Sverige. En förutsättning för kurativ behandling är att sjukdomen diagnostiseras tidigt, vilket kräver uppmärksamhet på symtom och kliniska fynd, framför allt inom primärvården. På längre sikt skulle en effektiv tobaksprevention kunna förebygga 80–90% av alla nya lungcancerfall.

## Etiologi

Lungcancer indelas i flera histologiska typer, där de vanligaste är skivepitelcancer (ca 25%), adenokarcinom (ca 40%), storcellig cancer (ca 10%) samt småcellig cancer (15–20%). Ofta används beteckningen icke-småcellig lungcancer som ett samlingsbegrepp för skivepitelcancer, adenokarcinom och storcellig cancer.

Den i särklass viktigaste orsaken till lungcancer är tobaksrökning, som ensam eller i kombination med andra riskfaktorer förklarar ca 90% av fallen. Sambandet mellan tobaksrökning och lungcancer har visats för alla histologiska typer, men är särskilt starkt för skivepitelcancer och småcellig lungcancer. Risken för lungcancer ökar med mängd och duration av rökning. Rökning av ett paket cigaretter/dag under minst 10 års tid har beräknats öka risken för lungcancer ca 15 gånger. Risken för lungcancer minskar successivt efter rökstopp, för att efter ca 15 år nära sig risken hos aldrig-rökare.

Andra riskfaktorer är framför allt asbest och radondöttrar, som bidrar till 10–20% av fallen. Även denna risk accentueras av samtidig rökning. De relativt få fall av lungcancer som uppträder hos icke-rökare är ofta av typen adenokarcinom. Även passiv rökning kan förorsaka lungcancer.

## Förekomst och prognos

Under 2010 registrerades 3 568 nya fall av lungcancer i Sverige, varav 49% var kvinnor. Trenden under 20-årsperioden 1991–2010 var en svagt minskande incidens bland män ( $-0,7\%/\text{år}$ ) men en ökning bland kvinnor ( $+2,9\%/\text{år}$ ). Detta förklaras av könsrelaterade skillnader i rökvanor. Med kännedom om aktuella rökvanor och den latens med vilken lungcancer uppstår, kommer trenden att kvarstå under de närmaste decennierna.

De flesta fallen av lungcancer uppträder i åldersklassen 65–80 år med en medianålder kring 70 år. Färre än 5% av patienterna är  $< 50$  år.

Prognos vid lungcancer är generellt dålig men påverkas av bl a tumörstadium och patientens funktionsstatus. Medianöverlevnaden är ca 6 månader och 5-årsöverlevnaden är knappt 15%.

## Symtom

Lungcancer upptäcks sällan i asymptomatiskt skede. I de fall tumören upptäcks vid lungröntgen som utförs av annan orsak, t ex vid hälsoundersökning eller inför behandling av annan sjukdom, är prognosen

## Sökord

## Innehåll

bättre än i de fall som upptäcks efter symtomdebut. Systematisk screening med lungröntgen har dock aldrig visats påverka mortaliteten i lungcancer och rekommenderas inte. Under 2011 publicerades en amerikansk studie av screening med lågdosdator-tomografi av lungor där man för första gången kunde visa på en gynnsam effekt i termer av reducerad lungcancer-mortalitet. Resultaten från andra, pågående studier väntas innan beslut om ett eventuellt breddinförande av lungcancerscreening kan fattas.

- Ett vanligt lokalsymtom är hosta med eller utan slem, som också ofta är debutsymtom och kan föregå tumörupptäckten med flera månader. Andra lokalsymtom är hemoptys, dyspné, pip i bröstet och smärtor i bröstkorg eller skulderregion. Förekomst av dessa symptom hos individer med ökad risk för lungcancer (framför allt rökare > 40 år) ska alltid föranleda remiss till lungröntgen! En pneumoni som inte gått i komplett remission vid röntgenkontroll efter 6–8 veckor ska också föranleda misstanke om bakomliggande tumor, kan kräva ytterligare uppföljande röntgenkontroller eller en remiss till lungmedicinsk enhet.
- Vid mediastinal metastasering kan man se vena cava superior-syndrom, heshet (pares av n. recurrens), dysfagi och dyspné (pares av n. phrenicus).
- Allmänsymtom kan vara aptitlöshet, avmagring, trötthet och feber.
- Paramaligna symptom förekommer hos några procent. Vid småcellig cancer är det vanligaste kliniska paramaligna syndromet SIADH (Syndrome of Inappropriate ADH-secretion) med hyponatremi och eventuellt CNS-påverkan. Vid småcellig cancer förekommer också ek-topisk ACTH-produktion, som kan ge en Cushing-liktande bild. Hyperkalciemi är vanligast vid skivepitelcancer. Andra vanliga paramaligna symptom är ledbevärs och trombos.
- Patienten kan ha fjärrmetastatiska symptom vars karaktär beror på metastaslokalen (skelettsmärkor, CNS-symtom etc).

## Diagnostik och utredning

Medan lungröntgen är den vanligaste metoden för upptäckt av lungcancer, görs datortomografi av torax för att bättre beskriva tumörutbredning i lungor och mediastinala lymfkörtlar.

Den viktigaste diagnostiska utredningen är bronkoskopi som görs med flexibel teknik i lokalanelestesi. Vid bronkoskopi tas pröver för cytologisk och histologisk diagnostik. Med stöd av endobronkiellt ultraljud kan man även rikta provtagningen mot peribronkiella processer, t ex misstänkta lymfkörtelmetastaser i mediastinum. Vid perifera tumörer kan transtorakal punktionsbiopsi utföras med stöd av genomlysning, ultraljud eller datortomografi.

Mediastinoskopi görs i den preoperativa utredningen för diagnostik och kartläggning av mediastinala lymfkörtelmetastaser. Preoperativ metastasutredning inkluderar som regel även datortomografi eller ultraljud av övre delen av buken, samt i övrigt riktade undersökningar vid klinisk misstanke om metastasering.

PET (positronemissionstomografi) är en nuklearmedicinsk metod som används i ökande omfattning både för diagnostik och stadieindelning av lungcancer. PET i kombination med datortomografi bör ingå i den primära utredningen av patienter med icke-småcellig lungcancer där kurativt syftande behandling (kirurgi eller kemoradioterapi) övervägs.

Stadieindelning av tumörer görs enligt TNM-klassifikation som kan sammanfattnas i:

- stadium I-II (lokal sjukdom)
- stadium III (lokoregional sjukdom utan fjärrmetastaser)
- stadium IV (fjärrmetastatisk sjukdom).

Den senaste versionen av TNM-klassifikation vid lungcancer utgavs 2009 (1) och infördes i Sverige 2010.

Utredningen omfattar också en bedömning av patientens funktionstillstånd, inkluderande allmänt funktionsstatus (performance status), lungfunktion (spirometri, CO-upptag, eventuellt regional lungfunk-

tion), samt i den preoperativa utredningen ett arbetsprov med EKG.

Viktigaste prognosfaktorer vid lungcancer är allmänt funktionsstatus och tumörstadium.

## Behandling

### Icke-småcellig lungcancer

Terapirekommendationer, s 583.

#### Kirurgisk behandling

Knappt 20% av alla patienter med icke-småcellig lungcancer kan genomgå kirurgisk tumörresektion (lob- eller pulmektomi), som är den viktigaste kurativa behandlingsformen vid lungcancer. Kirurgisk resektion är förstahandsbehandling vid tumörstadium I och II.

Hälften av de opererade patienterna får återfall i form av metastaser, lokalrecidiv eller kombinationer av dessa och den totala 5-årsöverlevnaden efter kirurgisk resektion är ca 50%. Prognoserna är dock beroende på tumörstadium.

Adjunktiv cytostatikabehandling har i stora studier visats minska risken för tumörrecidiv och erbjuds idag rutinmässigt patienter som genomgår kirurgisk tumörresektion. Överlevnadsvinster har framför allt visats för cisplatinbaserad behandling (2).

#### Strålbehandling

Kurativt syftande strålbehandling kan erbjudas vissa patienter med lokoregionalt avancerad tumörutbredning (stadium III) där operation inte bedöms möjlig. Femårsöverlevnaden är 10–15% hos patienter med gott funktionsstatus och relativt liten tumor (diameter  $\leq 6$  cm). Denna grupp utgör högst 15% av fallen med icke-småcellig lungcancer.

Tekniken för kurativt syftande strålbehandling varierar. Som regel ges stråldoser kring 68–70 Gy. Den kurativa potentialen ökar om strålbehandlingen kombineras med cytostatikabehandling. Detta har i första hand visats för cisplatinbaserad behandling, men även andra regimer, t ex taxaner, används i kombination med strålbehandling av lungcancer. Kombinerad kemoradioterapi är idag standardbehandling vid lokoregionalt begränsad icke-småcellig lungcancer där kirurgisk resektion inte är möjlig. Precisions-

strålning med stereotaktisk teknik kan ges vid nedsatt tolerans för kirurgi eller konventionell strålbehandling.

Bieffekter av strålbehandling mot torax inkluderar esofagit, pneumonit och lungfibros. Effekter på benmärgen och trötthet kan tillkomma eller förstärkas vid kombinationsbehandling med cytostatika.

Strålbehandling har i övrigt ett stort värde i den palliativa lungcancerbehandlingen. Viktiga indikationer för palliativ strålbehandling är centralt växande tumör med kvävningssymtom, vena cava superior-syndrom, smärtande skelett- samt hjärnmetastaser.

#### Cytostatikabehandling

Vid icke-småcellig lungcancer med fjärrmetastaser kan man med flera olika cytostatkaregimer erhålla partiella tumörremissioner hos 20–30% av behandlade patienter. Medianöverlevnaden ökar med 2–4 månader och 1-årsöverlevnaden med ca 10%, medan långtidsöverlevnaden inte påverkas. Den gynnsamma, om än modesta, överlevnadseffekten vid fjärrmetastatisk sjukdom har visats framför allt för cisplatinbaserade behandlingskombinationer, men även andra cytostatkaregimer, t ex carboplatin + etoposid, eller monoterapi med vinorelbina, paklitaxel eller docetaxel, har i kontrollerade studier givit förlängd överlevnad i jämförelse med patienter som inte fått cytostatika.

#### Första linjens kemoterapi av avancerad icke-småcellig lungcancer

Det finns idag ingen standardregim för 1:a linjens cytostatikabehandling av avancerad icke-småcellig lungcancer. En kombination av cisplatin och något av preparaten vinorelbina, docetaxel, paklitaxel, gemcitabin eller pemetrexed förefaller utifrån publicerade kontrollerade studier ha likartade effekter på överlevnad och livskvalitet. Beträffande pemetrexed förefaller effekten vara bäst vid adenokarcinom, medan preparatet inte rekommenderas då skivepitelcancer domineras i den histologiska bilden.

#### Biverkningar

Biverkningsprofilen varierar mellan olika cytostatkaregimer. Vanliga biverkningar är illamående, trötthet, benmärgspåver-

kan, hårvälfall och perifer neuropati (se vidare kapitlet Farmakologisk behandling av maligna tumörer, avsnittet Cytostatikabiverkningar och deras behandling, s 552). Problemen med illamående och kräkningar kan idag kontrolleras relativt väl med kombinationer av 5-HT<sub>3</sub>-blockerare, aprepitant och glukokortikoider.

#### *Effekt på överlevnad och livskvalitet*

Toxiciteten och den modesta effekten på överlevnaden gör att det generella värdet av cytostatikabehandling vid metastaserande icke-småcellig lungcancer har ifrågasatts. Kontrollerade studier visar dock att behandling med måttligt toxiska behandlingsregimer kan förbättra symtomkontroll och livskvalitet jämfört med patientgrupper som inte erhållit cytostatika.

Livskvalitetsdata och överlevnadseffekter motiverar att patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer och gott funktionsstatus, (WHO performance status 0–2) erbjuds palliativ cytostatikabehandling. Om cytostatikabehandling ges, bör den följas upp med hänsyn till tumörsvar, palliation och biverkning.

#### *Behandlingens längd*

Den optimala durationen av 1:a linjens cytostatikabehandling vid icke-småcellig lungcancer har undersökts i flera jämförande studier. Man har inte påvisat några särskra överlevnadsvinster med att ge fler än 4 cykler av samma behandlingsregim. Sedan 2008 har dock två preparat, pemetrexed och erlotinib, godkänts för fortsatt underhållsbehandling hos patienter som inte prograderat under induktionsbehandling med en platinabaserad cytostatikaregim. Indikationen underhållsbehandling baseras för både läkemedlen på visad överlevnadsvinst i enstaka studier. Underhållsbehandling vid icke-småcellig lungcancer kan övervägas i selekterade fall efter beslut vid multidisciplinär konferens.

#### *Kostnader*

Läkemedelskostnaderna skiljer sig åt mellan olika behandlingsregimer. Kombinationer av ett platinumpreparat och endera vinorelbins, gemcitabin eller docetaxel ger

en läkemedelskostnad på 2 000–5 000 kr för fyra behandlingscykler (hydrering, antiemetika och övrig support inte inräknat), medan kostnaden för motsvarande behandling med platinum plus pemetrexed hamnar på omkring 90 000 kr. Kostnader för eventuell underhållsbehandling har inte tagits med härt.

#### *Karboplatin och cisplatin*

Karboplatin (som i Sverige inte är registrerat på indikationen icke-småcellig lungcancer) har i stor utsträckning ersatt cisplatin i den palliativa behandlingen av lungcancer. Skälen till detta är att karboplatin är lättare att administrera i öppen vård och har en gynnsammare toxicitetsprofil än cisplatin.

En metaanalys av jämförande studier med cisplatin och carboplatin vid avancerad icke-småcellig lungcancer visade marginala fördelar för cisplatin beträffande överlevnadseffekter hos undergrupper av patienter (3). Cisplatinbaserad kemoterapi bör väljas när förlängd överlevnad är främsta behandlingsmål (framför allt patienter i WHO performance status 0–1), och som tillägg till operation eller strålbehandling när behandlingsintentionen är kurativ.

#### *Andra linjens kemoterapi*

Dokumentation av 2:a linjens kemoterapi vid tumörrecidiv efter tidigare cytostatikabehandling av icke-småcellig lungcancer är begränsad. Behandling med docetaxel har i en kontrollerad studie resulterat i förlängd överlevnad och bättre symtomkontroll jämfört med ingen cytostatikabehandling. Behandling med pemetrexed har i en studie visat på samma överlevnad och livskvalitet men med mindre benmärgotoxicitet jämfört med docetaxel. Recidivbehandling med docetaxel eller pemetrexed kan övervägas hos selekterade patienter med gott funktionsstatus, där docetaxel är förståndssval till patienter med skivepitelcancer, medan pemetrexed bör förbehållas patienter med adenokarcinom eller storcellig cancer. Den optimala behandlingsdurationen vid andra linjens kemoterapi har inte studerats.

#### Sökord

#### Innehåll

**Terapirekommanderationer – Icke-småcellig lungcancer**

<b>Stadium I-II</b>	Kirurgisk resektion (lobektomi, pulmektomi) + adjuvant cytostatikabehandling, i första hand cisplatin + vinorelbin
<b>Stadium III – Performance status 0-2</b>	Radioterapi + konkomitant cisplatinbaserad cytostatikabehandling
<b>Stadium IV – WHO performance status 0-1, ej aktiverande EGFR-mutation</b>	Cytostatikabehandling, 1:a linjen: cisplatin + gemcitabin, vinorelbin, docetaxel, paklitaxel eller pemetrexed Tillägg av bevacizumab kan övervägas
<b>Ej skivepitelcancer, ej CNS-metastaser</b>	
<b>WHO performance status 2, ej aktiverande EGFR-mutation</b>	Cytostatikabehandling, 1:a linjen: karboplatin + gemcitabin, vinorelbin, docetaxel, paklitaxel eller pemetrexed
<b>Performance status 0-3, aktiverande EGFR-mutation</b>	Målriktad terapi, 1:a linjen: erlotinib eller gefitinib
<b>Stadium IV, recidiv/progression – Performance status 0-2</b>	Cytostatikabehandling, 2:a linjen: docetaxel, pemetrexed eller erlotinib
<b>Performance status 3-4</b>	Palliativ vård

**Erlotinib och gefitinib**

År 2005 godkändes erlotinib som första preparat i Sverige för s k målriktad terapi vid icke-småcellig lungcancer. Erlotinib är en tyrosinkinashämmare (TKI) av EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) som i en placebokontrollerad studie har visat på en förlängd överlevnad och förbättrad symptomkontroll hos tidigare cytostatikabehandlade patienter med kvarvarande eller progredierande tumörväxt. Erlotinib kan övervägas vid palliativ behandling av patienter i gott allmäntillstånd med avancerad icke-småcellig lungcancer där ytterligare konventionell cytostatikabehandling inte är aktuell. Optimal behandlingstid är inte fastställd. Vanliga biverkningar är hudutslag (rash) och diarré. Erlotinib godkändes 2010 även för sekventiell underhållsbehandling i 1:a linjen (se ovan).

Försök att identifiera molekylära tumörrelaterade faktorer som predikterar behandlingseffekter med TKI innefattar immunhistokemiskt uttryck av EGFR, antal kopior av EGFR-genen analyserat med FISH (Fluorescence In Situ Hybridization), samt mutationer av EGFR. Framför allt mutationer av EGFR har visats prediktera tumörrespons och progressionsfri överlevnad vid behandling med TKI, och mutationsanalyser på tumörmaterial rekommenderas då behandling med TKI övervägas i klinisk praxis. Sambandet mellan EGFR-

mutationer och behandlingseffekter med TKI är dock inte entydigt, och överlevnadsvinster med erlotinib vid sekventiell underhållsbehandling och recidivbehandling har setts även hos patienter utan EGFR-mutationer.

Under 2009 godkändes en annan TKI, gefitinib, för behandling av patienter med icke-småcellig lungcancer. Indikationen är begränsad till fall med aktiverande mutationer i EGFR-genen (se ovan), och omfattar även 1:a linjens behandling i dessa fall. Indikationen baseras framför allt på ostasiatiska studier där behandling med gefitinib i jämförelse med konventionell cytostatikabehandling medfört förlängd progressionsfri överlevnad hos patienter med EGFR-mutationer. 2012 publicerades liknande resultat för erlotinib i en huvudsakligen europeisk population, vilket låg till grund för att även detta preparat har fått indikationen 1:a linjens behandling vid icke-småcellig lungcancer med aktiverande mutationer i EGFR-genen. Dessa patienter utgör ca 10% av alla med icke-småcellig lungcancer.

**Beveracizumab**

Beveracizumab är en monoklonal antikropp med angiogeneshämmande effekt, som 2007 godkändes i Sverige för behandling av icke-småcellig lungcancer, skivepitelcancer undantaget. I en randomiserad studie omfattande 878 patienter med avancerad icke-

**Sökord****Innehåll**

småcellig lungcancer (inte skivepitelcancer) och performance status 0–1 har behandling med bevacizumab i tillägg till cytostatika (karboplatin + pakkltaxel) medfört en överlevnadsfördel. I ytterligare en studie som omfattade 1 043 patienter redovisades en marginellt förlängd progressionsfri överlevnad hos patienter som erhållit bevacizumab i tillägg till cytostatika (cisplatin + gemcitabin), medan den totala överlevnaden inte påverkades signifikant. Då överlevnadsvinsten med bevacizumab inte har kunnat reproduceras med en i Sverige ofta använd cytostatikakombination är underlaget för att rekommendera rutinmässigt tillägg av bevacizumab i behandlingen av avancerad icke-småcellig lungcancer för närvarande otillräckligt. Det finns ännu inga kliniskt användbara prediktiva tumörmarkörer för selektion av patienter som har högre sannolikhet för gynnsam behandlingseffekt av bevacizumab.

### Småcellig lungcancer

Naturalförloppet vid småcellig lungcancer kännetecknas av hög tillväxthastighet och metastaseringstendens. Mer än 50% har kliniskt påvisade fjärrmetastaser vid diagnos, nästan alla har ockult tumörspridning och kirurgisk resektion är sällan meningsfull. Medianöverlevnaden i historiska material är utan behandling ca 2 månader vid utbredd sjukdom, ca 5 månader vid begränsad sjukdom och 1-årsöverlevnaden är ca 5%. Begränsad sjukdom motsvarar stadium I–III och utbredd sjukdom stadium IV i den aktuella TNM-klassifikationen.

Småcellig lungcancer är oftast känslig för cytostatikabehandling. Partiella eller kompletta tumörremissioner uppnås hos 70–80% av behandlade patienter. Medianöverlevnaden förlängs till 15–18 månader vid begränsad sjukdom och till 8–12 månader vid utbredd sjukdom. Flertalet patienter får recidiv inom 1–2 år och 5-årsöverlevnaden är lägre än 10%. Viktiga prognosfaktorer är funktionsstatus och tumörstadium. Terapirekommendationer, s 585.

### Cytostatikabehandling

Rekommenderad behandlingskombination vid småcellig lungcancer är cisplatin eller karboplatin plus etoposid.

Vid utbredd sjukdom (tumörstadium IV) kan man överväga att ersätta etoposid med irinotekan, som i Sverige ännu inte är godkänt på denna indikation men som i flera direkt jämförande studier har visat likvärdig eller bättre effekt på överlevnad och symtomkontroll. Induktionsbehandling vid småcellig lungcancer består som regel av 4 cykler, cykellängd 3 veckor.

### Behandling vid recidiv

Vid småcellig lungcancer ges i allmänhet kemoterapi även vid tumörrecidiv. Hos patienter med sensitiv sjukdom, dvs tumörremission under induktionsbehandling och långt (> 3 månader) recidivfritt intervall, kan man behandla med samma regim igen. Vid refraktär sjukdom, dvs ingen eller kortare remissionstid, bör man välja någon annan regim. Här finns inga etablerade riktlinjer för behandling. Topotekan, som finns både som parenteral och peroral beredning, har i direkt jämförande studier resulterat i överlevnadseffekter jämförbara med intravenös kombinationsbehandling (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin) och en överlevnadsvinst jämfört med allmän palliativ behandling. Topotekan är det enda preparat som idag är registrerat på indikationen recidiverande småcellig lungcancer, och kan vara ett behandlingsalternativ vid både sensitiv och refraktär sjukdom.

### Äldre patienter

Äldre patienter (> 70 år) och patienter i dåligt funktionsstatus eller med mycket avancerad tumörutbredning kan ha nedsatt tolerans för cytostatikabehandling. Man kan då välja mellan reducerade doser av angivna medel eller att inte behandla alls.

### Biverkningar

Biverkningar av kemoterapi är desamma som vid icke-småcellig cancer (se ovan). Livskvalitetsstudier talar för att patienter som erhåller tumörremission oftast får en god symtomlindring samt förbättrat fysiskt och psykosocialt funktionsstatus.

### Strålbehandling

Vid begränsad tumörutbredning kan kombinerad strål- och cytostatikabehandling öka chansen till tumörfri 3-årsöverlevnad

### Sökord

### Innehåll

**Terapirekommandationer – Småcellig lungcancer**

Cytostatikabehandling med cisplatin eller karboplatin + etoposid

Vid utbredd sjukdom kan etoposid bytas ut mot irinotekan

Vid begränsad sjukdom även radioterapi mot torax

Vid tumörremission tillägg av profylaktisk hjärnbesträlningsbehandling

från 10 till ca 15% jämfört med enbart cytostatikaterapi, men till priset av ökad behandlingstoxicitet. Kombinerad radio-kemoterapi är idag rutinbehandling till patienter med begränsad tumörutbredning och gott funktionsstatus.

Palliativ strålbehandling ges på samma indikationer som vid icke-småcellig lungcancer.

***Profylaktisk hjärnbesträlningsbehandling***

Risken för cerebrale metastaser ökar med förlängd överlevnad. Profylaktisk hjärnbesträlningsbehandling (PCI) minskar risken för utveckling av kliniskt manifesta CNS-metastaser vid småcellig lungcancer. Hos patienter med tumörremission efter inledande cytostatikabehandling ser man också en bättre överlevnad om behandlingen kompletteras med PCI.

**Palliativ behandling**

Symtomen vid lungcancer är många och varierande. Nedan kommenteras vissa specifika åtgärder som ofta är aktuella. Därutöver kan t ex smärtsbehandling behövas för många patienter (se vidare i kapitlet Palliativ vård, avsnittet Smärta, s 914).

**Dyspné**

Dyspné vid lungcancer kan ha sin orsak i påverkan från primärtumören eller mediastinala metastaser, men kan också vara ett uttryck för allmänpåverkan av cancersjukdomen, eller förorsakas av annan kronisk eller interkurrent sjukdom. Här diskuteras några åtgärder vid dyspné som är särskilt relevanta för patienter med lungcancer.

***Generella åtgärder***

Farmakologisk behandling med opioider (morphin eller morfinanalוגer) har ofta god effekt på cancerrelaterad dyspné, och ska alltid övervägas för palliation av dyspné vid

utbredd tumörväxt eller allmänpåverkan. Doseringen är individuell. Som regel ges morfin vid behov, helst som injektioner, medan underhållsbehandling i förebyggande syfte är mindre effektiv vid dyspné än vid smärtsbehandling.

Oxygenbehandling ges ofta i terminala skeden av lungcancer, liksom vid andra maligna sjukdomar. Det generella värdet av palliativ oxygenbehandling vilar dock på svag vetenskaplig och empirisk grund, och oxygenbehandling bör förbehållas patienter med påvisad hypoxemi (oxygensaturation  $\leq 90\%$ ) och dokumenterad lindring av behandlingen.

***Centrala andningshinder***

Bronkopstruktion till följd av centralt växande tumör kan åtgärdas med bronkoskopisk laser- eller diatermibehandling, endoluminal strålbehandling (brakyterapi) eller stentinläggning eller med kombinationer av dessa åtgärder, vilka även kan kompletteras med extern strålbehandling. Vilken eller vilka metoder man väljer beror framför allt på typen av tumörväxt (exofytisk växt, extern kompression) och tumörutbredning i bronkrätet.

***Pleurautgjutning***

Symtomgivande pleuravätska kan avlägsnas med pleuratappning eller pleuradränage. Vid uttalad eller recidiverande pleurautgjutning kan drängebehandlingen kompletteras med s k pleurodes, varvid ett medel instillas i pleurahålan (oftast medicinsk talk). Detta framkallar en kemisk inflammation som läker med sammanlödning av pleurabladen.

***Vena cava superior-syndrom***

VCS-syndromet kan bero på centralt växande tumör med mediastinalt engagemang. Symtomen är tilltagande svullnad av hals, huvud och armar – först i liggande. Om tu-

mören är av småcellig typ kan man ofta avvänta effekten av insatt kemoterapi. I annat fall kan intravasal stentinläggning och/eller extern strålbehandling vara effektiva behandlingar.

### Stämbandspares

Lungcancer är idag den vanligaste orsaken till stämbandspares. Stämbandspares kan också förorsakas av mediastinoskopgi eller uppstå i samband med tumörresektion. Stämbandspares bör bedömas av öronläkare. Vid ensidig pares kan hyaluronan- eller tefloninjektion i det paretiska stämbandet förbättra röstkvaliteten och minska dyspnéupplevelsen. Dubbelsidig pares kan ge betydande andningsproblem. Lämplig behandling är här laterofixation av ett stämband.

### Hemoptys

Riskfaktorer för hemoptys vid lungcancer är central tumörväxt, skivepitelcancer och kavitering av tumören. Letala hemoptyser är dock ovanliga. Vid långdragna symptom kan extern strålbehandling eller laserbehandling övervägas. Tranexamsyra används ofta men har ingen bevisad effekt vid hemoptyser förorsakade av lungcancer.

### Hosta

Hosta med eller utan upphostningar är det vanligaste tidiga symptomet vid lungcancer, men den kan vara ett besvärligt och svårbehandlat symptom i alla skeden av sjukdomen. Hostan kan bero på slemhinneskador eller bronkretning av tumören, men kan också uppstå till följd av luftvägsinfektioner. För behandling av dessa infektioner, se kapitlet Luftvägsinfektioner, s 730.

Tumörelaterad svår hosta kan utgöra indikation för palliativ strålbehandling. Farmakologisk behandling omfattar opioider och lokalanestetika, medan andra hostdämpande och expektorerande medel som regel är verkningslösa vid lungcancer. Kodin 25–50 mg 4–6 gånger/dygn kan hos vissa patienter ha tillfredsställande effekt. Morfin, som kan användas i svårare fall, doseras individuellt enligt samma principer som vid smärtbehandling (se kapitlet Palliativ vård, avsnittet Opioider, s 916).

### Hyperkalcemi

Hyperkalcemi är vanligast vid skivepitelcancer, och orsakas bl a av ökad osteoklastaktivitet till följd av tumörinsöndring av PTH-relaterat protein. Hyperkalcemi vid lungcancer behandlas med hydrering och bisfosfonater.

### Aptitlöshet och viktnedgång

Aptitlöshet och viktnedgång är vanliga förekommande problem vid avancerad lungcancer och kan påverka livskvaliteten ogynnsamt. Kaloririk kost kan rekommenderas och olika typer av nutritionsstöd, t ex näringdrycker, kan vara motiverade. Vid uttalat sväljningshinder kan sondnäring via nasogastrisk sond eller gastrostomi (PEG) vara indicerad. Se vidare kapitlet Palliativ vård, avsnittet Matleda, s 921, respektive Enteral och parenteral nutrition, avsnittet Artificiell nutrition, s 235.

### Referenser

- IASLC Staging handbook in thoracic oncology. IASLC 2009. ISBN 9780979927423.  
[www.iaslcpubs.org](http://www.iaslcpubs.org)
- NSCLC Meta-analyses Collaborative Group, Arriagada R, Auperin A, Burdett S, Higgins JP, Johnson DH, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet.* 2010;375:1267–77.
- Ardizzone A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:847–57.

### För vidare läsning

- Bergman B, Klominek J, Nyman J. Lungcancer. I: Lungsjukdomar. Sandström T, Eklund A, red. Lund: Studentlitteratur; 2009. s 135–153. ISBN 9789144008479.
- Nationella riktlinjer för lungcancervård 2011. Socialstyrelsen. ISBN 9789186585327.  
[www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
- Se även det inledande förordet till avsnittet om onkologi och under rubriken Allmän onkologi, s 542.

### Sökord

### Innehåll

# Diabetes mellitus

Christian Berne, Institutionen för medicinska vetenskaper,  
Akademiska sjukhuset, Uppsala  
Tomas Fritz, Sickla Hälsocenter, Nacka

## Inledning

Randomiserade studier har styrkt betydelsen av god glukoskontroll både vid typ 1- och typ 2-diabetes för att förhindra främst mikrovaskulära komplikationer (1). Även hjärt-kärlsjukdomar tycks kunna förhindras om än i mindre grad (2).

Vid typ 2-diabetes har den multifaktoriella riskfaktorbehandlingen starkt stöd (3,4). Strikt blodtryckskontroll och behandling av dyslipidemi med statiner förebygger hjärt-kärlsjuklighet och död (5–8).

Sammantaget talar detta för att en intensifierad behandling vid diabetes förhindrar både mikro- och makrovaskulära komplikationer vilket tillsammans med livsstilsbehandling blivit högt prioriterade i de nya Nationella riktlinjerna för diabetesvården.

## Nationella riktlinjer

Nationella riktlinjer för diabetesvården 2010 sammanfattar aktuella behandlingsmål och prioriteringar för diabetesvården (9). För att understryka patientens centrala position i vården förespråkas individualisering av behandling och mål.

## Nationella diabetesregistret

Nationella diabetesregistret (NDR), ett kvalitetsregister för diabetesvården i Sverige, finns på [www.ndr.nu](http://www.ndr.nu). År 2012 registrerades 349 000 patienter. Här kan deltagande medicinskliniker, barnkliniker och primärvårds-

enheter registrera data direkt online. Registerdata blir hämed ständigt uppdaterade. Varje registrerande enhet kan enkelt jämföra sina resultat över tiden och med riksge- nomsnittet. De kvalitetsindikatorer som Socialstyrelsen valt för att utvärdera de nya riktlinjerna bygger i stor utsträckning på NDR. Man bör vara medveten om att felkäl- lor alltid finns vid jämförelser mellan olika vårdenheter med olika åldersfördelning eller socioekonomisk miljö. NDR har visats vara ett värdefullt instrument för lokal kvalitets- uppfoljning ([www.ndr.nu](http://www.ndr.nu), årsrapport 2012).

En sammanfattning av registerdata kan sedan utgöra ett bra underlag för en individuell vårdplanering tillsammans med pa- tienten.

## Klassifikation

Diabetes mellitus är ett tillstånd med kronisk hyperglykemi. Övervikt eller fetma förekommer hos > 80% av patienter med typ 2-diabetes, medan viktfördelningen vid typ 1-diabetes inte avviker från normalbefolknigen.

## Typ 1-diabetes

Vid typ 1-diabetes föreligger en autoimmun destruktion av de insulinbildande betacellerna. Följden blir att insulinproduktionen upphör. I barn- och ungdomsåren förekommer nästan enbart typ 1-diabetes. Insjuknandet är högst i åldrarna 5–14 år. Typ 1-diabetes förekommer även hos vuxna i alla åldrar. Incidensen är densamma i 70-års-åldern som vid 30 år.

## Sökord

## Innehåll

Insjuknandet hos unga är ofta akut med 2–3 veckors polyuri, törst, trötthet, viktnedgång och ackommodationsstörningar. Efter debuten inträder inte sällan en längre eller kortare remissionsperiod med lägre insulinbehov.

Hos vuxna kan debuten ske mer gradvis, över månader. Den endogena betacellsfunktionen kan vara bevarad under lång tid, ibland livslångt. En typ av autoimmun diabetes (LADA = latent autoimmune diabetes in adults), utvecklas under längre tid.

Antikroppar mot betacellsantigenen glutaminsyra-dekarboxylas (GAD) och protein-tyrosinfosfatas (IA-2) förekommer vid debut hos 60–80% av patienterna. Kliniskt viktigt är sambandet mellan typ 1-diabetes och andra autoimmuna sjukdomar som hypothyreos, Hashimototyreoidit, celiaki, atrofisk gastrit med perniciös anemi samt, ovanligare, Addisons sjukdom och hypofysit.

Det föreligger en betydande risk för utveckling av retinopati, nefropati och neuropati. Det finns ett tydligt samband mellan P-glukos och diabetesduration och progressionen av dessa komplikationer. Så gott som samtliga patienter med typ 1-diabetes får någon form av retinopati, medan < 10% drabbas av svårare njurskador som kräver aktiv uremivård.

Utvecklingen av ateroskleros (makroangiopati) sker snabbare vid typ 1-diabetes. Insjuknande och dödlighet i koronarsjukdom, stroke och perifer kärlsjukdom är 2–3 gånger högre, och ökar kraftigt vid nefropati.

### **Typ 2-diabetes**

Vid typ 2-diabetes förekommer ofta en markant nedsatt insulinkänslighet (insulinresistens) i kombination med gradvis avtagande betacellsfunktion. Insulinresistensen yttrar sig främst som minskat glukosupptag i skelettmuskulatur och ökad glukosproduktion från levern. Både hyperglykemi och förhöjda nivåer av fria fettsyror misstänks ligga bakom den progradierande förlusten av insulinsekretion vid typ 2-diabetes. Typ 2-diabetes är en polygen sjukdom och hittills har ett drygt 40-tal riskgener, främst kopplade till betacellernas funktion, identifierats.

Det metabola syndromet som omfattar bukfetma, hypertoni, nedsatt glukostolerans/

typ 2-diabetes och dyslipidemi (låga HDL-kolesterolnivåer och förhöjda triglyceridnivåer samt aterogen förändrade små täta LDL-partiklar) predisponerar för hjärt-kärlsjukdom samt diabetes om den inte redan föreligger.

Rökning bidrar till försämrad perifer insulinkänslighet och ökar även på andra sätt den kardiovaskulära översjukligheten. Cirka två tredjedelar av alla med typ 2-diabetes, oavsett kön, avlider i någon form av hjärt-kärlsjukdom.

Befolkningsstudier har visat att diabetes och metabolt syndrom har samband med flera olika cancerformer som pankreas-cancer, levercancer, kolorektal cancer, endometriecancer och bröstcancer, medan risken för prostatacancer är lägre vid diabetes.

Mikrovaskulära komplikationer uppträder också hos patienter med typ 2-diabetes. Vanligast är retino- och makulopati, som redan vid tidpunkten för diabetesdiagnosen finns hos drygt 10%. Allvarlig nefropati är mindre vanlig än vid typ 1-diabetes, men mikroalbuminuri finns hos många patienter med typ 2-diabetes och är ofta uttryck för en kärlskada pga ateroskleros. Hos äldre är perifer neuropati en vanlig komplikation.

En mindre andel av patienterna med typ 2-diabetes är normalviktiga och uppvisar andra karakteristika än de överväiktiga. Insulinsekretionen är mer nedsatt och perifer insulinresistens är mindre uttalad men kan förekomma. Insulinbehandling kan behövas redan efter kort diabetesduration. Ett flertal av dessa patienter har autoantikroppar som talar för typ 1-diabetes eller LADA. Behandling med sulfonyreider bör då undvikas eftersom man funnit att den egna insulinproduktionen då faller snabbare.

De metaboliska störningarna vid typ 2-diabetes tenderar att progrediera med tilltagande diabetesduration. Detta medför att patienter, som primärt kunnat klara sig med livsstilsåtgärder, senare behöver tablett- eller insulinbehandling. Idag behandlas > 50% av patienter med typ 2-diabetes, som haft sin diabetes över 10 år, med insulin.

### **Andra diabetesformer**

Andra diabetesformer utgör mindre än 5% av all diabetes. Den vanligaste formen av sekundär diabetes är pankreatogen diabetes,

oftast orsakad av alkoholinducerad pankreatit. Steroiddiabetes, som inte heller är ovanlig, kännetecknas i början av glukosstegring på eftermiddagar och kvällar, medan fasteglukos är normalt. En rad endokrina sjukdomar som leder till överproduktion av blodglukoshöjande hormoner, liksom en del sällsynta genetiska tillstånd, är associerade med diabetes eller nedsatt glukostolerans.

En speciell form av monogen diabetes, med autosomal ärftlighet och debut före 20 års ålder, kallas för MODY (Maturity Onset Diabetes in Youth). Idag är 11 MODY-varianter beskrivna men huvuddelen utgörs av MODY 1–3.

### Graviditetsdiabetes

Under graviditet ökar normalt insulinresistensen. Vissa kvinnor kan inte kompensera för detta med ökad insulinproduktion och får s k graviditetsdiabetes (GDM). Det är diabetes eller vanligen nedsatt glukostolerans som debuterar eller upptäcks under graviditeten. Post partum förbättras oftast glukostoleransen. Kvinnor som haft graviditetsdiabetes löper en 7–8 gånger ökad risk att utveckla i första hand typ 2-diabetes. Kvinnor med invandrarbakgrund från Asien, Mellanöstern och Afrika löper flera gånger högre risk för graviditetsdiabetes än de med skandinaviskt ursprung.

Graviditetsdiabetes behandlas primärt med livsstilsförändringar. Insulin kan ibland behövas vid otillfredsställande P-glukosnivåer, trots adekvat kostterapi. Den ökade risken för diabetes och övervikt gör att de nationella riktlinjerna prioriterar glukosscreening och livsstilsförändringar högt för kvinnor som haft GDM. Se vidare kapitlet Sjukdomar och läkemedel under graviditet och amning, avsnittet Diabetes, s 500.

### Epidemiologi

Prevalensen av diabetes mellitus varierar betydligt mellan olika länder och är i Sverige mellan 4 och 5%. Med oral glukosbelastning finner man nästan lika många med upptäckt diabetes. Prevalensen har varit långsamt stigande under en rad av år och varierar från 3 till 5% i olika delar av landet, lägre i större städer och högre på landsbygden och i norra delen av landet. I åldrar

> 80 år når prevalensen upp mot 20%. Kvinnor och män drabbas i samma omfattning av diabetes. Medelåldern vid insjuknandet är lägre för män än för kvinnor. Typ 2 utgör 85–90% av all diabetes.

Incidensen av typ 1-diabetes i Sverige har, från att tidigare ökat, stabiliseras under 1990-talet. En förskjutning av insjuknandeåldern har skett till de yngsta barnen. I åldersgruppen 0–14 år insjuknar årligen (2009) ca 41 barn/100 000 och i hela befolkningen är incidensen ca 14 nya fall/100 000.

Sverige har, tillsammans med Finland och Sardinien, världens högsta nyinsjuknandetal för typ 1-diabetes. Prevalensen för typ 1-diabetes uppgår i alla åldrar till ca 0,5%.

### Diagnostik

Diabetesdiagnosen baseras på förhöjda P-glukosvärden i fasta eller 2 timmar efter peroral glukosbelastning, se Tabell 1, s 590. Minst 2 förhöjda värden, tagna vid olika tidpunkter, krävs för diagnos. Vid symtom och samtidigt ”icke-fastande” P-glukosvärde  $\geq 11,1$  mmol/L kan diagnos också ställas.

Diagnos i vuxen ålder medför ett differentialdiagnostiskt övervägande mellan typ 1- och typ 2-diabetes. Läkarens handlande bör styras av kliniska karakteristika, graden av metabolisk rubbning och patientens ålder.

De differentialdiagnostiska problemen uppstår vanligen om patienten är äldre än 25 år. Över denna ålder domineras typ 2-diabetes, även om typ 1 också kan förekomma. Vid lägre ålder förekommer så gott som enbart typ 1-diabetes. Totalt 88 barn och ungdomar med typ 2-diabetes eller MODY (10) rapporterades till barndiabetesregistret 2011. För typ 1-diabetes talar normal/låg kroppsvikt, kraftig viktnedgång, påtagliga diabetessymtom och ketonuri. Ärftlighet, övervikt/bukfetma, ringa symtom, hypertoni eller blodfettsrubbning talar för typ 2-diabetes. Vid tveksamhet kan analys av autoantikroppar vara vägledande, avsnittet Typ 1-diabetes, s 587.

Graviditetsdiabetes föreligger om P-glukosvärdet 2 timmar efter intag av 75 g glukos är  $\geq 10$  mmol/L. Socialstyrelsen arbetar för närvarande (2013) med en uppdatering av

**Tabell 1.** Diagnostiska värden<sup>a</sup> för nedsatt glukostolerans och diabetes mellitus (WHO:s expertgrupp 2006)

	Glukoskoncentration i plasma (mmol/L)	
	Venöst	Kapillärt
<b>Diabetes mellitus</b>		
Fastande eller 2 timmar efter glukosbelastning	≥ 7,0 ≥ 11,1	≥ 7,0 ≥ 12,2
<b>Nedsatt glukostolerans</b>		
Fastande och 2 timmar efter glukosbelastning	< 7,0 ≥ 7,8 och < 11,1	< 7,0 ≥ 8,9 och < 12,2

a. WHO har föreslagit att diabetes ska kunna diagnostiseras vid  $\text{HbA}_{1c} \geq 48 \text{ mmol/mol}$ , men påpekar också att  $\text{HbA}_{1c} < 48 \text{ mmol/mol}$  inte utesluter diabetes enligt ovanstående kriterier (WHO 2011). I Sverige diskuteras införandet av  $\text{HbA}_{1c}$  som ett alternativ till P-glukos i en nära framtid (2014).

metoder för screening och diagnos av graviditetsdiabetes.

Screening (opportunistisk) för typ 2-diabetes rekommenderas för personer med riskfaktorer (bukfetma, hypertoni, dyslipidemi eller hjärt-kärlsjukdom, behandling med glukokortikoider, nära släktingar med typ 2-diabetes samt hos kvinnor som har haft graviditetsdiabetes). I dessa riskgrupper är det prediktiva värdet av screening rimligt högt. Ytterligare en riskgrupp för typ 2-diabetes är utomnordiska invandrare. Screening utförs enklast med hjälp av icke-fastande glukosbestämning 1 gång/år efter 45 års ålder. Är ett sådant värde  $\geq 7,4 \text{ mmol/L}$  är diagnosmöjligheterna fP-glukos, glukosbelastning och i framtiden sannolikt också hemoglobin A<sub>1c</sub> ( $\text{HbA}_{1c}$ ).

## Terapi Behandlingsmål

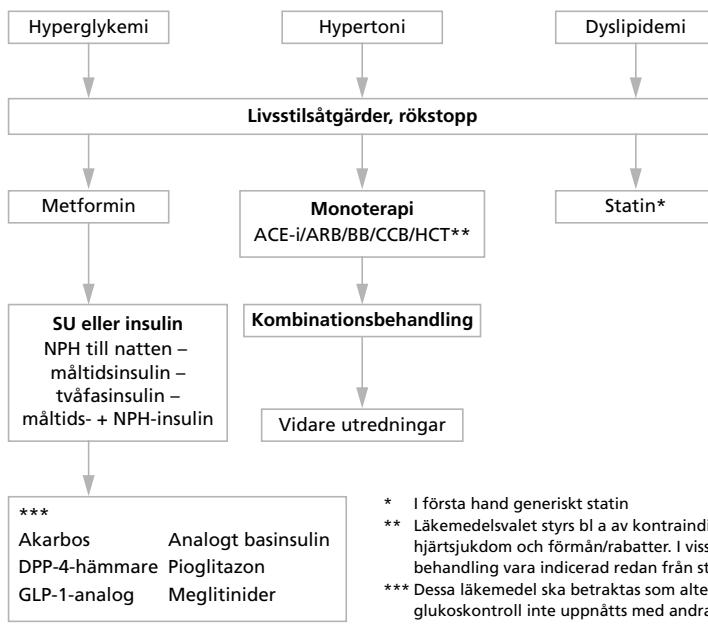
Det övergripande målet för behandling av diabetes är att med bibeckanen hög livskvalitet förhindra akuta och långsiktiga komplikationer. För en översikt över behandling vid typ 1- respektive typ 2-diabetes, se Terapirekommendationerna för respektive sjukdom på s 599 och 600. Till akuta komplikationer räknas främst ketoacidos vid typ 1-diabetes och hyperglykemiskt, hyperosmolärt syndrom och laktacidos (se metforminbehandling) vid typ 2-diabetes, liksom hypoglykemi. Långsiktiga komplikationer är en följd av mikro- och makroangiopati.

Frihet från diabetessymtom, som polyuri, törst, trötthet och ackommodationsstörningar, är också ett primärt mål.

Patientutbildning i egenvård har en central roll i diabetesvården. Avsikten är att förse patienten med kunskap och trygghet i en många gånger komplicerad behandlingssituation. Patienten ska ges instrumenten för att ta kontroll över sin livssituation och sin sjukdom. För de flesta personer med diabetes behövs en förändring av livsstilen för att en optimal kontroll överhuvudtaget ska kunna uppnås. Gruppundervisning under ledning av personer med pedagogisk utbildning har god effekt på glukoskontrollen (11).

Diabetessjukdomens kroniska karaktär gör att man arbetar med mål på kort, intermediär och lång sikt.

- Långsiktiga mål är att reducera uppkomsten av blindhet, terminal nefropati, amputationer och kardiovaskulär sjukligitet samt att åstadkomma ett normalt utfall av en graviditet.
- Intermediära mål kan vara att förhindra organsskador, såsom retinopati, neuropati i fötterna och mikroalbuminuri.
- Målen på kort sikt styr patient, läkare och diabetessjuksköterska i det dagliga arbetet och kan utgöra ett stöd i den individuella vårdplaneringen. Frånvaro av hypoglykemier samt acceptabelt P-glukos vid egenmätning,  $\text{HbA}_{1c}$ , lipider och blodtryck är grundstenar.



\* I första hand generiskt statin

\*\* Läkemedelsvalet styrs bl a av kontraindikationer, njurfunktion, hjärtsjukdom och förmän/rabatter. I vissa fall kan kombinationsbehandling vara indicerad redan från start.

\*\*\* Dessa läkemedel ska betraktas som alternativa möjligheter när glukoskontroll inte uppnåtts med andra medel. Läkemedlen står inte i någon inbördes rangordning.

**Figur 1.** Typ 2-diabetes, en behandlingsalgoritm från Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation Läkemedelsbehandling vid typ 2-diabetes (12)

Vid typ 1-diabetes föreligger linjära relationer vid sjunkande HbA<sub>1c</sub> till såväl minskad mikroangiopatiutveckling som ökad hypoglykemirisk enligt randomiserade kontrollerade studier av intensivbehandling (1).

Mål för glukoskontroll ska alltid formuleras utifrån patientens perspektiv och kan därför variera. Mycket god glukoskontroll kan krävas i vissa skeden, medan symptomlindring kan vara huvudmålet i andra. Under remissionsfasen av typ 1-diabetes kan P-glukos ofta normaliseras.

Graviditet kräver nära normalisering av HbA<sub>1c</sub> för att öka chansen till gynnsamt utfall. Också vid planering av graviditet bör glukoskontrollen optimeras så långt det går utan att hypoglykemirisken blir för stor. Tillväxtfasen under tonåren karakteriseras av en tillväxthormonmedierad insulinresistens. En perfekt glukoskontroll är då svår att uppnå och sätts målen för strikta är risken för misslyckande och besvikelse stor, något som kan få långsiktiga negativa konsekvenser.

Vid typ 2-diabetes ökar risken för både mikro- och makrovaskulära komplikationer med ökande P-glukos. Behandlingsstudier har visat minskning av mikroangiopati vid en förbättrad glukoskontroll.

Med stor sannolikhet föreligger även ett samband mellan makroangiopati och uppnådd glukoskontroll vid typ 2-diabetes (13). Risken för hjärt-kärlsjukdom vid typ 2-diabetes bestäms i hög grad också av andra faktorer som dyslipidemi, högt blodtryck och rökning.

Vid typ 2-diabetes bör målen formuleras med hänsyn tagna till ålder, förväntad återstående livslängd och samsjuklighet, t ex hjärt-kärlsjukdom eller andra diabeteskomplikationer. Åren efter debut, eller efter individuell bedömning, kan man sträva efter ett normaliserat HbA<sub>1c</sub>. Glukoskontroll är ett av flera viktiga mål och hypoglykemirisken måste alltid beaktas vid behandling med insulin och sulfonureider särskilt vid samtidig hjärt-kärlsjukdom (14–16).

Stor vikt bör läggas vid att påverka riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom, t ex övervikt, fetma, högt blodtryck, kolesterol och röking, se kapitlet Hypertoni, Tabell 1, s 366, kapitlet Blodfettsrubbningar, avsnittet Blodfettsrubbning som riskfaktor, s 354, och kapitlet Tobaksberoende, avsnittet Strategier för minskat tobaksbruk, s 1102. Därigenom får behandlingen en stark inriktning på multifaktoriell riskintervention (17). I nyare internationella riktlinjer har målet för blodtryck satts till < 140/85 mm Hg (18) pga brist på evidens för en strikt inriktning på en lägre nivå som nu finns i de nationella riktlinjerna vilka emellertid ska revideras till 2015 (19,20).

Målet för LDL-kolesterol är < 2,5 mmol/L ([www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)).

Den multifaktoriella behandlingen sammanfattas i Figur 1, s 591.

Oberoende av behandlingsform tycks HbA<sub>1c</sub> oftast stiga över tiden. Den stabila långsiktiga glukosnivå som kan uppnås vid typ 1-diabetes är svår att uppnå vid behandling av typ 2-diabetes. Orsaken är en progressiv förlust av insulinproduktionen. Detta fenomen förklarar sannolikt den upptrapplingen av behandlingen som krävs med tiden hos de flesta patienter med typ 2-diabetes.

### Diabetesprevention

Vid nedslatt glukostolerans (IGT) föreligger en ökad risk för utveckling av manifest typ 2-diabetes senare i livet. Mellan 5 och 10% av personer med IGT får diabetes varje år. Även vid normal glukostolerans kan det föreligga en ökad risk. Det gäller främst vid hereditet för typ 2-diabetes och för personer med det metabola syndromet (s 588).

Aktuella forskningsresultat visar att livsstilsförändringar avseende kost- och motionsvanor kraftigt minskar risken för diabetes hos personer med IGT eller andra riskfaktorer (21–23). Även farmakologisk diabetesprofylax har visat sig effektiv vid IGT (24). Individer med påvisad IGT bör upplysas om att viktnedgång (vid övervikt/fetma) och regelbunden motion minskar risken för framtidens utveckling av typ 2-diabetes.

IGT utgör i sig inte en indikation för diabetesprofylax med läkemedel med undantag för om godkänd indikation för läkeme-

del mot fetma föreligger, bland vilka orlistat visats kunna förebygga diabetes (24).

### Kosten vid diabetes

Basen för all diabetesbehandling är kosten. Många personer med typ 2-diabetes och övervikt/fetma har kostvanor som bidragit till viktuppgången. Socioekonomiska faktorer spelar stor roll för individens kostvanor. Det är därför en grannläga uppgift att förmedla kostråd utan att det uppfattas som moralisering eller kränkande, och personens autonomi måste respekteras när förändringar i en invandlivsstil ska rekommenderas. Oftast är det klokt att ta små steg i taget. Bland nya svenskar förekommer också kostmönster och livsmedel från andra kulturer. Därför behövs oftast kunninga dietister för att ge dessa råd. Eftersom en kost man följt i hela sitt liv kan vara en trygghet i en ny miljö är det viktigt att respektera de medfödda kostmönstren och rekommendera så små förändringar som möjligt utifrån dessa. Grundkomponenterna i våra invandrars koster är ofta hälsosamma men kan behöva modifieras, inte minst energimässigt.

Socialstyrelsen har tagit fram en broschyr, Kost vid diabetes (25), baserad på en systematisk litteraturöversikt från SBU (2010) av det vetenskapliga underlaget för kostrekommendationer vid diabetes (26). Till detta läggs nu en ny SBU-rapport, Mat vid fetma, som till stora delar befäster resultaten av den förra eftersom många personer med diabetes och fetma ingår i studierna [www.sbu.se](http://www.sbu.se).

Det finns vetenskapligt stöd för att olika koster kan vara bra vid diabetes genom att ha en positiv inverkan på HbA<sub>1C</sub>, främja viktnedgång samt förbättra blodlipider. En stor randomiserad, kontrollerad studie från Spanien har visat att hjärt-kärlsjuklighet och död minskar av medelhavskost med särskilt högt innehåll av olivolja eller nötter (27).

Det vetenskapliga underlaget öppnar upp för mer individualisade kostråd som tar sin utgångspunkt i patientens egna önskemål samtidigt som det ger alternativ om ett kostmönster inte fungerar. Följande fyra koster (Faktaruta 1, s 593) framhålls i Socialstyrelsens broschyr Kost vid dia-be-

### Sökord

### Innehåll

**Beskrivning av olika kostar****Medelhavskost**

Aven om matkulturen i länderna kring Medelhavet skiljer sig åt finns det mycket som förenar köken, t ex riktigt med frukt, baljväxter och grönt samt fisk och sparsamt med rött kött. Intaget av enkelomättade fetter från olivolja och nötter är stort. Alkohol konsumeras ofta regelbundet. Kosten innehåller bl a mindre socker, bröd, flingor, rotfrukter och ris än traditionell diabeteskost.

**Måttlig lågkolhydratkost**

Kosten utgörs av kött, fisk, skaldjur, ägg, grönsaker, baljväxter och vegetabiliska proteiner samt fett från olivolja och smör. Kosten innehåller bl a mindre socker, bröd, flingor, potatis, rotfrukter och ris än traditionell diabeteskost.

**Traditionell diabeteskost**

Traditionell diabeteskost utgår från de nordiska näringrekommendationerna (under revision 2013–2014) som är de kostråd som riktas till den friska befolkningen. Dessa betonar dagligt intag av 500 gram frukt och grönsaker, fisk två till tre gånger i veckan, flytande margarin eller olja till matlagningen, fullkornsvarianter av bröd, flingor, gryn, pasta och ris, mestadels nyckelhälsmärkta livsmedel och måttlig alkoholkonsumtion.

**Traditionell diabeteskost med lågt glykemiskt index (GI)**

Traditionell diabeteskost med lågt glykemiskt index innehåller rikligt med bönor, linser, pasta, klippfritt ris, korngryn och bulgur. Brödet innehåller hela korn och lösliga fibrer. Inslaget av grönsaker och frukt med lågt glykemiskt index (äpple, apelsin och päron) är stort. I övrigt är kosten densamma som traditionell diabeteskost.

tes, som kan laddas ned från Socialstyrelsens webbplats, [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se).

Alla kostar bygger på att man komponerar kosten av enskilda livsmedel. Patienten bör uppmuntras att välja lämpliga livsmedel som han/hon själv föredrar, vilket bidrar till följsamheten. Det finns i SBU-rapporten vetenskapligt stöd för att vissa livsmedelsgrupper och drycker kan vara bra vid diabetes. Dessa är frukt och grönt, baljväxter, fisk, fullkorn, nötter och jordnötter, alkohol och kaffe. Förutom begränsad användning av lightdrycker tillför specialtillverkade diabeteslivsmedel intet av värde. Kosten bör komponeras av det vanliga utbudet av livsmedel.

Livsmedel som innehåller gelbildande fibrer har lågt glykemiskt index (GI) och alltså gynnsam effekt på glukosstegringen efter måltid (frukt, bönor, linser).

Livsmedel med högt innehåll av omega-3-fettsyror, t ex fet fisk, kan rekommenderas. För kosttillskott av omega-3-fettsyror har hittills ingen effekt på risk för hjärt-kärlsjukdom kunnat påvisas i omfattande metaanalyser. Nuvarande rekommendation för mättat fett är < 10% av energiintaget. Fleromättat och enkelomättat fett rekommenderas i stället. Enkelomättat fett finns i bl a oliv- och rapsolja. När kolhydratinnehållet i de bäst studerade kosterna minskas har fettandelen ökat genom högre intag av omättat fett.

Tallriksmodellen är ett bra hjälpsmedel för att åskådliggöra fördelningen mellan livsmedel som är rika på kolhydrater, fett och proteiner i olika kostar. Genom att dela in tallriken i sektorer för kött, grönsaker, rotfrukter och pasta kan man enkelt, utan vägning eller kaloriberäkning, komponera en bra måltid med varierande fördelning av kolhydrater, fett och proteiner. Det finns ett stort utbud av informationsskrifter och böcker om kosten, vilka kan vara till stöd för den muntliga rådgivningen.

För normalviktiga behövs inga ändringar i energiintag. Vid övervikt/fetma bör energireducerad kost eftersträvas. En regelbunden måltidsordning med flera mindre måltider ger goda förutsättningar för bra glukoskontroll.

För insulinbehandlade patienter är relationen mellan matintag och insulindos viktig för att undvika både hypoglykemi och kraftig hyperglykemi efter måltid. Ett inslag av gelbildande fibrer i kvällsmålet kan minska risken för nattlig hypoglykemi. Moderna insulinregimer medger flexibilitet och utrymme för individuella önskemål när det gäller tidpunkten för måltider. Vid behandling med insulinpump har kolhydraträkning blivit allt vanligare. Baserad på insulinbehov och kolhydratmängden i olika livsmedel kan insulindosen vid måltid beräknas, antingen med stöd av illustrerade broschyrer, appar eller datorprogram i pumpen. Kolhydraträkning kan med fördel användas även när insulin doseras med penna.

**Energifördelningen (angivet i energiprocent, E%) i fem av de kosterna som diskuteras i kapitlet**

E% anger hur mycket av kostens totala energi (MJ) som kommer från protein, kolhydrat och fett.

**Medelhavskost:** protein 15 E%, kolhydrater 45–50 E%, fett 35–40 E%.

**Måttlig lågkolhydratkost:** protein > 20 E%, kolhydrater 30–40 E% och fett 40 E%.

**Traditionell diabeteskost:** protein 15–20 E%, kolhydrater 50–60 E% och fett 25–35 E%.

**Traditionell diabeteskost med lågt GI:** protein 15–20 E%, kolhydrater 50–60 E% och fett 25–30 E%.

**Strikt lågkolhydratkost:** protein < 30 E%, kolhydrater 10–20 E% och fett > 50 E%.

Begränsning av koksaltintaget (< 6 g/dag) är av visst dokumenterat värde vid hypertoni och för att minska risken för diabetesnefropati, se kapitlet Hypertoni, avsnittet Icke-farmakologisk hypertonibehandling, s 365.

Alkoholintag kan ske enligt samma förutsättningar som hos personer utan diabetes, dvs med mätfullhet. Energiinnehållet i alkoholhaltiga drycker bör beaktas, liksom risken för hypoglykemi betingad av att etanol hämmar leverns glukosproduktion.

Debatten är intensiv angående strikt lågkolhydratkost (LCHF eller Atkinskost) för viktreduktion och behandling vid typ 2-diabetes. Utfallet vad avser HbA<sub>1c</sub> och vikt skiljer sig bara marginellt från de ovan rekommenderade kosterna över längre tid än 6 månader. Man har inte funnit evidens för "farlighet" i hittills gjorda systematiska litteraturgenomgångar av randomiserade kontrollerade studier (28–30). I observationsstudier av kostmönster i olika populationer har lågkolhydratkost kombinerat med animaliskt fett varit förenade med högre kardiovaskulär sjuklighet och död jämfört med om fettet har vegetabiliskt ursprung (31,32). Se Faktaruta 2 för energifördelningen i olika kostar.

Systematisk uppföljning av att patienten verkligen går ner i vikt, HbA<sub>1c</sub>, lipider och blodtryck liksom risken för hypoglykemi är alltid viktig, särskilt när nya kostmönster prövas. Se Kost vid diabetes – En vägledning för hälso- och sjukvården, [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se).

### Fysisk aktivitet

Fysisk aktivitet har positiva effekter både vid typ 1- och typ 2-diabetes och för att förebygga diabetes. Cellernas insulinkänslighet och syreuptagning ökar liksom HDL-kolesterol. LDL-kolesterol, triglycerider och blodtryck minskar. Sist, men inte minst, bör livskvalitetsaspekten av en god fysisk kondition framhävas.

Vid typ 1-diabetes har studier kunnat visa ett mindre behov av insulin, medan HbA<sub>1c</sub> inte påverkats i någon nämnvärd utsträckning. Vid typ 2-diabetes, inte minst vid övervikt, hjälper motion till att sänka P-glukos och minska vikten. Olika typer av motion har dokumenterat värde för att sänka HbA<sub>1c</sub> (33).

Otränade patienter bör öka dosen av motion gradvis. Bedömning av hjärt-kärlstatus bör göras inför ordination av ökad fysisk träning. Motion bör på alla sätt uppmuntras och utgör, rätt doserad, ett viktigt led i behandlingen av all diabetes.

Fysisk aktivitet kan innebära en risk för hypoglykemi, främst vid typ 1-diabetes och insulin- eller sulfonyreidbehandlad typ 2-diabetes. För att förhindra hypoglykemi vid fysisk träning hos insulinbehandlade patienter kan det krävas reduktion av insulindosering och extra kolhydrattillskott både före och efter ett träningspass.

Vid bristande glukoskontroll kan motion leda till stigande P-glukos och ketonkroppsbildning. Vid diabetes som debuterat i vuxen ålder tycks detta fenomen vara mest uttalat hos normalviktiga personer med insulinbrist. P-glukos är då ofta kraftigt stegrat, ca 20 mmol/L, och patienten erfar vanligen akuta obehag vid fysisk ansträngning. Vid typ 2-diabetes med övervikt har lågintensiv motion oftast en sänkande effekt också vid P-glukosnivåer omkring 15–20 mmol/L. Personer med typ 2-diabetes bör alltid uppmuntras till regelbunden fysisk aktivitet

om de inte har akuta diabetessymtom i samband med hyperglykemi.

Ökad perifer känslighet för insulin kan kvarstå upp till ett dygn efter ett hårt träningspass. Grundbulten i rådgivningen är patientens egen glukosmätning, som tillsammans med motionens intensitet och duration styr handlandet visavi insulinbehandling och kolhydratintag. Av ovan nämnd orsak bör fysisk träning undvikas vid högt P-glukos, feber eller ketonuri. Fysisk aktivitet på recept (FAR) är en pedagogisk modell som många tillämpar med framgång. För detaljerad information om fysisk träning hänvisas till boken FYSS, som innehåller rekommendationer om lämpliga träningsformer vid olika sjukdomstillstånd – finns även på Internet som pdf-fil ([www.fyss.se](http://www.fyss.se)).

## Perorala antidiabetika

### Indikationer

Perorala antidiabetika ska i första hand övervägas vid typ 2-diabetes när kost- och motionsbehandling under 1–3 månader inte medfört adekvat glukoskontroll mätt vid egenmätning (P-glukos fastande > 7 mmol/L och värdet efter måltid > 9 mmol/L) eller med HbA<sub>1c</sub> som överstiger målnivån för patienten och när inga kontraindikationer föreligger (se även Faktaruta 3).

### Dokumentation av kliniska effekter av diabetesläkemedel

Vid typ 2-diabetes med övervikt har det visats att metformin minskar dödlighet och kardiovaskulär sjuklighet och är jämförbar med annan behandling med avseende på gynnsam effekt på mikrovaskulära komplikationer (34).

Intensivbehandling med insulin och sulfonyreiderna (SU) glibenklamid (ingår inte längre i förmånssystemet) och gliklazid (inte registrerat i Sverige) har dokumenterats minska risken för mikrovaskulära diabeteskomplikationer (14,35). För andra SU och meglitinider saknas motsvarande dokumentation (36). Däremot är effekterna jämförbara vad avser sänkningen av HbA<sub>1c</sub> som blir 8–20 mmol/mol lägre jämfört med placebo.

För övriga diabetesläkemedel saknas dokumentation av långsiktigt gynnsamma ef-

### Riktvärden för HbA<sub>1c</sub>-mål

Riktvärden för HbA<sub>1c</sub>-mål är 52 mmol/mol.<sup>a</sup>  
Målet bör utformas utifrån en individuell bedömning av nyta/risk.

#### Följande faktorer kan innebära att målnivån för HbA<sub>1c</sub> bör höjas:

- frekventa, svåra hypoglykemier
- hjärt-kärlsjukdom eller svåra mikrovaskulära komplikationer
- annan svårare sjukdom
- begränsad återstående livslängd.

#### Följande faktorer kan innebära att en lägre målnivå för HbA<sub>1c</sub> bör eftersträvas:

- nydiagnositerad diabetes
- debut i lägre ålder
- låg risk för upptäckt hjärt-kärlsjukdom.

a. När symtomfrihet (inte prevention av komplikationer) är målet, som t ex hos de mycket gamla, kan målet sättas till HbA<sub>1c</sub> < 73 mmol/mol (Läkemedelsbehandling vid typ 2-diabetes – Information från Läkemedelsverket 2010;(21)1) och för P-glukos före och efter måltid < 10 mmol/L respektive 13 mmol/L.

fekter på diabeteskomplikationer. De stora studier som publiceras på senare år har utvärderat intensivbehandling med fokus på glukosmål, varvid patienterna oftast behandlats med kombinationer av flera diabetesläkemedel.

### Typ av preparat och verkningsmekanismer

#### Metformin

Metformin sänker P-glukosnivån främst genom minskad glukosnybildning i levern och förbättrat glukosupttag i muskulaturen. Metforminbehandling medför i regel ingen viktökning. Preparatet ger inte hypoglykemi i monoterapi.

Metformin absorberas snabbt och når maximal plasmakoncentration efter ett par timmar. Den biologiska tillgängligheten är 50–60%. Medlet metaboliseras inte och är inte proteinbundet. Halveringstiden i plasma är vid normal njurfunktion 1,5–4,5 timmar. Vid kronisk eller akut nedsatt njurfunktion finns risk för ackumulation. Durationen av den P-glukossänkande effekten är relativt kort, ca 6 timmar. HbA<sub>1c</sub> sjunker 8–20 mmol/mol i placebokontrollerade studier.

Metformin är förstahandsmedel till överviktiga ( $BMI > 28 \text{ kg/m}^2$ ) med påtaglig insulinresistens. Metformin är ett alternativ även i intervallet  $BMI 25\text{--}28 \text{ kg/m}^2$ . Dokumentation finns för effekt på  $\text{HbA}_{1c}$ , däremot är kardiovaskulär prevention enbart dokumenterad vid högre BMI. Kohortstudier har visat lägre cancerdödlighet vid behandling med metformin.

Behandlingen inleds med 500 mg metformin 2 gånger/dag till huvudmåltiderna. Efter 1–2 veckor kan dosen höjas till 850–1 000 mg 2 gånger/dag. Ofta försvarar gastrointestinala besvär ytterligare doshöjning. Dyrkondoser  $> 2\,000 \text{ mg}$  ger oftast endast marginell ytterligare sänkning av P-glukos, varför alternativ kombinationsbehandling kan vara att föredra.

Kontraindikationer mot metformin är nedsatt njurfunktion med risk för ackumuleringsmedlet, svår hjärt-kärlsjukdom, lungsjukdom med risk för hypoxi samt hög ålder. Aktuell rekommendation är att vid ett beräknat GFR  $< 60 \text{ ml/minut}$ , alternativt P-kreatininvärdet  $> 135 \text{ mikromol/L}$  för män och 110 mikromol/L för kvinnor bör behandlingen med metformin avbrytas. I vissa länder accepteras lägre GFR och med bra information till patienten att sluta eller dosreducera metformin vid akut sjukdom, som hög feber eller gastroenterit, skulle en lägre GFR-nivå kunna accepteras innan alternativt läkemedel eller insulinbehandling övervägs. Patienter med metformin bör konsultera läkare eller diabetessjuksköterska vid akut sjukdom för ställningstagande till eventuellt avbrott i behandlingen eller eventuellt byte till annat alternativ. Det har visat sig att laktacidos kan utvecklas även hos patienter med normal njurfunktion om de hamnar i en risksituation som ger intorkning eller annan akut försämring av njurfunktionen. Kombinationen med NSAID, eller ACE-hämmare och ARB kan innebära att risken ökar och ställer krav på att patienten är välinformerad eller snabbt kan erhålla information från sjukvården.

Metforminbehandlingen bör avbrytas (samma dag) i samband med röntgenundersökning med jodhaltiga kontrastmedel (t ex vid urografi, angiografi), eftersom dessa kan orsaka en vanligen övergående minskning av GFR och fortsatt metformin-

behandling medför risk för ackumuleringsmedlet och risk för laktacidos. Metforminbehandlingen bör återupptas först 48 timmar efter kontraströntgen och efter att njurfunktionen kontrollerats och befunnits vara normal.

Metformins vanligaste biverkningar är gastrointestinala som förekommer hos ca 20% av användarna. Anorexi, illamående, besk metallsmak, diffusa bukobehag, kräkningar och diarré är inte ovanliga. Dessa biverkningar är dosrelaterade och kan reduceras om dosökning sker långsamt samt om metformin intas i anslutning till måltid.

Nedsatt absorption av kobalamin samt sänkta P-kobalamin- och B-folatvärdet har påvisats, ibland med makrocytär anemi som följd. Man bör vara uppmärksam på denna ovanliga biverkning och genomföra en utredning vid kliniska tecken på bristtillstånd och/eller tillstånd med sänkt kobalaminabsorption, som exempelvis atrofisk gastrit, celiaki och Crohns sjukdom.

Under 2000-talet har användningen av metformin mer än 5-dubblats i Sverige. Antalet rapporter om laktacidos till Giftinformationscentralen har också ökat kraftigt. Internationella sammanställningar av laktacidos i samband med metformin visar på en dödlighet på mellan 10 och 45%. Ofta förelägg sådana tillstånd (hög ålder, njur- eller hjärtsvikt, leversjukdom, intorkning eller högt alkoholintag) som allmänt uppfattas utgöra klara kontraindikationer.

### Sulfonureider (SU)

SU ökar insulinfrisättningen genom att stimulera receptorer på betacellerna. Viktkönning är vanlig.

De vanligaste sulfonureiderna absorberas och metaboliseras snabbt. Metaboliterna är som regel in- eller lågaktiva. Halveringstiden i plasma är för glipizid och glibenklamid 2–4 timmar och något längre för glimepirid, 5–8 timmar. Durationen av den P-glukossänkande effekten är ca 24 timmar för såväl glipizid som glibenklamid och glimepirid. Glimepirid tycks i allt väsentligt likna glibenklamid.

SU, som är andrahandsval vid typ 2-diabetes, används idag som monoterapi främst när metformin inte tolereras. Annars an-

### Sökord

### Innehåll

värds SU oftast i kombination med metformin eller insulin.

För glibenklamid, glimepirid och glipizid rekommenderas att behandlingen inleds med lägsta tablettskärkan 1,75 mg, 1 mg respektive 2,5 mg. Läkemedlen bör intas ca 30 minuter före (frukost) måltiden för att maximal effekt ska uppnås. Effekten av insatt behandling bör initialt följas med P-glukosmätningar vid olika tider på dagen (före måltid och 1,5–2 timmar efter måltid). Vid behov ökas dosen med 1,75 mg, 1 mg respektive 2,5 mg var till varannan vecka, allt efter behandlingssvaret. Vid doser > 7 mg glibenklamid, > 4 mg glimepirid eller 10 mg glipizid bör kombinationsterapi övervägas framför ytterligare dosökning. För glipizid och glimepirid rekommenderas engångsdos på morgonen framför tvådosregim.

Kontraindikationer mot SU-preparat är graviditet samt överkänslighet mot sulfonamider. En kliniskt betydelsefull interaktion kan ske med acetylsalicylsyra, som i höga doser verkar P-glukossänkande.

Alkohol ökar risken för hypoglykemi vid behandling med alla SU-preparat, liksom vid insulinbehandling.

Läkemedel som kan försvaga effekten av SU liksom av metformin och insulin och verka diabetogent, är glukokortikoider, beta-blockerare, tiazider i högre dos, fenytoin och gestagener.

Illamående och kräkningar är de vanligaste biverkningarna av SU. Sedan följer hudalergiska manifestationer (exantem, fotosensibilitet och urtikaria). Total biverkningsfrekvens är 2–3%.

Livshotande hypoglykemi kan uppträda vid behandling med SU-preparat. Orsakerna är framför allt för hög dosering i förhållande till sjukdomens svårighetsgrad, eller bristande födointag. Oftast är det äldre patienter som med sin reducerade njurfunktion kan drabbas av svår hypoglykemi. Hypoglykemin kan fortgå i flera dygn, då den beror på ackumulation av läkemedel som måste metaboliseras innan hypoglykemirisken avtar. Den kliniska bilden kan erinra om den vid stroke/TIA. Patienterna ska behandlas och noga övervakas inneliggande på sjukhus. Betydande risk för hypoglykemi föreligger också vid nedsatt leverfunktion. Många gamla, med nära normalt HbA<sub>1c</sub>, som be-

handlas med SU kan utan större risk avsluta behandlingen helt.

### Meglitinider

Repaglinid och nateglinid stimulerar insulinfrisättningen på ett likartat sätt som SU, genom att stänga betacellens kaliumkanaler. Preparaten har utvecklats för att ha kort verkningstid och att intas till måltiderna för att då förstärka insulinfrisättningen. En fördel med detta är ökad flexibilitet för patienten och mindre risk för hypoglykemier pga kortare verkningstid.

I jämförande studier är den glukossänkande effekten av dessa läkemedel, av vilka nateglinid enbart är godkänt i kombination med metformin, jämförbar med effekten av bevälfinglida SU (22).

### Alfa-glukosidashämmare

Akarbos inhibiterar tunntarmsmukosans alfa-glukosidaser som katalyserar nedbrytningen av sammansatta sockerarter till absorberbara monosackarider. Akarbosintag före måltid resulterar i ett längsammare och minskat glukosupptag och lägre risk för hyperglykemi efter måltid.

Akarbos absorberas endast i några procent och halveringstiden i plasma är 4–10 timmar. Vid nedsatt njur- eller leverfunktion behövs som regel ingen dosreduktion av akarbos. Toxiciteten är låg.

Den glukossänkande effekten av akarbos, vid kliniskt användbara doser, är lägre än för SU och metformin, och motsvarar 3–5 mmol/mol HbA<sub>1c</sub>. Medlet är i första hand användbart hos överväktiga patienter med typ 2-diabetes, vilka ännu inte har så uttalad P-glukosstegring. Akarbos kan vid behov kombineras med SU, metformin och insulin.

Alfa-glukosidashämmare ökar mängden av icke-absorberbara kolhydrater i kolon, där bakterier hydrolyserar dessa under samtidig gasbildning. Hos 20–30% av patienterna uppträder meteorism, flatulens och ibland även osmotiskt betingad diarré. Dessa tarmbesvär kan minimeras genom långsam dosökning. Få patienter kan förväntas acceptera maximal dos (200 mg 3 gånger/dag). Akarbos har i sällsynta fall orsakat måttlig, men reversibel, amiontransferasstegring.

**Tiazolidindioner (glitazoner)**

Tiazolidindioner, som också kallas glitazoner, är PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator activated receptor)-agonister, vilka förbättrar glukostolerans och insulinkänslighet. Pioglitazon är det enda godkända läkemedlet i klassen då rosiglitazon inte längre tillhandahålls i Europa pga befärad ökad risk för hjärt-kärlbiverkningar. Pioglitazon är godkänt som monoterapi (särskilt vid övervikt), i kombination med metformin och/eller SU samt i kombination med insulin. Den hypoglykemiska effekten vid monoterapi är jämförbar med glibenklamid vid nydebuterad diabetes. Kombinationsbehandling med SU eller metformin visar en additiv P-glukos-sänkande effekt med en minskning av HbA<sub>1c</sub> i storleksordningen 8–14 mmol/mol (37–38). Hos patienter som sviktar på behandling med SU eller metformin är byte till monoterapi med glitazoner otillräckligt för att sänka P-glukos. I en stor sekundärpreventiv studie har pioglitazon (39) givit en modest reduktion av kardiovaskulära effektmått.

Biverkningsbilden vid behandling med glitazoner ger anledning till försiktighet. En metaanalys har visat en ca tvåfaldig ökning av risken för hjärtsvikt (40), vilket innebär att aktuell eller tidigare hjärtsvikt (NYHA I–IV) är kontraindikationer. Vätskeretention och viktuppgång, som kan bli kraftig, är en följd av PPAR $\gamma$ -agonisternas effekt på njurar och fettvävnad. Hemodilution kan ge en viss sänkning av B-Hb och hematokrit. Flera studier har rapporterat en ökad frakturrisk och nyligen även minskad bentäthet. EMA har 2012 utfärdat en varning för en något ökad risk för blåscancer vid behandling med pioglitazon och säkerhetsåtgärder för att hantera denna risk. Det innebär en rekommendation om ytterligare skärpning av indikationerna för dess användning. Fortfarande rekommenderas mätning av S-ALAT före terapi och därefter regelbundet beroende på kliniskt behov, och leverkskada är kontraindikation. För utvalda grupper har glitazoner fortfarande en plats men biverkningsbilden inger alltmer oro.

**Inkretinbehandling**

Inkretiner, av vilka de mest studerade är GIP (gastric inhibitory polypeptide även

kallad glucose-dependent insulinotropic peptide) och GLP-1 (glucagon-like polypeptide 1), frisätts från L-celler i tunntarm och kolon och förstärker det glukosstimulerade insulinsvaret vid måltid. GLP-1 bryts ned mycket snabbt, halveringstid 1–2 minuter, av enzymet DPP-4 (dipeptidylpeptidas), varför injektionsterapi med humant GLP-1 inte är praktiskt möjlig. För inkretinbase rad behandling har därför två alternativ utvecklats. Det ena är de DPP-4-resistenta GLP-1-analogerna exenatid, liraglutid och lixisenatid. Exenatid är en peptid, som ges subkutant 2 gånger/dygn och som till 60% liknar GLP-1 och har dess effekter på insulinfrisättningen. Exenatid finns nu också i en depåberedning som ges 1 gång/vecka och som bygger på att exenatid bundits till nedbrytningsbara laktid-/glykolidpolymerer, i likhet med oktreotid-LAR. Effekterna på HbA<sub>1c</sub> är bättre än vid injektioner av exenatid 2 gånger/dag.

Liraglutid har 97% homologi med humant GLP-1 och en halveringstid som medger dosering 1 gång/dygn. Förlängd verkan för liraglutid åstadkoms med samma princip som för insulin detemir, nämligen koppling till en fettsyra som binder till cirkulerande albumin.

Lixisenatid är ytterligare en GLP-1-analog, som tas 1 gång/dag i samband med en måltid. I jämförande studier är HbA<sub>1c</sub>-sänkningen liknande den som för exenatid och liraglutid. Glukosstegring efter måltid är mindre sannolik pga en starkare bromsning av ventrikeltömningen.

Sitagliptin, vildagliptin och saxagliptin ges i tablettform och hämmar DPP-4 så att effekten av endogent GLP-1 förlängs.

Förutom att förstärka den glukosstimulerade insulinfrisättningen hämmar GLP-1 glukagonfrisättningen, ökar mättnadskänslan och bromsar ventrikeltömningen. Den senare effekten bidrar till en flackare glukoskurva efter måltid, men orsakar också biverkningar som illamående och kräkning särskilt vid behandling med GLP-1-analוגer. Bromsning av ventrikeltömningen gör att dessa preparat inte är lämpliga vid autonom neuropati i mag-tarmkanalen. Hos försöksdjur stimuleras tillväxten av betacellerna, en effekt som ännu inte kunnat dokumenteras hos mänskliga.

**Sökord****Innehåll**

## Terapirekommanderationer – Typ 1-diabetes

	Tillstånd	Insulinsort	Administrationsform
Vid debut	Ketoacidos <sup>a</sup>	Kortverkande	Intravenös insulininfusion alternativt intermittenta intramuskulära injektioner
	Hyperglykemi utan ketoacidos <sup>b</sup>	Kortverkande	Multipla subkutana injektioner
Underhållsbehandling	Grundprincip	Måltidsinsulin + basinsulin	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kortverkande insulinanalog + insulin glargin/insulin detemir (1–2 gånger/dag) (vanligaste alternativet idag)</li> <li>Kortverkande insulinanalog + medellångverkande basinsulin vid frukost eller lunch samt till natten</li> <li>Kortverkande humaninsulin + medellångverkande basinsulin (1–2 gånger/dag)</li> </ul>
Tillfällig behandling	Hyperglykemi +/- ketos Akuta tillstånd (feber, infektion, kirurgi, hjärtinfarkt)	Kortverkande	Generellt ökade doser vid ordinarie döstillfällen <sup>b</sup> Intravenös infusion (enstaka dygn)

a. Barn ska skötas av barndiabetolog.

b. Försök undvika många extradoser av kortverkande vid dessa tillstånd. Satsa långsiktigt på bättre glukoskontroll.

I flera systematiska översikter av inkretinbehandling (41–43) var huvudfynden att HbA<sub>1c</sub> sjönk jämfört med placebo, 6–7 mmol/mol, vilket är något mindre än effekten av metformin. GLP-analogerna ger både förbättrad glukoskontroll och viktreduktion på ca 3 kg och för vissa patienter betydligt mer, medan DPP-4-hämmarna är viktneutrala. Vid direkt jämförelse är HbA<sub>1c</sub>-sänkningen något större med GLP-1-analoga jämfört med DPP-4-hämmare. GLP-1-analogerna har gastrointestinala biverkningar, främst illamående och kräckningar, som tenderar att mildras med tiden. Risken för hypoglykemi är ringa eftersom GLP-1 upphör att stimulera insulinfrisättningen vid normala P-glukosnivåer.

För både GLP-analoger och DPP-4-hämmare finns en spontanrapportering om fall av pankreatit vilket bör uppmärksamas särskilt om patienten rapporterar misslänta symtom. I djurstudier av GLP-1-analoger finns signaler om tyreoidcancer, särskilt den sällsynta medullära formen. Regulatoriska myndigheter följer nu aktivt dessa risker med preparaten.

Godkända indikationer för de olika inkretinläkemedlen varierar men de är i huvudsak godkända för kombinationsterapi med

metformin, SU och glitazoner. Även trippelkombinationer med metformin och SU eller glitazonpreparat är godkänd indikation för vissa. Sitagliptin och vildagliptin är även godkända som monoterapi. Inkretinbehandling är ett nytt och betydligt dyrare alternativ till befintlig terapi, där effekter och säkerhet över längre tid är ofullständigt kända. Av detta skäl kan de fortfarande betraktas som tredjehandsalternativ.

**Dapagliflozin – inhibitor av natrium-glukos-kotransportör 2 (SGLT2)**  
Dapagliflozin ökar glukosutsöndringen i urinen genom att hämma glukosreabsorptionen i njurarna. Läkemedlet angriper inte någon grundläggande patogenetisk defekt vid diabetes utan minskar blodglukos, och dränerar det energitillskott som glukos bidrar med, genom att åstadkomma en relativt kraftig glukosuri.

Glukosreabsorptionen i njurarna regleras av natrium-glukos-kotransportör 2 (SGLT2) som är lokaliseras i proximala tubuli och där svarar för mer än 90% av glukosreabsorptionen. SGLT1 står för resten av glukosreabsorptionen i distala delen av tubuli och är för övrigt den glukostransportör som är star-

### Terapirekommanderationer – Typ 2-diabetes

	Tillstånd	Behandlingsform	Administrationsform
Initial behandling	Nyupptäckt typ 2-diabetes med mild till mättlig hyperglykemi	Kost, motion, viktreduktion Metformin	
	Betydande hyperglykemi med symtom	Kortverkande insulin	Subkutan injektion
	Hyperglykemiskt hyperosmolärt syndrom (HHS)	Kortverkande insulin	Intravenös infusion alternativt frekventa intramuskulära injektioner
Underhäls-behandling	Vid normalvikt eller ringa övervikt	Metformin Sulfonureider	Peroralt före frukost, eventuellt 2-dos (före frukost och middag)
	Övervikt/fetma	Metformin	Peroralt i 2-dos (frukost, middag, se s 595)
	Låg kroppsvikt	Kortverkande + medellångverkande insulin	Subkutant, 4-dos (före måltider + eftermiddag eller kväll)
	Otillfredsställande behandling med SU eller metformin	Inkretinbaserad behandling. GLP-1-agonister vid fetma. Pioglitazon i kombination med SU till patienter som inte tolererar metformin eller vid kontraindikationer.	Peroralt i 1–2-dos
	Sekundär tablettsvikt	Medellångverkande insulin (eventuellt i kombination med SU eller metformin)	Subkutant, 1-dos till sen kväll (21.00–22.00, se s 602)
		Tvåfasinsulin	Subkutant, 2-dos som regel morgon och eftermiddag/kväll
		Kombinationsbehandling	Individuell dosering (se s 603)
Tillfällig behandling	Hyperglykemi med eller utan ketos, t ex vid infektioner, trauma, eventuellt vid större kirurgiska ingrepp, kortisonbehandling	Kortverkande insulin	Subkutan injektion
	Om längre tidspériod	Tvåfasinsulin	Subkutant, 2-dos (morgon och eftermiddag)

kast uttryckt i tarmens mukosa. SGLT2 drivs energimässigt av Na-K-ATPas.

I kliniska studier förbättrar dapagliflozin glukoskontrollen i monoterapi och i kombination med de flesta glukossänkande läkemedel inklusive insulin, och är godkänt som monoterapi vid kontraindikation för metformin och i övrigt i kombination med andra diabetesläkemedel, men är formånsberättigat enbart i kombination med metformin. Den glukossänkande effekten är jämförbar med glipizid och metformin. En viss effekt på vikt och systoliskt blodtryck framkommer i en systematisk litteraturöversikt (44). Bibeckens effekt upp till 2 år är dokumenterad.

För äldre > 75 år är dokumentationen otillräcklig. Vid intorkning, hypotension och elektrolytrubbningar kan den polyuriska effekten utgöra en säkerhetsrisk. Effekten uteblir vid sänkt njurfunktion (GFR < 60 ml/minut).

I genomförda kliniska studier finns en övervikt för cancer i urinblåsa och bröst, en obalans som kommer att följas upp av EMA. I likhet med övriga nya läkemedel bör effekten på HbA<sub>1c</sub> utvärderas efter 3–6 månaders användning och preparatet utsättas om ingen kliniskt relevant HbA<sub>1c</sub>-sänkning (3–5 mmol/mol) uppnåtts.

## Insulin

I barnåren och adolescensen är i princip all diabetes insulinkrävande. Diabetesvård hos unga sköts av eller i nära samråd med pediatriker (Barn- och ungdomsdiabetes. Vårdprogram, Studentlitteratur 2008). Akuta tillstånd hos barn med diabetes ska alltid hanteras vid barnklinik eller i nära samråd om transportvägarna är långa.

Patienter med typ 1-diabetes ska från sjuknandet behandlas med insulin. I remissionsfasen kan enstaka patienter bli insulinfria. Mycket talar för att en snabb och kraftfull normalisering av P-glukos vid debuten kan förlänga remissionsfasen.

## Type 2-diabetes

Vid uttalade diabetessymtom och höga P-glukosvärden ( $> 16 \text{ mmol/L}$ ) är insulinbehandling initialt indicerad vid typ 2-diabetes. Snabb återhämtning av välbefinnandet och förbättrad funktion av betacellerna sker med insulinbehandlingen. Indikationen för tidigt insulininsättande vid typ 2-diabetes stärks om patienten inte är överviktig eller om fastande och stimulerat C-peptidvärdet visar  $< 0,3$  fastande respektive  $< 0,7 \text{ nmol/L}$  efter frukoststimulering.

När typ 2-diabetes debuterar som hyperglykemiskt hyperosmolärt syndrom (HHS) krävs insulin i akutskedet, men oftast inte permanent.

## Underhållsbehandling

### Type 1-diabetes

Grundprincipen för modern insulinbehandling bygger på kortverkande analog- eller humaninsulin till måltid i kombination med basinsulin, som kan vara medellångverkande humaninsulin eller långverkande insulinanaloger. Idag ges 97% av kortverkande måltidsinsulin i form av insulinanaloger. Vanligast är att basinsulin ges som långverkande insulinalog eller med insulinpump.

Vanligen ges insulinregimen med kortverkande insulin före frukost, lunch och middag samt medellångverkande NPH-insulin eller de långverkande insulinanalogerna glargin och detemir till natten (21.00–23.00), eller vid behov vid ytterligare tillfällen. Den långverkande insulinanalogen glargin har dokumentation även när det gäller för injektion

före frukost och till middagsmålet. Ibland kan antalet doser kortverkande insulin behöva ökas när intervallet mellan måltiderna är långt eller måltidsinsulindoserna är små. Många patienter väljer injektioner av kortverkande insulin före mellanmålen på eftermiddagen eller kvällen.

Kortverkande insulinanaloger, insulin lispro, insulin aspart och insulin glulisin, har ett direkt anslag (0–15 minuter) (45). Patienter med ventrikeltömningsproblem har rapporterat hypoglykemi under pågående måltid. Vid en sådan tidig postprandiell hypoglykemi kan den kortverkande insulinanlogen ges efter måltid.

Insulinregimer med kortverkande insulinanaloger före måltid kräver en högreandel basinsulin (av totaldosen insulin). Ofta räcker det inte med att ge medellångverkande NPH-insulin enbart till natten, utan det krävs en dos medellångverkande insulin även på morgonen och/eller till lunden för att eliminera risken att blodets insulinhalt blir för låg mellan måltiderna under dagen. Ett alternativ är att öka antalet doser av den kortverkande insulinanologen, exempelvis före mellanmålen på förmiddag och eftermiddag eller att använda en långverkande insulinanalog, vilket idag är mycket vanligt vid typ 1-diabetes.

För att få snabb absorption ges kortverkande insulin i det subkutana fettet på buken – långverkande insulinsorter ges glutealt eller i läret.

Vanligen är insulindosen 0,5–0,7 E/kg kroppsvikt/dygn. Doser  $> 1 \text{ E/kg}$  kroppsvikt talar för insulinresistens. I praktiken finns inga fasta regler för insulindoseringen utan egenmätning av P-glukos och individens behov avgör. Vanligen utgörs över hälften av dygnsdosen av basinsulin. Oftast krävs den högsta dosen kortverkande insulin till frukost och den längsta till lunch.

### Behandling med insulinpump

Mellan 15 och 20% av patienter med typ 1-diabetes behandlas med subkutan insulininfusion med hjälp av insulinpump. Det kräver en välutbildad och motiverad patient, som på ett systematiskt sätt mäter P-glukos och vid höga värden testar urin eller blod för ketoner. Pumpen avger insulin med en inställbar basal hastighet som kan varie-

ras under dygnet. Drygt halva insulindosen brukar behövas som basal insulininfusion, medan resten ges före måltider. Många gånger uppnås stabilare P-glukosnivåer och färre hypoglykemier med pump. Därför har de Nationella riklinjerna givit relativt hög prioritet till att använda insulinpump till patienter med svängande blodglukos och frekventa hypoglykemier. HbA<sub>1c</sub> har visats bli något lägre än vid intermittenta injektioner. Eftersom insulindepån i underhuden är mycket liten är säkerhetsmarginalerna små mot hyperglykemi och ketos, vilket kräver uppmärksamhet från patientens sida. Frekvent glukostestning, samt vid hyperglykemi och akut sjukdom, testning av ketoner i urin eller blod, kan eliminera risken för ketoacidos. God hygien och regelbundna byten (varannan till var 3:e dag) av stickställen kan eliminera risken för lokala infektioner, som ökar vid kvarliggande infusionskateter. Kortverkande insulinanaloger används i insulinpumpar.

Pumpar, katetrar och batterier är kostnadsfria för patienter som bedöms må bättre av pumpbehandling. För närvarande pågår diskussioner om vem som ska finansiera dessa hjälpmedel eftersom TLV har beslutat att insulinpumpar inte ska ingå i läkemedelsförmånen.

#### *Typ 2-diabetes*

Indikation för insulinbehandling vid typ 2-diabetes föreligger främst när målen för glukoskontroll inte uppfylls med livsstils- och tablettbehandling, s k sekundär terapivikt (se Faktaruta 3, s 595).

Insulinbehandling kan anses som relativt kontraindiceras vid alkoholmissbruk och svåra psykosociala problem. Vid uttalad fetma ( $BMI > 35 \text{ kg/m}^2$ ) kan insulin prövas, men behandlingssvårigheterna är stora oavsett terapi för dessa patienter. Om insulinbehandling på kraftigt överväktiga diabetespatienter inte har förbättrat den metaboliska kontrollen inom ett halvår, bör man återgå till tidigare terapi och intensifiera behandlingen av övervikten. Exenatid eller liraglutid med sin viktreducerande förmåga kan här vara ett alternativ. Vid fetma  $> 40 \text{ kg/m}^2$ , och i vissa fall även vid lägre värden, kan viktreducerande kirurgi vara aktuell eftersom effekten på diabetes och andra risk-

#### Faktorer att begrunda innan insulinbehandling sätts in vid typ 2-diabetes

- Hur följs rekommendationerna vad avser kost, motion och tablettbehandling?
- Har patienten insulinbrist? Finns anledning att göra C-peptidbestämning?
- Finns autoantikroppar?
- Finns faktorer som leder till ökad insulinresistens?
  - akut eller kronisk infektion
  - stress
  - obehandlad dyslipidemi
  - annan endokrin sjukdom
  - medicinering

faktorer är mycket gynnsam. Se kapitlet Övervikt och fetma, avsnittet Kirurgisk behandling, s 209.

Innan insulinbehandling inleds bör man överväga om det finns faktorer som kan förklara terapivikten och om de är åtgärdbara på annat sätt än med insulin (se Faktaruta 4).

När insulinbehandling sätts in vid typ 2-diabetes bör såväl läkare som patient ta god tid på sig. Det är lämpligt att patienten tränas i egenmätning av P-glukos under några veckor innan insulinbehandlingen påbörjas. Pågående SU-behandling kan antingen sättas ut eller minskas medan metformin kan behållas.

Insulininställningen kan påbörjas med medellångverkande insulin, 0,1–0,2 E/kg kroppsvikt på kvällen, nära sänggåendet. Ökning med 2–4 E åt gången kan sedan ske med ledning av det fastande P-glukosvärdet. Dosökning 1–2 gånger i veckan kan styras av patientens egenmätning, som redovisas (per telefon eller vid besök) till diabetessjukskötarska eller läkare. Insulindosen ökas tills stabila fasteglukosvärdarna på 5–7 mmol/L uppnås. Ytterligare behandling dagtid kan bli aktuell, då som tillägg av tabletter eller insulin. Uppnått HbA<sub>1c</sub> bör vara styrande.

En lägre frekvens av hypoglykemier vid användning av insulin glargin och insulin detemir vid typ 2-diabetes är främst dokumenterad vid lågt HbA<sub>1c</sub>. Frekventa hypoglykemier särskilt nattetid kan motivera användning av de betydligt dyrare långverkande insulinanalogerna (46).

#### Sökord

#### Innehåll

**Tabell 2.** Att tänka extra på vad gäller barn och ungdomar med typ 1-diabetes<sup>a</sup>

<b>Generellt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Barn och ungdomar är ständigt i utveckling: fysiskt, psykiskt, socialt och emotiellt. Det påverkar bl a deras inställning till sin sjukdom, deras ansvarstagande för sin sjukdom, föräldrarnas roll och insulindosens storlek. Vid akut sjukdom förändras dessutom alla dessa faktorer.</li> <li>Akut sjukdom, fysisk och psykisk stress samt puberteten ökar insulinbehovet.</li> <li>Sträva efter normalt blodglukos! Ge extra insulindoser vid behov.</li> <li>Viktigt att poängtera att de aldrig ska vara utan insulin. Basinsulinet ska täcka hela dygnet och måltidsinsulin behövs vid alla stora måltider och de flesta mellanmål (oberoende av tidpunkten).</li> <li>Lite drygt 40% barn och ungdomar har insulinpump (Swediabkids årsrapport 2011).</li> <li>Hypoglykemier behandlas med druvsocker, inte mjölk och smörgås.</li> </ul>
<b>Akut</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tänk alltid diabetes som orsak när du träffar ett dåligt barn. Ta U-/P-glukos frikostigt.</li> <li>Diabetesdebut är alltid akut och patienten ska omedelbart till barnklinik.</li> <li>Kräkningsar och buksmärter vid känd diabetes är alltid ketoacidos tills motsatsen är bevisad.</li> <li>Många ungdomar med diabetes utför egenmätning av P-beta-hydroxibutyrat. Utnytta denna möjlighet vid P-glukos &gt; 15 mmol/L.</li> </ul>

a. Hans Edenwall, BHV-enheten, Karlskrona.

För många patienter är tvåfasinsulin det primära valet. Dessa patienter har oftast påtagliga glukosstegringar efter måltid, främst efter frukost. I dessa situationer ges en morgondos före frukosten och en dos före middagen eller ibland före ett sent kvällsmellanmål. Oftast används insulinkombinationer med 25–30% kortverkande och 70–75% medellångverkande insulin. Fördelningen mellan morgon- och kvällsdos brukar hamna på omkring 60:40.

Andra insulinregimer förekommer också. Tillägg av enbart kortverkande insulin i samband med dagens måltider, främst lunch, blir av och till nödvändigt. I stället för att inleda insulinbehandlingen med medellångverkande insulin kvällstid, som i det första exemplet, kan endos före frukost prövas. Studier har inte övertygande visat att någon modell är överlägsen förutom att kombinationen med metformin ger lägre viktökning än övriga insulinregimer. Här finns utrymme för lyhördhet gentemot patientens behov och önskemål.

Insulinbehandling vid terapivikt vid typ 2-diabetes kan med fördel initieras i öppen vård. Förutsättningarna för ett gott resultat är att det inom vårdenheten finns läkare med intresse och kunskap inom diabetesområdet samt utbildad diabetessjuksköterska. Tillgängligheten av kunnig personal är väsentlig vid insulininställning och patienten

måste lätt kunna nå läkare eller diabetes-sjuksköterska för att få svar på frågor.

### Kombinationsbehandling

Hos patienter med kvarvarande endogen insulinproduktion medför kombinationen av SU-preparat med insulin att lägre P-glukosnivåer uppnås än vid enbart insulinbehandling. Detta är en följd av att SU-preparaten stimulerar frisättningen av endogent insulin. Behovet av insulin kan bli något lägre, men glukoskontrollen är ofta svår att förbättra trots kombinationsterapin och behandlingskostnaden riskerar att bli högre.

Kombination av metformin och insulin är teoretiskt tilltalande vid typ 2-diabetes med insulinresistens. Dokumentation för en gynnsam effekt finns, framför allt i form av lägre viktökning. En metformindos upp till 2 g/dag, fördelad på 2 eller 3 dostillfällen, kombineras med medellångverkande insulin i initial dos 0,1 E/kg kroppsvikt, som med fördel ges sent på kvällen. Insulindosens kan successivt ökas med ledning av fasteplasmaglukos.

### Diabetes hos barn och undgom

Att tänka extra på vad gäller barn och ungdomar med typ 1-diabetes se Tabell 2.

## Diabetes hos äldre

Vid diabetes i hög ålder måste man ställa sig frågan vilka hälsovinsten en behandling kan ge. Epidemiologiska studier talar för samma relation mellan komplikationer och glukoskontroll, blodtryck och kolesterol hos äldre som hos yngre, men få behandlingsstudier har inkluderat män över 75 år. Behandling av systolisk hypertoni och statinbehandling har rimligt stöd i kliniska studier, medan effekten av glukossänkning inte är dokumenterad. Hos äldre patienter ( $> 80$  år) är det kliniska omhändertagandet inte sällan dominerat av aterosklerotiska sjukdomar och andra åldersdegenerativa sjukdomar framför riskfaktorintervention.

Flera faktorer kan hos äldre personer bidra till ändrade förutsättningar för att upprätthålla en till ålder och eventuell samsjuklighet anpassad glukoskontroll. Lägre fysisk aktivitet och minskat födointag kan leda till såväl underbehandling som överbehandling. Alltför lågt P-glukos kan utgöra ett problem på särskilda boenden för äldre diabetespatienter och särskilt vid demens. Förvirring kan bero på hypoglykemi, men misstolkas som ett led i demenssjukdomen. Behandling med SU-preparat innebär en ökad risk för långdragen svår hypoglykemi hos äldre personer. Detta bör beaktas i valet av diabetesbehandling såväl i eget boende som i särskilda boendeförmer.

Målsättningen för diabetesbehandling hos äldre diabetespatienter bör i första hand syfta till frihet från symptom på hyper- eller hypoglykemi. Strävan mot ett lågt HbA<sub>1c</sub> måste värderas gentemot möjliga vinster som bättre överlevnad och preventions mot komplikationer, vilka sannolikt är små. Efter bedömning av möjliga behandlingsvinster kan målsättningen för HbA<sub>1c</sub> sättas till  $< 73$  mmol/mol när symtomlindring är det viktigaste målet. Motsvarande plasmaglukosmål är 9 mmol/L i fasta och 13 mmol/L efter måltid.

Hypoglykemi har negativa effekter på kognitiv funktion och ADL-funktion hos äldre, vilket bör beaktas när man sätter upp glukosmålen. Hypoglykemi kan göra den äldre trött, initiativlös och inaktiv.

Äldre har ofta högre njurträskel för glukos, vilket innebär ett visst skydd mot

vätskebalansrubbningar vid högt P-glukos. Å andra sidan avtar glukoseliminationen genom njurarna vilket kan bidra till kraftig hyperglykemi.

I bland minskar födointaget och vikten hos mycket gamla, varför SU och insulin måste dosminskas eller behandlingarna helt avbrytas för att undvika hypoglykemi. Nedsatt njurfunktion kan kräva att dosen metformin sänks eller att behandlingen avbryts. Insulinbehandling och egenmätning av glukos klaras utmärkt av många äldre, även om vissa kan behöva hjälp från närliggande eller hemsjukvård.

Det som hos yngre kallas egenvård kan äldre män ha svårt att klara själva, varför begreppet assisterad egenvård har lanserats.

Risken för fotsår och amputation till följd av neuropati och perifer kärlsjukdom ökar kraftigt hos äldre, varför undersökning av fotstatus för att identifiera behov av preventiv fotvård är särskilt viktigt. Synnesättning och nedsatt rörlighet medför inte sällan att såväl undersökning av fötter och fotvård kräver assistans.

Tidig upptäckt av synhotande näthinneförändringar genom screening är viktig hos äldre, eftersom en i tid insatt behandling kan förhindra en synnesättning som påverkar livskvalitet och behovet av omsorg.

## Akuta komplikationer

### Hypoglykemi

Ett viktigt mål för patienten är att undvika hypoglykemi. Frekventa hypoglykemier sänker livskvaliteten. Upprepade och djupa hypoglykemier kan ge permanenta hjärnskador och även leda till dödsfall pga hjärtarytmier eller trafikolyckor.

Långvarig diabetes och alltför pressade glukosvärdet leder till svårigheter för patienten att i tid uppfatta varningstecken på en hotande hypoglykemi. Genom egenmätning av P-glukos och försök att identifiera andra än de klassiska hypoglykemisymtommen, kan förmågan förbättras att i tid motverka hypoglykemiattacken. Med dagens ambitioner för glukosmål är det svårt, men inte omöjligt, att bryta det kända sambandet mellan god glukoskontroll och frekventa hypoglykemier.

## Sökord

## Innehåll

**Behandling av hypoglykemi**

- Vaken patient rekommenderas 2 dl mjölk och en smörgås, 3 sockerbitar, 1 dl juice eller lättlösiga druvsockertabletter.
- Ej vaken patient bör av sjukvårdspersonal få glukos (300 mg/ml) intravenöst i volymen 30–50 ml eller mer, tills P-glukos normaliseras eller patienten vaknat. Det är önskvärt att ambulanspersonal ger detta omedelbart när en patient påträffats och diagnosen bedömts vara klar.
- Alternativt kan 0,5–1 mg glukagon injiceras subkutan på lärets framsida eller intramuskulärt. Detta kan utföras av ej tränad sjukvårdspersonal och är även avsett för patientens närliggande, som bör ha fått goda instruktioner i förfarandet.

5

Information för att förebygga hypoglykemi bör ur trafiksäkerhetssynpunkt åtfölja utfärdandet av körkortsintyg vid diabetes.

Man bör alltid försöka fastställa orsaken till svår hypoglykemi, i synnerhet vid uppdragning. Regimförändringar kan krävas. Hormonella eller andra medicinska rubbningar kan ligga bakom, t ex hypotyreos, bijnjurebarks- eller hypofysinsufficiens, celiaki och njursvikt. Läkemedel kan någon gång ha del i uppkomsten av hypoglykemi (acetylsalicylsyra, ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerare, betablockerare).

För behandling av hypoglykemi, se Faktruta 5. Hypoglykemi hos barn, se Tabell 2, s 603 samt kapitlet Akutmedicin på vårdcentral och andra vårdenheter, avsnittet Hypoglykemi, s 37.

**Ketoacidos**

Ketoacidos orsakas av en extrem brist på insulinverkan – främst insulinbrist i kombination med insulinresistens framkallad av hormoner som påskyndar leverns glukosproduktion och lipolysen. Tillståndet drabbar främst personer med typ 1-diabetes och i mindre utsträckning typ 2-diabetiker.

Egenmätning av P-glukos, kompletterad med egenmätning av P-beta-hydroxibutyrat i blod när risken för ketoacidos bedöms ökad, bör ingå i preventionen av ketoacidos vid typ 1-diabetes. Vid tillstånd med feber, gastroenterit eller annan akut sjukdom (t ex hjärtinfarkt) bör urinen testas för ke-

toner, som stöd för ökning av insulindosen. Speciellt vid utdraget sjukdomsförlopp kan svår acidosis föreligga, trots måttlig P-glukossteckning.

Ketoacidos är idag ovanligt, vilket kan fördröja diagnostik och behandling. Plasmaglukosanalys, alltid kompletterad med ketonuri(emi)test, bör därför vara rutin vid omhändertagande av akut sjuka patienter med typ 1-diabetes.

Hos barn är det inte helt ovanligt att diabetessjukdomen debuterar med ketoacidos som kräver intensivvård. Förutom de klassiska debutsymtomen kan symptom som kräkningar och buksmärkor vara de dominerande. I frånvaro av diarréer och feber bör ketoacidos vara en differentialdiagnos vid de senare symptomen och man bör då fråga efter symptom som törst, viktnedgång och tunga blöjar/stora urinmängder. Barn med ketoacidos eller misstänkt sådan bör akut remitteras till klinik med barndiabetolog för behandling. Man ger inte laddningsdos av insulin utan startar med vätsketerapi och insulininfusion (0,1 E/kg kroppsvikt/timme för barn > 5 år och hälften för de som är yngre). Mer information om behandling av barn med hyperglykemi utan och med ketoacidos finns på Svenska Barnläkarförningens webbplats, [www.blf.net](http://www.blf.net).

Efter korrekt diagnos hos vuxna baserad på P-glukos, ketos och artärgasanalys, bör behandling omedelbart inledas. Det är viktigt att omgående få stopp på ketonbildningen genom att ge insulin, ersätta en ofta mycket betydande brist på vätska och elektrolyter samt att diagnostisera utlösande faktorer.

Vårdenheter, som primärt tar hand om akuta diabetestillstånd, bör ha behandlingsriktlinjer som omgående kan tillämpas.

När diagnosen är klar ges 12 E kortverkande insulin intravenöst, som laddningsdos. Sedan ges antingen kontinuerlig infusion av insulin, ca 6 E/timme, eller intermitteranta intramuskulära injektioner (6–8 E), initialt varje timme, senare varannan timme beroende på P-glukosnivå och acidosgrad.

Isoton (9 mg/ml) natriumkloridlösning eller Ringer-acetat är basen för vätskesubstitutionen och bör tillföras med hög takt. Vätskebrist på 6–8 L kan förekomma.

**Sökord****Innehåll**

Vätskebristen står i proportion till tiden under vilken ketoacidosen utvecklats och aktuella bidragande vätskeförluster (polyuri, feber, hyperventilation, kräkningar, diarré). Infusionshastigheten bör styras av en bedömning av dessa faktorer. Hög ålder och hjärtsvikt kan kräva försiktighet vid uppvätsknings.

Om andnings- eller cirkulationskollaps hotar, till följd av djup acidosis ( $\text{pH} < 7,0$ ), kan acidosisbehandling med natriumvätekarbonat eller Tribonat vara motiverad. Denna behandling bör dock endast ges som partiell kompenstation under de första 30–60 minuterna. Den viktigaste acidosbekämpningen sker med insulintillförsel och volymsubstitution.

Vid  $\text{P-glukos} \leq 15 \text{ mmol/L}$  ges glukosinfusion (50 mg/ml) för att förhindra hypoglykemi och alltför snabba osmotiska förändringar, som i sällsynta fall kan ge cerebralt ödem. Detta är ovanligt hos vuxna, men ett allvarligt hot hos små barn vid ketoacidosis.

Ofta föreligger stora kaliumförluster som, liksom vätskebrist, hör samman med hur ketoacidosen utvecklats. Kaliumförluster på 300–600 mmol kan förekomma. Lätt hyperkalemia kan förekomma pga acidosis och njurfunktionsnedsättning. Kaliumsubstitution bör snarast startas när  $\text{P-kalium} \leq 5 \text{ mmol/L}$ . I början ges 20–40 mmol/timme, senare i något längsammare takt. Peroral kaliumsubstitution ges när patienten börjat försörja sig själv.

### Hyperglykemiskt, hyperosmolärt syndrom (HHS)

HHS drabbar vanligen äldre patienter med typ 2-diabetes och kännetecknas av högt  $\text{P-glukos} (> 30 \text{ mmol/L})$  och hyperosmolalitet med ofta högt  $\text{P-natrium}$  och betydande hemokoncentration. Tillståndet kräver intensivövervakning och kan komplickeras av akuta kardiovaskulära tillstånd.

Behandlingen består av uppvätsknings i kombination med ibland ganska blygsamma insulindoser och styrs av samma principer som vid ketoacidosisbehandling.

### Insulinbehandling vid operation

För att skapa bästa förutsättningar för sår läkning, låg infektionsrisk och för att und-

vika hypoglykemi, är  $\text{P-glukosvärdens}$  på 9–13 mmol/L ett lämpligt mål före, under och omedelbart efter en operation. Plasmaglukos bör mätas med 1–4 timmars intervall, beroende på operationens storlek och patientens diabetes. Vid typ 1-diabetes gäller frekventa kontroller, vid typ 2-diabetes glesare intervall.

Sulfonureider kan sättas ut på operationsdagens morgon och postoperativt ersättas med tillfällig insulinbehandling eller återinsättas. Metformin bör inte ges i anslutning till större operationer.

Vid större ingrepp kan insulininfusion vara att föredra, antingen blandat med glukos och kalium (GIK), eller som separata infusioner av glukos (50–100 mg/ml) och insulin. GIK-lösning är 500 ml glukoslösning (100 mg/ml) + 16 E insulin + 10 mmol kaliumklorid (47).

### Egenmätning

Egenmätning av  $\text{P-glukos}$  är en förutsättning för att på ett säkert sätt uppnå god glukoskontroll med minskad risk för hypoglykemier. Vid typ 1-diabetes har studier visat ett positivt samband mellan egenmätning av blodglukos och lägre  $\text{HbA}_{1c}$ . Samtidigt kan egenmätning betraktas som en förutsättning för intensivbehandling. Hos barn förändras insulinbehovet fortlöpande, särskilt under puberteten. Barns fysiska aktivitet varierar mer, liksom matintaget, vilket ökar risken för hypoglykemi och styrker frekvent testning av detta skäl. Vid typ 2-diabetes som inte behandlas med insulin är effekterna av egenmätning av glukos marginala och enbart dokumenterade upp till ett år (48–49).

Regelbunden glukosmätning och tolkning av  $\text{P-glukosvärdens}$  kan skapa ökad säkerhet och motivation hos patienten.

Äldre patienter kan oftast lätt lära sig att behärska tekniken.  $\text{P-glukoskontroller}$  hos äldre är överlägset kontroller av uringlukos, eftersom njurträskeln för glukos är förhöjd. Äldre och handikappade inom omsorg och äldrevård bör få hjälp med att genomföra regelbunden blodglukosmätning vid behov.

Testning för ketonuri (vid typ 1-diabetes) kan läras ut för att kunna nyttjas vid akut

**Riktlinjer för glukostestning****Patienter med typ 1-diabetes**

Patienter med insulinpump	<ul style="list-style-type: none"> <li>Minst morgon och kväll samt i situationer med ändrad livsföring. Varannan vecka glukosprofil med upprepade mätningar under ett dygn.</li> </ul>
Behandling med flerdosinsulin	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glukosprofiler som vid pumpbehandling samt extra mätningar vid behov.</li> </ul>
Nyupptäckt diabetes	<ul style="list-style-type: none"> <li>4–6 mätningar/dygn före och efter måltid. Stort behov av lärande och att tryggt kunna experimentera med nya levnadsvanor.</li> </ul>
Graviditet och planering av graviditet	<ul style="list-style-type: none"> <li>4–6 gånger/dygn före och efter måltid under hela graviditeten för optimal glukoskontroll.</li> </ul>
Idrott	<ul style="list-style-type: none"> <li>Testning före och efter fysisk aktivitet för anpassning av insulindos och kolhydratintag. Vid långvarig fysisk aktivitet utförs testning varje timme för att styra tillförsel av extra kolhydrater.</li> </ul>
Barn	<ul style="list-style-type: none"> <li>P-glukos morgon och kväll för alla barn. Återkommande glukosprofiler för att ändra grundinställningen av insulin. Därutöver föreligger stort behov av extrabestämningar vid ändringar i livsföring. 2–6 mätningar/dygn.</li> </ul>
Vid problem med labil diabetes, nedsatt förmåga att känna varningstecken på hypoglykemi, frekventa hypoglykemier hos barn, vuxna och under graviditet	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kontinuerlig subkutan glukosmätning under kortare eller längre tid.</li> </ul>

**Patienter med typ 2-diabetes**

Kost- och tablettsbehandling	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glukoskontroll utgör grunden för val av bästa behandling. Vid debut av typ 2-diabetes ger kontroller möjlighet för patienten att förstå hur kost och motion påverkar glukosnivån. Risken för hypoglykemi är låg, varför systematisk egenmätning av blodglukos inte rekommenderas i de Nationella riktlinjerna. Däremot kan egenmätning vid ej insulinbehandlad typ 2-diabetes ske vid speciella situationer såsom vid förändringar i behandlingen, akut svängande blodglukosvärden eller i pedagogiskt syfte.</li> </ul>
Insulinbehandling eller insulin- och tablettsbehandling i kombination	<ul style="list-style-type: none"> <li>Behandlingen innebär risk för hypoglykemi och därmed ett behov av regelbunden egenmätning 1–6 gånger/dygn. Även behov av extrakontroller vid nedan nämnda situationer.</li> </ul>
Situationer med behov av tätare glukosmätningar	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tillstötande sjukdom, framför allt infektioner</li> <li>Resor, särskilt över tidszoner</li> <li>Ökad fysisk aktivitet</li> <li>Ändrade arbetstider/skiftarbete</li> <li>Alkoholintag</li> <li>Framförande av motorfordon</li> </ul>

sjukdom, feber, högt P-glukos eller dåligt allmäntillstånd men bör reserveras för dem med ökad risk för ketos. Vissa patientkategorier, som pumpbehandlade och barn med diabetes, kan ha nytt av de betydligt dyra testerna för ketoner (beta-hydroxybutyrat) i blod.

De hjälpmittel som finns för egenmätning av P-glukos har som regel god kvalitet överlag, och lokal förskrivningstradition eller upphandling bör vara vägledande vid förskrivningen. Mätmoduler till vissa mobiltelefoner har nu lanserats.

Glukosmätare är i praktiken i de allra flesta fall kostnadsfria. Testremsorna ingår i de allra flesta fall i läkemedelsformånen eller är upphandlade i landstingen och utfärdas av läkare eller diabetessjuksköterska. Glukostester förskrivs till en kostnad av ca 500 miljoner kr/år i Sverige, vilket ställer krav på att kostnadseffektiviteten beaktas vid ordination av glukostestning. Testresultaten bör ”användas” och inte vara ett passivt registrerande av data. Se Riktlinjer för glukostestning, s 607.

## Laboratoriekontroll

En strävan bör vara att patienten regelbundet registrerar P-glukosmätningar och hypoglykemier. HbA<sub>1c</sub>, som återspeglar glukoskontroll under de senaste 6–8 veckorna, bör mätas vid varje besök men vid behov även emellan besök hos diabetessjuksköterska eller läkare. En tillfällig ökning av P-glukos höjer HbA<sub>1c</sub> snabbare än den tid det tar för återgång till den habituella nivån. All analys av HbA<sub>1c</sub>, även patientnära metoder, bör vara föremål för kvalitetssäkring inom EQUALIS.

Idag baseras mätning av HbA<sub>1c</sub> med en ny IFCC-standard och uttrycks i mmol/mol (HbA<sub>1c</sub>/HbA). För de patienter och vårdpersonal som är ovana vid att inte uttrycka HbA<sub>1c</sub> i procent finns konverteringstabeller och information på EQUALIS webbplats ([www.equalis.se](http://www.equalis.se)) med länk till konverringsverktyg ([www.hba1c.nu](http://www.hba1c.nu)).

Vid typ 1-diabetes rekommenderas HbA<sub>1c</sub>-bestämning 3–4 gånger/år och vid typ 2-diabetes 2 gånger/år. Fasteplasmaglukos korrelerar oftast relativt väl med HbA<sub>1c</sub> vid typ 2-diabetes.

## Insulintyper

### Fysikalisk-kemiska egenskaper, duration, blandbarhet och hållbarhet

De olika insulinpreparaten presenteras i Tabell 3, s 604.

I den kortverkande insulinanalogen, insulin lispro, har ordningsföljden mellan två aminosyror kastats om, medan man i den kortverkande insulinanalogen insulin aspart har bytt ut prolin mot asparaginsyra i position B28. Aminosyrakevensen hos insulin glulisin skiljer sig från humaninsulin i två positioner i B-kedjan – Asn har ersatts av Lys i position 3 och Lys ersatts av Glu i position 29. Dessa åtgärder medför snabbare absorption och därigenom snabbare, men kortvarigare biologisk effekt. Farmakodynamiskt har dessa tre kortverkande analoger likartade effekter (se Tabell 3, s 604).

Humaninsulin framställs biosyntetiskt med rekombinant DNA-teknik. Utveckling av insulinbindande antikroppar kan förekomma, men detta har sällan någon klinisk betydelse. Humaninsulinernas andel av för-

brukeningen i Sverige är sjunkande och insulinalogerna utgör idag > 80%.

Kortverkande insulin är en klar lösning med neutralt pH som tillhandahålls i flaskor, i förfyllda ampuller till insulinpennor för fler-gångsbruk eller i engångspennor av plast. Kortverkande insulin är ett akut- eller måltidsinsulin och kan ges intravenöst, intramuskulärt eller subkutant.

Medellångverkande insulin är en suspension av kristaller, i vilka insulin bildar komplex med protamin (NPH). Det innebär att en flaska eller ampull måste vändas ett antal gånger före injektion för att insulinkoncentrationen ska bli jämn. Insulinsuspensioner kan endast injiceras subkutant. Medellångverkande insulin av NPH-typ finns i samma typer av förpackningar som kortverkande insulin. Alla tillverkare har inte ett fullt sortiment av pennor och ampuller för humaninsuliner varför val av injektionshjälpmedel kan innebära byte av tillverkare.

Insulin glargin är en långverkande insulinanalog med en duration upp till 24 timmar. Med substitution av en och tillägg av två aminosyror höjs insulinets isoelektriska punkt så att det faller ut vid kroppens pH, för att sedan långsamt och utan tydliga koncentrationstoppar absorberas i blodet. Insulin glargin har blivit ett alternativ till NPH-insulin, främst vid typ 1-diabetes och upplevs av många patienter ge en stabilare glukoskontroll. Jämförande studier mot NPH-insulin har visat något lägre fasteglukosvärdet och lägre frekvens av hypoglykemier under natten och samma eller marginellt lägre HbA<sub>1c</sub>. En viss reduktion av insulindosen rekommenderas vid byte från medellångverkande humaninsulin. Den individuella variationen är betydande när det gäller behovet av dosändring vid byte till insulin glargin. Steady state-nivån uppnås efter 2–4 dygn vid dosering 1 gång/dygn.

Den andra långverkande insulinanalogen är insulin detemir. Genom att koppla en fettsyra till insulinmolekylen åstadkoms en förlängd effekt genom bindning till albumin, som långsamt släpper insulinmolekylen fri. Insulin detemir har längre verkan än NPH, men kortare än insulin glargin. Biotillgängligheten är 60% varför doserna måste anpassas därefter.

## Sökord

## Innehåll

Tabell 3. Insulinpreparat (aktuellt per april 2013)

Insuliner – Indelning	Insättande effekt (tim)	Max effekt (tim)	Duration (tim)	Injektionspenna
<b>Kortverkande insulinanaloger</b>				
Humalog (insulin lispro)	ca 0,25	0,5–1,2	2–5	Autopen, Humalog KwikPen, HumaPen Luxura <sup>a</sup> , HumaPen Luxura HD (0,5 E), HumaPen Memoir, HumaPen Savvio
NovoRapid (insulin aspart)	ca 0,25	1–3	3–5	NovoPen 3 Demi <sup>a</sup> , NovoPen 4 <sup>a</sup> , NovoPen Echo, NovoPen Junior <sup>a</sup> , NovoRapid Flexpen, NovoRapid Innolet, NovoPen 5
Apidra (insulin glulisin)	ca 0,25	1–3	3–5	Apidra SoloStar, Autopen 24, ClikStar
<b>Kortverkande insulin (insulin humant)</b>				
Actrapid <sup>b</sup>	0,5	1,5–4	5–7	NovoPen 3 Demi (0,5 E) <sup>a</sup> , NovoPen 4 <sup>a</sup> , NovoPen Echo, NovoPen Junior <sup>a</sup> , NovoPen 5
Humulin Regular	0,5	1–3	5–7	Autopen, HumaPen Luxura <sup>a</sup> , HumaPen Luxura HD (0,5 E), HumaPen Memoir
Insuman Rapid	0,5	1–4	7–9	Autopen 24, ClikStar, Insuman Rapid SoloStar
<b>Medellångverkande 1-fas (insulin humant)</b>				
Humulin NPH	0,5–1	2–8	24	Autopen, HumaPen Luxura <sup>a</sup> , HumaPen Luxura HD (0,5 E), HumaPen Memoir, Humulin NPH KwikPen, HumaPen Savvio
Insulatard	1,5	4–12	24	Insulatard FlexPen, NovoPen 3 Demi (0,5 E) <sup>a</sup> , NovoPen 4 <sup>a</sup> , NovoPen Echo, NovoPen Junior <sup>a</sup> , NovoPen 5
Insuman Basal	1	3–4	11–20	Autopen 24, ClikStar, Insuman Basal SoloStar
<b>Medellångverkande 2-fas</b>				
Humalog Mix 25 (insulin lispro)	ca 0,25	0,5–1,2	10–14	Autopen, Humalog Mix 25 KwikPen, HumaPen Luxura <sup>a</sup> , HumaPen Luxura HD (0,5 E), HumaPen Memoir, HumaPen Savvio
Humalog Mix 50 (insulin lispro)	ca 0,25	0,5–1,2	10–14	Autopen, Humalog Mix 50 KwikPen, HumaPen Luxura <sup>a</sup> , HumaPen Luxura HD (0,5 E), HumaPen Memoir, HumaPen Savvio
Insuman Comb 25 (insulin humant)	0,5	2–4	12–19	Autopen 24, ClikStar, Insuman Comb 25 SoloStar
NovoMix 30 (insulin aspart)	0,25	1–4	24	NovoMix 30 FlexPen, NovoPen 3 Demi (0,5 E) <sup>a</sup> , NovoPen 4 <sup>a</sup> , NovoPen Echo, NovoPen Junior <sup>a</sup> , NovoPen 5
<b>Långverkande insulinanaloger</b>				
Lantus (insulin glargin)	2–3	ingen tydlig peak	24	Autopen 24, Lantus ClikStar, Lantus SoloStar
Levemir (insulin detemir)	1,5	3–16	24	Levemir FlexPen, Levemir InnoLet, NovoPen 3 Demi (0,5 E) <sup>a</sup> , NovoPen 4 <sup>a</sup> , NovoPen Echo, NovoPen Junior <sup>a</sup> , NovoPen 5
Tresiba (insulin degludek)	-	steady state	> 24	FlexTouch, NovoPen 5
<b>Långverkande insulinanaloger 2-fas</b>				
Ryzodeg (insulin degludek, insulin aspart)	0,25	0,5–1,5	> 24	FlexTouch, NovoPen 5
<b>Preparat för kontinuerlig insulinbehandling (insulinpump)<sup>b</sup></b>				
Insuman Infusat (insulin humant)	0,5	1–2	5–8	-

a. Utgående modell.

b. Actrapid finns även för kontinuerlig tillförsel. Kortverkande insulinanaloger är också dokumenterade för tillförsel i insulinpump.

Insulin degludek är det senaste tillskottet av långverkande insulinanaloger. Tre olika former av insulin degludek har godkänts 2012 av EMA, dels i form av två styrkor, 100 E/ml (600 nmol/ml) och 200 E/ml (1 200 nmol/ml), dels som ett tvåfasinsulin som består av snabbverkande insulin aspart och insulin degludek (100 E/ml). I insulin degludek har aminosyran treonin (B30) i änden av insulinets B-kedja tagits bort och där har i stället kopplats en 16 kolatomer lång fetttsyra, via glutaminsyra till lysin (B29). På plats i underhudsfetten bildas lösliga och stabila multihexamerer, från vilka monomert insulin lösgörs och resorberas i långsam takt. Halveringstiden för insulin degludek, 25 timmar, är dubbelt så lång som för insulin glargin. Durationen är över 24 timmar. En stabil nivå uppnås efter ca 3 dygn. Variabiliteten i den glukossänkande effekten är betydligt mindre än för insulin glargin. I de flesta behandlingsstudier som publicerats har insulin degludek jämförts med insulin glargin. Vid både typ 1- och typ 2-diabetes är resultaten väsentligen samma vad gäller HbA<sub>1c</sub> och glukosnivåer. Däremot är generellt risken för uppmätbara symptomgivande hypoglykemier lägre för insulin degludek.

Kombinationer av kortverkande insulinsorter och NPH (tvåfasinsulin) finns för patienter, främst vid typ 2-diabetes, hos vilka kraven på frekvent justering av dosen är mindre. Idag används nästan enbart preparat där både den kortverkande delen och den medellångverkande delen (NPH-principen) är insulinanaloger. Av insulininnehållet utgörs 25–50% av kortverkande insulin. Kortverkande humaninsulin börjar verka efter ca 30 minuter, når maximal effekt efter 1–3 timmar och verkar under 5–8 timmar. Effekten av kortverkande insulinanaloger börjar 0–30 minuter efter injektion, når maximal effekt efter 0,5–1,2 timmar och har en duration på 2–5 timmar. NPH-insulin börjar verka efter 1–2 timmar, når maximum efter 4–12 timmar och kan verka upp till 24 timmar.

I produktresuméerna/Fass är inte informationen om verkningsduration samordnad, men i praktiken kan man räkna med att insulin av samma typ har samma effekt och duration, oberoende av tillverkare (se Tabell 3, s 604). De vita intervallen som

anges beror dels på insulinets dosberoende kinetik, dels på en betydande dag-till-dag-variation i insulinabsorptionen.

Insulin är mycket hållbart, men bör inte exponeras för starkt solljus och värme eller temperaturer under 0 °C, då effekten kan avta. Försök har visat att insulinlösningar och suspensioner är stabila i 30 månader i kylskåpstemperatur. Cirka 10% nedgång i aktivitet noterades efter ca 1,5 år i rumstemperatur.

Patienterna bör rekommenderas att förvara insulinförrådet i kylskåp. Den penna eller insulinflaska man för tillfället använder kan dock förvaras i rumstemperatur. De fatala användarna av insulinflaskor bör inte använda dessa längre än 4 veckor, pga risken för bakteriekontamination vid upprepade stick genom gummimembranen.

I praktiken inträffar ytterst sällan infektioner vid injektionsstället. Undantaget är vid kvarliggande nål, som vid behandling med insulinpump. Då motiverar bl a infektionsrisken byte av nål och injektionsställe varannan till var tredje dag.

### Lokala reaktioner

Lokal insulinöverkänslighet kan ibland förekomma, övergående i samband med start av insulinbehandling. Insulinallergi av IgE-typ och med urtikaria är mycket ovanligt.

Lipohypertrofi, dvs fettkuddar till följd av insulinets stimulerande effekt på fettvästtillväxt, kan vara ett problem. Det kan undvikas om injektionsställena varieras. Långsammare insulinabsorption i fettkuddarna kan ge fördöjd effekt av kortverkande insulin. Lipohypotrofi är mycket ovanligt idag eftersom bara högrenat insulin används.

### Injektionsteknik

Vanligen injiceras kortverkande insulin i underhudsfetten på buken och basinsulin högt glutealt eller på låret. Man utnyttjar den snabbare absorptionshastigheten i buken för att få insulinets verkan att sammanfalla med glukosstegetringen efter måltid.

Vid injektion i buk och lår bör alltid ett hudveck lyftas upp, eftersom många (speciellt yngre män) har ett så tunt underhudsfettlagar att insulinet lätt hamnar intramuskulärt. Intramuscular injektion ger

### Sökord

### Innehåll

**Uppföljning**

- Kontrollintervall enligt vårdprogram/ individbehov, minst årligen
- Livsstil – fysisk aktivitet, matvanor, rökning och viktutveckling
- Individuell probleminventering, hypoglykemier, behandlingsplan
- Livskvalitet, information, råd och motivation
- Glukoskontroll ( $HbA_1c$ ) inkluderande egna glukosmätningar
- Ögonbottenundersökning, efter behov minst vart tredje år
- Kontroll av mikro-/makroalbuminuri, P-kreatinin eller cystatin C och P-lipider årligen
- Blodtryck och fotundersökning (monofilament) vid varje besök, minst årligen
- Symtom eller tecken på kardiovaskulär sjukdom (EKG när indicerat)

snabbare insulinabsorption med risk för hypoglykemi och alltför kort duration.

Vid injektion i "stussens" övre del kan injektionen ges vinkelrätt mot huden eftersom underhudsfettets tjocklek är tillräckligt för att inte riskera intramuskulär injektion.

### **Hjälpmaterial för injektioner och egenmätning**

Insulinpennor, kanyler och sprutor för engångsbruk är kostnadsfria hjälpmaterial. Det gäller även vissa desinfektionsmaterial. För glukosmätning är dock handtvätt med tvål och vatten tillfyllest. Praxis är dessutom att allt färre patienter använder desinfektion av injektionsstället. Detta har inte höjt risken för lokala infektioner, som i praktiken är i det närmaste obefintlig.

Synskadade kan oftast använda idag förekommande insulinpennor. Glukosmätare med "röst", som anger glukosvärdet, kan efter ansökan erhållas som handikapphjälpmaterial.

Kvarliggande Insuflonnål, som byts regelbundet, är för vissa patienter en värdefull hjälp och kan erhållas kostnadsfritt.

### **Diabeteskontroller**

De regelbundna läkar- eller diabetessjuksköterskekontrollerna vid diabetes ska omfatta en individuell rådgivning och utbild-

ning i egenvård, anpassad till patientens behov, förutsättningar och erfarenheter, se också Faktaruta 6. En stor del av diabetesutbildningen kan med fördel hållas i grupper om 6–8 deltagare. Diabetesskola vid typ 1-diabetes har en lång tradition.

Inom primärvården finns på många håll liknande verksamhet för personer med typ 2-diabetes. Det är angeläget att i första hand utforma en sådan strukturerad undervisning för personer med nyupptäckt typ 2-diabetes. Undervisningen bör omfatta ett flertal undervisningstillfällen där basal kunskap om diabetes och dess behandling tas upp. Utformningen av gruppundervisningen får ske utifrån lokala förutsättningar och bör bara förmedlas av personer med pedagogisk utbildning (Nationella riktlinjer för diabetesvården 2010).

Målsättning med behandlingen bör utgå ifrån rekommendationerna i terapiavsnitten men formuleras i samråd med patienten.

### **Referenser**

1. SBU. Intensiv glukosänkande behandling vid diabetes. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinskt utvärdering (SBU); 2010. [SBU-rapport nr 196](#). ISBN 9789785413324.
2. Stettler C, Allemann S, Juni P, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J.* 2006;152:27–38.
3. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:383–93.
4. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:580–91.
5. Anonymous. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998;317:703–13.
6. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and

- microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:829–40.
7. Turnbull F, Neal B, Algert C, et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med.* 2005;165:1410–9.
8. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371:117–25.
9. Nationella riktlinjer för diabetesvården 2010 – Stöd för styrning och ledning. Socialstyrelsen. 2010. Artikelnummer: 2010-2-2. ISBN 9789186301880. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
10. SWEDIABKIDS Nationellt kvalitetsregister för barn och ungdomar med diabetes. Årsrapport 2012. [www.swediabkids.se](http://www.swediabkids.se)
11. SBU. Patientutbildning vid diabetes. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2009. **SBU-rapport nr 195.** ISBN 9789185413300.
12. Läkemedelsbehandling vid typ 2-diabetes – ny rekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2010;(21)1. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
13. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52:2288–98.
14. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560–72.
15. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1577–89.
16. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545–59.
17. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013 Aug 30. [Epub ahead of print].
18. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31:1281–357.
19. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1575–85.
20. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press.* 2009;18:308–47.
21. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344:1343–50.
22. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393–403.
23. Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, Clark JM, Delahanty LM, Bantle J, et al. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. *JAMA.* 2012;308:2489–96.
24. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, et al. Pharmaceutical and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007;334:299.
25. Kost vid diabetes – en vägledning till hälso- och sjukvården. Socialstyrelsen 2011. Artikelnr 2011-11-7. ISBN 9789186885625. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
26. Mat vid diabetes. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2010. **SBU-rapport nr 201.** ISBN 9789185413379.
27. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013;368:1279–90.
28. Bravata DM, Sanders L, Huang J, Krumholz HM, Olkin I, Gardner CD. Efficacy and safety of low-carbohydrate diets: a systematic review. *JAMA.* 2003;289:1837–50.

- 29.Bueno NB, de Melo IS, de Oliveira SL, da Rocha Ataide T. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2013;1-10. [Epub ahead of print].
- 30.Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Sato M, et al. Influence of fat and carbohydrate proportions on the metabolic profile in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2009;32:959-65.
- 31.Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Low-carbohydrate diets and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2013;8(1):e55030.
- 32.Fung TT, van Dam RM, Hankinson SE, Stampfer M, Willett WC, Hu FB. Low-carbohydrate diets and all-cause and cause-specific mortality: two cohort studies. *Ann Intern Med.* 2010;153:289-98.
- 33.Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA<sub>1c</sub> levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011;305:1790-9.
- 34.Anonymous. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352:854-65.
- 35.Anonymous. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352:837-53.
- 36.Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle PL, Shepherd JP, Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007: CD004654.
- 37.Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007: CD006063.
- 38.Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006: CD006060.
- 39.Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1279-89.
- 40.Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet.* 2007;370:1129-36.
- 41.Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;344:e1369.
- 42.Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2012;344:d7771.
- 43.Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Oct 5;(10):CD006423.
- 44.Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open.* 2012 Oct 18;2(5). pii: e001007.
- 45.Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006: CD003287.
- 46.Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007: CD005613.
- 47.Welschen LM, Bloemendaal E, Nijpels G, et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005: CD005060.
- 48.SBU. Egna mätningar av blodglukos vid diabetes utan insulinbehandling. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2009. *SBU-rapport nr 194.* ISBN 9789185413317.
- 49.Diabetes. Agardh CD, Berne C. red. 4:e uppl. Stockholm: Liber AB; 2010. ISBN 978914709331-1.

# Osteoporos och frakturprevention

Östen Ljunggren, Institutionen för

Medicinska vetenskaper, Akademiska Sjukhuset, Uppsala

Helena Salminen, Centrum för allmänmedicin, Institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska Institutet, Stockholm

Ove Törning, Institutionen för klinisk forskning och utveckling, Karolinska Institutet och Sektionen för endokrinologi, Södersjukhuset, Stockholm

## Inledning

**Frakturer och osteoporos har ökat kraftigt i Sverige under de senaste decennierna. Ungefär varannan kvinna och var 4:e man drabbas av fraktur under sin livstid. Förebyggande insatser i form av livsstilsförändringar, som ska börja redan i unga år, torde vara en viktig insats för att minska antalet frakturer. Utöver fallpreventiva insatser bland de äldre finns även möjlighet att med farmakologisk behandling minska risken för frakturer, främst i kotor och höft. Nya nationella riktlinjer för utredning och behandling av osteoporos har kommit ut från Socialstyrelsen.**

## Osteoporos och frakturprevention

Osteoporosrelaterade frakturer utgör ett stort och ökande problem i takt med att befolkningen åldras. I Sverige inträffar årligen ca 70 000 frakturer efter fall i samma plan där den avgörande riskfaktorn, förutom fallbenägenhet, är låg benmassa. Av dessa är ca 17 000 höftfrakturer och 10 000 kliniska kotfrakturer. Frakturer är således ett stort hälsoproblem som inte bara orsakar lidande och ökad mortalitet för den enskilde patienten utan också utgör en avsevärd hälsoekonomisk belastning för samhället. En höftfraktur kostar > 150 000 kr under första året. Även kotfrakturer innebär reducerad livskvalitet och ökad mortalitet. Idag föreligger en grav underbehandling av högriskpatienter. Enligt de

öppna jämförelserna får endast 13–20% av postmenopausala frakturpatienter läkemedelsbehandling för att förebygga en ny fraktur.

Osteoporos definieras som en mindre mängd normalt sammansatt ben med minskad hållfasthet vilket leder till en ökad risk för frakturer (1). Osteoporos är således en riskfaktor för fraktur snarare än en regelrätt sjukdom.

Frakturrisken bedöms utifrån en riskfaktorprofil baserad på kliniska riskfaktorer. Genom att inom riskgruppen beräkna patientens frakturrisk på 10 års sikt med FRAX (se nedan) och med ledning av denna eventuellt utföra bentäthetsmätning förbättras möjligheten att målrikta läkemedelsbehandlingen till osteoporospatienter och undvika onödig behandling (2).

## Frakturer relaterade till osteoporos

Osteoporos utvecklas i tysthet. Låg benmassa ger inga symtom före fraktur och oklara smärtillstånd går därför inte att förklara utifrån generell osteoporos. Bland postmenopausala kvinnor medför en sänkning av bentätheten med 10% (motsvarande 1 standardavvikelse; SD) ungefär en fördubbling av risken för fraktur hos patienter med osteoporos.

I kliniken utgör höftfrakturer samt multipla kompressioner de allvarligaste manifestationerna av osteoporos. Övriga frakturtyper som vanligtvis anses förknippade med osteoporos är radius-, överarms- och bäckenfrakturer (1).

Sökord

Innehåll

### Kotkompressioner

Benskörhetsfraktur i kotkropparna är den mest osteoporosrelaterade kliniska manifestationen. Frakturtypen drabbar företrädesvis postmenopausala kvinnor samt patienter med peroral kortisonbehandling. Frakturerna sitter oftast i mellersta och nedersta bröstryggen samt i lädryggen.

Den kliniska bilden är plötsligt påkommensmärta lokaliserad i ryggen, utan fokal neurologi. Den akuta fraktursmärtan brukar klinga av inom ca tre månader, men kan kvarstå som ett mer kroniskt smärtstillstånd – troligtvis orsakat av muskuloskeletalna pålagringar. Vid upprepade kotkompressioner, med efterföljande längdminskning och kyfos, kan tillståndet medföra decennier av svårt lidande.

### Höftfrakturer

Höftfrakturen är kliniskt sett den allvarligaste av benskörhetsfrakturerna. Den uppkommer som regel vid en fallolycka och oftast drabbas personer > 75 år med låg bentäthet. Risken för höftfrakturer ökar påtagligt med stigande ålder (medelåldern är 81 år för kvinnor). En höftfraktur kräver operation och efterfölloppet präglas av långvarig rehabilitering och ofta kvarstående funktionsnedsättning. Tjugo procent av patienterna avliden inom ett år efter höftfrakturen – inte sällan bidrar annan samtidig sjukdom. Det stora antalet höftfrakturer i samhället, samt att de kräver operation och rehabilitering, har medfört att huvuddelen av kostnaderna för osteoporos utgörs av just denna frakturtyp.

### Övriga perifera frakturer

När det gäller övriga frakturer, t ex radius-, humerus- och revbensfrakturer, är det osannolikt att dessa sjukdomstillstånd i sig motiverar långvarig läkemedelsbehandling. De bör snarare ses som signaler på ökad frakturrisk i höft eller kota och som skäl till vidare diagnostik med bentäthetsmätning och bedömning av frakturrisiko och behandlingsindikation. Det är dock troligt att läkemedelsbehandling i syfte att reducera risken för höft- och kotfraktur även kommer att medföra reduktion av övriga perifera frakturer, även om dokumentationen är svagare.

### Definition av osteoporos

Begreppet osteoporos har två definitioner. Den ena är en patologisk, morfologisk definition som säger att ”osteoporos är ett tillstånd med en mindre mängd normalt sammansatt ben med förändrad mikroarkitektur, vilket leder till försämrad hållfasthet och därmed ökad risk för fraktur”. Detta är en övergripande definition som är svår att använda i klinisk vardag. Därför finns det även en definition för operationell diagnostik från 1994 som WHO har ställt sig bakom. Denna diagnostik är helt baserad på bentäthetsmätningar och beräkningar av prospektiv frakturrisk utifrån dessa.

Definitionen av osteoporos med hjälp av bentäthetsmätning bygger på att BMD (bone mineral density)-värdet relateras till genomsnittet av BMD hos en referenspopulation av unga kvinnor som antas ha uppnått sitt livs bentäthetsmaximum, ”peak bone mass” (PBM) vid 25–30 års ålder. Det antal SD som patientens mätvärde avviker från PBM BMD kallas ”T-score”. Om patientens BMD-värde relateras till patientens egen åldersgrupp kallas värdet för ”Z-score” (1).

Den operationella diagnostiken baseras på att patienten jämförs med en referenspopulation bestående av individer av samma kön och etnicitet. Värdena anges i T-score. Utifrån detta koncept har WHO definierat två gränser:

- Osteopeni när patienten ligger mellan 1 och 2,5 SD under medelvärdet för referensen.
- Osteoporos när patienten ligger 2,5 SD eller mer under medelvärdet för referensen.
- Begreppet ”manifest osteoporos” innebär en bentäthet under -2,5 SD samt benskörhetsfraktur.

Det är viktigt att slå fast att detta begrepp gäller män > 50 år och postmenopausala kvinnor. För barn, premenopausala kvinnor samt för yngre män saknas i nuläget klara gränser för osteoporosdiagnostik och bentäthetsvärdet anges i Z-score. I klinisk praxis tillämpas samma BMD-gränser hos män som hos kvinnor. Då en mycket stor del av osteoporosfrakturerna förekommer hos patienter med osteopeni är det nödvändigt

att även beakta andra riskfaktorer än BMD.

### Riskfaktorer för benskörhetsfraktur

Det finns ett mycket stort antal kliniska faktorer som medför ökad frakturrisk (3,4). Samband till ett flertal livsstilsfaktorer, näringssämnen, sjukdomstillstånd och ökad fallbenägenhet är väl dokumenterade. Höftfrakturrisk är till stor del åldersberoende, med en dubblerad risk var 5:e år från 70 till 90 års ålder. Kvinnor har ungefär dubbelt så hög höftfrakturrisk som män. Tidigare fragilitetsfraktur medför dubblerad risk för en ny fraktur, men efter kotfraktur är risken för upprepad kotfraktur högre (4-faldig). Minskad bentäthet medför en drygt dubblerad frakturrisk för varje lägre SD.

Frakturrisken ökar med antalet riskfaktorer och riskfaktorprofilen är av central betydelse vid frakturprevention och används i den kliniska beslutsprocessen, se Faktaruta 1. Genom att i en riskmodell kombinera utvalda kliniska riskfaktorer med bentäthetsmätning optimeras frakturriskvärderingen liksom underlaget för farmakologisk behandling (4–6). En sådan riskmodell är det av WHO godkända webbaserade verktyget FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) (6).

Enligt Socialstyrelsens nya nationella riktlinjer för osteoporos bör vid misstänkt osteoporos frakturrisken beräknas med FRAX (2). FRAX baseras på en global multicenterkohort från vilken data på upp till 12 kliniska riskfaktorer (Faktaruta 1) samt bentäthetsmätning i höft ingår och den 10-åriga absoluta frakturrisken för en patient kan därigenom beräknas (6). FRAX tar dock inte hänsyn till vissa riskfaktorer som kan indikera ökad frakturrisk, t ex antal tidigare frakturer, typen av dessa (t ex kotkompression), fallrisk och doser vid behandling med kortison.

### Patogenes

Skelettet är en levande vävnad som hela tiden är under omsättning och hela skelettet byts ut, remodelleras, under 10–15 års tid. De cellulära processer som reglerar balan-

### Riskfaktorer i FRAX (6)

FRAX finns tillgängligt via [www.shef.ac.uk/FRAX/](http://www.shef.ac.uk/FRAX/)

- Ålder
- Låg bentäthet i lårbenhalsen
- Kvinnligt kön
- Vikt
- Längd
- Tidigare fraktur i vuxen ålder
- Hereditet: höftfraktur hos någon av föräldrarna
- Aktuell rökning
- Pågående eller tidigare peroral kortisonbehandling mer än tre månader motsvarande  $\geq 5$  mg prednisolon/dag
- Diagnos av reumatoid artrit antingen från journal eller rapporterad av patienten
- Sekundär osteoporos (Typ 1-diabetes, osteogenesis imperfecta hos vuxen, obehandlad långvarig tyreotokikos, hypogonadism eller menopaus < 45 års ålder, kronisk malnutrition eller malabsorption, kronisk leversjukdom).
- Ett alkoholintag på mer än 2–3 enheter/dag motsvarande en daglig konsumtion av  $\geq 24$  gram alkohol

sen mellan benresorption och bennybildning förmedlas av osteoklaster, osteoblaster och osteocyter. Ben resorberas av osteoklaster och byggs kontinuerligt upp av osteoblaster.

Osteoporos utvecklas när benresorptionen under längre tid eller pga disponerande sjukdom eller läkemedelsbehandling överstiger bennybildningen. Detta kan antingen orsakas av en ökning av benresorptionen, minskning av benformationen eller en kombination av dessa så att resultatet blir förlust av benmassa. Med tiden minskar således trabeklernas tjocklek och antal, och perforationer av förtunnade trabekler medför drastiskt försämrad hållfasthet i skelettet som följd. Den åldersrelaterade minskningen i bentäthet omfattar både kortikalt och trabekulärt ben men är mest uttalad i trabekulärt ben hos kvinnor de närmsta åren efter menopaus.

Remodelleringsprocessen regleras av ett stort antal hormoner och cytokiner som styr rekrytering och aktivering av osteoklaster, och som avgör storleken av den osteoblastiska benbildningen. Hypogonadism och hyperparathyreoidism leder till ökad resorp-

tion medan kortisonbehandling och allmänt åldrande främst leder till minskad benformation. Kortisonbehandling medför även ökad benresorption samt nedsatt absorption av kalcium och vitamin D.

Läkemedel som syftar till att motverka osteoporosutveckling, alternativt återskapa ben, utövar alla sina effekter via påverkan på remodelleringsprocessen, antingen som hämmare av resorptionen eller stimulerare av benformationen. Hämning av osteoklastaktiviteten med t ex antiresorptiva läkemedel medför att bennedbrytningen minskar kraftigt.

## Utredning av osteoporos

Utredningen syftar till att:

1. bedöma huruvida problem hos en patient med tidigare fraktur är orsakade av osteoporos
2. utesluta sekundära osteoporosformer
3. inom riskgrupper klärlägga frakturrisken med FRAX för att:
  - bedöma indikation för bentäthetsmätning samt
  - bedöma indikation för läkemedelsbehandling (Faktaruta 2).

Till sin hjälp har klinikern, förutom anamnes och status, undersökningar med bentäthetsmätning, konventionell röntgen samt laboratorieprover.

### Bentäthetsmätning

För att ta ställning till om bentäthetsmätning ska utföras bör frakturrisken beräknas enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer (Faktaruta 2) (2). Därigenom förbättras beslutsunderlaget för läkemedelsbehandling och man undviker onödig bentäthetsmätning samt behandling av patienter med låg frakturrisk.

Tekniken för bentäthetsmätning baseras på lågdosröntgen med två energinivåer (DXA-teknik). De relativt attenueringarna av dessa energinivåer, när de passerar patienten, mäts. Utifrån detta kalkyleras tätheten av skelettdelar i kroppen. Undersökningen är smärtfri och relativt snabb. Den kräver egentligen bara att patienten kan ligga stilla på rygg i ca 15 minuter.

### Bedömning av frakturisk vid misstanke om osteoporos hos personer över 40 år (2)

- Frakturrisken bör beräknas med FRAX för att ta ställning till om en bentäthetsmätning bör utföras.
- Om risken för fraktur på 10 års sikt utan bentäthetsmätning överstiger 15% enligt FRAX rekommenderas att bentäthetsmätning av höft och ländrygg med DXA (dual energy X-ray absorptiometry) utförs.
- Om bentäthetsmätningen visar T-score  $\leq -2$  bör man utföra en ny FRAX-beräkning för att avgöra behovet av frakturförebyggande behandling.
- Om risken för en fraktur på 10 års sikt utan bentäthetsmätning är lägre än 15% enligt FRAX kan bentäthetsmätning av höft och ländrygg med DXA utföras i undantagsfall, t ex vid insättande av behandling med höga doser kortison.

Observera att FRAX är ett hjälpmittel och kan inte ersätta en adekvat klinisk individuell riskbedömning. FRAX tar inte tillräcklig hänsyn till vissa faktorer som kan indikera ökad frakturisk, t ex antal tidigare frakter, typen av dessa (kotkompressioner), fallrisk och dos vid behandling med kortison.

Diagnostik av osteoporos utförs i ländrygg (L1–L4) samt i höft där man använder sig antingen av det s k femoral neck-värdet eller värdet från "total höft". Samtliga dessa lokaler diagnostiseras utifrån T- eller Z-score-begreppet. Lägst uppmätt värde anger diagnos och frakturprediktion. Bästa prediktionen för framtidiga höftfraktur erhålls från bentäthet i höft. Bentäthet i ländrygg är oftast bäst på att prediktera kotfraktur, men befintliga kotkompressioner eller degenerativa förändringar (vanligt hos äldre) kan ge falskt höga värden. Däremot kan man inte få falskt låga värden. Hos äldre patienter och i FRAX används därför femoral neck-värdet.

Alla mätställen, även de perifera, har en frakturprediktiv förmåga men perifera mätmetoder är inte tillräckligt utvärderade för att kunna rekommenderas för diagnostik av osteoporos (2).

### Röntgen

Vid akut, eller perioder med återkommande, ryggvärk eller vid längdminskning  $> 3–5$  cm bör röntgen genomföras för att diagnostisera

**Laboratorieprover som tas för att utesluta andra behandlingsbara orsaker till osteoporos**

Bland sådana sjukdomar kan nämnas tyreotoxikos, celiaki, hyperparathyroidism och myelom. Basal utredning innefattar vikt och längd, nu och hur den var vid 25 års ålder, samt följande laboratorieprover:

- B-SR
- B-Hb
- P/S-kalcium
- P/S-kreatinin
- P/S-albumin
- S-ALP
- S-TSH, S-T<sub>4</sub>
- S-testosteron och PSA hos män.

**Proverna kan kompletteras med**

- P/S-elfores
- U-elfores
- S-CDT (Carbohydrate Deficient Transferrin)
- transglutaminas- eller endomysieantikroppar
- leverstatus
- joniserat S-kalcium
- S-PTH
- S-25-hydroxivitamin D (kalcidiol).

förekomst av kotkompression och utesluta annan orsak, t ex patologisk fraktur orsakad av myelom eller metastas. Särskilt vid upprepade tidigare kotkompressioner är risken för ytterligare kompressioner hög. Osteoporos är då vanligt och riskbedömning enligt FRAX samt eventuell bentäthetsmätning är därför angeläget för att bedöma behovet av läkemedelsbehandling.

**Laboratorieutredning**

Det finns inga laboratorieprover med vars hjälp man kan ställa diagnosen osteoporos eller förutsäga risken för fraktur. Det finns biokemiska markörer som är associerade antingen till benbildning eller benresorption. Dessa har använts inom forskningen och vid läkemedelsutprovning, men inte i det enskilda patientfallet.

Laboratorieprover tas för att utesluta andra behandlingsbara orsaker till osteoporos, se Faktaruta 3.

**Behandling av osteoporos och frakturprevention**

**Omhändertagande av en fraktur**

Utöver de rent ortopedkirurgiska ingrep- pen för att behandla frakter innehållar denna del adekvat smärtlindring och mobili- sering. Behandlingen av smärta är indi- viduell men utgår från konventionell smärtlindring med paracetamol och anti- inflammatoriska läkemedel som bas, och med opioider vid t ex akut kompressions- smärta. Det saknas evidens för positiv ef- fekt av vertebroplastik och kyfoplastik av- seende långvarig smärta, funktion och livskvalitet (2). Det finns idag ingen gene- rell rekommendation vad gäller olika orte- pedtekniska hjälpmedel, t ex korsetter. Vid låg bentäthet rekommenderas fysisk träning (Faktaruta 4, s 619).

**Frakturförebyggande behandling**

Riskvärdering för framtida svåra frakter är av central betydelse för att kunna avgöra lämplig frakturprevention. Oavsett om man lägger ett primär- eller sekundärpreventivt synsätt på behandlingen bygger interven- tionen på ett och samma schema, där man trappar upp åtgärderna i takt med att ris- ken för nya frakter ökar.

**Livsstil och hälsoinsatser**

Flera livsstilsfaktorer har betydelse för frakturrisk. Regelbunden motion, rökfrihet och hälsosam kost är angelägna livsstilsfak- torer, se Faktaruta 4, s 619. Flera sjukdomar och läkemedel ökar fallrisken. En säkrare hemmiljö minskar falltendens liksom olika fysiska träningsprogram för äldre. Att inter- venera mot dessa faktorer anses självklart. Fallprevention har i flera randomisera- de kontrollerade studier visats ge minskad fall- risk (7,8). Dokumentationen för antifraktur- effekt är svagare men studier som utvärde- rat regelbunden fysisk aktivitet, rökstopp (hos män) samt höftskyddsanvändning inom institution talar för en lägre höftfrak- turrisk (9–11).

Att påverka livsstilen och hälsoläget syf- tar till att

1. förbättra rörelseförmågan och hälsan

## Praktiska fall- och frakturpreventiva insatser

Att penetrera riskfaktorer och diskutera livsstilsåtgärder är en förutsättning för övrig intervention.

1. Rekommendera dagliga promenader (helst utomhus, under minst 30 minuter) och regelbunden träning. Viktbelastande övningar befrämjar bentätheten. Utevistelse under sommarhalvåret stimulerar vitamin D-bildning.
2. Träning av koordination, balans och muskelstyrka motverkar fallolyckor. Sjukgymnast kan bistå med träningsprogram hemma eller i grupp.
3. Rökstopp och måttfullhet vad gäller alkohol.
4. Kost med rekommenderat intag av kalcium och vitamin D. Undvik överdriven bantning.
5. Utred fallorsaker: Vad föregick fallet? Vad gjordes samtidigt? Direkt utlösande orsak?
6. Hemmiljön görs säkrare efter ett fall. Undvik lösa mattor och sladdar. Gå i väl fixerad fotbeklädnad (med gummisula/gummisocka) inomhus. Ha god belysning och eventuell nattbelysning. Vägghandtag och gummimatta används med fördel i badrum. Anpassade gånghjälpmödel och halkskydd (broddar) kan behövas för att kunna promenera regelbundet. Arbetsterapeut eller sjukgymnast kan bistå vid anpassning.
7. Hälssorelaterade fall som kan bero på synnedrätningsfall (glasögon och belysning), hjärtarytm, hypotension eller CNS-sjukdomar. Akuta infektioner kan öka fallrisken temporärt.
8. Läkemedel som orsakar fall bör sättas ut. Är patientens sedativa, hypnotika, analgetika och blodtryckssänkande läkemedel nödvändiga?
9. Höftskydd övervägs för högriskpatienter för höftfraktur. Frakturendrektion har visats för institutionsboende, trots att följsamheten att bärja skydden varierade.

2. förebygga fall (fysisk träning, säkrare hemmiljö etc)
3. optimera hållfastheten för skelettet samt överväga specifika frakturskydd (höftskydd).

## Farmakologisk behandling

Det är praktiskt att indela patienterna efter risknivå. Ju högre frakturrisk desto större anledning att överväga läkemedels-

behandling (2), se Terapirekommendationerna, s 621.

## Kalcium och vitamin D

Tillskott av kalcium och vitamin D har länge varit en hörnsten inom osteoporosbehandlingen. Kalcium och vitamin D ges för att kompensera en negativ kalciumbalans vid åldrandet och därmed motverka sekundär hyperparathyreoidism med efterföljande benresorption. Kalcium och vitamin D rekommenderas dock inte som enda behandling till postmenopausala kvinnor utan dokumenterad brist på dessa ämnen (2).

Osäkerhet råder vad gäller prevalensen av vitamin D-brist, och vid vilka gränser man bör supplera och substituera. Flera referensintervall anger 75 nmol/L som nedre gräns men det finns ingen konsensus om optimal nivå för S-25-hydroxivitamin D (S-kalcidiol). Många anser att nivåer på 50–75 nmol/L är tillräckliga. Behandling av vitamin D-brist bör individualiseras efter orsak och basnivå på S-25-hydroxivitamin D. En nivå < 25 nmol/L är uttryck för en uttalad brist som kan leda till osteomalaci med skelettssmärter och muskulära symptom. Lindrig brist leder hos de flesta till ökad PTH-insöndring och benresorption.

För isolerad vitamin D-behandling enligt doseringen 700–800 IE (17,5–20 µg)/dag har fallreduktion påvisats men dess frakturpreventiva effekt har varierat (12–14). Sammantaget finns det dock inte vetenskapligt stöd för en betydande frakturendrektion av kalcium och vitamin D-behandling som enda behandling till personer utan brist på dessa ämnen (2). Kalcium och vitamin D används regelmässigt som tilläggstillägg till övriga skelettspecifika läkemedel.

Kortisonbehandling medför såväl försämrat upptag som ökad utsöndring av kalcium. Behandling med kalcium och vitamin D är därför alltid motiverad för att förebygga kortisoninducerad förlust av benmassa och osteoporosutveckling.

Biverkningar av kalcium- och vitamin D-behandling är som regel lindriga: främst förstopning orsakad av kalciumtillskottet. Lindrigare oftast övergående hyperkalcemier kan förekomma, med ökad risk vid lättare njurfunktionsnedsättning. P/S-kal-

cium och P/S-kreatinin bör kontrolleras efter 1 månads behandling. Behandling undviks hos patienter med tidigare njurstensbesvär.

### Antiresorptiv behandling

Antiresorptiv osteoporosbehandling innefattar läkemedel med specifik förmåga att hämma osteoklastisk benresorption. Det är oklart om man lyckas åstadkomma någon egentlig nettoökning av benvolymen med dessa, men en minskad omsättning leder till ökning eller bevarande av benmassan och den minskade benomsättningen i sig tycks leda till en ökad hållfasthet.

Ett stort antal läkemedel har förmåga att hämma osteoklasterna. De som idag används kliniskt inom osteoporosbehandling innefattar bisfosfonater, denosumab, selektiva östrogenreceptormodulerare (SERM), samt strontiumsalt.

#### Bisfosfonater

Bisfosfonater är den idag mest använda gruppen av osteoporosläkemedel (15). Dessa är analoger till naturligt förekommande pyrofosfater där två organiska fosfatgrupper är länkade med ett kol i stället för syre. Bisfosfonaterna skiljer sig genom att sidokedjorna är olika. Detta medför skillnader i antiresorptiv potens samt i farmakokinetiska egenskaper. Verkningsmekanismen är sådan att bisfosfonaterna fäster till apatitkristaller i ben. När osteoklasterna resorberar ben tas bisfosfonaterna upp i cytoplasman. Bisfosfonaterna interfererar med cellmetabolismen och orsakar apoptosis av osteoklaster med minskad resorption som följd. Den orala biotillgängligheten är 1–3% av given dos och minskas av kalcium, järn, mat samt drycker såsom kaffe, te och apelsinjuice. Halveringstiden i skelettet är åtskilliga år.

Alendronsyra, zoledronsyra och risedronsyra har bäst dokumentation av de bisfosfonater som är inregistrerade för behandling av osteoporos. Alendronsyra och risedronsyra ges peroralt medan zoledronsyra ges som injektionsbehandling. I stora fas 3-studier med postmenopausala kvinnor med aningen prevalenta kotkompressioner och/eller låg bentäthet i rygg eller höft kan man

se en relativ riskreduktion för kotkompression med uppemot 50% för bisfosfonatgruppen i sin helhet. Ytterligare två bisfosfonater med svagare frakturdokumentation finns registrerade (etidronat, ibandronat) och rekommenderas därför inte (2), se Tera-pirekommendationerna, s 621.

Biverkningar av perorala bisfosfonater är främst gastrointestinala problem i form av dyspepsi och ibland svår esofagit, vilket ställer krav på anamnes och god patientmedverkan. Med veckodosering av alendronsyra och risedronsyra kan gastrointestinala biverkningar minimeras. Övriga biverkningar av bisfosfonater omfatter käkbensnekros samt atypiska femurfrakturer. Sistnämnda biverkningar är dock så sällsynta att de inte påverkar indikationen att sätta in bisfosfonat för att förebygga frakter. För käkbensnekroser finns en färsk svensk undersökning som visar en frekvens på 68 per 100 000 patientår i Sverige (16). Vad gäller atypiska femurfrakturer är även de sällsynta. I en färsk metaanalys (17) bedöms risken för en sådan efter 5 års bisfosfonatbehandling av osteoporos till 1,62 (1,29–2,04) och utgör ej heller en kontraindikation för behandling av osteoporos med bisfosfonater. Se även kapitlet Munhålans sjukdomar, avsnittet om bisfosfonatrelaterade osteonekroser, s 791.

#### Denosumab

Denosumab är ett registrerat biologiskt läkemedel för behandling av postmenopausal osteoporos. Denosumabbehandling är också indicerad hos män med hög frakturrisk som är under antihormonell behandling för prostatacancer. Denosumab utgörs av monoklonala humana antikroppar riktade mot RANK-liganden som är det protein som aktiverar osteoklasterna till att resorbera ben. Genom att blockera RANK-liganden motverkas utmognad och funktion av osteoklasterna. Genom att injicera dessa antikroppar subkutant var 6:e månad erhålls en kraftfull hämning av benresorptionen. I fas 3-studier ses en frakturreducerande effekt i paritet med den för injektionsbehandling med zoledronsyra.

#### Sökord

#### Innehåll

**Terapirekommendationer – för patienter med mycket hög respektive låg risk för frakturer (2)**

<b>Mycket hög frakturrisk</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienter som har eller har haft en fraktur i höft eller ryggkota.</li> <li>• T-score på <math>\leq -2</math> i BMD och <math>&gt; 30\%</math> i 10 års absolut frakturrisk där BMD-data är inräknade.</li> </ul>
<b>Låg frakturrisk</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandla med alendronsyra.</li> <li>• Om en patient har svårt att fullfölja behandling med alendronsyra bör man övergå till zoledronsyra.</li> <li>• Om en patient inte kan fullfölja behandling med bisfosfonat (alendronsyra eller zoledronsyra) ges denosumab.</li> </ul> <p>• Alendronsyra eller zoledronsyra kan användas i undantagsfall, t ex vid insättande av behandling med höga perorala doser kortison.</p>

**Raloxifen och strontium**

Raloxifen och strontium har vid Socialstyrelsens faktagranskning erhållit lägre prioritet (2).

**Raloxifen**

Raloxifen är en selektiv östrogenreceptormodulerare (SERM) som inte ökar risken för bröstcancer. Raloxifen är en selektiv agonist till östrogenreceptornerna och dess skeletteffekt är därför lik östrogenets, dvs hämning av benomsättningen. Det finns data från en randomiserad studie där endast kotkompressioner visade en signifikant minskning. SERM betraktas idag som ett andrahandspreparat för behandling av osteoporos. Dosen är 1 tablett à 60 mg/dag.

Vad gäller biverkningsprofilen kan raloxifen förvärra klimakteriella besvär de första åren perimenopausalt. Risken för djupa ventromboser är ökad och anses likvärdig med den vid hormonbehandling.

**Strontium**

Strontiumranelat är ett salt där den verksamma komponenten är strontiumjonen. Den exakta verkningsmekanismen är inte klarlagd, men strontium hämmar benresorptionen och kan eventuellt även stimulera bennybildning. Studier har visat frakturreducerande effekt för kotkompressioner och reduktion av höftfrakturer samt perifera frakturer vid behandling av äldre kvinnor med osteoporos. Doseringen är en dosspåse à 2 gram/dag.

Till biverkningarna av strontium hör en viss ökad risk för djupa ventromboser samt i sällsynta fall svårare hudreaktioner. Den europeiska läkemedelsmyndighetens säkerhetskommitté, PRAC, har nyligen rekommenderat begränsad användning av stronti-

umranelat då man vid utvärdering av säkerhetsdata identifierat en risk för hjärt-/kärlsjukdom inklusive hjärtinfarkt, se vidare [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

**Anabol behandling**

Anabol behandling av osteoporos omfattar läkemedel som inte hämmar benresorptionen utan stärker skelettet genom att stimulera de benbildande osteoblasterna till ökad syntes. Sådana läkemedel har länge varit ett önskemål och källa till forskning. Flera olika terapier har testats, såsom fluorid och tillväxthormon, utan att frakturreducande effekt har kunnat visas.

Anabola läkemedel i kliniskt bruk är teriparatid (PTH 1-34) och parathyreoideahormon (PTH 1-84). Dessa ges som dagliga subkutana injektioner. Läkemedlen ger en markant ökad benformation främst i trabekulärt ben samt en tydlig frakturreduktion – mest övertygande vad gäller kotkompressioner. Behandlingen rekommenderas pågå i 18–24 månader och därefter värderas patienten på nytt för fortsatt antiresorptiv behandling.

PTH-behandling är kostsam och bör ske i samråd med specialister med stor vana av att behandla osteoporos.

**Läkemedel med skelett-påverkande sidoeffekter  
Östrogen**

Östrogen hämmar benomsättningen men används numera endast på indikationen klimakteriella besvär och ingick därför inte i Socialstyrelsens granskning av osteoporosläkemedel (2). Hos patienter som medicinerar med östrogen pga klimakteriella be-

**Sökord****Innehåll**

svär finns det ingen anledning att ge ytterligare antiresorptiva läkemedel.

### Kortison

Perorala steroider orsakar mycket ofta benskörhett som bl a är relaterad till ackumulerad dos, och ökad frakturrisk (relaterat dygnsdos) ses redan inom 3–6 månader, se kapitlet Kortikosteroider och hypofyshormoner, avsnittet Osteoporosrisk, s 656. Vid insättning av kortisonbehandling ska patienten värderas avseende övriga riskfaktorer för osteoporos och fraktur. Om möjligt görs bentäthetsmätning med DXA-teknik och adekvat skelettspecifik prevention insätts vid T-score under -1 (3). Om tillgång till DXA saknas kan aktiv osteoporosbehandling i första hand med alendronsyra, starkt övervägas utifrån riskfaktorer, se kapitlet Kortikosteroider och hypofyshormoner, avsnittet Osteoporosrisk, s 656.

### Övriga

Multimedicinering är vanligt inom denna äldre patientgrupp och tyder i sig på flera underliggande sjukdomar, vilket kan bidra till fall och frakturer. Vid läkemedelsgenomgångar är det viktigt att tänka på att olika sedativa ofta ökar fallrisken och att vissa läkemedel ökar risken för osteoporosutveckling, bl a vissa antiepileptika. Vid bedömningsav äldre med osteoporos och benskörhetsfrakturer är åtgärderna oftast multidimensionella inkluderande ställningstagande till behandling med osteoporosläkemedel, fallriskbedömning (inkluderande bedömning av hemmiljön) och ställningstagande till ytterligare hjälpmittel för reducering av frakturrisk såsom höftskydd. Balansträning och livsstilsråd är också av värde.

### Behandlingseffekt och kostnader

Individens egen behandlingsinsats, förväntad behandlingseffekt samt biverkningsrisk beaktas inför planerad terapi. Även samhällsekonomiska resurser bör vägas in. Höftfrakturerna intar en särställning, medförande utdragen rehabilitering och mycket höga samhällskostnader.

Frakturpreventiva insatser blir som regel effektivare då de riktas till högriskpatienter enligt FRAX såsom äldre kvinnor med

flera riskfaktorer. Individualiserad livsstilsbehandling bör prioriteras, då dagliga promenader och rökstopp oftast medför välbefinnande, autonomi, och förebygger såväl frakturer som flera andra vanliga folksjukdomar. Fysiska egenträningsprogram har med begränsade insatser visat på fallprevention.

Bisfosfonatbehandling (alendronsyra, risedronsyra och zoledronsyra) minskar den absoluta risken för frakturer med stigande ålder för postmenopausala kvinnor med känd osteoporos och är därmed mer kostnadseffektiv ju högre den absoluta risken för fraktur är. Denosumab är ävenledes mycket effektivt hos kvinnor > 75 år med tidigare fraktur.

### Uppföljning av osteoporosbehandling

Det råder ingen absolut konsensus idag om hur länge en specifik behandling bör pågå. Det är huvudsakligen säkerhetsaspekter som avgör och behandlingstiden är olika för olika terapier.

För bisfosfonatbehandling kan man idag rekommendera en initial behandlingstid på 3–4 år (18). Vid utsättning av bisfosfonater har man visat att den förebyggande effekten mot rörbensfrakturer kvarstod under åtminstone 5 år.

Begränsade frakturdata vid bisfosfonatexponering upp till 10 år tycks visa att effekten avseende frakturreduktion håller i sig men ingen ytterligare fördel ses efter de första 3–4 årens behandling (18). Men patienter som efter 3–5 års bisfosfonatbehandling har T-score i lårbenhalsen lägre än -2,5 löper högst risk för vertebrale frakturer och tycks därför ha mest nytta av fortsatt behandling med bisfosfonat. Det samma gäller patienter med en befintlig vertebral fraktur med T-score -2,5 till -2,0 som också kan ha nytta av fortsatt behandling (19).

Efter utsatt behandling bör man ompröva behandlingen varje år utifrån BMD, frakturförekomst och ny riskbedömning.

För anabol behandling med PTH-fragment (teriparatid) gäller idag en total behandlingstid på 18–24 månader, där efter tar man ställning till eventuell fortsatt antiresorptiv behandling.

### Sökord

### Innehåll

Strontiumranelat ges förslagsvis så länge som studierna pågått, dvs 3 år initialt, för att därefter omprövas årligen.

Det kan vara lämpligt med ett kort besök, alternativt telefonsamtal, ca 3 månader efter insatt behandling för att förhöra sig om följsamheten. Vad gäller laboratoriemässig uppföljning bör man kontrollera P/S-kalci um och P/S-ALP vid behandling med PTH. För bisfosfonatbehandling finns inga krav på specifik blodprovuppföljning. P/S-kalci um och P/S-kreatinin (se även avsnittet Kalcium och vitamin D, s 619) bör åtminstone kontrolleras 1 månad efter insatt behandling med kalcium plus vitamin D.

Bentäthetsmätningar kan upprepas vart annat år under pågående skelettspecifik läkemedelsbehandling vid postmenopausal osteoporos. Vid kortisoninducerad osteoporos kan mätning ske med kortare intervall, 1–1,5 år.

### Sammanfattning

- Varannan kvinna och var fjärde man drabbas av osteoporosfraktur.
- Frakturrisk värderas primärt utifrån kliniska riskfaktorer. Starka faktorer är kön (kvinnor), hög ålder, tidigare fraktur, kortisonintag under mer än 3 månader och ärflichkeit för höft-/kotfraktur. Har patienten många riskfaktorer samtidigt stärks indikationen för bentäthetsmätning.
- Osteoporos är en stark riskfaktor för fraktur hos de kvinnor som samtidigt har kliniska riskfaktorer. Bentäthetsmätning bör utföras på patienter med tidigare fragilitetsfraktur, vid peroral kortisonbehandling under mer än 3 månader samt vid högt FRAX-score (> 15%).
- Osteoporos definieras utifrån bentäthetsvärdet i höft och ländrygg.
- Höftfraktur och upprepade kotfrakturer är vanliga svåra frakturer och därmed viktigast att förebygga.

• Frakturprevention baseras på daglig fysisk aktivitet, utevistelse, rökstopp och kost samt på riktad fallprevention och rörelseträning. Specifik läkemedelsbehandling ges vid mycket hög frakturrisk (FRAX > 30%) eller efter individuell bedömning till patienter som bedöms ha hög frakturrisk som inte korrekt estimeras med FRAX-beräkning, t ex när patienten ska insättas på behandling med höga doser kortison peroralt eller har drabbats av kotkompressioner eller bedöms ha en mycket hög fallrisk.

- Kalcium och vitamin D rekommenderas inte som enda behandling till individer utan dokumenterad brist på dessa ämnen. Kalcium och vitamin D ges dock alltid vid kortisonbehandling.
- För personer med hög frakturrisk och osteoporos rekommenderas i första hand alendronsyra, i andra hand zole-dronsyra. Om ingen av dessa kan ges rekommenderas denosumab. Vid uttalad frakturrisk kan parathyreoidahormon förskrivas. Tillägg av kalcium och vitamin D ges till alla dessa patienter.

---

### Referenser

---

1. Törring O, Mellström D, Ljunggren Ö. Kalcium och skelettmetabola sjukdomar. I: Werner S, red. Endokrinologi. 2:a uppl. Stockholm: Liber AB; 2007. s 200–30. (Uppdaterat kapitel i ny upplaga förväntas under 2014.)
2. Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar – stöd för styrning och ledning. 2012. Socialstyrelsen. Artikelnummer: 2012-5-1. ISBN 9789187169328. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
3. Behandling av osteoporos – Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2007;(18)4. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
4. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med. 1995;332:767–73.

5. McGrother CW, Donaldson MM, Clayton D, Abrams KR, Clarke M. Evaluation of a hip fracture risk score for assessing elderly women: the Melton Osteoporotic Fracture (MOF) study. *Osteoporos Int.* 2002;13:89–96.
6. FRAX. [www.shef.ac.uk/FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX)
7. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, Rowe BH. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2):CD007146.
8. Cameron ID, Murray GR, Gillespie LD, Robertson MC, Hill KD, Cumming RG, Kerse N. Interventions for preventing falls in older people in nursing care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD005465.
9. Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA.* 2002;288:2300–6.
10. Hordrup S, Prescott E, Sørensen TI, Gottschau A, Lauritzen JB, Schroll M, et al. Tobacco smoking and risk of hip fracture in men and women. *Int J Epidemiol.* 2000;29:253–9.
11. Parker MJ, Gillespie WJ, Gillespie LD. Effectiveness of hip protectors for preventing hip fractures in elderly people: systematic review. *BMJ.* 2006;332:571–4.
12. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, Wong JB. Effect of Vitamin D on falls: A meta-analysis. *JAMA.* 2004;291:1999–2006.
13. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005:CD000227.
14. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ.* 2003;326:469.
15. MacLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttorp M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med.* 2008;148:197–213.
16. Ulmner M, Jarnbring F, Törring O. Osteonecrosis of the jaw in Sweden associated with the oral use of bisphosphonate. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013 Aug 28. [Epub ahead of print].
17. Gedmintas L, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res.* 2013;28:1729–37.
18. Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis — where do we go from here? *N Engl J Med.* 2012;366:2048–51.
19. Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, Cummings SR, Rosen CJ. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis – for whom and for how long? *N Engl J Med.* 2012;366:2051–3.

# Rubbningar i kalciumomsättningen

Ove Törning, Institutionen för klinisk forskning och utveckling, Karolinska Institutet och Sektionen för endokrinologi, Södersjukhuset, Stockholm  
Christina Rönnmark, Primärvården Uppsala  
Östen Ljunggren, Institutionen för Medicinska vetenskaper, Akademiska Sjukhuset, Uppsala

## Inledning

**Hyperkalcemi** ses hos 1–4% av patienter i öppenvård och hos 0,2–3% av sjukhuspatienter. Medan primär hyperparathyreoidism (pHPT) är den vanligaste orsaken i öppenvård, svarar hyperkalcemi vid malignitet (HM) för 30–50% bland sjukhuspatienter.

Hypokalcemi kan ha flera orsaker men iatrogen hypoparathyreoidism efter operation är den vanligaste. Hypokalcemi kan också uppstå i samband med malabsorption, bristande kalcium-/vitamin D-intag eller bristande exponering för solljus.

## Kalciumomsättningen

Kalcium är utöver betydelsen för skelettet viktigt för en rad neuromuskulära och metabola funktioner. Den extra- och intracellulära kalciumjonkoncentrationen hålls inom ett mycket snävt intervall.

I blodet är 50% proteinbundet, främst till albumin, 45% är fritt fysiologiskt aktivt kalcium, s.k. joniserat kalcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ), och ca 5% finns som kalciumcitrat, kalciumfosfat m.m. (1).

Kroppens kalciuminnehåll är ca 1 kg (25 mol), varav 99% finns i skelettet. Dagsintag av kalcium för en vuxen individ bör ligga på minst 800 mg och maximalt 2 500 mg. De vanligaste näringsskällorna för kalcium är mjölk, fil, yoghurt och ost, vilka står för > 60% av dagsintaget. Resterande kalciumkällor utgörs av bl.a. ärtor, bönor, grönkål, sardiner, räkor, vetebröd och ljus

choklad, vilka alla innehåller > 100 mg kalcium/100 g (2).

Kalciumhalten i blodet regleras främst av parathyreoidahormon (PTH) och 1,25-dihydroxivitamin D (kalcitriol). Vid peroralt intag av 1 000 mg kalcium/dygn netto absorberas ca 200 mg. Detta sker främst i tunntarmens proximala del. Hos en person ”i kalciumbalans” sker dessutom ett utbyte mellan skelett och extracellulär fas på ca 500 mg/dygn. Normal njurfunktion är av största betydelse för normal koncentration av P/S-kalcium. Cirka 10 000 mg kalcium filtreras/dygn i glomeruli och 9 800 mg återresorberas, främst genom inverkan av PTH, så att nettouttsöndringen via urinen motsvarar ca 200 mg (1).

Det stora genomflödet av kalcium i njurarna betyder att även små förändringar i koncentrationen av S-PTH får betydande inverkan på P/S-kalcium. Om inflödet av kalcium från tarm eller skelett ökar (t.ex. vid högt kalciumintag, tyreotoxisos, immobilisering eller osteolytiska metastaser) och njurarna inte elimineras motsvarande mängd kalcium uppstår hyperkalcemi.

Fosfatabsorptionen från tunntarmen är i huvudsak inte reglerad men ökas av 1,25-dihydroxivitamin D. P/S-fosfat regleras främst av PTH. När PTH ökar återresorberas mindre mängd fosfat via njurarna. Lågt P/S-fosfat är därför ett av kännetecken vid primär hyperparathyreoidism.

Genom den hormonella regleringen av kalcium- och fosfatkoncentrationen hålls kalcium-fosfatprodukten, dvs  $[\text{S-Ca}^{2+}] \times [\text{S-fosfat}]$ , konstant på 0,7–2,2. Vid värden

## Sökord

## Innehåll

## Kalciumkoncentrationsmätningar

### P/S-kalcium (totalkalcium)

Totalkalcium (tCa) eller aktuellt kalcium ( $\text{Ca}_{\text{aktuellt}}$ ) är beroende av plasmaproteinkoncentrationen och sjunker när albuminkoncentrationen minskar. Lågt tCa ses därför bl a hos patienter med svår katabolism pga cancer, levercirros eller bristfällig nutrition.

### Albuminkorrigerat totalkalcium ( $\text{Ca}_{\text{korr}}$ )

Kalciumkoncentrationen kan korrigeras för albuminkoncentrationen via en algoritm som kan variera mellan olika laboratorier.  $\text{Ca}_{\text{korr}}$  är ett bättre mått än tCa vid hypoalbuminemi. Vissa algoritmer kan dock ge en överskattning av  $\text{Ca}_{\text{korr}}$  även vid lätt hyperkalciemi. Referensområdet är metodberoende.

### Joniserat kalcium

Det mest sensitiva och specifika måttet på kalciumkoncentrationen. Det påverkas inte nämnvärt av ändringar i plasmaproteinkoncentrationen men av förändringar i pH (bl a venstas, heparinbehandling och acidos). Vissa analysinstrument pH-korrigeras automatiskt, s k pH-korrigerat joniserat kalcium. Provtagning och transport ska ske enligt laboratoriets föreskrifter. Referensområdet för joniserat kalcium är metodberoende.

< 0,7 blir mineraliseringen av skelettet hämmad och vid värden > 2,2 sker utfällning av kalciumsalter. Det sistnämnda ses t ex vid immobilisering då utfällning av kalciumfosfat kan ske i exempelvis muskler, njurar och myokard.

Ibland kan det vara oklart om lätt ökat eller sänkt P/S-kalcium analyserat som enkelprov (korrigerat för albumin) är ett uttryck för hyper- eller hypokalciemi. I regel fordras minst två prov, varav minst ett prov för joniserat kalcium, för att säkerställa detta. Bestämning av joniserat kalcium är den mätmetod som har högst specificitet och sensitivitet. Många föredrar därför att endast använda joniserat kalcium i klinisk rutin. Se även Faktaruta 1.

## Hormonell reglering av kalciumomsättningen

### Parathyreoideahormon

Parathyreoideahormon (PTH) är det viktigaste hormonet för kalcium- och fosfat-

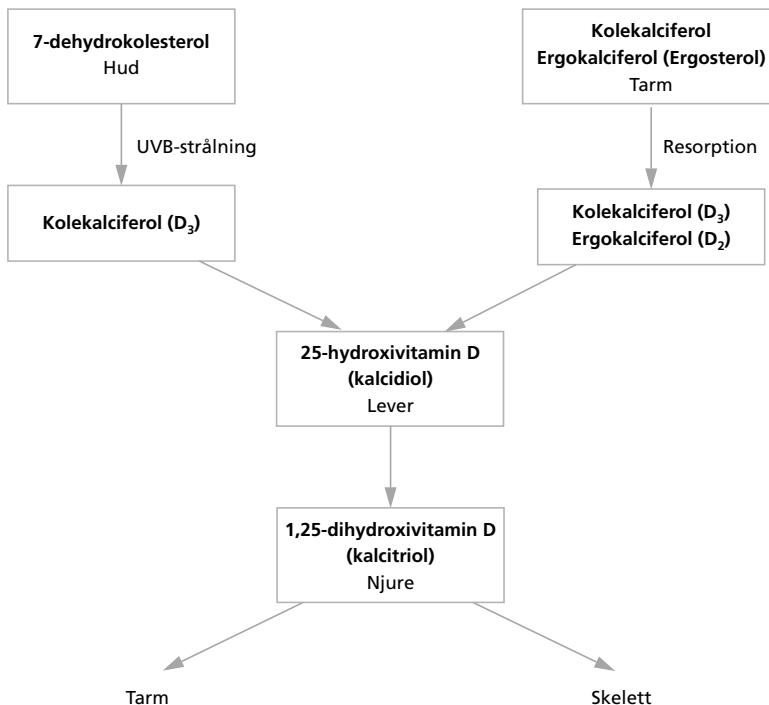
balansen. PTH ökar kalciumkoncentrationen i blodet genom att minska den renala kalciumutsöndringen och öka inflödet av kalcium från skelettet. PTH stimulerar även bildningen av 1,25-dihydroxivitamin D (kalcitriol, "aktivt" vitamin D) i njurarna varigenom kalciumabsorptionen från tunntarmen ökar. PTH ökar fosfatutsöndringen via urinen genom hämning av återresorptionen.

Frisättningen av PTH regleras av en membranbunden kalciumjonkänslig receptor i parathyreoideacellen. Vid sjunkande kalciumkoncentration i blodet frisätts mer PTH, vilket medför en ökning av P/S-kalci um samt en sänkning av P/S-fosfat. Produkten av kalcium-fosfat hålls därmed konstant. Vid en ökning av kalciumkoncentrationen hämmas PTH-frisättningen, varvid koncentrationen av kalcium sjunker och fosfat ökar.

## Vitamin D

Normal koncentration av vitamin D är bl a viktig för skelettets utveckling och mineralisering. Uttralad brist på vitamin D medför rakt hos barn och osteomalaci hos vuxna. Otillräckliga halter av vitamin D leder till sekundär hyperparathyreoidism. Vitamin D<sub>3</sub> (kolecalciferol) bildas i huden via en rad metabola processer under inverkan av solens UVB-strålning, se Figur 1, s 627. Bildningen är beroende av antalet solljustimmar, som i Sverige är otillräckligt från september-april. Syntesen är också lägre hos mörkpigmenterade personer samt 2–3 gånger lägre hos personer > 70 år än hos unga.

I levern omvandlas vitamin D till 25-hydroxivitamin D (kalcidiol). S-25-hydroxivitamin D är ett bra mått på patientens vitamin D-status. Nivån är lägst under januari–mars och högst i juli–september. S-25-hydroxivitamin D < 10–12 nmol/L anses som uttalad brist och medför oftast osteomalaci med stegrat ALP, eventuellt hypokalciemi, hypofosfatem och sekundär hyperparathyreoidism. Nivåer < 25 nmol/L är brist och 25–50 nmol/L benämns vitamin D-insufficiens. Ingen konsensus finns om vilken individuell serumkoncentration av 25-hydroxivitamin D som är tillräcklig, men en nivå över 50 nmol/L kan anses tillräcklig hos 97,5% av populationen i USA (3–5). Konsensus om normalt re-



**Figur 1.** Bildningen av de biologiskt aktiva formerna av vitamin D och målorgan

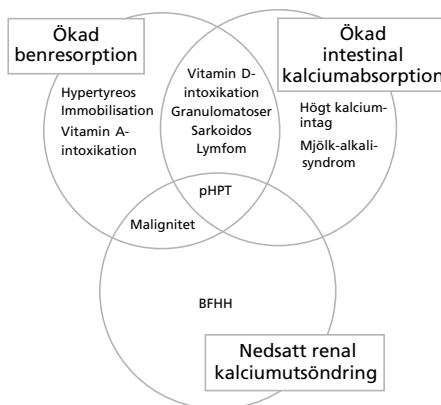
ferensområde saknas också, men 75 nmol/L är nedre gräns för flera bestämningsmetoder. Enligt förslag till nya nordiska näringrekommendationer, NNR 2012, anges nivåer > 50 nmol/L som gräns för acceptabel D-vitaminstatus, se kapitlet Vitaminer, mineraler och spårämnen, Faktaruta 5, s 633.

I njurarna omvandlas 25-hydroxivitamin D av enzymet 1-alfa-hydroxylas till aktivt 1,25-dihydroxivitamin D (kalcitriol). Processen stimuleras av PTH. Den viktigaste rollen för 1,25-dihydroxivitamin D är att öka absorptionen av kalcium och fosfat från tunntarmen och medverka i bennybildningen. "Extraskeletala" effekter är mindre väl-dokumenterade (6).

I födan ingår vitamin D både som vitamin D<sub>3</sub> (kolekalciferol), från animaliska livsmedel, och som vitamin D<sub>2</sub> (ergokalciferol), från växter, med likartade biologiska effekter och omsättning. Behovet av vitamin D varierar med bl a ålder och kön. Det rekommenderade dagsbehovet är:

- 10 µg (400 IE) för barn < 2 år
- 7,5 µg (300 IE) för barn > 2 år och vuxna
- 10 µg för gravida och ammande
- 10 µg för äldre > 60 år (2).

I förslag till nya nordiska näringrekommendationer, NNR 2012, rekommenderas 10 µg/dag för alla upp till 75 års ålder. Ett dagligt intag av 20 µg vitamin D rekommenderas till alla över 60 års ålder med bristande solexposition, och till alla över 75 års ålder, vilket i praktiken kräver vitamintillskott då kostintaget är lågt trots berikning av magra mejeriprodukter, margarin och vegetabiliska oljor. Se vidare kapitlet Vitaminer, mineraler och spårämnen, Faktaruta 5, s 225, samt avsnittet Äldre, s 225. De vanligaste näringsskällorna för vitamin D är matfett, fisk och skaldjur, kött, fågel, ägg och mjölkprodukter ([www.slv.se](http://www.slv.se)).



**Figur 2.** Hypercalcemi uppstår när inflödet av kalcium till blodbanan överstiger njurarnas förmåga att utsöndra denna. Valet av behandling beror på om grundorsaken är ökad benresorption, ökad kalciumabsorption från tarmen, nedsatt renal kalciumutsöndring eller en kombination av dessa.

### Kalcitonin

Vid stigande P/S-kalcium frisätts kalcitonin från sköldkörteln och hämmar benresorptionen samt ökar kalciumutsöndringen i njurarna. Kalcitonin tycks dock ha ringa betydelse för kalcium-fosfatregleringen hos mänskliga men är ett värdefullt läkemedel vid hypercalcemi.

### Hypercalcemi

Hypercalcemi uppstår när tillförseln av kalcium till blodbanan från skelettet och gastrointestinalkanalen överstigar njurarnas förmåga att utsöndra kalcium, Figur 2.

Hypercalcemi grupperas i tillstånd med sänkt, förhöjt och varierande PTH (Faktaruta 2). Nedan finns en kort beskrivning av de vanligaste orsakerna och de patofysiologiska mekanismerna som har betydelse för val av behandling vid hypercalcemi.

#### Tillstånd med sänkt PTH – orsaker

##### Malignitet

Hypercalcemi är en allvarlig komplikation vid cancer och drabbar 5–10% av patienterna någon gång under sjukdomsförloppet. Incidensen vid nydiagnostiserad cancer är

### Vanliga orsaker till hypercalcemi

#### Tillstånd med sänkt PTH

##### Malignitet

- Humoral hypercalcemi vid malignitet (PTHrP)
- Lokal osteolys (metastaser, myelom, lymfom och leukemi)

##### Läkemedel

- Kalcium och/eller vitamin D
- Aktiva vitamin D-analoga (alfakalcidol, kalcitriol)
- Total parenteral nutrition
- Teriparatid

##### Granulomatoser

- Sarkoidos (kalcitriolbildning)
- Lymfom (kalcitriolbildning)

##### Övriga

- Immobilisering, tyreotoxikos
- Mjölk-alkalisyndrom

#### Tillstånd med förhöjt PTH

- Primär hyperparathyreoidism
- Benign familjär hypokalciurisk hypercalcemi
- Litium, tiazider
- Nedsatt njurfunktion (GFR < 60–80 ml/minut)
- Tertiär hyperparathyreoidism pga kronisk njurinsufficiens

#### Tillstånd med varierande PTH

- Kortisolsvikt
- Feokromocytom

ca 1%. Efterhand som cancersjukdomen fortskrider ökar hypercalcemifrekvensen till 20–40%.

Hypercalcemi vid malignitet kan orsakas av lokal osteolys vid metastaser, t ex från bröst-, blås-, lung- och njurcancer, samt vid myelom, leukemi och lymfom. Cancercellerna kan producera ett PTH-likt hormon, parathyreoidahormonrelaterat peptid (PTHrP) samt cytokiner som stimulerar benresorptionen lokalt. Detta medför frisättning av kalcium från skelettet. I samband med benresorptionen frisätts dessutom viktiga tillväxtfaktorer för tumörcellerna som därmed växer och ökar sin produktion.

PTHrP kan (liksom i viss grad andra tumorprodukter) via cirkulationen också orsaka en generell benresorption och nedsatt utsöndring av kalcium, vilket medför en s k humoral hypercalcemi vid malignitet (HHM). PTHrP verkar därvid genom att

### Sökord

### Innehåll

**Symtom vid hyperkalcemi**

Symtom uppstår tidigare och är mer uttalade ju snabbare hyperkalcemin utvecklas och ju högre kalciumnivå som uppnås. Kronisk hyperkalcemi kan, pga adaptiva mekanismer, ge symtom förtid vid uttalad hyperkalcemi. Symtomen är således inte direkt korrelerade till P/S-kalcium och kan kvarstå dagar efter dess normalisering.

**Renala**

Polyuri med dehydrering, törst, nefrocalcinos, njurinsufficiens, njursten

**Neuromuskulära**

Trötthet, fövrirring, nedsatt minne, depressivitet, psykos, koma, proximal muskelsvaghet

**Gastrointestinala**

Illamående, anorexi, obstipation, dyspepsi, akut pankreatit

**Kardiovaskulära**

Arytmier, asystoli, EKG-förändringar (AV-block I, kort QT-tid), ökad digitaliskänslighet

**Skelett**

Smärtor pga destruktiva processer, osteitis fibrosa cystica (vid pHPT), osteoporos (vid pHPT)

bildas mer substrat, 25-hydroxivitamin D (kalcidiol), pga ökad solexponering.

**Övriga orsaker**

Vid tyreotoxikos kan den normala skelettomsättningen öka så kraftigt att kalciumpfrisättningen kan överstiga njurarnas elimineringsförmåga. Vid immobilisering kan ökad benresorption och minskad mineralinlagring i skelettet också ge hyperkalcemi, särskilt hos unga patienter som tidigare har varit mycket fysiskt aktiva.

Intag av alkali och stora mängder kalium, oftast som kaliumkarbonat, i kombination med lätt nedsatt njurfunktion kan ge hyperkalcemi, det numera ovanliga s k mjölk-alkalisyndromet.

**Tillstånd med förhöjt PTH – orsaker****Primär hyperparathyreoidism (pHPT)**

pHPT är en kronisk sjukdom där bisköldkörtlarna har utvecklat en nedsatt känslighet för P/S-kalcium pga adenombildning eller hyperplasi. pHPT kan vara ett led i multipel endokrin neoplasji typ 1 (MEN I).

pHPT har en prevalens på 1–2% hos postmenopausala kvinnor och är 3 gånger vanligare än hos män. Patienten är oftast asymptomatisk, har blygsam hyperkalcemi och eventuellt osteopeni eller osteoporos. Enstaka patienter diagnostiseras fortfarande pga "klassiska" pHPT-symtom, se Faktruta 3. Diagnosen baseras vid normal njurfunktion på ett förhöjt joniserat kalcium eller  $\text{Ca}_{\text{korp}}$  och i relation till kalcium ett förhöjt PTH och lågt P/S-fosfat. Vid normal njurfunktion är P/S-fosfat som regel < 1,1 mmol/L.

Operation är fortfarande den gängse behandlingen. Cirka 85% har ett "single adenom", 15% en diffus hyperplasi av parathyreidea och < 1% parathyroideacancer. Vid hyperplasi tas 3 körtlar och hälften av den 4:e bort. Den kvarvarande halva körteln räcker i regel för att hålla patienten normokalceisk. Eventuellt replaneras en mindre mängd parathyreideavvävnad under operationen.

Hyperparathyreoidism, diagnostiseras genom ett förhöjt P/S-kalcium i kombination med ett relativt sett förhöjt PTH, innebär inte automatiskt att patienten måste opereras. Om patienten saknar tydliga symtom

stimulera PTH-receptorer i skelett och njurar. HJM är i regel orsaken till svårbehandlad hyperkalcemi med lågt PTH.

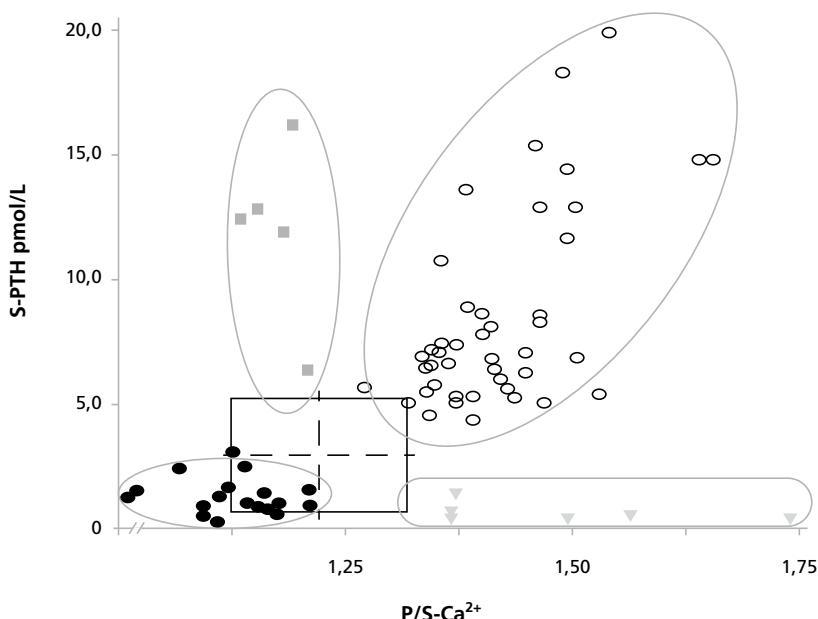
**Läkemedel**

Vid osteoporosprofylax-/behandling med kalcium + vitamin D<sub>3</sub> ses hyperkalcemi ibland hos äldre. Hyperkalcemin uppstår som regel när kalciumbabsorptionen överstiger njurarnas förmåga att utsöndra kalciumpoverskottet. Kontroll av P/S-kalcium och P/S-kreatinin bör därför åtminstone ske 1–3 månader efter insättning av behandling med kalcium + vitamin D<sub>3</sub>. Kalciumbehandling samtidigt med aktiva vitamin D-analoga ökar risken för hyperkalcemi.

**Granulomatoser**

Vid exempelvis sarkoidos och lymfom kan 1,25-dihydroxivitamin D (kalcitriol) bildas även utanför njurarna. Orsaken är att granulom och lymfomceller kan ha kraftigt ökad 1-alfa-hydroxylasaktivitet som inte är aktivt reglerad. Vid t ex sarkoidos brukar därför hyperkalcemi kunna utvecklas eller förvärras under sommarhalvåret, när det

**Sökord****Innehåll**



**Figur 3.** Förhållandet mellan S-PTH och joniserat kalcium ( $P/S\text{-Ca}^{2+}$ ) vid olika typer av kalciumrubbningar hos individer med normal njurfunktion

- primär hyperparathyreoidism
- hypoparathyreoidism +/-vitamin D-substitution
- malabsorption
- ▼ hyperkalcemi vid malignitet eller sarkaidos m m

Kvadranten visar referensområdet för  $P/S\text{-Ca}^{2+}$  respektive S-PTH.  
(Törring O, egna data 1995, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna)

på hyperkalcemi blir grunden för operation i stället organpåverkan, t ex osteoporos, nedsatt njurfunktion eller diffusa neuromuskulära symtom.

Vad gäller njurfunktion och bentäthet är detta variabler som lätt går att mäta och där resultaten i kombination med diagnosen hyperparathyreoidism kan leda till operation, även om P/S-kalcium endast är måttligt förhöjt. Det är svårare om patienten med lindrig hyperkalcemi uppvisar diffusa neuromuskulära symtom. Här går det inte att ge några absoluta riktlinjer, utan patienten får behandlas individuellt. Det är ofta klokt att konsultera endokrinolog eller endokrirkirurg i dessa fall.

Patienter med lindrig pHPT, som inte uppvisar någon organpåverkan, följs kon-

servativt med förflyttad provtagning vad gäller kalcium 1–2 gånger/år. Det är viktigt att dessa patienter har ett bra vätskeintag, speciellt om de får feber eller vistats i ett varmt klimat. Långvarig bisfosfonatbehandling har ingen nämnvärd kalciumsänkande effekt, men en viss förbättring av bentätheten har visats bl a med alendronsyra. Hämning av PTH-utsöndringen med kalcimimetika (cinacalcet) peroralt 2–4 gånger/dag, kan övervägas vid symptomgivande inoperabel pHPT. Kalcimimetika ökar känsligheten av kalciumreceptorn på parathyreoideacellerna för extracellulärt kalcium varför PTH-insöndringen till blodet minskar.

### Sekundär och tertiär HPT

Kronisk njursvikt leder till sekundär hyperparathyreoidism som kan utvecklas till adenombildning i parathyreoidea, s k tertiär hyperparathyreoidism. Detta tillstånd är inte reversibelt och operation bör övervägas. För behandling av sekundär hyperparathyreoidism vid dialys kan tabletter innehållande cinacalcet med fördel användas.

### *Benign familjär hypokalciurisk hyperkalcemi (BFHH)*

BFHH är en kliniskt viktig differentialdiagnos till pHPT. På grund av en heterozygot inaktiverande mutation i kaliumreceptorn i parathyreoidacellerna blir dessa mindre känsliga för kalciumjonen. Därför hämmas inte PTH-frisättningen av hyperkalcemien som hos friska. En patient med BFHH är adapterad till sin kaliumnivå sedan barnåldern och har inga symtom från eller organskador på njure och skelett.

BFHH-patienter kräver ingen behandling. Diagnosen ställs genom släktanamnes samt låg kaliumutsöndring, i regel  $< 100 \text{ mg}/24 \text{ timmar}$  eller kalium-/kreatininclearance  $< 0,1$ .

### *Litium och tiazider*

Litiumbehandling ändrar parathyreoidacellernas känslighet för kalcium, vilket vid långvarig behandling anses kunna medföra utveckling av parathyreoidadenom och pHPT. Hyperkalcemien kan vara reversibel men om litium inte kan sättas ut bör operation övervägas eftersom hyperkalcemien påverkar det mentala tillståndet.

Tiazidbehandling ökar även den tubulära reabsorptionen av kalcium, vilket framför allt hos patienter med lätt pHPT kan orsaka hyperkalcemi.

### **Symtom**

Graden av symtom beror bl a på den hastighet varmed hyperkalcemien utvecklas, dess nivå samt hur länge den pågått (Faktaruta 3, s 629).

Vid långsamt utvecklad kronisk hyperkalcemi är symtombilden mindre dramatisk. Depression, minnesstörningar, nedslatt nervledningshastighet, muskelsvaghets och obstipation är vanligt. Symtom kan saknas

### **Utredning av hyperkalcemi**

Bygger på anamnes och klinisk undersökning.

#### **Basutredning**

- P/S-kalcium x 2 (varav minst ett bör vara joniserat kalcium), P/S-fosfat, P/S-Na, P/S-K, P/S-kreatinin, P/S-albumin

#### **Kompletterande utredning**

- B-SR, S-ASAT, S-ALAT, S-GT, S-ALP ev med isoenzymer
- S-PTH, P/S-Mg, S-TSH, fritt S-T<sub>4</sub>
- Blodstatus, differentialräkning
- Ev prover för utredning av grundorsaken, t ex plasma- och urinproteinanalys
- Ev lungröntgen, S-ACE, mammografi
- Ev skelettskintografi kompletterad med röntgen av skelettdelar som visat ökat upptag
- Ev 1,25-dihydroxivitamin D

helt vid lätt pHPT. Symtombilden är inte direkt korrelerad till P/S-kalcium och förbättras inte alltid omedelbart när P/S-kalcium sjunker. Särskilt mentala hyperkalcemi-symtom kan dröja kvar flera dagar efter att P/S-kalcium normaliseras.

Vid relativt snabbt utvecklad hyperkalcemi ses ofta allmänna symtom på dehydrering och neuropsykiatrisk påverkan med akut psykos, konfusion, stupor eller koma. Arytmier är ovanliga och ses främst vid P/S-kalcium  $> 3,5-4 \text{ mmol/L}$ . Vid dessa kaliumnivåer används ofta beteckningen hyperkalcemisk kris. Symtombilden kan även präglas av grundsjukdomen. Vid malignitet förekommer ofta anorexi, subfebrilitet och illamående pga samtidig cytokinproduktion.

### **Utredning**

Grundutredningen omfattar minst två bestämmningar av P/S-kalcium varav en för ioniserat kalcium. Utöver anamnes och klinisk undersökning, bör alltid P/S-kreatinin och S-PTH tas initialt. Därmed kan njurfunktionen bedömas och kalciumrubbrningen grupperas enligt Figur 3, s 630. Om parathyreoida fungerar normalt medför hyperkalcemien en hämning av PTH-frisättningen. Hyperkalcemi med lågt S-PTH ses vid alla tillstånd som medför ökat inflöde av kalcium till blodbanan såsom malignitet, kalcium-/vitamin D-intoxikation, granulomatoser etc.

### **Sökord**

### **Innehåll**

### Terapirekommanderationer – Behandling av akut hyperkalcemi

<b>Rehydrering</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rehydrering med NaCl 9 mg/ml eller Ringer-acetat, 3–6 L (vid 70 kg kroppsvikt), infunderas första dygnet. Lämplig volym är beroende på grad av intorkning, njur- och hjärtfunktion och kroppstorlek. P/S-kalcium minskar i regel med 0,5–1 mmol/L av rehydreringen enbart. Forcerad diures med loopdiureтика ökar risken för hypokalemia och bör ske under övervakning av P/S-kalium.</li> </ul>
<b>Kalcitonin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ges vid svår hyperkalcemi (joniserat kalcium &gt; 1,7 mmol/L eller <math>\text{Ca}_{\text{korr}} &gt; 3,5 \text{ mmol/L}</math>).</li> <li>Kalcitonin ges i dosen 2–8 IE/kg kroppsvikt upplöst i 500 ml NaCl 9 mg/ml och infunderas intravenöst under minst 6 timmar.</li> <li>Effekt ses efter 3–6 timmar. Efter de första 12 timmarna kan infusionen upprepas och doseras beroende på kalciumsvaret. Efter 3–5 dygn brukar effekten avta.</li> </ul>
<b>Bisfosfonater</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Njurfunktionen beaktas vid dosering (se produktresumé/Fass). Infusionen påbörjs när patienten är rehydrerad.</li> <li>Vid normal njurfunktion (GFR &gt; 60 ml/min) kan infusion av zoledronsyra 4 mg, upplöst i 100 ml NaCl 9 mg/ml eller glukos 50 mg/ml, ges under minst 15 minuter. Vid utebliven kalciumsänkning kan dosen upprepas. Pamidronat 60–90 mg upplöst i 250 ml infusionsvätska (infusionslösning NaCl 9 mg/ml eller glukos 50 mg/ml) kan också användas – ges under minst 2 timmar. Alternativt kan ibandronat ges.</li> <li>Effekten av bisfosfonaterna på P/S-kalcium ses i regel efter 3–5 dagar. Durationen av en enkel injektion beror bl a på dos och läkemedlets potens. Vid terapiresistent HHM kan denosumab, 120 mg subkutan, prövas.</li> </ul>
<b>Glukokortikoider</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vid sarkoidos och granulomatos ges glukokortikoider i första hand – initialt infusion av metylprednisolon 40 mg/dygn eller peroralt prednisolon 40 mg/dygn. Alternativt ges hydrokortison 100–200 mg intravenöst 3 gånger/dygn.</li> <li>Maximal effekt ses efter 4–5 dygn. Glukokortikoider kan även ges vid lymfom.</li> </ul>
<b>Dialys</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dialys är effektivt och kan användas vid mycket svår till livshotande hyperkalcemi.</li> </ul>
<b>Grundsjukdomen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Det är viktigt att så snart som möjligt utreda och behandla orsaken till hyperkalcemin.</li> </ul>

Nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min) medför retention av PTH och dess fragment, varvid relationen mellan P/S-kalcium och S-PTH kan bli svårare att bedöma. Övrig utredning framgår av Faktaruta 4, s 631. Utredning av pHPT beskrivs ovan.

#### Behandling av hyperkalcemi

##### Akut behandling

Det är praktiskt att tidigt försöka bedöma om patientens hyperkalciemi främst beror på ett ökat kalciuminflöde från skelettet eller gastrointestinalkanalen eller på sänkt njurfunktion (Figur 2, s 628). Därmed kan den akuta handläggningen bättre målrikas.

Vid symtomgivande hyperkalciemi eller kraftigt förhöjt P/S-kalcium startas intravenös rehydrering (Terapirekommandationerna – Behandling av akut hyperkalciemi). Mycket höga kalciumnivåer, hyperkalcemisk kris, är som regel orsakade av en självförstärkande cirkel som uppstår genom att hyperkalciemin medför osmotisk diures med dehydrering och avtagande glomerulusfiltration som resultat, vilket förstärker hy-

perkalciemin osv. Första steget är därför att bryta cirkeln genom rehydrering. Hyperkaluri medför natriumförluster via urinen varför rehydrering lämpligen inleddes med isoton NaCl-lösning eller Ringer-acetat. Med bisfosfonater samt kalcitonin kan man sedan sänka kalciumnivån genom att osteoklastaktiviteten och benresorptionen hämmas. Kalcitonin ökar även kalciumutsöndringen via njurarna.

Efter att rehydrering har inletts påbörjar man vanligen vid mycket svår hyperkalciemi infusion av kalcitonin, vars effekt sätter in efter några timmar och kvarstår upp till 3–5 dagar om behandlingen upprepas, dvs tills bisfosfonaternas effekt visar sig. Bisfosfonater ges först när njurfunktionen så tillåter (Terapirekommandationerna – Behandling av akut hyperkalciemi).

Eftersom PTHrP hämmar njurarnas kalciumutsöndring krävs, vid svår hyperkalciemi pga humoral hyperkalciemi vid malignitet (HHM), oftast både rehydrering och kalcitonin initialt samt högre doser bisfosfonat, t ex kan zoledronsyra 4 mg behöva

upprepas pga utebliven kalciumsänkning. Glukokortikoidernas antiinflammatoriska effekt medför att bildningen av 1,25-dihydroxivitamin D och cytokiner i granulom och lymfom hämmas, vilket minskar benresorptionen och kalciumabsorptionen från tarmen. Ofta kan därför enbart rehydrering och glukokortikoider räcka vid dessa diagnoser.

Om hyperkalcemin är livshotande kan dialys vara livräddande. Grundsjukdomen måste behandlas så snart det är möjligt så att orsaken till hyperkalcemin kan elimineras.

### *Underhållsbehandling*

Behandlingen av kronisk hyperkalcemi beror på orsaken. Vid kronisk hyperkalcemi bör njurfunktionen hållas under uppsikt och patienten ges råd om tillräckligt högt vätskeintag, minst 2 L/dag eller mer, vid feber, varmt klimat etc för att säkra kalciumutsöndringen via njurarna. Behandling av patienter med pHPT beskrivs ovan.

Vid osteolytiska tumörer är det viktigt, för att få ner kalciumvärdena på längre sikt, att man bryter den självstimulerande cykel vid vilken tumörceller och osteoklaster stimulerar varandra. Detta kan ske genom tillförsel av bisfosfonater, som hämmar osteoklastaktiviteten. Oftast används zoledronsyra, 4 mg intravenöst, eller pamidronat, 90 mg var 3:e–4:e vecka. Denosumab är ett potent antiresorptivt medel indicerat för skelettrelaterade händelser från solida tumörer i dosen 120 mg var 4:e vecka subkutan och kan prövas om rehydrering och intravenös bisfosfonat inte haft effekt.

Beroende på diagnos kombineras ibland behandlingen med glukokortikoider. Vid sarkoidos, lymfom m m recidiverar hyperkalcemin ofta under sommarperioden och perorala steroider kan då behöva tillgripas eller dosen ökas vid pågående behandling.

## Hypokalcemi

### Orsaker

De vanligaste orsakerna framgår av Faktaruta 5. Postoperativ långvarig hypokalcemi, där man har avlägsnat för mycket parathyreoidavävnad, är vanligast. Ibland ses idiotisk hypoparathyreoidism, pga autoimmu-

### Orsaker till hypokalcemi

#### Tillstånd med sänkt PTH

- Postoperativt pga pHPT
- Idiotisk hypoparathyreoidism
- Hypomagnesemi

#### Tillstånd med förhöjt PTH

- Sekundär hyperparathyreoidism pga
  - för lågt intag av kalcium och/eller vitamin D
  - bristfällig solljusexponering
  - malabsorption av kalcium och/eller vitamin D
  - kronisk njurinsufficiens
  - "hungry bone"-syndrom
- Pseudohypoparathyreoidism

na processer, eller medfödd aplasi av parathyreoidea. Hypomagnesemi och kronisk respiratorisk alkalos kan medföra hämmad PTH-sekretion och hypokalcemi.

O tillräcklig solexposition och/eller bristande intag av kalcium/vitamin D eller malabsorption kan vid brist, dvs S-25-hydroxivitamin D < 25 nmol/L, medföra rakt hos barn eller osteomalaci hos vuxna och hypokalcemi samt hypofosfatemi med sekundär hyperparathyreoidism. Hypokalcemi pga vitamin D-brist uppstår relativt sent eftersom sekundär hyperparathyreoidism länge förmår att upprätthålla ett P/S-kalcium inom referensområdet (i regel i nedre delen av detta). PTH-stegring kan dock saknas trots uttalad vitamin D-brist. Samtidig förhöjning av S-ALP med normalt S-GT eller förhöjt skelettspecifikt ALP tyder på osteomalaci, men denna kan saknas vid lätt vitamin D-brist. S-PTH-koncentrationen är ofta inverst korrelerad till sänkt S-25-hydroxivitamin D. Särskilt utsatta för vitamin D-brist är personer med begränsat intag av vitamin D eller för låg exponering för solljus, t ex patienter på vårdhem, personer som har begränsad rörlighet samt pigmenterade personer. Användning av klädesplagg som döljer ansikte och kropp kan bidra till uppkomst av vitamin D-brist.

Behandling av hypokalcemi pga dietär brist sker i lindriga fall med tablett kalciumkarbonat 0,5 g + kolekalciferol 800 IE (20 µg) 1–3 tablett/dygn beroende på kosten. "Hungry bone"-syndrom, som kan ses dagar till veckor efter operation för pHPT eller tyreotoxikos, beror på en kraf-

**Symtom vid hypokalcemi**

Symtomen uppstår tidigare och är mer uttalade ju snabbare och djupare kalcium sjunker. Kronisk hypokalcemi kan pga adaptiva mekanismer ge symtom först vid uttalad hypokalcemi.

**Neuropsykiatiska**

- Trötthet, irritabilitet, kognitiva problem, koma

**Neuromuskulära**

- Parestesier kring mun och i extremiteter
- Tetani och krampstillstånd
- Larynxspasm, bronkospasm

**Hjärt-kärlsymtom**

- Arytmier, hjärtsvikt, hypotonii

**Skelett- och muskelsymtom**

- Proximal muskelsvaghet
- Skelettsmärta/-ömhett
- Osteomalaci/rakit

**Övriga symtom**

- Torr hy, dålig hårkvalitet, dåliga naglar, psoriasis
- Tandemaljhypoplasia
- Katarakt

6

**Utredning av hypokalcemi****Basutredning**

- Minst 2 prov för P/S-kalcium, varav minst ett för joniserat kalcium
- S-PTH, P/S-kreatinin, P/S-fosfat

**Kompletterande utredning**

- S-ALP (eventuellt benspecifikt), S-25-hydroxivitamin D (kalcidiol), P/S-magnesium, dygnsurin kalcium
- Utredning av grundorsaken, t ex malabsorption, lever- och njursjukdom etc

tigt ökad kalciumdeponering i skelettet. Sepsis och/eller blödningschock hos kritiskt sjuka intensivvårdspatienter kan medföra intracellulär kalciumanhopning.

**Symtom**

Symtomen uppstår tidigare och är mer uttalade ju snabbare och djupare kalcium sjunker (Faktaruta 6). Akut hypokalcemi leder till ökad neuromuskulär retbarhet med tetani och kramper. Orsaken till krampbenägenheten är att kalciumjonen frigörs från albumin och cellytor, vilket underlättar natriumjonens inträde över cellmembranen, varvid aktionspotentialen lättare propageras. Första symtom är ofta stickningar eller nedsatt känslighet kring mungiporna. Efterhand utvecklas symtom som ansträngningsutlösta kramper, tetani och larynxspasm, förvirring och koma.

Kronisk hypokalcemi kan medföra katarakt och förkalkningar i basala ganglier. Vid uttalad vitamin D-brist utvecklar patienten symtom på osteomalaci. Symtomen är ofta diffusa och kan förväxlas med fibromyalgi då muskuloskeletala symtom brukar dominera. Hypokalcemi ses i regel först vid långvarig vitamin D-brist när ökade

PTH-nivåer inte längre kan höja kalcium genom ökad benresorption.

**Utredning**

Anamnes (hereditet, operationer etc) och klinisk undersökning är här vägledande. Om patienten nyligen har opererats för pHPT eller tyreotoxikos behövs sällan ytterligare utredning. Vid nykonstaterad hypokalcemi i 2 prov bör utredning inledas med bestämning av S-PTH, P/S-kreatinin, joniserat kalcium eller  $\text{Ca}_{\text{korr}}$  samt P/S-fosfat och P/S-magnesium (Faktaruta 7). S-PTH-nivån spelar en avgörande roll för diagnosen och tillsammans med kalciumvärdet kan man som regel gruppera orsakerna enligt Faktaruta 5, s 631 och Figur 3, s 630. Patienter med hypoparathyreoidism har hypokalcemi, förhöjt P/S-fosfat och inadekvat lågt S-PTH. Hypokalcemi med förhöjt PTH indikerar sekundär hyperparathyreoidism. Om njurfunktionen är normal är orsaken som regel brist på kalcium eller vitamin D pga brister i kosten eller malabsorption.

Provtagningen kompletteras lämpligen med bestämning av S-25-hydroxivitamin D (S-kalcidiol) och kalcium i dygnsurin. Urinvärden < 2–3 mmol kalcium/dygn styrker misstanken om malabsorption eller brist tillstånd. Om S-25-hydroxivitamin D är < 25 nmol/L kallas detta för vitamin D-brist och < 10–12 nmol/L uttalad brist. Patienten har då som regel skeletpåverkan ofta med PTH-förhöjning, benspecifik ALP-förhöjning och mer eller mindre kliniska symtom på osteomalaci. S-25-hydroxivitamin D i intervallet 25–50 nmol/L kan tyda på brist och patienten kan ha symtom, men inte all-

**Sökord****Innehåll**

**Terapirekommanderationer – Behandling av hypokalcemi**

<b>Akut hypokalcemi med uttalade symtom</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kalciumglubionat (Calcium-Sandoz) 9 mg/ml, 10–20 ml spätt i 100 ml NaCl 9 mg/ml eller glukos 50 mg/ml ges som intravenös infusion under 5–20 minuter. Initiativ ges eventuellt 10–20 ml outspädd lösning intravenöst under 5 minuter. Upprepas till symptomfrihet. Hjärtrytmen bör observeras. Helst EKG-övervakning. Försiktighet: Digitalisbehandlade patienter har ökad känslighet för kalcium. Njursvikt kan medföra hyperkalciemi.</li> <li>Vid kvarstående hypokalcemi ges 100 ml kalciumglubionat (Calcium-Sandoz) (10 ampuller 9 mg/ml à 10 ml ger 900 mg kalcium) i 1 000 ml NaCl 9 mg/ml infusionsvätska = 0,9 mg/ml. Cirka 50 ml (45 mg kalcium) infunderas/timme. Titrera dosen efter tätta kontroller av joniserat Ca eller <math>\text{Ca}_{\text{korr}}</math>.</li> <li>Vid misstanke om magnesiumbrist ges parenteral magnesiumtillsats, 20–40 mmol/dygn, som tillägg i kalciumdroppet, eller som separat infusion.</li> </ul>
<b>Akut lindrig hypokalcemi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brustabletter med lättlösligt kalciumsalt, kalciumglukonat + kalciumkarbonat (Calcium-Sandoz) eller kalciumkarbonat tuggtabletter. 0,5–1 g kalcium ges initiativ var 6:e timme. Magnesium ges vid behov.</li> </ul>
<b>Underhålls-behandling</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Behandla eventuell bakomliggande orsak.</li> <li>Vid PTH-brist ges alfafakalcidol eller kalcitriol. Titrera upp tills joniserat kalcium ca 1,20 mmol/L, målvärde i nedre referensintervallet för att undvika njursten, normalt 0,25–2 µg. Adekvat kostintag av kalcium (&gt; 1 g kalcium/dygn) säkras, annars ges kalciumkarbonattabletter.</li> <li>Vid njursvikt ges alfafakalcidol eller kalcitriol.</li> <li>Kalcium/vitamin D-insufficiens pga malabsorption m m behandlas med kombinationspreparat av typen kalciumkarbonat 0,5 g + kolekalciferol (vitamin D<sub>3</sub>) 800 IE (20 µg) 1–3 gånger/dygn i lättare fall. Vid vitamin D-brist (&lt; 25 nmol/L) ges kolekalciferol 2 400–3 200 IE (60–80 µg) dagligen i 3–4 månader följt av 20–40 µg dagligen med ledning av S-25-hydroxivitamin D som bestäms med några månaders mellanrum. Kolekalciferol kan ges i multipler om 400–800 IE (10–20 µg) per tablett eller i motsvarande dygnsdoser som D-vitamin ACO orala droppar, lösning 80 IE/droppe (2 µg/droppe), dvs 1 600–2 600 IE (40–65 µg)/dag eller motsvarande doser Detremin, orala droppar, lösning 20 000 IE/ml (se vidare produktresumé/Fass). Ett alternativ till kolekalciferol är ergokalciferol (vitamin D<sub>2</sub>) oral lösning 35 µg/ml (Ergokalciferol APL oral lösning 35 µg/ml, 1 400 IE/ml) 5–7,5 ml, dvs 7 000–10 500 IE (175–260 µg) 2 gånger/vecka.</li> </ul>
<b>Uppföljning</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Initiativ kontrolleras joniserat kalcium 1–2 gånger/vecka. Nedtrappas till månadsvis, sedan till 2–4 gånger/år.</li> <li>Ofta lätt dosreduktion av vitamin D-substitution under juli–september.</li> <li>Samtidig kontroll av dU-Ca och P/S-fosfat. Om högt dU-Ca, trots lågt P/S-Ca vid PTH-brist, kan eventuellt tillägg av tiaziddiuretikum försökas (minskar kalcium-utsöndringen).</li> </ul>

tid (6). I denna grupp har minst 40% av äldre patienter sekundär hyperparathyreoidism och som regel ett P/S-kalcium inom referensintervallet, men vanligen lägre än dess medelvärde. Vissa laboratorier anger referensintervallet justerat för variation av S-25-hydroxivitamin D under olika årstider. Det finns för närvarande ingen konsensus om optimal nivå av S-25-hydroxivitamin D men 50–75 nmol/L anses av svenska experter vara tillräckligt.

Bestämning av 1,25-dihydroxivitamin D i serum har bara en plats i specialutredning av t ex vitamin D-receptordefekter eftersom 1,25-dihydroxivitamin D-nivåerna bibe-

hålls normala genom ökad PTH-sekretion långt ner i intervallet med vitamin D-brist.

**Behandling**

Vid behandling av lindrig hypokalcemi med sekundär hyperparathyreoidism (malabsorption, bristande intag eller för lite solljus) ges kalcium och vitamin D<sub>3</sub> som kombinationspreparat (kalciumkarbonat 500 mg + kolekalciferol 800 IE [20 µg]), initiativ 1–3 tablett/dag, se Terapirekommanderationerna – Behandling av hypokalcemi. P/S-kalcium följs var eller varannan månad och patienten är välinställd när även PTH är normalt. Vid uttalad vitamin

D-brist (osteomalaci) ges kolekalciferol 2 400–3 200 IE (60–80 µg)/dag i 3–4 månader följt av 800–1 600 IE (20–40 µg)/dag med ledning av S-25-hydroxivitamin D. Ergokalciferol är mindre potent och ges i högre dosering. Vid långvarig behandling av hypoparathyreoidism (postoperativt eller idiopatiskt) ges aktiva vitamin D-analוגer såsom alfakalcidol eller kalcitriol, oftast 0,5–2 µg/dag peroralt. Kalcitriol är synonymt med 1,25-dihydroxivitamin D medan alfakalcidol behöver aktiveras till kalcitriol i levern. Patienterna bör informeras om överdoseringssymtom vid hyperkalcemi: trötthet, stora urinmängder, törst och eventuellt förvirring.

Postoperativ hypokalcemi är oftast kortvarig (dagar) och kan behandlas med lättlöstigt kalciumsalt (brustabletter), se Terapirekommandationerna – Behandling av hypokalcemi, s 635.

Vid långvarig behandling av hypoparathyreoidism (postoperativ eller idiopatisk) ges alfakalcidol eller kalcitriol, oftast 0,5–2 µg/dag peroralt. Om patienten har ett otillräckligt kalciumintag via födan bör supplement ges med kalciumkarbonattabletter, 0,5 g, 1–2 gånger/dag. Risken för hyperkalcemi ökar dock vid kombinationsbehandling med alfakalcidol/kalcitriol och kalciumkarbonat. När stabila, adekvata substitutionsdoser hittats bör patienten kontrolleras minst 1 gång/år och ha möjlighet att vid behov lämna extra blodprover. Vid längre vistelse (flera veckor) i stark sol kan dosen av vitamin D behöva minskas några veckor.

"Hungry bone"-syndrom behandlas initialt med ett lättlöstigt kalciumsalt peroralt, t ex brustabletter 1–2 g, 2–3 gånger/dag, justerat efter symtom och sedan med kalciumkarbonattabletter, se Terapirekommandationerna – Behandling av hypokalcemi, s 635.

Akut, svår hypokalcemi behandlas med kalcium intravenöst, se Terapirekommandationerna – Behandling av hypokalcemi, s 635. När situationen medger kan man senare övergå till ett lättlöstigt kalciumsalt peroralt, t ex brustabletter 1–2 g, 2–3 gånger/dag, justerat efter symtom, se Terapirekommandationerna – Behandling av hypokalcemi, s 635. Eventuell hypomagnesemi bör korrigeras.

## Patienter opererade med gastric bypass

Patienter som har genomgått gastric bypass-operation löper ökad risk för vitamin- och mineralbrist (7). Vid vitamin D-brist behöver man i regel ge kolekalciferol oralt i högre doser än vanligt, t ex 1 600–4 000 IE/dag. Koncentrationen av S-25-hydroxivitamin D bestäms efter 8–12 veckor och dosen titreras t ex till 1 000–2 000 IE (25–50 µg)/dag beroende på svaret. Urinutsöndringen av kalcium samt S-ALP, som är ett mått på benformationen, bör bestämmas efter 3 månader och därefter var 6:e månad. Lågt dU-kalcium (< 3 mmol/dygn) tyder på malabsorption eller dietär brist på kalcium. Sekundär hyperparathyreoidism styrker vitamin D-respektive kalciumbrist och vitamin D-dosen samt dosen av kalciumsupplement bör ses över. Ofta behövs mer än 1 200 mg kalciumkarbonat oralt/dygn för att hålla en gastric bypass-patient i kalciumbalans. Som alternativ till oralt kolekalciferol kan ergokalciferol (vitamin D<sub>2</sub>) 50 000 IE (1 250 µg)/vecka ges, lämpligen som oral lösning (Ergokalciferol APL oral lösning 175 µg/ml, 7 000 IE/ml) 1 gång/vecka, och 25-hydroxivitamin D-koncentrationen monitoreras efter 8–12 veckor.

## Referenser

1. Töring O, Mellström D, Ljunggren Ö. Kalcium och skelettmetabola sjukdomar. I: Werner S, red. Endokrinologi. 2:a uppl. Stockholm: Liber AB; 2007. ISBN 9789147084289. s 200–30.
2. Rekommenderat intag av vitaminer och mineraler. Livsmedelsverket, Uppsala. [www.slv.se](http://www.slv.se)
3. Report release: Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Institute of Medicine. 2010. [www.iom.edu](http://www.iom.edu)
4. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1153–8.
5. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1146–52.

## Sökord

## Innehåll

6. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2012;33:456–92.
  7. Bal BS, Finelli FC, Shope TR, Koch TR. Nutritional deficiencies after bariatric surgery. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8:544–56.
-

# Tyreоideasjukdomar

Bengt Hallengren, Endokrinologiska kliniken,  
Skånes universitetssjukhus, Malmö

## Inledning

Tyreоideasjukdomar är vanliga, särskilt hos kvinnor, och förekommer i alla åldrar. Vid misstanke om tyreоideasjukdom bör såväl funktion som morfologiska förändringar i tyreоidea värderas. Med klinisk undersökning kan man ofta avgöra om tyreоidea är förstorad (struma). Funktionen kan däremot vara svårbedömd på enbart kliniska grunder, särskilt hos äldre individer. Bestämning av TSH (tyreоideastimulerande hormon)-koncentrationen i serum/plasma är en känslig förstahandsanalys vid screening för hyper- respektive hypothyreos. Normal TSH-nivå talar, med få undantag, för normal tyreоideafunktion (1,2).

## Tyreotoxikos

Tyreotoxikos och hypertyreos används här som synonyma begrepp för tillstånd med ökad halt av tyreоideahormoner i vävnaderna. Incidensen av tyreotoxikos upptäcks geografiska variationer, men är i storleksordningen 30 fall/100 000 invånare/år (3). Sjukdomen är ca 4 gånger vanligare hos kvinnor. Den är sällsynt hos barn, ökar i frekvens vid puberteten och förekommer sedan i alla åldrar.

Tyreotoxikos av Graves typ (toxisk diffus struma, Basedows sjukdom) är den vanligaste formen och utgör 60–70% av fallen. Den har autoimmun etiologi och skiljer sig från övriga tyreotoxikosformer genom förekomst av stimulerande antikroppar mot

TSH-receptorn, vilka har patogenetisk betydelse.

Tyreotoxikos kan också uppstå i en eller flera knölar i en knölstroma (toxisk nodös struma) eller ovanligare, i ett enskilt adenom (solitärtoxiskt adenom). Dessa former utgör 30–40% av tyreotoxikosfallen. Toxisk nodös struma är ovanlig hos individer < 30 år – frekvensen ökar med stigande ålder. Många solitära toxiska adenom beror på en aktiverande mutation i genen för TSH-receptorn.

Vid tyreoiditer kan den inflammatoriska processen orsaka en ökad utsvämning av tyreоideahormon från sköldkörteln, ledande till en övergående tyreotoxisk fas. Mer sällsynta orsaker till tyreotoxikos, som thyrootoxicosis factitia (överkonsumtion av tyreоideahormon), TSH-producerande hypofystumör, tyreоideacancer, amiodaron- eller interferoninducerad tyreotoxikos, korioncarcinom med hCG-produktion och struma ovarii, kommer inte att beröras ytterligare (1,2,4).

## Symtom

Symptomatologin vid tyreotoxikos är mycket skiftande. Yngre individer upptäcks som regel klassiska symptom såsom värmeintolerans, svettningar, hjärtklappning, viktnedgång, tremor, nervositet och oro. Äldre individer har ofta en mer monosymptomatisk sjukdomsbild med t ex tåkarytmier som dominerande symptom eller endast viktnedgång. Det är dålig parallellitet mellan uppmätta tyreоideahormonnivåer i blodet och tyreotoxikosens svårighetsgrad. Den bedömningen måste därför vila på klinisk grund.

## Sökord

## Innehåll

Alla typer av tyreotoxikos kan ge vidgad ögonspringa, men vid Graves tyreotoxikos förekommer hos 10–25% av patienterna, vanligen rökare, även allvarligare ögonsymtom, s k endokrin oftalmopati med periorbital svullnad, konjunktival kärlinjektion, kemos, protrusion av ögonbulber (exoftalmus), ögonmuskelpareser samt i de svåraste fallen optikussymtom med synnedsättning. Den endokrina oftalmopatin debuterar vanligen samtidigt med tyreotoxikosen, men den kan också uppträda flera år före eller efter densamma. Hudförändringar, s k pretibialt myxödem, förekommer också vid Graves tyreotoxikos men är sällsynta.

### Diagnos

Diagnosen tyreotoxikos är lätt att bekräfta hos i övrigt friska patienter med hjälp av blodprov för bestämning av TSH- och tyroideahormonnívåer: trijodtyronin ( $T_3$ ) och tyroxin ( $T_4$ ) antingen totalt (fritt + bundet till plasmaproteiner) eller numera vanligen i fri form. TSH ska vara lågt eller omätbart vid tyreotoxikos och fritt  $T_3$  och/eller fritt  $T_4$  förhöjda. Vid subklinisk tyreotoxikos är halten av TSH låg eller omätbar, medan  $T_3$ - och  $T_4$ -nívåerna är normala (se Faktaruta 1).

Många sjukdomstillstånd, såsom infektionssjukdomar, hjärtinfarkt och malnutrition, påverkar serumkoncentrationerna av TSH och perifera tyroideahormoner så att diagnosen tyreotoxikos kan vara svår att ställa. Hos dessa patienter bör man vara försiktig vid tolkning av analysresultaten från tyroideaprover och helst kontrollera dessa på nytt i ett senare skede.

När diagnosen tyreotoxikos bekräftats, bör typen av tyreotoxikos bestämmas, då detta har betydelse för behandlingen. Klinisk undersökning, inklusive tyroideapalpation, kan här vara vägledande och fynd av endokrin oftalmopati eller pretibialt myxödem bekräftar tyreotoxikos av Graves typ. Gammakameraundersökning med teknetiun (eller teknetiumskintigrafi) kan användas för att skilja på tyreotoxikos av Graves typ (diffust upptag), toxic knölstruma (ojämnt upptag) samt solitärtoxiskt adenom (upptag i ett adenom). Denna undersökning ger dock osäker kvantitativ uppfattning om upptag, vilket i stället kan erhållas med

### Subklinisk tyreotoxikos

- Ofta inga symtom
- $TSH \leq 0,1 \text{ mIE/L}$ . Fritt  $T_3$  och fritt  $T_4$  normala.
- Andra orsaker till lågt TSH uteslutna

### Etiologi

- Tyroxinbehandling
- Autonomt adenom, solitär eller i nodös struma
- Graves sjukdom

### Behandling

- Reducera dosen vid tyroxinsubstitution
- Expektans. Fritt  $T_3$ , fritt  $T_4$ , TSH var 6:e månad
- Överväg behandling vid:
  - > 60 år eller
  - autonomt adenom eller
  - misstänkta symtom eller
  - kardiella problem, osteoporos.

spårjodsundersökning. De nämnda tre typerna av tyreotoxikos har högt radiojodupptag (ökad hormonsyntes) till skillnad från destruktionstyreoidit med utsvämning och factitia, vilka har lågt upptag (minskad hormonsyntes). Även en jodinducerad tyreotoxikos kan ge lågt upptag. Förekomst av TSH-receptorantikroppar (TRAK) talar för Graves tyreotoxikos.

### Subklinisk tyreotoxikos

Subklinisk tyreotoxikos är associerad med ökad hjärtfrekvens, förmaksarytmier, ökad vänsterkammarmassa, minskad arbetsförmåga och ökad risk för kardiovaskulär död. Personer  $\geq 60$  år med lågt TSH, pga exogena eller endogena orsaker, har en 3-faldigt ökad risk för förmaksflimmer jämfört med individer med normalt TSH. Dessa fynd, liksom ökad risk för osteoporos, har gjort att man på senare år blivit mer benägen än tidigare att behandla subklinisk tyreotoxikos (se Faktaruta 1) (5).

### Tyreotoxisk kris

Tyreotoxisk kris är sällsynt, men kan uppstå vid otillräckligt behandlad eller obehandlad tyreotoxikos om patienten utsätts för någon form av svår stress, t ex operation. Den kliniska bilden är ofta dramatisk med allmänpåverkan, hög feber, svettningar, tachykardi och CNS-påverkan. Patienterna är intensivvårdsfall och behandlingen ska

### Terapirekommendationer – Tyreotoxikos

	Tyreostatika	Operation	Radiojod
<b>Graves tyreotoxikos</b>			
Barn, ungdomar (< 20 år)	+	+	
Vuxna (20–50 år)			
• ingen eller liten struma, måttlig sjukdomsaktivitet	+	+	+
• måttlig struma, måttlig sjukdomsaktivitet	+	+	+
• stor struma, hög sjukdomsaktivitet		+	+
Vuxna (> 50 år)	+		+
Recidiv efter tyreostatika		+	+
Recidiv efter operation			+
<b>Toxisk nodös struma</b>		+	+
<b>Solitärt toxiskt adenom</b>		+	+

a. Operation är framför allt aktuell hos patienter < 50 år och vid stor eller intratorakal struma.

#### Tyreotoxisk kris

- Propyltiouracil initialt 400–600 mg peroralt, därefter 150–300 mg var 6:e timme.
  - Kaliumjodid 1–3 g peroralt/dygn (OBS ges tidigast 6 timmar efter propyltiouracil).
  - Propranolol 1–5 mg intravenöst (licenspreparat, Propranolol hydrochloride App Pharma, injektionsvätska, lösning 1 mg/ml) alternativt 40–80 mg peroralt var 6:e timme.
  - Hydrokortison 100 mg intravenöst var 8:e timme.
  - Paracetamol 500–1 000 mg var 4–6:e timme.
- Cave salicylika.

inriktas på såväl tyreotoxikos som utlösande faktorer. Se Faktaruta 2.

#### Behandling av tyreotoxikos

Vid tyreotoxikos med ökad hormonsyntes finns tre behandlingsformer:

- farmakologisk terapi (tyreostatika)
- kirurgisk terapi
- behandling med radioaktivt jod.

Behandlingen beror på typ av tyreotoxikos, patientens ålder, sköldkörtelstorlek, sjukdomsaktivitet, förekomst av annan komplicerande sjukdom eller graviditet och patientens önskemål (se Terapirekommendationerna ovan och de om funktionsstörningar i tyroidea, s 644). Angående subklinisk tyreotoxikos, se Faktaruta 1, s 639. Lokala

terapitraditioner har betydelse och växlar inom landet. Under utredningen, eller i avvaktan på effekt av den insatta behandlingen, kan man oavsett typ av tyreotoxikos, behandla symptomatiskt med betablockerare (1,2,4,6).

*Symptomatisk terapi med betablockerare*  
Godkända betablockerare med indikationen tyreotoxikos är propranolol och metoprolol. Betablockerare har god effekt på sympatikotonas symptom såsom takykardi, oro och tremor, men de påverkar inte metabola effekter såsom avmagring och har ingen effekt på sjukdomsförloppet.

Läkemedel som metaboliseras i levern (såväl propranolol som metoprolol) genomgår ökad första-passagemetabolism i levern vid tyreotoxikos, vilket leder till att dosen måste hållas relativt hög jämfört med vid eutyreos. Propranolol är det mest beprövade medlet vid tyreotoxikos och rekommenderad dosering är 20–80 mg 3–4 gånger/dag. Doseringen av metoprolol är 50–100 mg 3–4 gånger/dag. Dosen anpassas efter det kliniska svaret.

#### Behandling av Graves tyreotoxikos

##### Radioaktivt jod

Hos vuxna kan ofta samtliga tre behandlingsformer – tyreostatika, operation, radioaktivt jod – övervägas (se Terapirekommendationerna ovan). Hos patienter > 50 år är man dock mindre benägen att operera. Hos

vuxna är behandling med radioaktivt jod ofta förstahandsterapi vid tyreotoxikos av olika slag, inkluderande Graves typ. I Sverige ger man inte radioaktivt jod till barn eller ungdomar utan särskilda skäl. Graviditet är en absolut kontraindikation för radiojodbehandling.

Vid oftalmopati bör man vara försiktig med radioaktivt jod och vid radiojodbehandling överväga steroidskydd (prednisolon 20–30 mg/dag i nedtrappande dos under 3 månader).

I avvaktan på effekt av radiojod (3 veckor till 3 månader) kan betablockerare ges som symtomatisk behandling. Vid uttalad tyreotoxikos kan dessutom tyreostatika ges före och/eller efter radiojodbehandling i avvaktan på effekt. Tyreostatika bör i så fall seponeras 3–5 dagar före spärjodsmätning för att man ska få ett adekvat radiojodupptag, och insättas tidigast 3–7 dygn efter radiojodbehandling. Vid otillräcklig effekt upprepas radiojodbehandlingen, tidigast efter 3 månader. Efter radiojodbehandling ses dels övergående hypotyreos, dels permanent sådan. Den förra kommer efter 3–6 månader, är ofta symtomfattig och kräver då inte tyroxinsubstitution.

På sikt utvecklar dock flertalet radiojodbehandlade patienter med Graves tyreotoxikos permanent hypotyreos, vilken kan komma redan efter en månad men också många år efter behandlingen. Hypotyreosen substitueras med tyroxin. På flera håll ger man en hög initialdos radioaktivt jod och inleder tyroxinsubstitution rutinmässigt 2 veckor efter radiojodbehandling. Tidpunkterna för kontroll måste individualiseras, men det kan vara lämpligt med kontroller 6 veckor, 3 månader, 6 månader samt 12 månader efter radiojodbehandling och därefter, i det okomplicerade fallet, 1 gång/år. Kontrollerna bör ske i form av klinisk undersökning och laboratoriekontroll. Efter radiojodbehandling bör patienten följas livslångt.

### Tyreostatika

Tyreostatika hämmar sköldkörtelns hormonsyntes via hämning av enzymet peroxidas. Vid tillräckligt hög dos kan tyreostatika helt hämma hormonsyntesen. Det är sannolikt att tyreostatika dessutom har im-

munologiska effekter och därigenom direkt påverkar sjukdomsförloppet. Det finns två godkända tyreostatika i Sverige, tiamazol samt propyltiouracil. Propyltiouracil har förutom effekt på intrathyreoidal hormonsyntes även hämmande effekt på perifer konversion av  $T_4$  till  $T_3$ , vilket kan vara föreläktigt då man vill uppnå snabb behandlingseffekt. Å andra sidan är tiamazol per mol och viktenhet ett effektivare tyreostatikum än propyltiouracil (5 mg tiamazol motsvarar ca 80 mg propyltiouracil) och har längre effektduration.

Tyreostatika passerar placenta och vid graviditet ska dosen hållas så låg som möjligt (7). Teratogen effekt har rapporterats för tiamazol med ökad förekomst av missbildningar (aplasia cutis, esofagusatresi, koanalatresi) hos foster, där modern medicinerat med preparatet i hög dos under första trimestern. Propyltiouracil i låg dos, och inte i kombination med tyroxin, är därför förstahandsval i första trimestern. Tiamazol i låg dos rekommenderas vid debut i andra eller tredje trimestern (7). På grund av risk för leverotoxicitet med propyltiouracil har man nyligen i amerikanska riktlinjer (6,7) rekommenderat att man efter första trimestern ska överväga byte från propyltiouracil till tiamazol alternativt fortsätta med propyltiouracil, men följa leverenzymmer var 4:e vecka. Då byte kan leda till att patienten blir dysreglerad är detta kontroversiellt och konsensus råder inte i Europa.

Tyreostatikabehandling i måttliga doser utgör inget hinder för amning.

Propyltiouracil föredras vid tyreotoxisk kris då snabb effekt är önskvärd. I övriga fall väljs tiamazol före propyltiouracil, pga tiamazols högre effekt samt längre effektduration.

Tyreostatika är behäftade med biverkningar av toxisk eller allergisk natur, vilka mestadels kommer i början av behandlingen (inom 1–3 månader). En allvarlig men sällsynt (0,1–0,5%) biverkning är agranulocytos, som är vanligare hos äldre individer och delvis är dosberoende. Då agranulocytos kan utvecklas mycket snabbt, lönar det sig inte med regelbundna kontroller av leukocyter. Patienten ska i stället informeras om att omedelbart kontakta läkare vid halsont och/eller feber, varvid antalet granulocyter ovill-

korligen ska kontrolleras. Aktuellt preparat seponeras omgående vid agranulocytos, som då är reversibel. Andra sällsynta biverkningar är artralgier och leverpåverkan, då aktuellt preparat också ska utsättas. Relativt vanligt (ca 5%) är läkemedelsexantem. Man kan om dessa biverkningar uppträder – till skillnad från ovan nämnda mer allvarliga biverkningar – pröva terapibyte från tiamazol till propyltiouracil eller vice versa.

*Indikationer för  
tyreostatika vid Graves tyreotoxikos*

- Barn och ungdomar. Dessa patienter långtidsbehandlas vanligen med tyreostatika och bör skötas av eller i samråd med pediater. I övre tonåren kan även operation övervägas vid stor struma och hög sjukdomsaktivitet.
- Gravida. Vid graviditet används tyreostatika (propyltiouracil) i låg dos utan tyroxintillägg. Vid stor struma kan en operation bli aktuell. Tyreostatikadosen ska hållas så låg som möjligt och den kan ofta reduceras successivt under graviditeten.
- Preoperativt. Inför en operation måste patienten vara eutyreoid då annars tyreotoxisk kris kan utlöses vid operationen. Tyreostatika ges preoperativt i så hög dos att hormonsyntesen hämmas helt och därefter ges tillägg av tyroxin. Lämplig dos av tiamazol är 20–30 mg/dygn, uppdelat på 2–3 doser. När patienten är kliniskt och laboratoriemässigt eutyreoid (oftast efter 4–8 veckor) adderas tyroxin i en dos av 100–150 mikrog/dag. Tiamazoldosen behålls oförändrad och kombinationen ges i ytterligare minst 4 veckor fram till operation.
- Patienter med ingen till måttlig struma och låg till måttlig sjukdomsaktivitet. Dessa patienter lämpar sig särskilt väl för tyreostatikabehandling. Patienter med stor struma, höga hormonlivvärer eller andra tecken på hög sjukdomsaktivitet har större benägenhet att recidivera efter avslutad tyreostatikabehandling. Efter avslutad tyreostatikabehandling vid tyreotoxikos av Graves typ får ca

50% av patienterna recidiv. Denna siffra kan minskas genom bättre selektion till tyreostatikabehandling.

- Som komplement före eller efter radiojodbehandling.

Behandling med tyreostatika kan ske enligt följande två modeller:

1. Tyreostatika ges i så hög dos att hormonsyntesen helt hämmas och därefter ges tillägg av tyroxin. Tiamazol ges inledningsvis i dosen 20–30 mg/dygn uppdelat på 2–3 doser. När patienten är kliniskt samt laboratoriemässigt eutyreoid (i allmänhet efter 4–8 veckor) adderas tyroxin i dosen 100–150 mikrog/dag, medan tyreostatikadosen hålls oförändrad eller reduceras något. Tiamazol kan efter det inledande skedet doseras 1–2 gånger/dag. För barn och ungdomar se (8).
2. Tyreostatika ges i låg dos så att patienten hålls eutyreoid. Man inleder med tiamazol, i dosen 10–20 mg/dygn, och via relativt tätta kontroller titreras den dos ut som håller patienten eutyreoid utan tillägg av tyroxin.

Behandlingstidens längd för tyreostatika är omdiskuterad. Ofta pågår behandlingen schablonartat i 12–18 månader, varefter tyreostatika seponeras abrupt och patienten fortsätter med eventuellt tyroxin i ytterligare 1 månad.

Under behandling med tyreostatika kan det vara av värde att följa titern av TRAK. Vanligen sjunker denna under behandlingen, som ett mått på avtagande sjukdomsaktivitet. En kvarvarande hög titer av TRAK, trots tyreostatikabehandling, talar för fortsatt sjukdomsaktivitet och stor risk för recidiv om tyreostatika seponeras. Tyreostatikabehandlingen bör då fortsätta ytterligare en tid, alternativt bör annan terapi planeras (operation eller radioaktivt jod).

*Operation*

Operation vid tyreotoxikos av Graves typ är särskilt lämplig hos yngre vuxna med måttlig till stor struma och hög sjukdomsaktivitet, då denna patientkategori har hög recidivbenägenhet vid tyreostatikabehandling.

**Sökord**

**Innehåll**

Preoperativt måste patienten förbehandlas, se ovan. Även förbehandling med enbart betablockerare förekommer vid måttlig tyreotoxikos. Numera utförs ofta nära total tyreoidektomi. Patienten blir då beroende av livslång tyroxinsubstitution och recidiv är ovanligt men förekommer.

#### *Behandling av endokrin oftalmopati*

Vid endokrin oftalmopati ska patienten uppmanas att sluta röka och så snart som möjligt göras eutyreoid. Vid måttlig till svår endokrin oftalmopati rekommenderas tyrostatika eller kirurgi (6). Oberoende av behandling måste man undvika att patienten blir hypotyreotisk. Det är därför motiverat att tidigt sätta in eventuell tyroxinsubstitution till denna patientkategori. I svåra fall kan patienten behöva behandlas med glukokortikoider och retrobulbär bestrålning, eller så kan operativ orbital dekompression bli aktuell.

#### **Behandling av toxisk nodös struma och solitärt toxiskt adenom**

Normalt sett väljer man mellan operation eller radioaktivt jod (se Terapirekommendationerna, s 644). Preoperativ behandling sköts på likartat sätt som vid Graves tyreotoxikos, men vid solitärt toxiskt adenom är kravet på förbehandling inte lika rigoröst. På grund av risken (ca 30%) för hypotyreos, ska patienterna följas livslångt efter behandling med radioaktivt jod (se avsnittet Radioaktiv jod, s 640). Till äldre patienter, om radioaktivt jod eller operation inte är lämplig, kan tyrostatika i låg dos ges livet ut.

Även subklinisk tyreotoxikos vid autonoma adenom kan vara indikation för att behandla (se Faktaruta 1, s 639).

#### **Hypotyreos**

Hypotyreos uppkommer vid brist på tyreoidehormon. Sjukdomen är vanligast hos äldre, men förekommer i alla åldrar och är ca 4 gånger vanligare hos kvinnor. Hypotyreos kan vara primär eller sekundär. Den förra beror på en primär sjukdom i sköldkörteln och leder till ökad TSH-produktion.

Primär hypotyreos orsakas ofta av autoimmun thyroidit. Annan vanlig orsak är tidigare behandling med radioaktivt jod el-

#### **Subklinisk hypotyreos**

- Inga eller subtila symptom
- TSH förhöjt. Fritt  $T_4$  och fritt  $T_3$  normala.

#### **Etiologi**

- Autoimmun thyroidit
- Tidigare behandling för tyreotoxikos

#### **Indikation för behandling med tyroxin vid subklinisk hypotyreos**

- Misstänkta symptom eller
- TSH > 10 mIE/L eller
- Förekomst av tyreoideaantikroppar i hög titer eller
- Graviditet eller graviditetsönskan

ler operation. Hypotyreos kan även orsakas av anläggningsrubbningar, hormonsyntesdefekter, jodbrist, infiltrativa sjukdomar i tyreoida och läkemedel såsom tyrostatika, amiodaron, litium, interferon och tyrosinkinashämmare.

Sekundär, eller central, hypotyreos beror på bristande TSH-produktion, pga hypofysär eller hypotalamisk orsak. Central hypotyreos är ofta del i panhypopituitarism och är sällsynt i förhållande till primär hypotyreos (1,2).

#### **Symtom och diagnos**

Hypotyreos utvecklas ofta långsamt, ibland under loppet av flera år. Eftersom hela organismen drabbas av tyroxinbrist kan symtombilden vara mycket skiftande, och sjukdomen är ibland svår att känna igen. Klassiska symptom är trötthet, allmän förlångsamning, tanketröghet, frusenhet, torr hud, hårvälfall, svullnadstendens och obstipation. Även myalgi och artralgier är vanligt förekommande. Hos barn och ungar ses retarderad längdtillväxt och försenad skelett-mognad som tidiga och ibland enda tecken. Liksom vid hyperthyreos, kan symtombilden hos äldre patienter vara atypisk och förväxlas ibland med "normalt" åldrande. Även demensbilder förekommer. Vid oklar sjukdomsbild, inte minst hos äldre patienter, bör man på vida indikationer kontrollera tyreoidaprover, i första hand TSH.

Diagnosen primär hypotyreos är lätt att fastställa genom bestämning av koncentrationen av fritt  $T_4$ , som är låg, och TSH, som är hög, i serum. Vid lättare grader av hypo-

### Terapirekommanderationer – Funktionsstörningar i tyreoidea

Tyreotoxikos	Terapin beror på typ av tyreotoxikos, ålder, sjukdomsaktivitet, strumastorlek, eventuell annan sjukdom eller graviditet respektive patientens önskemål
Graves tyreotoxikos	Tyreostatika, operation eller radioaktivt jod
Toxisk nodös struma	Operation eller radioaktivt jod
Solitärt toxiskt adenom	Operation eller radioaktivt jod
Destruktionstyreoidit med utsvämning	Symtomatisk behandling (beta-blockerare)
<b>Hypotyreos</b>	
Primär hypotyreos	Tyroxin i successivt ökad dos
Central hypotyreos	Hypofysutredning och eventuell kortisonsubstitution före tyroxin

tyreos är nivån av fritt  $T_3$  fortfarande normal, men vid svårare grader sjunker även  $T_3$  nedanför referensområdet.

Vid s k subklinisk hypotyreos är de fria  $T_3$ - och  $T_4$ -koncentrationerna normala, medan TSH-koncentrationen är förhöjd (5).

Subklinisk hypotyreos är associerad med försämrad diastolisk vänsterkammarfunktion i vila och systolisk dysfunktion vid ansträngning, som kan leda till nedsatt fysisk arbetsförmåga. Ändrade serumlipider och abnorm kärlreaktivitet, pga endoteldysfunktion vid subklinisk hypotyreos, kan medföra ökad risk för ateroskleros och hjärtinfarkt. Behandling, eller inte, av subklinisk hypotyreos diskuteras mycket. Föreslag till handläggning ges i Faktaruta 3, s 643. Hos äldre > 85 år bör man vara restriktiv med behandling, då subklinisk hypotyreos i denna åldersgrupp är associerad med lägre mortalitet.

Samma laboratoriebild, med lätt förhöjd TSH-nivå i serum men normala fria  $T_3$ - och  $T_4$ -koncentrationer, kan ses övergående i konvalescensfasen efter icke tyreоideasjukdomar, t ex svår infektion, och motiverar då endast förnyad provtagning någon tid senare.

Etiologisk utredning vid primär hypotyreos kan, utöver klinisk undersökning, begränsas till analys av antikroppar mot tyroideaperoxidás och vid palpabel tyroidea eller struma eventuellt även finnålpunktion. Vid central hypotyreos är nivåerna av både fritt  $T_4$  och TSH i serum låga (normal eller lätt förhöjd TSH-nivå kan förekomma vid biologiskt inaktivt TSH). Central hypotyreos fordrar hypofysutredning. Glukokortikoider, dopaminagonister, och somatostatinanalo-

ger kan påverka tyroideafunktionen, på hypotalamisk eller hypofysär nivå och hämma TSH-sekretionen, men leder inte till kliniskt signifikant central hypotyreos. Behandling med rexinoider (bexaroten) kan däremot hos flertalet patienter inducera en central behandlingskravande hypotyreos (9).

#### Behandling med tyroideahormoner

Terapeutiskt används nästan enbart  $T_4$  (tetrajodtyronin, tyroxin). Via perifer konversion omvandlas då  $T_4$  till  $T_3$  (trijodtyronin, liotyronin) och man efterliknar därigenom fysiologiska förhållanden.

Så snart diagnosen primär hypotyreos är fastställd inleds behandling med levotyroxin. Initialdosen bör vara låg, eftersom den obehandlade patienten med primär hypotyreos är känslig för tyroideahormon. Känsligheten ökar med den obehandlade hypotyreosens duration, svårighetsgrad, patientens ålder samt eventuell annan sjukdom, särskilt hjärtsjukdom. Initialdos samt doshöjning av tyroxin ska anpassas efter detta. Vid samtidig hjärtsjukdom kan för hög initialdos eller för snabb dosökning utlösa hjärtinfarkt eller hjärtsvikt.

Lämplig initialdos är 50 mikrog tyroxin/dag, men lägre dos (12,5–25 mikrog) kan vara motiverad vid svår hypotyreos av lång duration (> 1 år), särskilt hos äldre. Successiv dosökning var 4:e–6:e vecka är ofta långom, men längre intervall kan behövas i svåra fall. Slutdosen av tyroxin är relaterad till kroppsvikten och ligger vanligen på 75–150 mikrog/dag, ibland högre.

Vissa tillstånd och läkemedel kan kräva ändrad tyroxindos (Faktaruta 4, s 645) (9).

#### Sökord

#### Innehåll

## Tillstånd och läkemedel som kan kräva ändrad tyroxindos

### Minskad dos

- Hög ålder > 70 år
- Kraftig viktminskning

### Ökad dos

- Graviditet
- Kraftig viktökning
- Malabsorption
- Aklorhydri (atrofisk gastrit, omeprazol)
- Östrogenbehandling
- Sertraline (okänd mekanism)
- Ökad metabolism av tyroxin
  - Fenytoin, Karbamazepin
  - Rifampicin
  - Imatinib
- Försämrad absorption av tyroxin (kan undvikas med 4 timmars dosintervall till tyroxin)
  - Järn
  - Antacida
  - Kalciumkarbonat
  - Kolestipol
  - Kolestyramin
  - Polystyrensulfonat
  - Sukralfat
  - Raloxifen

Metforminbehandling kan leda till en minskning av TSH-nivån hos patienter med primär hypotyreos. Verkningsmekanismen är inte klarlagd (9).

Trots normalisering av koncentrationen av tyreoidehormonerna i serum kvarstår ofta patientens symptom länge, vilket avspeglar kvarvarande hypotyreos i perifera vävnader. Behandlingseffekten följs kliniskt och med analys av tyreoidehormonnivåer samt TSH. Efter dosändring av tyroxin ändras tyreoidehormonnivåerna inom några dagar, medan TSH-nivån stabiliseras betydligt längsammare, inom loppet av flera veckor, och ett nytt prov bör därför tas tidi-gast 4–8 veckor efter dosändring.

När patienten är välinställd på tyroxin rekommenderas årliga kontroller av serum-nivåerna av fritt  $T_4$  och TSH. Läkarkontroll vid kronisk tyroxinbehandling bör ske varje eller vartannat år. Strävan bör vara att hålla TSH inom det nedre referensområdet,

även om fritt  $T_4$  ibland ligger något förhöjt. De flesta patienter mår då väl.

En del patienter tycker sig må bättre vid laboratoriemässig översubstitution, dvs lågt TSH. I några fall får man acceptera detta, men det är viktigt att informera patienten om de tänkbara riskerna på sikt vid över-substitution, såsom osteopeni/osteoporos, och ökad risk för förmaksflimmer hos äldre (> 60 år). En del patienter mår inte bra trots tillfredsställande prover. I enstaka fall kan det vara motiverat att pröva tillägg av  $T_3$  (liotyronin). Kombinationspreparat med  $T_4$  och  $T_3$ , torkad svinsköldkörteextrakt, finns som licenspreparat, men har inga dokumenterade fördelar jämfört med syntetiskt levotyroxin och bör undvikas.

Gravida kvinnor med obehandlad eller otillräcklig behandlad subklinisk eller overt hypotyreos har en ökad frekvens av missfall i första trimestern och löper ökad risk för komplikationer såsom preeklampsi, perinatal mortalitet och ablatio placentae. Det finns också en ökad risk för försämrad mental och somatisk utveckling hos barnet. Tyroxinbehandlade kvinnor behöver i allmänhet (50–75%) öka tyroxindosen (25–50%) under graviditet och ska tillrådas regelbundna kontroller under hela graviditeten, varvid plasmanivåerna av fritt  $T_4$  och TSH bör kontrolleras var 4:e–6:e vecka. Tyroxindosen justeras vid behov så att TSH-nivån är inom det s.k. trimesterspecifika referensområdet ( $\leq 2,5$  mIE/L i första trimestern och  $\leq 3$  mIE/L i andra respektive tredje trimestern) (7).

### Myxödemkoma

Vid svår, obehandlad hypotyreos av lång duration utvecklas i sällsynta fall, särskilt hos äldre, myxödemkoma. Detta är ett livshotande tillstånd, som utöver vanliga kliniska tecken på hypotyreos, karakteriseras av konfusion, allvarlig hypotermi (32–35 °C), respiratorisk acidosis, chock och koma. Tillståndet fordrar intensivvård och har hög mortalitet.

Behandlingen grundar sig helt på empiri (se Terapirekommendationerna, s 646).

### Behandling av hypotyreos hos barn

Alla nyfödda undersöks via blodprov avseende förekomst av kongenital hypotyreos. Terapi med tyroxin kan därför sättas in ti-

### Terapirekommendationer – Myxödemkoma

- Levotyroxin 500 mikrog intravenöst (licens-preparat, t ex L-thyroxin Henning Inject, Sanofi-Aventis, injektionsvätska, lösning 0,5 mg) eller levotyroxin 1 mg peroralt (krossade tablettter via sond) som engångsdos första dygnet, därefter levotyroxin 50–100 mikrog/dygn peroralt
- Hydrokortison 50–100 mg intravenöst var 6–8:e timme
- Försiktig vätsketillförsel – isoton natriumklorid- eller glukoslösning
- Antibiotika på liberal indikation

digt, vilket är avgörande för normal utveckling. Vid behandling av hypotyreos hos barn ska tyroxin ges i ålders- samt viktrelaterad dosering och behandlingen bör skötas av barnläkare.

### Hypotyreos och läkemedel

Vid obehandlad hypotyreos är effekten av flera läkemedel förstärkt, bl a på grund av förlängsammad elimination av läkemedlet i fråga. Detta gäller bl a digitalis, betablockerare, morfin, sedativa och lokalanestetika. Dessa preparat ska därför ges med försiktighet vid hypotyreos.

### Tyreoiditer

Tyreoidit eller sköldkörtelinflammation kan indelas efter etiologi och tidsförlopp (se Tabell 1).

#### Akut tyreoidit

Den suppurativa tyreoiditen kännetecknas av hög feber, ömhet över tyreoidea och abscessbildning. Tillståndet är mycket sällsynt och förekommer mest hos personer med nedsatt immunförsvar. Behandlingen utgörs av eventuellt dränage samt antibiotika (penicillin V eller enligt odling).

Efter behandling med radioaktivt jod, särskilt efter höga doser, kan man få en inflammatorisk reaktion i sköldkörteln – postradiologisk tyreoidit – med ömhet som vanligen försvinner inom några dagar utan behandling.

#### Subakut tyreoidit

Subakut tyreoidit (de Quervain) orsakas sannolikt av virus och är relativt ovanlig.

**Tabell 1.** Indelning av tyreoiditer och terapisammanfattningar

Typ av tyreoidit	Terapi
<b>Akut tyreoidit</b>	
Suppurativ tyreoidit	Eventuellt dränage, antibiotika
Postradiologisk tyreoidit	Expektans, acetylsalicylsyra eller glukokortikoider
Subakut tyreoidit	Glukokortikoider, eventuellt enbart acetylsalicylsyra eller NSAID
<b>Kronisk tyreoidit</b>	
Autoimmun tyreoidit	Tyroxin
Riedels tyreoidit	Operation vid kompressionssymtom

Symtombilden kan vara förvillande, då patienten inte alltid förlägger smärtorna till halssen utan i varierande grad upp emot käkarna, till ören eller retrosternalt. Andra symptom är hög feber, allmän sjukdomskänsla och ledvärk. Initialt har patienten ofta tyreotoxiska symptom pga utsvämnings av tyreoidehormoner till följd av inflammationen.

Tyreоidea är förstorad, ibland knölig, fast eller hård, och ordentligt ömmande. SR är hög, ibland 3-siffrig och detta i kombination med det karakteristiska palpationsfyndet räcker för diagnos. Denna kan bekräftas med finnålspunktion av tyreоidea. Tyreоideahormonerna i blodet är måttligt förhöjda initialt ( $T_4$  relativt mer än  $T_3$ ) och eventuell spårjodsundersökning visar lågt upptag. Den tyreotoxiska fasen följs av en euthyreoid fas och sedan eventuellt av en hypotyreotisk fas. På sikt läker sjukdomen ut.

Tyreotoxiska symptom behandlas med betablockerare. Den hypotyreotiska fasen behöver endast undantagsvis behandlas med tyroxin. Vid lindriga fall kan patienten klara sig med acetylsalicylsyra i hög dosering (0,5–1 g 3 gånger/dag) eller NSAID, men som regel behövs glukokortikoider i avvakstan på utläkning. Lämplig initialdos är 20–30 mg prednisolon/dag givet som engångsdos, och därefter nedtrappning av dygnsdosen med 5 mg varje vecka till en underhållsdos på 2,5–7,5 mg/dag. Steroidbehandling har vanligtvis effekt inom något

### Sökord

### Innehåll

dygner. Sjukdomsaktiviteten kan sedan följas via symptom, palpationsfynd och SR. Lämplig behandlingstid med glukokortikoider är 3–6 månader (1,2).

### Kronisk tyroidit

#### *Autoimmun tyroidit*

Autoimmun tyroidit eller kronisk lymfocytär tyroidit kan förekomma utan struma (atrofisk autoimmun tyroidit) samt med struma (Hashimotos tyroidit). Sjukdomen uppträder särskilt hos medelålders kvinnor och är en vanlig orsak till hypotyreos. Adolescensstruma är ofta orsakad av autoimmun tyroidit. Vid autoimmun tyroidit förekommer antikroppar mot tyreoideaperoxidas och tyreoglobulin. Även antikroppar, av blockrande typ, mot TSH-receptorn kan förekomma.

Vid Hashimotos tyroidit har man i typiska fall diffust förstorad struma av fast konstens, ibland med loberad yta, som då kan te sig knölig. Cytologi visar karakteristisk bild. Patienter med autoimmun tyroidit kommer till diagnos pga struma eller manifest hypotyreos. En del är övergående toxiska under den initiala fasen, men många märker inte det utan kommer först då de får hypotyreos i efterfölloppet. Autoimmun tyroidit förekommer i ökad frekvens hos patienter med andra autoimmuna sjukdomar, såsom typ 1-diabetes, autoimmun gastrit och Addisons sjukdom. Laboratoriemässigt ses eutyreoidism eller tecken på subklinisk/overt hypotyreos. Diagnosen bekräftas genom typiskt palpationsfynd, bestämning av fritt  $T_4$ , TSH och antikroppar mot tyreoideaperoxidas och eventuellt finnålspunktion av tyreoida.

Vid autoimmun tyroidit är behandling med tyroxin indicerad vid struma med eller utan TSH-stegring, vid manifest hypotyreos samt vid TSH-stegring utan manifest hypotyreos, men med hög antikroppstiter. Den sistnämnda patientgruppen löper annars risk för att utveckla hypotyreos efter varierande tid. Behandlingen är normalt livslång (1,2).

#### *Tyroidit post partum*

Autoimmun tyroidit kan debutera post partum. Tyreofunktionsstörningar förekommer hos 4–7% av alla kvinnor post par-

tum och uppträder då som övergående tyreotoxikos, hypotyreos eller bådadera. Tyreotoxikosen debuterar som regel 2–4 månader post partum, är av utsvämningsstyp och behöver endast behandlas symptomatiskt med betablockarer. Differentialdiagnostiska svårigheter kan uppstå gentemot Graves tyreotoxikos, som ofta debuterar post partum. Man kan då ha nyttja av analys av TSH-receptorantikroppar, vars förekomst talar för Graves tyreotoxikos eller, om patienten inte ammar, av spårvjodsundersökning, som vid Graves tyreotoxikos visar högt upptag men lågt vid utsvämningsstyreotoxikos.

Hypotyreosen debuterar vanligen 3–8 månader post partum, är som regel av övergående natur och bör vid symptom behandlas tillfälligt med tyroxin. Patienterna bör följas, då 20–30% på sikt utvecklar permanent hypotyreos och då de löper stor risk att recidivera efter kommande graviditeter (7).

### Atoxisk struma

Struma definieras som förstorad sköldkörtel, men säger ingenting om sköldkörtelns funktion. Struma är vanligt och etiologin är skiftande. Medfödda rubbningar i syntesen av tyreоideahormon kan ge struma och hypotyreos i barndomen. Flera faktorer kan samverka vid uppkomst av struma, såsom jodbrist, rökning, tillväxtfaktorer, strumogener och genetiska faktorer (10). Behandling med statiner har rapporterats minska tyreoides volym samt förekomsten av knutor i sköldkörteln (11).

### Diagnos

Vid utredning av en patient med struma bör man klargöra sköldkörtelns funktion genom hormonanalyser (fritt  $T_3$ , fritt  $T_4$ , TSH) och avgöra om det är en autoimmun etiologi, genom bestämning av antikroppar mot tyreоideaperoxidas och eventuell finnålspunktion. Huruvida struman är diffus eller knölig avgörs med palpation och/eller ultraljudsundersökning alternativt teknetiumskintografi. Vid knölig struma bör risken för malign förändring beaktas (se Tyreоideatumörer, s 648) och finnålspunktion ska utföras på vida indikationer vid solitär knuta och vid nodulus > 1 cm i nodös struma. Knutor < 1 cm behöver endast finnålspunkteras om

Terapirekommendationer – atoxisk struma	
Autoimmun tyroidit	Tyroxin
Ej autoimmun genes	
TSH-stegring	Tyroxin
Trycksymtom	Tyroxin försöksvis
	Operation
	Radioaktivt jod om operation är olämplig
Asymptomatisk	Tyroxin försöksvis i 6–12 månader
	Expektans
Autonom funktion	Kontraindikation för tyroxinterapi
Tumörmisstanke	Operation

ultraljudsundersökning eller anamnes är suspekt för malignitet (12). Oftast är patienten med atoxisk struma symptomlös, men vid trycksymtom på halsen kan det vara befogat med datortomografi (med låg stråldos).

### Behandling

Om atoxisk struma ska behandlas med tyroxin eller inte är en kontroversiell fråga (13). Avsikten med behandlingen är att få struman att minska eller åtminstone hindra fortsatt tillväxt. Problemet är att selektera vilka patienter som kan ha nytta av behandlingen, se Terapirekommendationerna ovan.

Reduktion av storleken uppnås framför allt vid behandling av diffus struma, i mindre grad vid multinodös. Om ingen symptomlindring eller storleksreduktion uppnås inom 6–12 månader bör behandlingen omprövas och tyroxin seponeras. Tyroxin kan då sättas ut abrupt.

I nodösa strumor, särskilt hos äldre patienter, finns ofta partier med autonom hormonproduktion som avspeglar sig i sänkt eller omättbart TSH-värde. Vid tillförsel av tyroxin kan dessa patienter bli tyreotoxiska. Tyroxin är därför kontraindicat vid tecken på autonom funktion (se även Subklinisk tyreotoxicos, s 639).

Behandling av atoxisk struma ges i form av levotyroxin 100–150 mikrog/dag och strävan bör vara att hålla TSH-värdet vid nedre normalgränsen, men inte därunder, med tanke på eventuella effekter på bl a skelet-

### Knöl i tyreoidea

#### – observandum för malignitet

- Extern strålbehandling mot halsen i barndomen
- Nytillkommen knöl eller snabb tillväxt
- Smärtor längs hals och nacke
- Heshet, recurrenspares
- Palpabla lymfkörtlar
- Härt palpationsfynd, fixerad
- Solitär knöl eller dominant sådan i nodös struma
- Kall (icke-isotopupptagande) förändring
- Patient < 20 år eller > 70 år
- Man
- Tillväxt trots tyroxinbehandling

5

tets mineralinnehåll vid hög dosering. Indikationerna för operation vid atoxisk struma är malignitetsmisstanke, kompressionssymtom eller kosmetiskt störande struma.

### Tyreoideatumörer

Kliniskt påvisbar tyreoideacancer är relativt sällsynt med en årlig incidens i Sverige av 4 fall/100 000 invånare. Subklinisk ockult papillär tyreoideacancer är däremot vanlig och förekommer i obduktionsmaterial hos 7–8%. Den kliniska diagnostiken av tyreoideacancer kan vara svår, men anamnes och status kan ge viktiga upplysningar hos en patient med misstänkt tyreоidearesistens, se Faktaruta 5.

Benigna tumörer i tyreоide benämns adenom. De allra flesta benigna tumörer i tyreоide är av epitelialt ursprung och vanligast är follikulära adenom. Benigna follikulära adenom kan inte skiljas från follikulär cancer med hjälp av finnålpunktion och cytologisk undersökning. Fynd av follikulär tumor vid finnålpunktion ska därför alltid leda till operativt avlägsnande av tumören och patologisk anatomiundersökning. Maligna tyreоideatumörer är vanligen av epitelialt ursprung och indelas i:

- papillär cancer
- follikulär cancer
- odifferentierad cancer (anaplastisk)
- medullär cancer.

### Sökord

### Innehåll

## Papillär och follikulär cancer

Papillär cancer är den vanligaste cancerformen. Den förekommer i alla åldrar, sålunda även hos barn och ungdomar. Hälften av fallen uppträder före 40 års ålder. Tumören växer vanligen långsamt och tenderar att sprida sig inom tyreoidea samt till lokala lymfkörtlar på halsen, medan fjärrmetastaser är mer sällsynta.

Follikulär cancer uppträder i en något äldre åldersgrupp än papillär cancer, i de flesta fall är patienten  $> 40$  år. Follikulär cancer sprider sig sällan till regionala lymfkörtlar, men däremot sker hematogen spridning, särskilt till skelett, lungor och lever, ofta tidigt i förloppet.

Behandling av papillär och follikulär cancer är kirurgisk, vanligen efterföljd av radioaktivt jod och ibland extern strålbehandling. Patienten ska därefter behandlas med levotyroxin i suppressionsdos, dvs tyroxin ska ges i så hög dos att TSH blir  $\leq 0,1$  mIE/L, eftersom tumören är känslig för TSH-stimulering. På grund av riskerna med suppressionsbehandling under lång tid har denna behandling omprövats. Om en s k lågriskpatient, enligt strikta kriterier bedöms som botad vid kontroll 12 månader postoperativt, kan tyroxindosen reduceras till en TSH-nivå inom nedre delen av referensområdet (14). Förhöjd serumkoncentration av tyreoglobulin ses vid papillär och follikulär tyreоideacancer. Bestämning av tyreoglobulin i serum används postoperativt för att tidigt upptäcka lokalrecidiv och/eller metastaser. Preoperativt har däremot bestämning av S-tyreoglobulin inget värde för att avgöra om en tumör är benign eller malign (12).

## Anaplastisk cancer

Den anaplastiska canceren uppträder vanligen i en något äldre åldersgrupp ( $> 50$  år). Den är synnerligen malign, växer invasivt, sätter tidigt metastaser och har en mycket dålig prognos.

## Medullär cancer

Medullär tyreоideacancer uppstår från de parafollikulära cellerna (C-cellerna). C-cellen producerar hormonet kalcitonin och bestämning av S-kalcitonin kan användas som en tumörmarkör. Den medullära tyreоide-

cancern förekommer i en icke-hereditär (sporadisk) form och en hereditär form. Den senare ingår som del i multipel endokrin neoplasi typ 2 (MEN2A, MEN2B), där även feokromocytom samt ibland även primär hyperparathyreoidism ingår. Det är ett absolut krav att varje patient med misstänkt eller säkerställd medullär tyreоideacancer preoperativt utreds med hänsyn till eventuell förekomst av feokromocytom.

Mutationen för MEN2A respektive MEN2B har identifierats. Med mutationsanalys kan man avgöra om en individ i en MEN2-familj är anlagsbärare eller inte.

Behandling av medullär tyreоideacancer är operativ och i den postoperativa uppföljningen används bestämning av S-kalcitonin, som mått på eventuell kvarvarande tumörmassa (15).

## Referenser

- [www.thyroidmanager.org](http://www.thyroidmanager.org)
- Hallengren B, Karlsson A. Sköldkörteln – tyreоidea. I: Werner S, red. Endokrinologi. 2:a uppl. Stockholm: Liber AB; 2007. s 93–139. ISBN 9789147084289.
- Abraham-Nordling M, Byström K, Törring O, Lantz M, Berg G, Calissendorff J, et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol.* 2011;165:899–905.
- Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2008;358:2594–605.
- Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet.* 2012;379:1142–54.
- Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid.* 2011;21:593–646.
- Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011;21:1081–125.
- Vårdprogram för omhändertagande av barn och ungdomar med tyreотoxikos. Barnläkarföreningens sektion för endokrinologi och diabetes. 2010-11-04. [www.blf.net](http://www.blf.net)

## Sökord

## Innehåll

9. Haugen BR. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:793–800.
  10. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: Current status and future perspectives. *Endocr Rev.* 2003;24:102–32.
  11. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Martino ED, Gandossi E, Delbarba A, et al. Reduced thyroid volume and nodularity in dyslipidaemic patients on statin treatment. *Clinical Endocrinol.* 2008;68:16–21.
  12. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19:1167–214.
  13. Bahn RS, Castro MR. Approach to the patient with nontoxic multinodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1202–12.
  14. Sköldkörtelcancer. Nationellt vårdprogram. Regionala cancercentrum i samverkan. 2012. ISBN 97891637032183. [www.cancercentrum.se](http://www.cancercentrum.se)
  15. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2009;19:565–612.
-

# Kortikosteroider och hypofyshormoner

Gudmundur Johannsson, Sektionen för endokrinologi,  
Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg  
Britt Edén Engström, Sektionen för endokrinologi,  
Akademiska sjukhuset, Uppsala

## Inledning

**Kortikosteroider** är ett samlingsnamn för de steroider som bildas i binjurebarken. De viktigaste är hydrokortison (kortisol), som är en glukokortikoid, och aldosteron, som är en mineralkortikoid. Hydrokortison används för substitution vid binjurebarkssvikt medan syntetiska mer potenta glukokortikoider, t ex prednisolon, ges för att dämpa immunreaktioner och inflammatoriska processer.

Hypofyshormoner produceras i hypofysens fram- och baklob. Bortfall av framlobens (adenohypofysen) hormoner resulterar i hypofysisinsufficiens, medan skada på bakloben (neurohypofysen) leder till diabetes insipidus. Tillväxthormon produceras i hypofysens framlob. Substitutionsbehandling med tillväxthormon sker främst hos barn med olika orsaker till kortsuxxhet för att säkra normal tillväxt men ges även till vuxna med hypofysisinsufficiens och svår brist på tillväxthormon. Syntetisk analog av antidiuretiskt hormon, desmopressin, används för behandling av diabetes insipidus.

Vid överproduktion av hypofyshormon vilket sker vid prolaktinom, akromegali samt Cushings sjukdom, kan farmakologisk behandling vara aktuell enbart eller som komplement till annan behandling.

## Kortikosteroider

I binjurebarken bildas kortikosteroider som utgörs av glukokortikoider (främst hydrokortison [kortisol]), mineralkortikoider (främst aldosteron) och binjurebarksandrogener. Syntes och frisättning av kortisol regleras via adrenokortikotropin (ACTH) medan aldosteron i första hand kontrolleras via renin-angiotensinsystemet. Binjurarna tillsammans med äggstockarna producerar de androgener som är viktiga hos kvinnor.

Den normala kortisolsekretionen uppvisar en mycket tydlig dygnsvariation med högst P/S-kortisolkoncentration under tidiga morgontimmar, låg på kvällen och lägst efter midnatt. En viss ökning ses efter måltid samt fysisk och mental ansträngning. Dygnsrytmten kan påverkas av sömnmönter, ljus/mörker samt av en rad olika sjukdomar. Kortisol binds i blodet till transkortin (kortikosteroidebindande globulin, CBG). Under graviditet och behandling med oralt östrogen stiger CBG vilket försvårar utredning av binjurebarkssjukdomar under dessa förhållanden.

Glukokortikoider har betydande effekt på glukosomsättningen (därav namnet). Det ger en stegring av blodglukos genom att öka glukosnyttbildningen i levern och orsakar insulinresistens. Fettvävsmetabolismen påverkas både genom ökad lipolys och ökad central fettansamling. I muskulatur, liksom i hud, bindväv och ben, uppkommer katabola effekter. Överskott på kortisol hämmar tillväxten hos barn. Erythropoies, leukocyt-

### Orsaker till primär binjurebarksvidt – Addisons sjukdom

- Autoimmun
  - isolerad
  - del i autoimmun polyglandulär sjukdom (APS)
- Enzymdefekter inklusive kongenital binjurebarkshyperplasi
- Infektioner: sepsis, tuberkulos, hiv, svamp
- Övriga, ovanliga orsaker:
  - metastaser
  - blödning pga trauma eller antikoagulans
  - adrenoleukodystrofi (adrenomyeloneuropati)
  - bilateral adrenalectomi
  - kortisoltsynteshämmande läkemedel (ketokonazol, mitotan)

### Symtom/klinisk bild vid primär binjurebarkssvidt – Addisons sjukdom

#### Vanliga symtom

- Trötthet
- Anorexi
- Viktnedgång
- Ökad pigmentering
- Postural hypotension
- Mag-tarmsymtom (buksmärter)

#### Symtom och laboratoriefynd vid akut binjurebarkssvidt/incipient kris

- Feber
- Illamående
- Kräkningar
- Buksmärter
- Lågt blodtryck
- Hyponatremi/hyperkalemia

rörlighet/-funktion liksom immunsystemet påverkas. Glukokortikoider upprätthåller också vaskulär tonus delvis via reglering av uttrycket av adrenerga receptorer. I centrala nervsystemet kan såväl överskott som brist på glukokortikoider ge neuropsykiatriska symtom. Överproduktion av aldosteron ger initialt en lätt ökad plasmavolym och hypertoni samt tendens till hypokalemia, Conn's syndrom.

### Binjurebarkssvidt

#### Primär binjurebarkssvidt – Addisons sjukdom

Addisons sjukdom debuterar oftast i 20–50-årsåldern. Orsaken är vanligen en autoimmun adrenalit ( $\geq 80\%$ ) som kan förekomma isolerad eller som en del i en autoimmun polyglandulär sjukdom (APS). Antikroppar påvisas mot antigen i binjurebarken. Vid APS typ 2 hos vuxna påvisas inte sällan antikroppar även mot andra organ vilket kan leda till bl a hypotyreos, typ 1-diabetes, primär hypogonadism (främst kvinnor), malabsorption (celiaki och/eller atrofisk gastrit), perniciös anemi, kronisk aktiv hepatitis, vitiligo och alopeci.

I Faktaruta 1 redovisas orsaker till primär binjurebarkssvidt.

#### Symtom och klinisk bild

Vid autoimmun adrenalit minskar binjurebarkens kapacitet successivt och sjukdomen kan då manifestera sig vid akut stress då

kroppen behöver tillgång till mer kortisol, t ex vid trauma eller infektioner. Svaghet, uttröttbarhet, anorexi och viktnedgång finns som regel under längre eller kortare tid innan diagnosen fastställs, se Faktaruta 2.

Hos i stort sett alla patienter ses en ökad pigmentering typiskt i handflateveck och på solexponerade ytor samt ärr. Även slemhinnepigmentering, t ex i munnen, förekommer. Hypoglykemi kan förekomma särskilt hos barn. Observera att normala natrium- och kaliumnivåer inte utesluter primär binjurebarkssvidt.

#### Sekundär binjurebarkssvidt

Sekundär eller central binjurebarkssvidt orsakas oftast av en hypofystumor eller annan hypofysnära process med undanträning av den endogena ACTH-produktionen (se Faktaruta 7, s 658, för olika orsaker till hypofysisinsufficiens). Andra hypofyshormoner är oftast också påverkade.

Sekundär binjurebarkssvidt orsakas även av farmakologisk behandling med glukokortikoider med hämnning av den endogena produktionen av ACTH och kortikotropinfrisättande hormon, CRH. Denna form benämns även tertiar binjurebarkssvidt och är oftast en övergående form av binjurebarkssvidt som kan vara i veckor till månader efter avslutad behandling med glukokortikoider.

Sekundär binjurebarkssvidt ger ingen påtaglig brist på mineralkortikoider då

### Sökord

### Innehåll

**Diagnostik av binjurebarkssvikt****P/S-kortisol taget på morgonen (kl 07–09)**

- < 100 nmol/L: trölig kortisolbrist
- > 450 nmol/L: kortisolbrist osannolik

**P-ACTH på morgonen (kl 07–09) vid entydigt lågt P/S-kortisol (taget på morgonen)**

- Kraftigt för högt – primär binjurebarkssvikt
- Normalt eller lågt – sekundär binjurebarkssvikt

**Andra tester**

- Synacthen (syntetiskt ACTH)-test
  - Synacthen (dos 250 eller 1 µg) ges intravenöst valfri tid på dygnet
  - Prov för P/S-kortisol tas före samt 30 och 60 minuter efter injektionen
  - Maximalt P/S-kortisol svar > 550 nmol/L: kortisolbrist osannolik
- Insulintoleranstest – mäter kortisol svar under hypoglykemi

bildningen av aldosteron framför allt vilar på renin-angiotensinsystemet.

**Diagnostik av binjurebarkssvikt**

Vid stark misstanke om akut binjurebarks- svikt hos en svårt medtagen patient ska behandling startas direkt och verifierande utredning ske i ett senare skede.

Typisk klinisk bild tillsammans med hyponatremi, hyperkalemi, lågt P/S-kortisol och högt P-ACTH talar väldigt starkt för Addisons sjukdom. Enkel basal utredning bör som regel kompletteras i lugnt skede (Faktaruta 3 och Faktaruta 4) eftersom det rör sig om en livslång sjukdom med betydande inverkan på patientens liv. Vid svag klinisk misstanke kan ett enstaka P/S-kortisol tas på morgonen, kl 07–09. P/S-kortisol > 450–550 nmol/L talar emot kortisolbrist. Observera att detta gäller i stressfritt tillstånd – en svårt sjuk patient har oftast betydligt högre kortisolnivåer!

Synacthentest är ett enkelt och väl validerat test för diagnostik av alla former av binjurebarkssvikt. De närmaste veckorna efter en akut hypofysskada kan dock ett falskt normalt svar erhållas. Utebliven kortisolönning till minst 550 nmol/L efter stimulering med Synacthen talar för binjurebarkssvikt.

Vid primär binjurebarkssvikt ses ett högt P-ACTH medan vid sekundär binjurebarks-

**Åtgärder vid misstanke om akut binjurebarkssvikt****Provtagning**

(innan behandling men vänta inte på svar)

- P/S-kortisol, P-ACTH, P/S-Na, P/S-K

**Behandling**

- Behandla först, utred sedan.
- Ge 100 mg hydrokortison (Solu-Cortef) intravenöst. Därefter ges ytterligare 100–200 mg hydrokortison i dropp, alternativt intermittent intravenöst under det närmaste dygnet. Dessa doser ger även tillräcklig mineralkortikoid effekt.
- Till barn ges minst 25–50 mg hydrokortison som en bolusdos intravenöst som kan upprepas om svår allmänpåverkan kvarstår. Därefter kan man ge ytterligare 100–200 mg (50–75 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta/24 timmar) som infusion eller intermittenta injektioner första dygnet fördelat på 4 dosstillfällen.
- Samtidigt ges t ex NaCl-lösning 9 mg/ml intravenöst. Till barn kan glukoslösning 50 mg/ml med tillsats av natrium med fördel ges.

**Utlösande faktorer söks, t ex infektioner****Kompletterande utredning**

- Kompletterande utredning sker i lugnt skede enligt Faktaruta 3.

svikt ses ett lågt eller normalt P-ACTH på morgonen. Test av insulintolerans är sannolikt det bäst validerade testet för diagnostik av sekundär binjurebarkssvikt men det är resurskrävande och potentiellt farligt och bör således endast genomföras av enheter med erfarenhet av testet.

**Behandling av binjurebarkssvikt**

Vid såväl primär som sekundär binjurebarkssvikt används hydrokortison för substitution. Målsättningen är att ge en så fysiologisk ersättning som möjligt samt att bemöta extra behov i samband med fysisk och psykisk stress såsom vid feber eller operation.

Till vuxna ges en individanpassad underhållsdos som oftast ligger på mellan 15 och 25 mg hydrokortison dagligen, fördelat på 2 eller 3 doser. Första dosen ska ges fastande tidigt på morgonen och den sista dosen ska inte ges för sent på eftermiddagen för att inte störa insomnandet till natten. Oftast

### Terapirekommendationer – Steroidsubstitution i samband med interkurrent sjukdom och kirurgi vid påvisad binjurebarkssvikt

Sjukdomsgrad	Substitutionsbehandling
Lättare sjukdomstillstånd	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dubblerad peroral hydrokortisondos i samband med feber (&lt; 39 °C), oförändrad fludrokortisondos.</li> <li>Vid mindre ingrepp, t ex tandextraktioner, kan en extra tablett (20 mg) hydrokortison ges en halvtimme innan.</li> <li>Barn med binjurebarkssvikt är mer känsliga för hypoglykemi varför fasta bör undvikas.</li> <li>Hos barn föreslås dubblering av hydrokortisondosen vid feber &gt; 38 °C och 3-dubbling vid feber &gt; 39 °C. Läkare bör alltid kontaktas vid feber &gt; 2 dygn hos barn.</li> </ul>
Illamående, kräkningar, diarré	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten uppmanas att kontakta sjukvården vid långvarigt illamående och försämrat allmäntillstånd.</li> <li>Patienten uppmanas att söka akutmottagning vid upprepade kräkningar/ihållande diarré pga ökad risk för binjurebarks Kris.</li> <li>Observera särskilt risken vid gastroenterit (även utan feber!), då en kombination av stress, vätskeflöster och uppkräpta tabletter kan vara livshotande!</li> <li>Ge hydrokortison 100 mg/dag intravenöst. Minska inom några dagar till underhållsdos när patienten förbättrats.</li> <li>Patienter kan instrueras att självadministrera hydrokortison 100 mg intramuskulärt vid kräkningar/diarréer.</li> </ul>
Svår stress/svåra sjukdomstillstånd/kirurgi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ge hydrokortison 100–200 mg/dygn intravenöst till vuxna, fördelat på 3 doser eller genom konstant infusion (4–8 mg Solu-Cortef [hydrokortison] per timme). Minska successivt dosen med ledning av klinisk förbättring.</li> <li>Vid större kirurgi ges 100 mg hydrokortison intravenöst omedelbart före anestesi-induktionen, totalt 200 mg hydrokortison under första dygnet. Dosen minskas successivt under några dygn ned till underhållsdos.</li> <li>Hos barn anpassas doserna till kroppsytan.</li> </ul>

ges den största dosen på morgonen för att mer efterlikna den normala dygnsvariationen. Vid primär binjurebarkssvikt ges även substitution med en mineralkortikoid, fludrokortison. Till yngre kvinnor kan man överväga tillägg av binjureandrogen på försök, i första hand dehydroepiandrosteron (DHEA). Diskussion med specialkunnig rekommenderas.

Till barn fördelar dygnsdosen (7,5–12,5 mg hydrokortison/m<sup>2</sup> kroppsyta eller motsvarande) på 3–4 doser/dygn i relationen 3:2:1 morgon, tidig eftermiddag och kväll.

Det är viktigt att patienten får en noggrann muntlig och skriftlig information om att öka dosen hydrokortison vid stress inklusive febersjukdom. Vid hög feber, illamående/kräkningar eller diarré bör patienten uppsöka sjukhus för att erhålla parenteral behandling, se Terapirekommendationerna.

#### Akut binjurebarkssvikt

Akut binjurebarkssvikt eller Addisonkris är ett livshotande tillstånd pga risken för cirkulationskollaps. Tillståndet bör alltid misstänkas hos en svårt allmänpåverkad

patient med hypotoni/incipient cirkulatorisk chock där orsaken inte är uppenbar. Mag-tarmsymtom kan vara dominerande, med alltför illamående/kräkningar till svåra buksmärkor. Cerebraла symtom kan förekomma med förvirring/desorientering. Dessa patienter kan uppvisa en klinisk bild som är svår att skilja från sepsis och akut buk av andra mer vanliga orsaker. Rätt initial handläggning av dessa patienter är livräddande med snar tillförsel av parenteralt hydrokortison (Solu-Cortef) och rikliga mängder isoton koksaltlösning (9 mg/ml Natriumklorid), se Faktaruta 4, s 653, och Terapirekommendationerna. Patienter med känd binjurebarkssvikt bör alltid bärta med sig ett "kortisolkort" där det framgår vilken akutbehandling de ska erhålla vid svår sjukdom eller skada.

Addisonkris kan förekomma hos patienter med känd binjurebarkssvikt som inte får tillräckligt med extra kortisoltillförsel i samband med annan tillfällig sjukdom. Vanligast är att detta sker i samband med en infektös gastroenterit då det föreligger ökat kortisolbehov, förluster av salt och vatten samt för-

**Tabell 1.** Relativa biologiska effekter hos olika syntetiska glukokortikoider i förhållande till hydrokortison

Preparat	Anti-inflammatorisk effekt	Minerkortikoid effekt	Ekvivalent glukokortikoid-dos <sup>a</sup> i mg	Halveringstid <sup>b</sup>
Hydrokortison (kortisol)	1	Ja <sup>c</sup>	20	K
Kortisonacetat	0,8	Ja <sup>c</sup>	25	K
Prednisolon	3	Ja <sup>c</sup>	5	I
Metylprednisolon	5	Ja <sup>c</sup>	4	L
Betametason	25	Nej	0,6	L
Dexametason	25	Nej	0,75	L

a. Dessa ekvivalenta doser är baserade på äldre osäkra in vitro-modeller på den antiinflammatoriska effekten och återspeglar inte den metabola effekten mellan steroider.

b. "Biologisk halveringstid": K = kort (8–12 timmar), I = intermediär (12–36 timmar), L = lång (36–72 timmar).

c. Minerkortikoid effekt är dosrelaterad.

sämrat upptag av hydrokortison från magtarmkanalen. Addisonkris kan förekomma hos patienter med alla former av binjurebarkssvikt även om det är de med primär binjurebarkssvikt som löper störst risk. Dåligt uppmärksammade är patienter med tertiär binjurebarkssvikt (efter farmakologisk behandling med glukokortikoider) vilka insjuknar med infektion eller annan svår somatisk sjukdom där behandling med stressdoser av hydrokortison inte ges.

#### Graviditet

Binjurebarkssvikt utgör inget hinder för graviditet. Det är av största vikt att den gravida kvinnan är noggrann med sin ersättningsbehandling och att noggrann uppföljning sker av specialist då dosjustering av hydrokortison och fludrokortison kan behövas. Vid normal förlossning ges doser som vid kirurgiska ingrepp utan narkos, men vid större doser och utdraget förlopp är det viktigt att barnet får extra observation strax efter partus. Vid sectio behandlas modern som vid kirurgiskt ingrepp, se Terapirekommandationerna, s 654.

#### Sjukdomsbehandling med glukokortikoider

Naturliga och syntetiska glukokortikoider används vid ett brett spektrum av sjukdomar för att minska/dämpa immunreaktioner och inflammatoriska processer, se även kapitlet Allergiska och immunologiska till-

sänd, avsnittet Autoimmunitet, s 831. Höga doser kan utan större risk ges under ett fåtal dagar i allvarliga situationer. I princip ger dock all farmakologisk behandling med glukokortikoider upphov till biverkningar. De vanligaste biverkningarna vid kortvarig behandling med höga doser är hyperglykemi, eufori, sömnstörningar samt viktökning.

I möjligaste mån bör systemiska glukokortikoider ersättas med mer lokal behandling, t ex vid astma, inflammatorisk tarmsjukdom, ledinflammation och hudåkommor. Även lokal behandling kan ge biverkningar, se avsnittet Oönskade effekter, s 656.

Vid antiinflammatorisk behandling bör den mineralkortikoida effekten minimeras och preparat med kort halveringstid i blodet användas, t ex prednisolon. Den antiinflammatoriska effekten varierar mellan olika syntetiska steroider (Tabell 1). Det finns en stor individuell variabilitet i glukokortikoid-känslighet beträffande såväl den immundämpande effekten som biverkningar inklusive undertryckandet av den egna produktionen av ACTH-kortisol (Faktaruta 5, s 656). Risken för uppkomst av tertiär binjurebarkssvikt ökar med ökad dos, längre behandlingstid samt längre halveringstid för använd glukokortikoid.

#### Graviditet och amning

Glukokortikoider i farmakologiska doser har inga säkra teratogena effekter hos mänskliga. Reducerad placentavikt ses, var-

för viss försiktighet med glukokortikoidbehandling under graviditet ska iakttas. Dexametason/betametasolon, som har en effektiv passage över placentabarriären, bör under graviditet om möjligt ersättas av prednisolon. Vid kronisk behandling med farmakologiska glukokortikoiddoser av den gravida kvinnan finns det risk för binjurebarkssuppression hos det nyfödda barnet.

Glukokortikoider passerar i ringa grad över i modersmjölk och kan, i lägsta möjliga dos, användas under amning.

### Åtgärder vid operation

Patienter som behandlas med kortikosteroider i höga doser och med en behandlingstid som kan medföra tertär binjurebarkssvikt, behöver vid t ex operativa ingrepp tillföras extra doser kortison, se Terapirekommandationerna, s 654. Man eftersträvar doser som kan motsvara fysiologiska behov.

### Oönskade effekter

#### Tertiär binjurebarkssvikt

Farmakologisk behandling med glukokortikoider under kortare tid än 3 veckor med en maximal dos som svarar mot 10 mg prednisolon/dag ger sällan kvarstående hämning av den egna kortisolproduktionen. Behandling med högre doser under längre tid kan ge hämmad kortisolaxel upp till 1 år eller längre efter utsättning. Man kan inte utesluta att även kort tids behandling med höga doser kan ge en sådan effekt. Tertiär binjurebarkssvikt kan även uppkomma vid inhalation och topikal behandling, främst hos barn men även hos en del vuxna vid höga doser av inhalationssteroider och vid lokalbehandling med potenta steroider på en stor hudyta och under täckande förband. Dosering varannan dag kan minska hämningen av den egna kortisolproduktionen men är sällan tillräckligt pga grundsjukdomen.

Misstanke om binjurebarkssvikt efter utsatt kortisonbehandling (kliniska symtom med allmän svaghets- hypotoni och hyponatremi) ska om möjligt alltid verifieras med P/S-kortisol mätt på morgonen samt eventuellt med Synacthentest. Förslag till riktlinjer för extratillförsel av glukokortikoider i samband med svår stress, inklusive ope-

### Ogynnsamma effekter vid behandling med kortikosteroider

#### Vävnadsatrofi

Hudskörhet, muskelatrofi, osteoporos, aseptisk caputnekros i femur/humerus

#### Neurologiska/ögon

Benign intrakraniell hypertension, katarakt, glaukom

#### Metabola och endokrina

- Försämrat glukostolerans/diabetes mellitus, viktökning, bukfetma, tillväxthämning hos barn, sekundär binjurebarkssvikt
- Relaterade till mineralkortikoideffekten: vätskeretention och ödem, kaliumförluster

#### Gastrointestinala

Vid samtidig behandling med NSAID kan risken för ulcer öka

#### Psykiatriska

Eufori, sömnubbning, depression, mani

#### Cirkulation

Hypertoni

rationer, se Terapirekommandationerna, s 654.

### Andra oönskade effekter

Förutom hämning av hypofysbinjurebarksaxeln kan behandling med kortikosteroider medföra en rad andra oönskade effekter (Faktaruta 5). Kortikosteroider i antiinflammatoriska doser kan maskera bakteriella inflammationer och andra akuta processer och ge försämrat sårläkning. Dessa doser ger också insulinresistens, viktuppgång med fettansamling på buken men även proteinkatabola effekter som leder till minskad muskelmassa och muskelstyrka samt tunnare hud som ökar risken för svårsläkta hudsår.

### Osteoporosrisk

Effekter på skelettet kan ses redan inom 3 månader vid behandling med en dos som motsvarar 5–7,5 mg prednisolon/dygn. Någon säker ”nedre dos” har inte kunnat dokumenteras. Osteoporosprofylax med kalcium och vitamin D bör alltid övervägas. Behandlingen kan kompletteras med bisfosfonat, särskilt vid längre behandlingstider. Se vi-

### Sökord

### Innehåll

### Riktlinjer för nedtrappning av glukokortikoider efter långtidsbehandling, exemplifierat med prednisolon

Nedtrappningen får modifieras framför allt beroende på underliggande sjukdomsaktivitet. Dygnsdosen minskas med:

- 10 mg varje/varannan vecka vid en prednisolondos > 60 mg/dag<sup>a</sup>
- 10–5 mg varje/varannan vecka vid en prednisolondos på 20–60 mg/dag<sup>a</sup>
- 5–2,5 mg varje/varannan vecka vid en prednisolondos på 10–19 mg/dag
- 2,5–1,25 mg varje/varannan vecka vid en prednisolondos på 5–9 mg/dag
- 1,25 mg varje/varannan vecka vid en prednisolondos < 5 mg/dag. Här kan varannandagsdoserings användas, t ex 5 mg omväxlande med 3,75 mg varannan dag.

a. Initial nedtrappning kan ske snabbare vid uttalad effekt på sjukdomsaktiviteten.

dare kapitlet Osteoporos och frakturprevention, avsnittet Bisfosfonater, s 620.

### Utsättning efter långtidsbehandling

Utsättning av glukokortikoider efter långtidsbehandling bör ske långsamt, se Fakta ruta 6. Vid utsättning av glukokortikoider efter längre tids behandling kan symptom uppstå till följd av utsättningen i sig. Sådana kan vara aptitlöshet, lätt illamående, viktnedgång, led- och musklevärk. Bestämning av P/S-kortisol kl 08, eventuellt kompletterat med Synachtentest, ger vägledning om det föreligger binjurebarkssvikt.

### Hypofyssjukdomar

Sjukdomar och skador i hypotalamus och hypofysen kan ge påverkan på hypofytfunktionen. Den vanligaste orsaken hos vuxna är godartade tumörer i hypofysen. Dessa är antingen hormonellt eller icke-hormonellt aktiva.

### Tumörer

Av de hormonproducerande tumörerna är prolaktinom (prolaktin) vanligast, följt av akromegali (tillväxthormon, GH) och Cushings sjukdom (adrenokortikotrop hor-

mon, ACTH). Överproduktion av TSH (tyreoideastimulerande hormon) eller FSH/LH (follikelstimulerande hormon/luteiniserande hormon) är mycket sällsynt. Blandtumörer förekommer.

Hypofystumörerna delas in i mikroadenom (< 1 cm) eller makroadenom (≥ 1 cm). Större tumörer kan pga utbredning och storlek ge upphov till hypofysisinsufficiens och/eller påverkan på synfält/synskärpa. Hypofysisinsufficiens kan också uppkomma till följd av behandling (kirurgi och/eller strålbehandling) av en tumör.

### Behandling av tumörer

Vid operabla tumörer är kirurgi vanligtvis förstahandsbehandling förutom vid prolaktinom, som i första hand behandlas farmakologiskt. Strålbehandling kan ges vid inoperabla tumörer som komplement till kirurgi och vid recidiv av tumören. Hormonproducerande tumörer kan behandlas med läkemedel, ensamt eller i kombination med övrig terapi. Vid icke-hormonellt aktiva tumörer kan man i vissa fall avvänta specifik behandling.

Insättande av behandling samt uppföljning av given behandling bör ske av, eller i samråd med, specialkunniga läkare/centra med särskild kunskap och erfarenhet av dessa sjukdomar. I regel krävs livslång uppföljning av dessa patienter för att upptäcka såväl recidiv som hormonsvikter vilka kan uppkomma flera år efter behandling, särskilt efter strålbehandling.

### Övriga orsaker till påverkan på hypofytfunktionen

Övriga orsaker till påverkan på hypofytfunktionen finns listade i Fakta ruta 7, s 658. Utredning och eventuell behandling av hypofysisinsufficiens vid dessa tillstånd sker ofta i samarbete med andra specialiteter. En grupp som uppmärksammats på senare år är patienter med traumatisk hjärnskada (Traumatic Brain Injury, TBI) där den endokrina funktionen bör utredas efter det akuta skedet och upp till ett år efter traumat. En annan grupp som ökar är patienter, framför allt barn, som genomgått helkroppsbesträlnings, CNS-besträlnings eller cytostatikabehandling där hypotalamus/hypofytfunktionen kan påverkas och

### Orsaker till hypotalamus-/hypofysisinsufficiens

#### Tumör

- Hypofysadenom, kraniofaryngiom
- Andra hypofysnära tumörer såsom meningiom, lymfom, ependymom m fl
- Metastaser

#### Iatrogen

- Kirurgi, strålbehandling

#### Granulom/inlagringssjukdom

- Sarkoidos, histiocytos, Wegeners granulomatos, amyloidos m fl

#### Hypofysis

##### Infektös

- Meningit, encefalit, tuberkulos

##### Apoplexi/infarkt

- Inkluusiv Sheehans syndrom

##### Vaskulär

- Karotisaneurysm, subaraknoidalblödning

##### Traumatisk skallskada

##### Mutation/anläggningsrubbning

- Inkluusiv Kallmanns syndrom

##### Idiotipisk

där endokrinologiska sequelae (framför allt GH-brist) kan uppträda sent i efterföllopet.

#### Barn

Hos barn är kraniofaryngiom den vanligaste av hypotalamus-/hypofystumörerna medan övriga hypofystumörer är sällsynta. Orsaken till GH-brist hos barn är vanligtvis idiotipisk men det kan även röra sig om anläggningsrubbningar och mutationer i olika gener.

#### Svenska Hypofysregistret

Svenska Hypofysregistret har sedan 2009 stöd från SKL (Sveriges Kommuner och Landsting) som kvalitetsregister. Där registreras data vid diagnos, behandling samt uppföljning av patienter med hypofystumörer eller annan process i hypofysområdet.

### Hypofysisinsufficiens

Symtomatologin vid hypofysisinsufficiens är ofta svårtolkad. Trötthet är vanligt. Här

**Tabell 2. Basal provtagning vid misstänkt hypofysisinsufficiens**

Hormonaxel	Provtagning
Gonader	Kvinnor: S-LH, S-FSH, S-östradiol (inte meningsfullt vid normala menstruationer) Män: S-LH, S-FSH, S-testosteron, S-SHBG
Sköldkörtel	S-TSH, S-fritt T <sub>4</sub>
Tillväxthormon	S-IGF-1
Kortisolaxel	P/S-kortisol kl 08 (fastande)

innefattas också hypotyreosens frusenhet och tröghet, kortisolbristens svaghet, illamående, anorexi och hypotoni samt GH-bristens sänkta livskvalitet kopplad till kognitiv dysfunktion och minskad muskelmassa/ökad fettmassa. Notera förekomst av uttalad och persistenter hypoglykemi, särskilt hos yngre barn. GH-brist samt impotens och nedsatt libido hos mannen samt menstruationsrubbningar och infertilitet hos kvinnan uppträder tidigt i förloppet medan ären mot svikter i kortisol- och tyreoideaaxeln uppträder senare. ADH-brist är sällsynt som debutsymtom vid hypofysadenom men är inte ovanligt vid processer som primärt engagerar hypotalamus, hypofysjäck eller baklob, t ex kraniofaryngiom, inflammatoriska processer och metastaser.

#### Diagnostik vid svikt i de olika hormonaxlarna

I Tabell 2 ges förslag på basal provtagning för diagnostik av svikt i de olika hormonaxlarna.

#### Gonadaxeln

Vid svikt i gonadaxeln noteras utebliven/försenad pubertet, förlångsammad eller förlängd tillväxt, oligo-/amenorré, minskad libido, minskad kroppsbehåring (även hos kvinnor om androgenproduktionen från binjurarna är sänkt), försämrad skäggväxt m m. Hos postmenopausala kvinnor ses låga östradiolnivåer i kombination med utebliven ökning av FSH/LH och hos män ses låga testosteronnivåer utan LH-stegning. Långvarig brist kan ge låg bentäthet. Observera att ett subnormalt testosteron kan förekomma även vid övervikt, svår sjuk-

#### Sökord

#### Innehåll

dom, viss farmakabehandling m m. Vid bedömning av testosteron bör även SHBG (sex hormone binding globulin) analyseras för att få en uppfattning om mängden fritt testosteron.

#### *Behandling*

Till kvinnor ges substitution med östrogen i kombination med gestagen, såvida inte patienten är hysterektomerad då enbart östrogen är tillräckligt. Till män ges testosteron antingen som långverkande intramuskulära injektioner eller med en gel som appliceras dagligen. Peroral terapi ger oftast otillräcklig behandlingseffekt.

Vid graviditetsönskemål kan behandling med rekombinant FSH och hCG (LH) eller med GnRH (gonadotropin releasing hormone) ges. Vid större centra finns särskilda reproduktionsenheter dit både män och kvinnor kan remitteras.

#### **Tyreoideaaxeln**

Vid svikt i tyreoideaaxeln ses symptom som vid primär hypotyreos med trötthet, tröghet, frusenhet, förstopning m m, men de är vanligtvis inte lika uttalade. Central hypotyreos ger låga nivåer av fritt tyroxin utan adekvat ökning av TSH, som kan vara lågt, inom referensområdet eller t o m lätt förhöjt (trolien pga bildning av biologiskt inaktivt TSH). Vid misstanke om central hypotyreos hos en patient utan känd hypofyssjukdom bör övriga hypofysaxlar utredas.

#### *Behandling*

Behandling sker med levotyroxin på likartat sätt som vid primär hypotyreos. För utförlig beskrivning se kapitlet Tyreоideasjukdomar, avsnittet Behandling med tyreоideahormoner, s 644. Doseringen styrs med ledning av klinisk effekt och fritt tyroxin, som bör ligga mitt i eller i övre referensområdet. TSH-bestämning ger ingen ytterligare information. Eventuell kortisolbrist ska diagnostiseras och behandlas innan insättning av levotyroxin, då normalisering av tyreоideahormonnivåer ökar kortisolclearance med risk för binjurebarkskris i samband med stress/trauma.

#### **Indikationer för utredning och substitution med GH**

- Barn med tillväxtstörning pga otillräcklig insöndring av endogent tillväxthormon
- Tillväxtstörning hos patienter med Turners syndrom
- Tillväxtstörning hos barn med kronisk njurinsufficiens
- Prader-Willis syndrom hos barn
- Hypotalamus/hypofysär skada (endokrin, strukturell, genetisk)
- Tidigare CNS-besträlnings/tumörbehandling
- Traumatisk skallskada
- Subaraknoidalblödning

#### **GH-axeln**

Tillväxthormon (GH) frisätts episodiskt från hypofysen med högst nivåer under natten. GH-produktionen är störst under puberteten och avtar med stigande ålder. Kvinnor har högre GH-nivåer än män. Effekten av GH medieras huvudsakligen via Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) som till största delen syntetiseras i levern. IGF-1 har lång halveringstid och återspeglar den integrerade effekten av GH under dygnet. IGF-1-nivån sjunker med stigande ålder. Även nutritionstillstånd och eventuell leversjukdom påverkar IGF-1.

Kortvuxenhet är kardinalsymtom vid GH-brist hos barn. Hos spädbarn kan initiativlöshet och hypoglykemier ses. Hos vuxna noteras en ändrad kroppssammansättning med ökat abdominellt och visceralt fett och reducerad skelettmuskelmassa. Bentätheten kan vara sänkt. Vidare ses störningar i kolhydrat/lipidmetabolismen, nedsatt fysisk arbetsförmåga, låg energinivå samt låg livskvalitet.

Ett enstaka GH-prov kan inte användas för diagnostik av GH-brist. Lågt IGF-1 talar för brist på GH, men kan också ses vid övervikt, svår sjukdom, nedsatt nutrition m m. Ett normalt IGF-1 utesluter inte GH-brist, då överlappning finns, framför allt i högre åldrar. Diagnosen fastställs vanligen med belastningstest (insulintoleranstest eller GHRH-argininbelastning).

### Behandling

Ställningstagande till substitution med GH, som är en kostsam behandling, bör ske av läkare vid centra med speciellt intresse och erfarenhet av sådan behandling. GH insätts när övriga axlar är substituerade. För indikationer se Faktaruta 8, s 659. Behandlingseffekt följs med kliniska effektmått och doseringen titreras efter S-IGF-1. Barn kräver högre doser än vuxna och kvinnor högre än män. GH-behandling sätts ut vid aktiv malign sjukdom. Vid överföring från barn till vuxenklinik finns särskilda riktlinjer angående utsättning, omtestning och/eller fortsatt behandling.

### Kortisolaxeln

För beskrivning av symptom, diagnostik och behandling vid kortisolbrist se avsnittet Binjurebarkssvikt, s 652. Vid misstanke om kortisolsvikt bör utöver basala prover även belastningstester utföras för att säkerställa brist, Faktaruta 3, s 653.

### Hyperprolaktinemi

Prolaktin frisätts från hypofysens framlob. De prolaktinproducerande cellerna står normalt under hämning från hypotalamus via dopaminerga neuron. Fysiologiskt föreligger höga nivåer under senare delen av en graviditet och under amning. Utöver dessa fysiologiska tillstånd kan hyperprolaktinemi bero på hypofystumör, hypofysstjälkpåverkan, njursvikt, trauma, stress samt olika läkemedel (särskilt neuroleptika och vissa antidepressiva) mm, se Faktaruta 9. Det är också viktigt att utesluta hypotyreos som orsak, då TRH kan stimulera till prolaktinfrisättning.

De mest framträdande symptomen är uttryck för hypogonadism – sänkt libido, impotens, oligo-/amenorré, infertilitet och på sikt osteoporos. Galaktorré är vanligare hos kvinnor än hos män. En stor tumör kan ge huvudvärk och/eller synfältspåverkan.

Kvinnor i fertil ålder har högre nivåer än män och kvinnor i övriga åldrar. Prolaktin kan analyseras i ett enstaka prov. Vid hyperprolaktinemi utan kliniska symptom ska möjligheten av makroprolaktinemi beaktas och prolaktinnivån kan bedömas först efter analys med proteinfällning. Farmakolo-

### Tillstånd som kan ge hyperprolaktinemi

#### Fysiologiska

- Graviditet, amning, samlag, stress, träning, sömn

#### Patologiska

- Hypotalamus/hypofys/stjälkpåverkan: granulom, infiltrations-/inlagringssjukdomar, strålning, Rathkes cysta, trauma, kirurgi, tumörer (kranofaryngiom, germinom, metastaser, meningioma)
- Hypofys: prolaktinom, makroadenom (stjälkpåverkan), blandtumör, hypofysisit

#### Systempåverkan

- Bröstkorg – trauma, kirurgi, herpes zoster, kronisk njursvikt, levercirros, strålning mot huvudet och epileptiska anfall

#### Läkemedel

- Anestesiläkemedel, antiepileptika, antidepressiva, antihistaminer, antihypertensiva, kolinergika, dopaminreceptorblockerare, dopaminsynthesisämmare, östrogenpreparat, neuroleptika/antipsykotika, opioider

giskt inducerad hyperprolaktinemi ger vanligtvis prolaktinnivåer upp mot 100 µg/L, men vissa farmaka kan ge nivåer > 200 µg/L. När läkemedel och övriga differentialdiagnoser är uteslutna innebär ett prolaktinvärde på över 200 mikrog/L att prolaktinom är den troligaste diagnosen. Det finns också en positiv korrelation mellan tumörstorlek och prolaktinnivå. Prolaktinom är den vanligaste av de hormonellt aktiva hypofystumörerna och är vanligare hos kvinnor än hos män. Exakt incidens är svår att få fram då prolaktinom sköts även i öppenvården av flera olika specialister. Makroprolaktinom (tumör > 1 cm i diameter) bör skötas av eller i samråd med specialkunnig läkare.

Vid överproduktion av GH, och även vid de sällsynta TSH-producerande tumörerna, kan man se en samtidig överproduktion av prolaktin.

Lägre nivåer ses vid hypofysstjälkpåverkan varvid dopaminhämning av prolaktinfrisättning har "fallit bort". När differentialdiagnoserna är uteslutna görs MRT över hypofysområdet och vid extrasellär tumörutbredning utförs neurooftalmologisk undersökning.

### Sökord

### Innehåll

## Behandling

Vid farmakologiskt inducerad hyperprolaktinemi, se Faktaruta 9, s 660, kan terapibyte övervägas av eller i samråd med ansvarig psykiatриker. I avsaknad av symptom är specifik terapi inte nödvändig. Vid symptom på hypogonadism kan östrogen eller testosteron övervägas. Om medicinering inte på försök kan sättas ut eller att förhöjda prolaktinnivåer inte sammanfaller med terapistart bör MRT utföras för att utesluta process i hypothalamus-/hypofysområdet.

Vid prolaktinom är behandling med dopaminagonist förstahandsval oavsett prolaktinnivå, tumörstorlek eller invasivitetsgrad. Målet är att återställa gonadernas funktion och att reducera tumörstorleken. De allra flesta svarar på behandling med dopaminagonist.

Det finns tre dopaminagonistpreparat i Sverige: bromokriptin, kinagolid och kabergolin. Det finns längst erfarenhet av bromokriptin. Behandling med bromokriptin inleds med en låg dos, 1,25 mg/dag, som successivt ökas, med doseringen 2 gånger/dag, till normoprolaktinemi varvid lägsta effektiva dos eftersträvas. De nyare preparaten har mer specifik effekt på D<sub>2</sub>-receptorerna och längre effektduration, varför dosering 1 gång/dygn (kinagolid) eller 1–2 gånger/vecka (kabergolin) är tillräcklig. Kabergolin är ett dyrare preparat men förskrivs alltmer då biverkningsfrekvensen är lägre (yrsel, ortostatism, illamående, nästäppa) och bättre effekt ses på prolaktinnivåer och tumörstorlek. För att minska risken för biverkningar kan behandlingen ges vid sänggåendet.

Förutom att följa hormonnivåer följs tumören med MRT efter 3–6 månader eller senast efter 1 år, beroende på tumörstorlek och vid chiasmapåverkan även med synfältsundersökning.

Vid höga doser kabergolin till Parkinson-patienter finns det rapporterat bindvävseffekt på hjärtklaffar. Hittills finns det dock ingen studie som kunnat bekräfta detta vid de doser man ger till patienter med prolaktinom. Viss observans tillräds dock, och ekokardiografi bör utföras särkilt vid långtidsbehandling och vid höga ackumulerade doser. Vid normaliserade prolaktinnivåer efter minst 2 års behandling och avsaknad

## Symtom och kliniska fynd vid akromegali

- Huvudvärk, svettningar, snarkningar (sömnnapné), akne
- Förstoring av händer, fötter, näsa, tunga, läppar, långvuxnenhet hos barn och ungdomar
- Förgrundade anletsdrag, underbett, stakettänder
- Hypertoni, nedslatt glukostolerans
- Artros, spinalstenos, karpaltunnelsyndrom
- Allmän organförstoring: tyreoidea (struma), hjärta, njurar, lever, mjälte
- Kardiomyopati
- Kolonpolyper

av synlig kvarvarande tumör kan man under noggrann klinisk och biokemisk kontroll överväga att sätta ut behandlingen.

Prolaktinom som inte är känsliga för dopaminagonister kräver en annan form av tumörbehandling.

## Graviditet

Vid konstaterad graviditet avbryts i regel behandlingen med dopaminagonist. Risken med fortsatt behandling är sannolikt låg och vid stora tumörer eller vid progress av tumörstorlek under graviditet kan behandling med bromokriptin ges. Erfarenhet av kabergolinbehandling under graviditet ökar och tycks inte innebära större risker jämfört med bromokriptinbehandling. Regelbunden kontroll av synskärpa och synfält rekommenderas under graviditeten framför allt hos patienter med makroprolaktinom. Dessa patienter bör skötas vid specialistmödrahälsovård i samråd med läkare med erfarenhet av behandling av makroprolaktinom.

## Akromegali

Akromegali orsakas i de allra flesta fall av en GH-producerande hypofystumör. Samtidig överproduktion av prolaktin är relativt vanlig. I sällsynta fall kan ektopisk GHRH-produktion förekomma från karcinoider eller pankreas. Hos unga personer, vars epifysfogar inte slutits, leder den ökade GH-sekretionen till gigantism. Hos vuxna ses i regel tillväxt av händer och fötter samt förgrundade ansiktsdrag. Andra vanliga kli-

niska symtom är svettningar, huvudvärk, ledvärk, snarkningar, hypertoni och nedsatt glukostolerans, se Faktaruta 10, s 661. Akromegali är lika vanligt hos kvinnor och män, och inte sällan har symtom funnits i flera år innan diagnos. Under de senaste 20 åren är medianåldern i Sverige vid diagnos ca 50 år och incidensen knappt 4 fall/miljon invånare/år (Svenska Hypofysregistret).

När misstanken väl är väckt är diagnosen relativt lätt att ställa – grundas på typisk klinisk bild, för åldern förhöjd nivå av IGF-1 samt utebliven hämning av S-GH vid peroral glukosbelastning. GH-nivåerna behöver inte vara särskilt höga, men basnivån är förhöjd och ett spontant GH < 0,4 µg/L utesluter i princip akromegali. Hypofystumören påvisas i regel vid MRT-undersökning. Vid suprasellära tumörer utförs neurooftalmologisk undersökning.

### Behandling

Behandling av akromegali bör inledas och skötas av speciellkunnig läkare/centrum och föregås ofta av multidisciplinära ronder. Behandlingen är i första hand kirurgisk. Strålbehandling kan övervägas i vissa fall och små tumörer eller tumörrester kan behandlas med strålkniv (gammakniv).

Under senare år har medicinsk behandling fått en större roll. I första hand används analoger till somatostatin (octreotid och lanreotid). Dessa ges som depäinjektorer. Pegvisomant, en specifik GH-receptorantagonist, kan övervägas till patienter som inte är botade efter kirurgi och/eller strålbehandling och där somatostatinbehandling inte har tillräcklig effekt eller inte tolereras av patienten. Behandling med dopaminagonister är inte lika kostsam och kan ha effekt i vissa fall, särskilt vid samtidig hypersekretion av prolaktin, se avsnittet Behandling under Hyperprolaktinemi, s 661.

Behandlingsmål vid akromegali är att reducera de kliniska symptomen, minska risken för långtidseffekter på hjärt-kärlsystemet samt minska den ökade mortaliteten (utom hjärt-kärlsjukdomar även koloncancer) som visats vid obehandlad akromegali. Det är också angeläget att behandla riskfaktorer såsom hypertoni, hyperlipidemi och diabetes. Normalisering av S-IGF-1

### Symtom och kliniska tecken vid Cushings syndrom

- Ansiktsrundning, "buffalo hump", supraklavikulär utfyllnad, bukfetma
- Hirsutism, akne, röd ansiktsfärg, striae, atrofisk hud, blämärken, hårvallfall
- Muskelsvaghet/atrofi, osteoporos, kotfrakturer
- Hypertoni, nedsatt glukostolerans/diabetes mellitus, hypokalemia (framför allt ektopisk Cushing)
- Minskad libido, impotens, menstruationsrubningar
- Sömnstörningar, psykiska besvär
- Hämmad längd tillväxt hos barn i kombination med ökande vikt

samt normal hämning av GH vid peroral glukosbelastning eftersträvas. Uppföljning av patienter med akromegali är i regel livslång då recidivrisk finns.

### Cushings syndrom

Cushings syndrom kännetecknas av ökad kortisolproduktion från binjurarna, en kortisoldygnskurva som är "stel" med främst ökade P/S-kortisolnivåer nattetid samt en försämrad hämning av den egna kortisolproduktionen vid tillförsel av starkare syntetiska glukokortikoider. Cushings syndrom kan vara ACTH-beroende (vanligen hypofystumör, dvs Cushings sjukdom, i mer sällsynta fall bero på ektopisk produktion av ACTH från lungtumör eller annan tumör) eller vara ACTH-oberoende (binjurebarkstumör). Vid det klassiska Cushingsyndromet ses de katabola effekterna av kortisol på skelett-muskulatur, skelett och hud med muskelatrofi-/svaghet, osteoporos och hudatrofi/bristningar (rödvioletta striae). Övriga typiska kliniska symtom är listade i Faktaruta 11. Psykiska symtom kan vara framträende med ibland djup depression och inte sällan minnesstörningar. Hypofysär Cushing eller Cushings sjukdom är vanligast (incidens knappt 2 fall/miljon invånare/år, Svenska Hypofysregistret) och är i vuxen ålder vanligare hos kvinnor än hos män.

### Diagnostik

För screening vid utredning av Cushings syndrom rekommenderas mätning av kortisolut-

### Sökord

### Innehåll

söndringen i urin (minst 2 dygnsmängder) och/eller ett kort dexametasontest med 1 mg givet kl 23 – normalt hämmas då P/S-kortisol påföljande morgon till < 50–70 nmol/L. Även bestämning av salivkortisol insamlat vid midnatt i hemmet används vid screening av Cushings syndrom.

Om screeningtesterna är avvikande bör patienten remitteras till en specialkunnig läkare för fördjupad vidare utredning. Detta gäller även vid stark klinisk misstanke (med normala screeningtester) då i sällsynta fall cyklisk aktivitet i hormonproduktionen vid Cushings sjukdom förekommer. Tillstånd som alkoholism, övervikt, psykisk sjukdom och allmän sjuklighet kan inverka på kortisolnivåerna och försvåra tolkningen.

### Behandling

Patienter med Cushings sjukdom ska handläggas av specialkunniga läkare/centra där behandling i regel föregås av multidisciplinära ronder. Behandlingen vid Cushings sjukdom är i första hand kirurgisk (hypofysoperation). I andra hand utförs strålbehandling mot hypofysen.

De medicinska behandlingsmöjligheterna begränsas som regel till att med steroidsynthetahämmare (ketokonazol eller metyrapon som licenspreparatet Metopirone kapslar 250 mg från HRA Pharma) tillfälligt reducera kortisolsyntesen i väntan på operativ åtgärd eller i väntan på effekt av strålbehandling. Kabergolin kan prövas då det i vissa fall har en hämmande effekt på ACTH-sekretionen. Ett nytt läkemedel mot Cushings sjukdom har nyligen blivit godkänt i EU, pasireotid (somatostatinanalog som binder till fler somatostatinreceptorer än oktreetid), och kommer att kunna förskrivas till patienter där operation inte är aktuell eller om patienten inte blir botad efter operation.

Bilateral adrenalektomi kan vara nödvändig vid svår metabol/endokrin störning när annan terapi inte hjälper.

### Diabetes insipidus (DI)

Diabetes insipidus (DI) eller törstsjukan karakteriseras av stora okoncentrerade urinmängder, törst och ökat intag av vätska (polydipsi). DI finns i två former: den cen-

### Diagnos, behandling och kontroller vid central diabetes insipidus

#### Typiska symtom

- Törst, polyuri med dygnsmängd väl över 3L, oftast > 6L, polydipsi (dygnet runt).

#### Laboratoriefynd

- Vakna patienter med normal törstkänsla och fri tillgång till vätska kan ha normalt labstatus.
- Vid törstprovokation under flera timmar stiger P/S-Na och P/S-osmolaliteten med väsentligt oförändrad urinosmolalitet. Tillförsel av desmopressin minskar urinmängden och ger en kraftig ökning av urinosmolaliteten.

#### Diagnostik/utredning

- Törstprov (specialistfäl).
- MRT hypofys-hypotalamus.
- Värdering av hypofysframlobens funktion.

#### Behandling

- Desmopressin nasalt (vuxna 5–10 µg, barn 2,5–10 µg) 1–2 gånger/dygn.
- Frystorkat desmopressin sublingualt i dosen 60–120 µg (motsvarar tabletter 0,1–0,2 mg) 2–3 gånger/dygn.

#### Kontroller

- Anamnes – törst – dryck/urinvolym, dag/natt.
- P/S-Na (högt värde = underbehandling lågt värde = överbehandling med desmopressin och/eller för stort intag av vätska).

trala då det råder brist på antidiuretiskt hormon (ADH) och den nefrogena som beror på okänslighet för ADH i njurarna. ADH bildas i hypotalamus och frisätts från nervändslut i hypofysens baklob. ADH aktiverar vasopressin 2-receptorn i njurens samlingsrör så att vatten passerar tillbaka in i parenkymet. ADH-frisättningen regleras av plasmaosmolalitet och via volymkänsliga receptorer i torax och karotiskärlen. Ovanliga familjära fall av central och nefrogen DI förekommer.

### Central DI

Utdredning och behandling av central diabetes insipidus framgår av Faktaruta 12. En permanent central DI förutsätter vanligen en skada på de hypotalamiska ADH-neuronen även om idiopatisk DI inte är helt ovanlig. Central DI måste därför alltid utredas radiologiskt för att avgöra eventuell fö-

rekomst av process i hypotalamus-hypofysstjälk (se Faktaruta 7, s 658, om orsaker till hypofyssvikt). Vid trauma mot hypotalamus eller hypofysstjälken kan ADH-bristen vara övergående. Polydipsi, och polyuri som uppstår vid DI avtar inte under natten och urinmängden kan i extremfall uppgå till 15–18 L/dygn. Det är viktigt att avgöra om den ökade urinutöndringen är primär (och törsten sekundär) eller sekundär till ett ökat vätskeintag pga psykologisk (primär polydipsi) eller annan orsak, t ex munorrhett.

Innan utredning av DI genomförs bör alltid diabetes mellitus och hyperglykemi uteslutas. Törstprov behövs som regel för att ställa diagnosen DI och avgöra dess typ. Om DI föreligger och man genomför vätskekarens under flera timmar minskar inte urinmängden påtagligt och ökningen i urinomsaliteten uteblir samtidigt som patienten förlorar vatten, minskar i vikt och P/S-natriumkoncentrationen och P/S-osmolaliteten stiger. Vid akut tillförsel av desmopressin, som är en syntetisk analog av ADH, avtar urinmängden omedelbart vid central DI medan en sådan effekt uteblir vid nefrogen DI. Törstprov och fortsatt utredning av DI genomförs endast på enheter och av läkare med specialkunskap.

Fysiologiskt är P/S-Na ca 5 mmol/L lägre under graviditet. Ett enzym, vasopressinas, från placenta ökar nedbrytningen av naturligt ADH vilket kan demaskera en latent central DI. Detta enzym bryter inte ned desmopressin som har full effekt om det ges under graviditet. Vid amning kan också desmopressin ges då läkemedlet passeras över till bröstmjölk i låg grad och upptaget från tarmen hos det ammade barnet är lågt.

### Nefrogen DI

Nefrogen DI kan uppstå vid nefrokalcinos, kraftig hyperkalciemi, hypokalemia, under behandling med litium, vid vissa njursjukdomar och även efter långvarig polyuri, t ex vid psykogen polydipsi varvid känsligheten för ADH i njurarna också försämras. Vid nefrogen DI är hydroklortiazid 25–50 mg/dag och saltrestriktion, tillsammans med kompensatoriskt ökat vätskeintag, grunderna i behandlingen. Desmopressin har ingen effekt.

### Diagnoskriterier för SIADH

- Hyponatremi, P/S-Na < 135 mmol/L
- Säkt P/S-osmolalitet < 275 mOsm/kg
- Urinomsalititet > 100 mOsm/kg  
Onormalt hög urinkoncentration för den låga P/S-osmolaliteten
- Euvolemi  
Patient utan tecken på ödem eller hypovolemia med lågt blodtryck, ortostatism och takykardi
- U-Na > 40 mmol/L – Taget från stickprov (ej samling)
- Annan trolig orsak till hyponatremi  
Främst uttalad hypotyreos, binjurebarkssvikt, pågående diuretikabehandling eller njursjukdom

### SIADH (Syndrome of Inappropriate ADH secretion)

SIADH är den vanligaste orsaken till euvolem hyponatremi vilket beror på att hypofyssens baklob utsöndrar för mycket ADH i relation till aktuell plasmaosmolalitet ("inappropriate ADH secretion"). Hyponatremin kan också vara hypovolem, vanligast orsakad av diuretika, eller hypervolem, vanligast orsakad av hjärtsvikt. SIADH kan orsakas av ett flertal läkemedel som stimulerar insöndringen av ADH eller förstärker dess verkan; vanligast är neuroleptika, antidepressiva och antiepileptika. Andra orsaker till SIADH är sjukdomar i centrala nervsystemet, bronkopulmonella sjukdomar samt malignitet.

### Diagnostik

Diagnosen SIADH ställs genom att visa på en för hög urinomsalititet och en för hög utöndring av natrium i förhållande till P/S-osmolaliteten och P/S-natriumkoncentrationen samt genom att utesluta andra sjukdomar som kan ge hyponatremi (se Faktaruta 13).

Även om hyponatremi kan graderas utifrån P/S-Na är det främst patientens kliniska symtom som avgör vårdnivå och intensitet av behandlingen. Redan vid P/S-Na 125–130 mmol/L kan patienten uppvisa kognitiva störningar som lätt missas vid klinisk undersökning samt balansstörningar som främst hos äldre kan leda till fallolyckor och frakturer. Vid lägre P/S-Na till-

### Sökord

### Innehåll

kommer ofta huvudvärk, illamående, muskelkramper, apati och förvirring.

### Behandling

Förutom åtgärder mot grundsjukdomen och utsättning av misstänkta läkemedel inriktnas behandlingen mot korrektion av hyponatremin. Patienter med svår symptomgivande hyponatremi (medvetandesänkning, kramper) kräver intensivvård. Patienter med SIADH och allvarliga symptom behandlas med hyperton (3%) NaCl-lösning. Patienter med lindriga symptom behandlas i första hand med vätskerestriktion < 0,8–1 L vätska/dygn. Om patienten inte svarar inom 12–24 timmar på vätskekarenssen bör diagnos och behandling omvärderas. Tolvaptan, som är en vasopressinreceptorantagonist godkänd för behandling av SIADH, hindrar renalt återupptag av vatten vilket ökar utsöndringen av elektrolytfritt vatten (aquaresis). Behandling med tolvaptan inleds på sjukhus i samråd med läkare med erfarenhet av denna behandling. Tolvaptanbehandling ska inte ges under samtidig vätskekarens.

Vid all behandling av hyponatremi anbefals försiktighet. Vid oavsiktlig alltför snabb korrektion av hyponatremin kan en osmotisk myelinolys uppstå som kan orsaka svåra bestående hjärnskador. Den totala korrektionen ska därför inte överstiga 8 mmol/L per dygn eller 18 mmol/L över 48 timmar och vara än mindre om patienten tillhör någon riskgrupp för att utveckla myelinolys (kvinnor, alkoholberoende, malnutrition). Vid svår symptomgivande hyponatremi är målet att höja P/S-Na med 1–2 mmol/L per timme tills medvetandesänkning eller kramper försvinner vilket oftast sker efter en höjning med 2–6 mmol/L.

### Referenser

#### För vidare läsning

- Olsson T, Ahrén B, Thorén M, Werner S. Binjurarna. I: Werner S, red. Endokrinologi. 2:a uppl. Stockholm: Liber AB; 2007. s 140–62. ISBN 9789147084289.
- Werner S, Thorén M, Ekholm S, Petruson B, Rasmussen T. Hypofyse. I: Werner S, red. Endokrinologi. 2:a uppl. Stockholm: Liber AB; 2007. s 41–82. ISBN 9789147084289.
- Werner S. Hypotalamus och hypofyssjukdomar. I: Dahlström U, Kechagias S, Stenke L, red. Internmedicin. 5:e uppl. Stockholm: Liber AB; 2011. s 527–39. ISBN 9789147099887.
- Lindstedt G, Becker C, Axler A, Kågedahl B. Endokrina sjukdomar. I: Nilsson-Ehle P, Berggren Söderlund M, Theodorsson E, red. Laurells Klinisk kemi. 9:e uppl. Lund: Studentlitteratur; 2012. s 281–337. ISBN 9789144047874.



# Antibiotika och resistens

Inga Odenholt, Infektionskliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö  
Malin André, FFoU-enheten, Primärvården, Landstinget Uppsala län, Uppsala

## Inledning

Larm om resistaenta bakterier kommer i ökande takt. En ökad resistens påverkar hela sjukvården och framför allt kommer de svårast sjuka att drabbas. Det finns få antibiotika med nya verkningsmekanismer på gång inom läkemedelsindustrin, därfor är vi tvungna att förlita oss på dem vi redan har. Mycket av sjukvårdens stora framgångar förutsätter möjligheten av kontroll av infektioner, t ex vid protesoperationer, hjärt-kirurgi och cancerbehandlingar. Med en ökande resistens hos bakterierna kan inte dessa livräddande behandlingar genomföras. Därfor är en restriktiv användning av antibiotika av stor betydelse. Det innebär att antibiotika ska undvikas när nytan är begränsad.

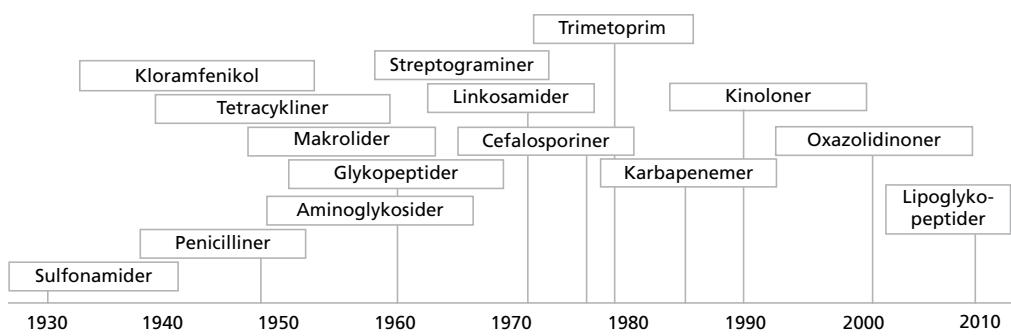
Under senaste årtionden har kunskapen om antibiotikas begränsade effekt vid många vanliga infektioner blivit klarlagd och riktlinjerna har förändrats. Behandlingsrekommendationer för faryngoton-sillit i öppen vård kom ut hösten 2012 efter ett samarbete mellan Läkemedelsverket och Smittskyddsinstitutet (1). I samarbete mellan Strama och Läkemedelsverket har riktlinjer även utfärdats för sinuit, nedre urinvägsinfektioner hos kvinnor, bakteriella hud- och mjukdelsinfektioner, nedre luftvägsinfektioner och akut mediaotit (2–6). Man hittar dessa både på Stramas och Läkemedelsverkets webplatser.

## Resistensutveckling inom antibiotikaområdet

En viktig drivande faktor bakom utvecklingen inom antibiotikaområdet har varit resistensutvecklingen mot äldre preparat, vilket i sin tur hänger samman med en global överförskrivning av antibiotika. Nya antibiotika har hittills kunnat möta resistensutvecklingen, men det har blivit allt svårare och kostsammare att ta fram medel med nya verkningsmekanismer. Idag förekommer resistens mot alla kända antibiotika.

Fram till 1980 registrerades en lång rad nya antibiotikaklasser, men därefter tog det 20 år innan nästa nya grupp av antibiotika, oxazolidinonerna, introducerades, se Figur 1, s 668. Under dessa 20 år har tillskottet till antibiotikaarsenalen i stor utsträckning bestått av modifieringar av redan existerande preparatgrupper, t ex cefalosporiner, makrolider och kinoloner. Mindre kemiska modifieringar av redan existerande preparat ger ofta endast en kortvarig respit innan bakterierna har utvecklat motståndskraft även mot dessa medel. De senaste 10 åren är det framför allt antibiotika mot meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA) som tagits fram (lipoglykopeptider) medan medel mot multiresistenta gramnegativa bakterier saknas helt.

Sedan mer än 50 år har människan rubbat den ekologiska balansen av mikroorganismer genom att använda stora mängder antibiotika för infektionsbehandling och för andra ändamål t ex för att öka tillväxten hos livsmedelsproducerande djur eller för bekämp-



Figur 1. Utvecklingen av nya antibiotikaklasser från 1930-talet

ning av infektioner hos växter. Omkring 50% av all antibiotika används idag inom humanmedicin och resterande inom veterinärmedicin.

Med en minskande tillgång till effektiva antibiotika riskerar vi att åter få en ökad sjuklighet och dödlighet i bakteriella infektionssjukdomar. Samhällets kostnader vidökande resistensutveckling blir mycket stora pga ökad mortalitet, ökad invaliditet, längre vårdtider, ökat behov av isoleringsvård och högre läkemedelskostnader. Ökade kostnader kommer också från ett ökat behov av smittspårning, stängda avdelningar och avstängning från arbetet inom sjukvården.

Sjukvårdsmiljöer är särskilt känsliga för spridning av bakterier. Här används antibiotika mer än i andra miljöer; trängslen är större och tät kontakter mellan individer innebär ökad risk för överföring av bakterier. Patienter är också ofta mer mottagliga pga sämre immunförsvar, defekta försvarsbarriärer eller förändringar i den normala bakteriefloran.

## Vanliga resistenta bakterier

### MRSA

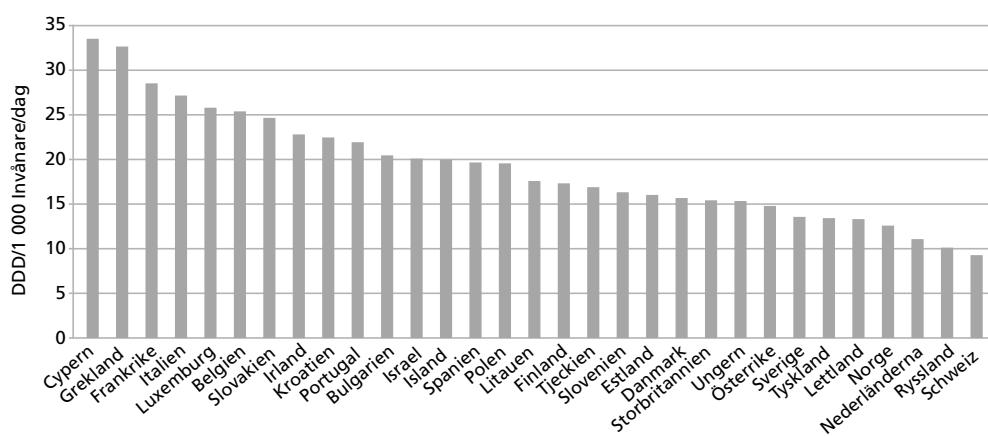
Meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA) har utvecklat resistens mot i princip alla betalaktamantibiotika genom bildandet av ett nytt penicillinbindande protein som tagit över funktionen av de andra. Dessa bakterier kan vara mer eller mindre känsliga för andra stafylokokantibiotika

såsom klindamycin, fusidinsyra m fl. Andelen MRSA av invasiva stafylokokinfektioner (positiva blododlingar) varierar mycket i olika länder från ca 20% i England till ca 1% i Sverige. En viktig åtgärd för att minska spridningen av MRSA är att undersöka patienter som varit vårdade på sjukhus > 24 timmar i ett annat land än Sverige på förekomsten av MRSA. Tyvärr så ökar förekomsten av MRSA i öppenvård som orsak till furunklar, abscesser och andra hud- och mjuktelsinfektioner.

### ESBL

Extended-spektrum betalaktamasproducerande bakterier (ESBL), oftast *Escherichia coli* eller *Klebsiella* spp., är bakterier som bildar ett enzym som bryter ner alla penicilliner och cefalosporiner. I ca 50% av fallen är de också resistenta mot aminoglykosider, kinoloner och trimetoprim/sulfa, vilket gör att de enbart är känsliga för karbapenemer intravenöst. Även här varierar förekomsten mycket mellan olika länder. I en studie av resenärer framkom att 25% av dem som kom från Thailand var bärare av ESBL i tarmen. Om man hade varit i Indien var risken 50%! I Sverige ligger förekomsten av ESBL i blododlingar på ca 2%. I Skåne tre-dubblades antalet odlingar med ESBL mellan 2007 och 2010.

ESBL har blivit ett reellt behandlingsproblem exempelvis för kvinnor med nedre UVI, som inte kan behandlas med orala antibiotika. I Sverige har man haft besvärliga utbrott på sjukhus t ex Akademiska



Figur 2. Antibiotikaförbrukningen i öppenvård i Europa, 2007 (Källa: data från ESAC)

sjukhuset i Uppsala med ca 270 fall. I bl a USA och Israel har man även haft utbrott av Klebsiella pneumoniae som utöver penicilliner och cefalosporiner kunnat bryta ner karbapenemer s k KPC-resistens (K. pneumoniae carbapenemas). Sedan mars 2012 är ESBL-carba anmälningspliktig både från laboratoriet och behandlade läkare. En ensidig användning av cefalosporiner och/eller kinoloner leder till att ESBL-producerande bakterier selekteras fram.

### VRE

Även vankomycinresistenta enterokocker (VRE) har sin hemvist i tarmen. De har en förändrad cellvägg, vilket leder till att vankomycin inte kan binda sig till bakterien. Från att enbart en handfull patienter med VRE rapporterats i hela landet registrerades 2008 över 600 patienter, många smittade på Stockholmssjukhusen, i Västmanland och Halland. År 2009 anmälde 400 fall, år 2010 214 fall och 2011 106 fall. Behandlingsalternativen för VRE är mycket begränsade.

### PRP

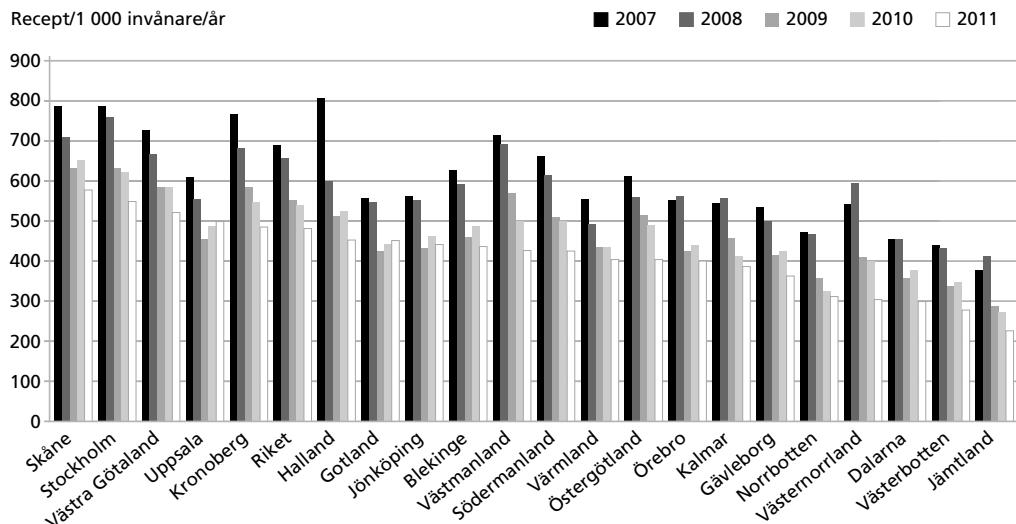
Penicillinresistenta pneumokocker (PRP) är luftvägsbakterier som ger upphov till samma infektionspanorama som de känsliga pneumokockerna, dvs otit, sinuit och lunginflammation. Resistensen har uppkommit genom förändringar i de penicil-

linbindande proteinerna vilket medför att penicillinet inte binder lika bra till bakteriecellväggen. Förekomsten av pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin i Sverige varierar från ca 9% 2011 i Malmö till ca 2% i Jämtland. I Sydostasien är över 50% av alla pneumokocker resistenta mot penicillin. Det enda orala antibiotikum man kan använda vid behandling av pneumokocker med nedsatt känslighet mot penicillin ( $MIC \leq 1 \text{ mg/L}$ ) är amoxicillin i högdos (80 mg/kg kroppsvikt/dygn).

### Antibiotikaförbrukning och resistens

Antibiotikaförbrukningen varierar mycket mellan olika länder, se Figur 2, och det finns ett klart samband mellan förbrukning och andel resistenta bakterier. Även inom Sverige varierar förbrukningen – länen i Norrland har en klart lägre förbrukning än storstäderna och Skåne, se Figur 3, s 670. Även inom ett mindre geografiskt område som t ex Skåne finns stora variationer inom de olika kommunerna.

Omkring 80–90% av all antibiotika förskrivs i öppenvård, där primärvårdsläkarna står för ca 60% och resten skrivs ut på sjukhusens mottagningar. Även om sjukhusens slutenvård står för enbart ca 10% av förbrukningen behandlas var 3:e patient som vårdas på sjukhus med antibiotika. Två vik-



**Figur 3.** Antibiotikaförbrukningen till barn 0–4 år, åren 2007–2011, i fallande ordning efter förbrukningen 2011 (Källa: Apotekens Service AB, Concise)

tiga faktorer gör att vi får en ökad antibiotikaresistens hos bakterierna dels en överförbrukning av dessa medel, dels en spridning pga dålig hygien, se Figur 4.

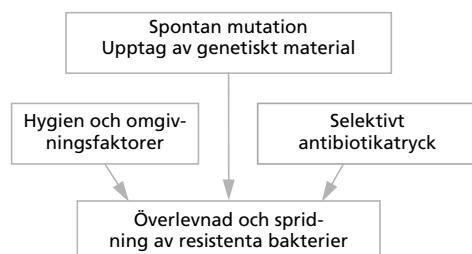
### Strama

Strama, Strategigruppen för rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens, bildades 1995 (7) som ett frivilligt nätverk men fick 2006 ett uppdrag från regeringen. Stramas övergripande syfte och uppdrag är att verka för att bevara möjligheten till effektiv användning av antibioti-

ka. I juli 2010 överfördes detta uppdrag till Smittskyddsinstitutet (SMI). Denna förändring var ett led i regeringens ambition att stärka förutsättningarna för en kontinuerlig finansiering av arbetet med dessa frågor och att få till en mer samlad organisation nationellt.

Vid SMI finns numera ett Stramaråd som ska bistå myndigheten i frågor som rör en rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens. Strama fick från starten 1995 en bred förankring lokalt. Inom ett år hade 21 lokala Stramagrupper bildats i landstingen. Vissa arbetade dock enbart ideellt. Regeringens satsning på patientsäkerhet som genomförs 2011–2014 stärker dock de lokala Stramagruppernas ställning. Ett villkor för att landstingen skulle få stimulansmedel inom ramen för patientsäkerhetssatsningen 2011 var att de instiftade en Stramagrupp med uppdrag och erforderlig finansiering. En utvärdering från SMI visar att samtliga landsting uppfyllt detta.

Sverige använder lite antibiotika i jämförelse med de flesta andra länder. Sedan början av 1990-talet har antalet recept i öffentlig värld minskat med ungefär en tredjedel, från 560 till 390 recept per 1 000 invånare



**Figur 4.** Spridningsväg för resistenta bakterier

## Klassificering av bakteriernas känslighet för antibiotika

### • S = Känslig

Infektionen kan förväntas svara på behandling med detta antibiotikum vid dosering rekommenderad för denna typ av infektion. Bakterien har inga påvisade resistensmekanismer mot medlet.

### • I = Intermediär

Behandlingseffekten med detta medel är osäker. Bakterien har förvärvat låggradig resistens mot medlet eller har naturligt lägre känslighet för medlet. Bakterien kan förväntas svara på behandling med doser som är högre än normaldosering.

### • R = Resistent

Behandlingseffekt med detta medel är osannolik. Bakterien har förvärvat betydelsefulla resistensmekanismer eller är naturligt resistent mot medlet.

Såväl kvalitativa som kvantitativa mått används för att följa antibiotikaanvändningen nationellt och lokalt. I patientsäkerhetssatsningen används nivån 250 recept per 1 000 invånare och år som mål för landstingen. Kvalitativa mål visar exempelvis andel av antibiotikaanvändningen som utgörs av rekommenderade förstahandsmedel.

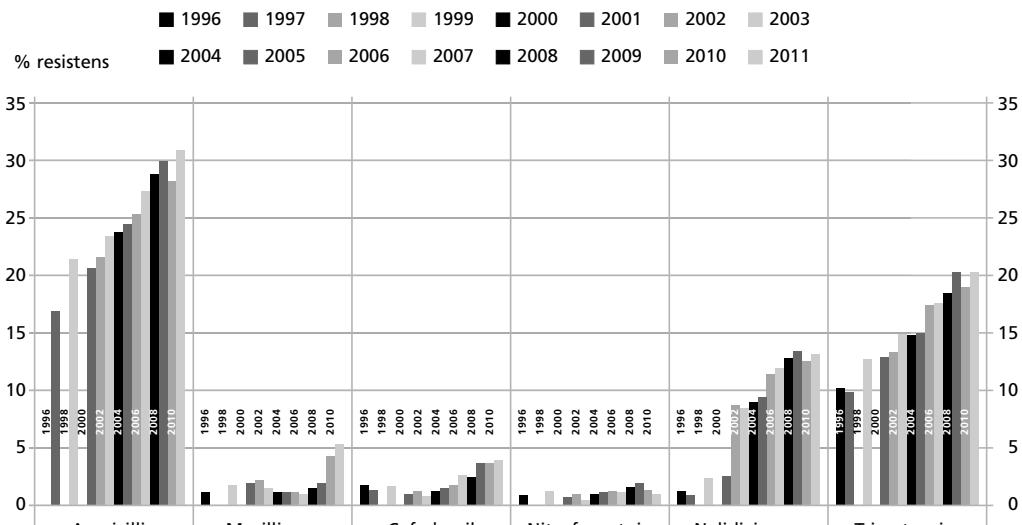
Antibiotikaförbrukningen hos äldre ligger högt men har minskat något de senaste åren. En studie som inkluderade 58 äldreboenden visade att antibiotikaförskrivningarna motsvarade 1 recept/boende och år (8). Av de antibiotikabehandlade infektionerna utgjorde urinvägsinfektioner 55%.

Resistensen hos E. coli för våra vanligaste urinvägsantibiotika visas i Figur 5.

## Referensgruppen för antibiotikafrågor

Referensgruppen för Antibiotikafrågor (RAF) och dess metodgrupp RAF-M (numera NordicCAST) (9) utgör Svenska Läkaresällskapet och Smittskyddsinstitutets expert-

och år. Den kraftigaste minskningen har skett i förskrivningen till små barn, vilka är en grupp som använder mycket antibiotika.



Ampicillin – uppgifter saknas för 1996, 1998 och 2000.

Mecillinam – uppgifter saknas för 1997, 1998 och 2000.

Cefadroxil – uppgifter saknas för 1998 och 2000.

Nitrofurantoin – uppgifter saknas för 1997, 1998 och 2000.

Nalidixinsyra – uppgifter saknas för 1998 och 2000.

Trimetoprim – uppgifter saknas för 1998 och 2000.

Figur 5. Antibiotikaresistens för E. coli 1996–2011 (Källa: Smittskyddsinstitutet)

**Terapirekommanderationer – Antibiotikaval vid infektioner i öppen vård<sup>a</sup>**

Diagnos	Förstahandsval	Behandlings-tid (dagar)	PC-allergi Typ 1	Svikt Tänk på
Förkyllning	Ej antibiotika			
Akut laryngit	Ej antibiotika			
Akut bronkit	Ej antibiotika			
Bakteriell sinuit	Penicillin V	7–10	Doxycyklin Makrolid	Ompröva diagnosen
Otit	Penicillin V <sup>b</sup>	5	Erytromycin	Nasofarynxodling
Streptokock-tonsilitt	Penicillin V	10	Klindamycin	Ompröva diagnosen
Pneumoni	Penicillin V	7	Klindamycin ev makrolid	Om utebliven förbättring och symptom som mykoplasmainfektion byt till makrolid
Hud- och mjukdelsinfektion <sup>c</sup>	Tvål och vatten Retapamulin Penicillin V Flukloxacillin Cefadroxil (barn)	5 7–10	Klindamycin Fusidinsyra	Icke-farmakologisk behandling (t ex kompression, sårrenöring) Adekvat dos? Vuxen: flukloxacillin 1 g 3 gånger/dygn
Borrellos – erythema migrans	Penicillin V	10 5	Doxycyklin Azitromycin (barn < 8 år)	

a. För behandling av urinvägsinfektioner se kapitlet Urinvägsinfektioner, avsnittet Antibiotika för peroral behandling av UVI, s 455.

b. Avvaka med antibiotika till barn 1–12 år utan komplicerande faktorer eller perforerad otit. Penicillin V till barn < 1 år och till vuxna.

c. Inför valet av antibiotika i olika behandlingssituationer, se referens 5.

grupper i antibiotikafrågor. RAFs och NordicASTs/RAF-Ms gemensamma huvuduppgift är att sammanställa underlag för indelning av bakterier i känslighetsgrupper (S, I och R) för antibakteriella medel, se Faktaruta 1, s 671. Utifrån detta fastställer och reviderar RAF antibakteriella medels MIC-gränser. RAF och NordicASTs/RAF-M samverkar med andra europeiska referensgrupper i EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing) för att uppnå en harmonisering av resistensbestämning i Europa (10). RAF liksom Strama verkar för en rationell användning av antibakteriella medel genom att meddela producentbunden information och genom att medverka i policykapande åtgärder.

## Att tänka på vid förskrivning av antibiotika

### Har patienten över-huvudtaget en bakteriell infektion?

En lång rad icke-infektiösa tillstånd ger upphov till feber. Hit hör t ex inflammatoriska ledsjukdomar och kollagenoser. Maligniteter ger också ofta feber liksom endokrina sjukdomar. I samband med allergiska hudreaktioner är feber vanligt men kan också vara det enda symtomet på en läkemedelsallergi ("drug fever"). Virusinfektioner tillhör de i särklass vanligaste infektionerna och här ingår även akut bronkit. Trots att den senare orsakas av virus, förskrivs antibiotika i > 60% på denna diagnos.

Fynd av bakterier är inte liktydigt med infektion. Exempelvis är svårläkta bensår alltid koloniserade med bakterier. Frekvensen av asymptomatisk bakteriuri ökar med stigande ålder och är speciellt vanlig hos vårdtagare i den kommunala äldreomsorgen där

upp till 50% av de boende har positiv urinodling vid screening (11).

### Måste man antibiotikabehandla

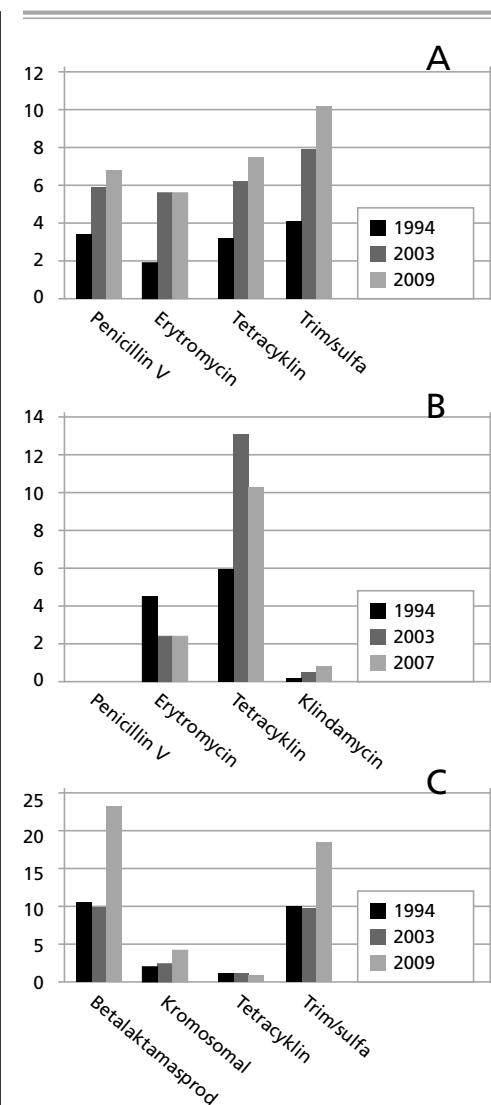
**alla patienter med bakteriella infektioner?**  
 Idag finns det klar evidens för att de flesta bakteriella luftvägsinfektioner läker utan antibiotika. Vid många diagnoser, t ex sinnuit, akut otit och streptokocktonsillit, är nyttan av antibiotikabehandling ytterst begränsad. Man vinner t ex 1–2 dygns symptomfrihet med antibiotikabehandling vid streptokocktonsillit. Det räcker dock inte att besvara frågan om infektionen orsakas av bakterier eller virus utan dessutom om antibiotika behövs för att patienten ska tillfriskna och minska risken för komplikationer. Att samtala om dessa frågor så att patienten förstår och känner sig trygg är grunden för att kunna avstå från onödig antibiotikabehandling.

Differentialdiagnosiken vid luftvägsinfektioner är inte lätt. I primärvården begränsas den diagnostiska arsenalen i praktiken ofta till en sammanvägning av kliniska symtom och fynd med resultaten av enkla snabbtester (kapitlet Luftsägsinfektioner hos barn och vuxna, avsnittet Provtagnings, s 731). Kom ihåg att det är patienten som ska behandlas, inte provsvaret. Också virusinfektioner kan ge höga CRP-värden, liksom andra tillstånd som t ex systemiska vaskuliter.

I Terapirekommendationerna, s 672, finns förslag till standardbehandling av vanliga infektioner i öppen vård. Figur 6 visar frekvensen av antibiotikaresistens hos de vanligaste luftvägspatogenerna i Sverige.

### Vilka bakteriella infektioner kräver ett snabbt omhändertagande?

Det förekommer fortfarande infektionssjukdomar, också i öppen vård, med hastigt och fulminant förlopp, där tidig antibiotikaterapi är livsavgörande. Det gäller framför allt infektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar eller splenektomerade patienter samt vid svåra pneumokockpneumonier, nekrotiseraende fasciiter och bakteriella meningiter. Patienten som inom loppet av ett par timmar insjuknar i fulminant infektion har inte alltid fokala symtom och har inte heller hunnit få en stegrad CRP. Patienter



**Figur 6. Resistensmönster för olika bakterier**

A. Resistens (%) mot vanliga luftvägsantibiotika för pneumokocker. Alla pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin ingår.

B. Resistens (%) mot vanliga luftvägsantibiotika för streptokocker grupp A.

C. Resistens (%) mot vanliga luftvägsantibiotika för *Haemophilus influenzae*. Kromosomal innebär förändring i de penicillinbindande proteinerna.

(Källa: Smittskyddsinstitutet)

med påverkat allmäntillstånd, med eller utan chocksymtom, ska remitteras till sjukhus så fort som möjligt. Om det är långt till närmaste sjukhus bör antibiotika sättas in före inremitteringen, gärna efter telefonkontakt med närmaste sjukhus (se kapitlet Akuta svåra infektioner – initial behandling, avsnittet Hur upptäcks en patient med svår infektion?, s 48).

### Orsakas infektionen av de mikroorganismerna som isoleras på laboratoriet?

I de fall man tagit bakteriologiska odlingar måste svaren på dessa värderas kritiskt. Det är patienten och inte odlingssvaret som ska behandlas med antibiotika och man måste ha kännedom om den normala bakteriefloran! Växt av bakterier i nasofarynxodling hos ett barn är ett normalt fynd och inte liktydigt med att barnet har en bakteriell luftvägsinfektion.

Renkultur av t ex pneumokocker eller *Haemophilus influenzae* i nasofarynx hos ett barn med recidiverande otit ger dock viss vägledning för terapin. Förekomst av Gram-negativa bakterier i sårsekret, t ex från bensår, måste värderas kritiskt utifrån den kliniska bilden. Det är ofta en kolonisation av sårtytan från patientens normalflora eller omgivningen. Vid djupgående infektioner, abscessbildning och feber eller om patienten har nedsatt infektionsförsvar får dock ett sådant odlingsfynd större betydelse för antibiotikavälet.

Provtagningstekniken vid urinodlingar är av avgörande betydelse för resultatet av odlingen. Om provet inte hålls tillräckligt kylt under transport till laboratoriet kan en tillväxt ske av föroreningar från uretrafloran och odlingen blir då falskt positiv.

### Vilket antibiotikum ska användas?

I flertalet fall måste antibiotikabehandlingen sättas in utan att man fått svar på föregående mikrobiologisk diagnostik, s k empirisk terapi. En grundregel ska vara att välja antibiotikum med så riktat spektrum som möjligt. Det är därför viktigt att det lokala mikrobiologiska laboratoriet regelbundet studerar resistenssituationen i upptagningsområdet och återför denna kunskap till läkare i öppen och sluten vård för att

underlätta valet av empirisk terapi. Man måste också ha kännedom om den förväntade etiologin, vilket är relativt lätt när det gäller vanliga samhällsförvärvade infektioner som pneumoni, otit, tonsillit och urinvägsinfektion. Det finns dock undantag till den ”smala” vägen, t ex behandling av svårt sjuka septiska patienter, patienter med misstänkt endokardit och behandling av patienter med nedsatt immunförsvar.

Förutom det antibakteriella spektrumet bör en rad andra faktorer vägas in vid antibiotikavälet, framför allt biverkningsprofilen, de farmakokinetiska egenskaperna (t ex absorptionsgraden) och kostnaden (12).

### Ekologiska aspekter

Med ekologiska effekter av antibiotikabehandling menas den rubbning som åstadkoms i den naturliga balansen mellan mikroorganismerna i normalfloran. Vid varje antibiotikabehandling påverkas inte bara de sjukdomsalstrande bakterierna utan också normalfloran. Ofullständig absorption, brett antibakteriellt spektrum, effekt mot anaeroba bakterier, stabilitet mot beta-laktamaser från tarmbakterier samt biliär utsöndring är några faktorer som ofta påverkar normalfloran i tarmen negativt.

Penicillin V absorberas till enbart ca 50%. Det som inte absorberas bryts emellertid ner av tarmflorans egna betalaktamaser (ofta från bakteroidesarter), vilket då minskar graden av påverkan på den fekala floran. Bredden på medlets antibakteriella spektrum är också av betydelse för hur kraftig den ekologiska påverkan blir. Förutom tarmfloran påverkas även den normala svalgfloran av vissa typer av antibiotika. Mixturer och tabletter kan även vid en mycket kort kontakt med munslemhinnan, i samband med sväljning, ge upphov till höga koncentrationer i saliven och störa den normala balansen. Ett annat exempel är antibiotika, särskilt amoxicillin, som påverkar den vaginala floran kraftigt och ger överväxt av candida i underlivet. Det är också välkänt att all antibiotikabehandling kan leda till överväxt av *Clostridium difficile* i tarmen, vilket i allvarliga fall kan ge upphov till pseudomembranös kolit. Effekten av probiotika (t ex olika laktobaciller) är inte vetenskapligt bevisad.

De ekologiska effekterna av en antibiotikabehandling kan också gynna spridningen av resistenta bakterier. Se vidare kapitlet Läkemedel i miljön, avsnittet Antibiotika – resistens, s 1271.

### Allergiaspekter

Överkänslighet mot penicillin och andra betalaktamantibiotika tillhör de vanligaste allergiska reaktionerna mot läkemedel. Praktisk handläggning av penicillinallergi beskrivs i kapitlet Allergiska och immunologiska tillstånd, Terapirekommendationer – Praktisk handläggning av penicillinreaktioner, s 829. Se kapitlet Läkemedelsbiverkningar, avsnittet Upptäckt och utredning av misstänkta biverkningar, s 1262.

### Doseringsrekommendationer

Studier angående antibiotikas farmakokinetik och farmakodynamik, dvs hur antibiotika ska doseras (doseringsintervall och dos), har under de senaste åren visat att olika klasser av antibiotika är beroende av olika farmakokinetiska variabler för att uppnå bästa effekt. Studierna är framför allt gjorda på djur men de humanstudier som finns, stöder data man har fått fram i de olika djurmödellerna. Principerna verkar gälla för både känsliga och resistenta bakterier (framför allt visat för penicillinkänsliga och resistenta pneumokocker) (9).

När det gäller dosering av betalaktamantibiotika (dvs penicilliner, cefalosporiner och karbapenemer) är effekten beroende på den tid den fria (icke proteinbundna) serumkoncentrationen ligger över den minsta hämmande koncentrationen (MIC) för den aktuella bakterien ( $T > MIC$ ). Hur lång  $T > MIC$  ska vara är med stor sannolikhet beroende på hur allvarlig infektionen är, men för penicilliner och cefalosporiner har  $T > MIC$  på 40–50% av doseringsintervallet visats ge maximal effekt vid behandling av immunkompetenta patienter med otit och sinuit. Det är däremot viktigt att koncentrationer över MIC uppnås under hela doseringsintervallet vid endokardit och infektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar.

Att  $T > MIC$  är korrelerad till effekt för betalaktamantibiotika beror delvis på en tidsberoende avdödning (vilken alltså inte

### Dosering av penicillin V

- Med tanke på den korta halveringstiden av penicillin och att det är  $T > MIC$  som styr effekten bör preparatet doseras minst 3 gånger/dygn.
- Normal dosering av penicillin V vid tonsillit är till barn 12,5 mg/kg kroppsvikt 3 gånger/dygn och till vuxna 1 g 3 gånger/dygn. Vid otit och sinuit blir doseringen 25 mg/kg kroppsvikt 3 gånger/dygn till barn eller 1,6 g 3 gånger/dygn till vuxna.

Se vidare produktresumé/Fass.

är koncentrationsberoende) för dessa läkemedel. En höjning av dosen leder givetvis till en samtidig förlängning av  $T > MIC$ , men eftersom t ex penicillin V har en halveringstid på 30 min blir denna tidsvinst mycket marginell. Vid dosering av penicillin V till patienter med normal njurfunktion ger 1 g 2 gånger/dygn  $T > MIC$  på ca 25%, 1 g 3 gånger/dygn ger  $T > MIC$  på 38% och 1 g 4 gånger/dygn ger  $T > MIC$  på 50% för en känslig pneumokock. Se även Faktruta 2.

Den minsta vuxendosen av isoxazolylpenicillinerna (flukloxacillin) bör inte understiga 1 g 3 gånger/dygn.

Den farmakokinetiska parameter som bäst korrelerar till god effekt för makroliderna (erytromycin, roxitromycin samt klaritromycin) är troligen också  $T > MIC$ . Undantag är azitromycin, som är beroende av ytan under serumkoncentrationskurvan (AUC) i förhållande till MIC; AUC/MIC. Det sistnämnda gäller även för kinolonerna och aminoglykosiderna, där AUC/MIC men också  $C_{max}/MIC$  styr effekten. För aminoglykosiderna har studier inte bara visat bättre effekt med 1 dos/dygn utan även att biverkningar i form av njurtoxicitet minskade.  $C_{max}$ , AUC, MIC och  $T > MIC$  illustreras i Figur 7, s 676.

### Behandlingstidens längd

Antibiotikastudier i Sverige och andra länder har visat att oftast är behandlingstiden med antibiotika alldeles för lång. Rekommenderad behandlingstid är 5 dagar för en primär otit (om den ska behandlas), 10 dagar för tonsillit, 5 dagar för nedre UVI hos

### Antibiotikaprofylax vid operationer

- Idealiskt preparat för antibiotikaprofylax bör ha nedanstående egenskaper:
- Spektrum som täcker flertalet (inte alla!) av de viktigaste potentiella patogenerna
  - Ekologiskt gynnsamt
  - Minskar antalet bakterier, men selekterar inte fram någon speciell bakterieart
  - Ger goda serum- och vävnadskoncentrationer
  - Kostnadseffektivt
  - Inte är preparat som används för behandling av postoperativ infektion

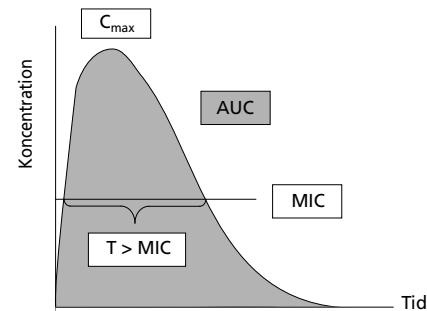
kvinnor (nitrofurantoin och pivmecillinam) och 3 dagar för trimetoprim.

En holländsk studie som publicerades för något år sedan visade att en 3-dagars behandling med amoxicillin för en icke sjukhuskrävande pneumoni var lika bra som en 8-dagarskur (13). Nyligen kom ytterligare en studie men denna gång på patienter med svår pneumoni där en 7-dagars behandling var lika bra som en längre behandling (14). Varje dos med antibiotika som inte är nödvändig ökar bara resistensen ytterligare!

### Antibiotikaprofylax vid operativa ingrepp

Antibiotikaprofylax vid kirurgiska ingrepp syftar till att minska frekvensen postoperativa infektioner genom att minska antalet bakterier i operationsområdet samt förhindra spridning av bakterier i vävnaderna (15,16).

Idag utgör antibiotikaprofylax ca 13% av all antibiotikaanvändning på sjukhusen. Med hänsyn till såväl kostnader som risk för uppkomst av antibiotikaresistens är det viktigt att profylaxen ges på strikta indikationer, med rätt antibiotikum och vid rätt tidpunkt. Se Faktaruta 3. Se även kapitlet Munhålans sjukdomar, avsnittet Antibiotikaprofylax vid ingrepp i munhålan, s 790, samt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation Indikationer för antibiotikaprofylax i tandvården (17).



**Figur 7.** Farmkokinetiska/farmakodynamiska index:  $C_{\max}/MIC$ ,  $AUC/MIC$  samt  $T > MIC$

### Profylaxens längd

I prospektiva, randomiserade studier har multipla antibiotikadoser (med få undantag) inte visat bättre resultat än enkeldosregimer (16).

För att minska risken för uppkomst av antibiotikaresistens samt för att minska kostnaderna, bör således profylax med enkeldos eftersträvas. En punktprevalensstudie (PPS) som genomfördes i november 2003 och 2004, i Stramas regi, visade att man i över 60% av fallen gav profylax med mer än 3 doser (inkluderande gastrointestinal kirurgi, där engångsdos rekommenderas). Efter en kampanj mot detta minskade flerdosförfarandet till 16% 2006 men ökade sedan igen 2008 till 22%.

### Tidpunkt för administration

Traditionellt ges profylaxen oftast intravenöst. De preparat som huvudsakligen används (cefalosporiner, penicilliner) har oftast kort halveringstid på 1–2 timmar, varför dessa bör ges 0,5–1 timme före ingreppet. Ett flertal studier har visat att om profylax med dessa preparat ges 2 timmar före, alternativt efter påbörjat ingrepp, ökar infektionsfrekvensen betydligt.

För att undvika problemet med att patienten får profylaxen vid fel tidpunkt kan man använda antibiotika med lång halveringstid. Exempel på preparat med god absorption och lång halveringstid är trimetoprim-sulfa, metronidazol och doxycyklin. Dessa preparat ges med fördel peroralt på

operationsdagens morgon (undantag är ingrepp i övre gastrointestinalkanalen, där intravenös administration är att föredra) (16).

### Dosens storlek

Normalt ges samma dos vid profylax som vid behandling. Dosjustering vid nedsatt njurfunktion är oftast inte aktuell, eftersom endast en dos ges i normalfallet.

### Referenser

1. Handläggning av faryngotonsilliter i öppenvård – ny rekommendation.  
[Information från Läkemedelsverket. 2012;\(23\)6.](#)
2. Läkemedelsbehandling av rinosinuit – Behandlingsrekommendation.  
[Information från Läkemedelsverket. 2005;\(16\)3.](#)
3. Nedre urinvägsinfektion hos kvinnor – Behandlingsrekommendation.  
[Information från Läkemedelsverket. 2007;\(18\)2.](#)
4. Farmakologisk behandling av bakteriella hud- och mjukdelsinfektioner – Ny rekommendation.  
[Information från Läkemedelsverket. 2009;\(20\)5.](#)
5. Farmakologisk behandling av nedre luftvägsinfektioner i öppen vård.  
[Information från Läkemedelsverket. 2008;\(19\)3.](#)
6. Otit (akut mediaotit – AOM) – Ny rekommendation.  
[Information från Läkemedelsverket. 2010;\(21\)5.](#)
7. [www.strama.org](http://www.strama.org)
8. [www.srga.org](http://www.srga.org)
9. Pettersson E, Vernby A, Mölstad S, Lundborg CS. Infections and antibiotic prescribing in Swedish nursing homes: a cross-sectional study. *Scand J Infect Dis.* 2008;40:393–8.
10. [www.eucast.org](http://www.eucast.org)
11. [www.infektion.net](http://www.infektion.net) – Vårdprogram urinvägsinfektioner
12. Odenhol I. Antibiotika, terapi och profylax. In: Iwarsson S, Norrby R, red. Infektionsmedicin. 5:e utgåvan. Sundbyberg: Säve förlag; 2011. s 80–106. ISBN 9789197810838.
13. el Moussaoui R, de Borgie CA, van den Broek P, Hustinx WN, Bresser P, van den Berk GE, et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ.* 2006;332:1355.
14. Choudhury G, Mandal P, Singanayagam A, Akram AR, Chalmers JD and Hill AT. Seven-day antibiotic courses have similar efficacy to prolonged courses in severe community-acquired pneumonia – a propensity-adjusted analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:1852–8.
15. [www.internetmedicin.se](http://www.internetmedicin.se) – Odenhol I. Antibiotikaprofylax
16. SBU. Antibiotikaprofylax vid kirurgiska ingrepp. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2010. SBU-rapport nr 200. ISBN 9789185413362. [www.sbu.se](http://www.sbu.se).
17. Indikationer för antibiotikaprofylax i tandvården – ny rekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2012;(23)5. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

# Råd och profylax vid resa

Lars Lindquist, Infektionskliniken,  
Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm  
Pille Lindkvist, Cefam,  
Karolinska institutet, Stockholm

## Inledning

**Av totalt drygt 14 miljoner utlandsresor med övernattningsgenomfördas av svenskar under 2011, var 12 miljoner (83%) resor på fritiden. Resandet ökade med nästan 12% jämfört med föregående år. Av mera långväga resmål domineras Malackahalvön med ca 450 000 resenärer/år, av vilka 12% är barn 0–14 år. En genomsnittsresenär spenderar i genomsnitt nära 1 000 kr per dygn under resan. Resandet till låginkomstländer ökar och ett par hundra tusen svenskar reser årligen till mera exotiska resmål. Även om statistiken är osäker är omkring en halv miljon svenskar bosatta utomlands, övervägande flertalet i Europa och USA, men exempelvis är nära 20 000 svenskar bosatta i Thailand.**

## Hälsoråd och risker Individuell bedömning – när, var, hur, vem och hur länge?

Reserådgivning och profylax inför en resa måste individualiseras för att bli meningsfull. För många sjukdomar varierar risken avsevärt med resmålet och utan specifik information om vilket land kan inte vare sig profylax eller relevanta hälsoråd ges. Hur man reser är också en avgörande faktor i den individuella riskbedömmningen. Beteenden som avsevärt ökar risken att drabbas av olyckor är exempelvis att hyra motorcykel, själv köra bil i länder med vänster-

trafik och annan trafikkultur än i vårt land, tillfälliga sexuella kontakter, övernattningspå landsbygd och att leva nära lokalbefolkningen. Detta motiverar särskilda profylaktiska åtgärder, inte minst riktadrådgivning. Denna riskökning hos vissa typer av resenärer illustreras av den ofta mångfaldigt ökade risken hos gruppen "visiting friends and relatives" (VFR) att drabbas av t ex malaria, tyfoidfeber, kolera och tuberkulos jämfört med charterturister. Den mångfaldigt ökade risken för invandrarbarn att ovaccinerade insjukna i hepatit A är ett annat viktigt exempel.

Många av de hälsorisker som resenären utsätter sig för är oberoende av när på året resan sker medan andra sjukdomar är i varierande grad säsongsberoende, t ex japansk encefalit, TBE och influensa. Även om risken finns året runt, ser man också en markant riskökning för andra myggöverförda sjukdomar, t ex malaria och gula febern, under en regnperiod och i början av en torrperiod. Risken att smittas av meningo-kocksjukdom är dock högst under torrperioden i Afrika.

Resenärens ålder kan också påverka riskbedömmningen. Så är t ex preexpositionsprofylax mot rabies mer angeläget till barn som oftare blir hundbitna och inte alltid förstår att berätta det. Åldersrelaterade biverkningar av vacciner är viktig kunskap. Ett exempel är gula febern, där vaccinet har mångfaldigt ökad risk för biverkningar hos personer > 60 år. Lägre risk för klinisk sjukdom i låg ålder, som vid hepatit A och TBE, kan påverka indikationen för vaccination,

Sökord

Innehåll

**Tabell 1.** Ungefär risk för sjukdom (i förekommande fall utan specifik profylax) per resa för olika resmål

Sjukdom	Risk per resa
Hepatit A	Sydeuropa < 1/100 000 Turist i läginkomstland 1/1 000
Hepatit B	Genomsnitt 0,1% men mycket variabel risk beroende på riskbeteende
Hundbett	1%
Influensa	1%
Japansk encefalit	Genomsnittsresenär till Thailand 1/400 000
Malaria (allvarlig P falciparum malaria)	Västafrika 2% Östrafrika 0,5% Sydostasien (Thailand, Malaysia, Vietnam, Filippinerna, Kina) < 1/100 000 Kambodja och Laos 1/100 000 Indonesien 1/25 000 Burma 1/10 000 Syd- och Mellanamerika < 1/100 000, om Amazonas undantas där risken är större
Turistdiarré	Genomsnittsresenären 20% Vissa resmål > 50%
Tyffoidfeber	Genomsnittsresenären 1/30 000 Indiska subkontinenten 1/3 000

medan risken för riktigt små barn att drabbas av en avsevärt besvärligare, mer långdragen diarrésjukdom är andra exempel.

Med få undantag kan det på goda grunder antas att resans längd generellt ökar risken att drabbas, varför en arbiträr gräns på vistelse mindre än 4 veckor ofta används för att urskilja korttidsresenärer. Vid stationering eller bosättning utomlands samverkar många olika faktorer som avgör risken. Dels ökar expositionstiden för vissa sjukdomar, dels ökar vanligen kontakten med lokalbefolkningen genom arbete, skola, hemhjälp eller liknande, samtidigt som ökad kunskap om risker kan motverka riskökningen.

### Risk för sjukdom

En grov uppskattning av några olika risker i samband med en resa anges i Tabell 1.

### Turistdiarré – råd om mat och dryck

Kranvattnen är på många resmål förorenat medan kokt vatten och buteljerat vatten på flaska med originalförslutning är riskfritt. Maskinellt tillverkad is innebär också låg risk medan vatten i hotelltermos eller motsvarande medför risk. Även mat som inte luktar eller smakar illa kan innehålla tillräckligt med bakterier för att orsaka diarré.

Man bör undvika att äta oskalad frukt, mat som legat framme länge i rumstemperatur och mat som är rå eller inte serveras varm. Det är att rekommendera att äta mat på ställen dit andra går, dvs där de har hög omställning på maten.

Turistdiarré (TD) är det vanligaste hälsoproblem i samband med resor. TD är vanligen övergående inom 3–4 dagar men en mindre andel (upp till 5–10%) drabbas av mer långvariga besvärs med oregelbundna tarmvanor av mer funktionell karaktär. Resenären drabbas ofta redan under första veckan av vistelsen, och flertalet har insjuknat inom 2 veckor. Därmed riskerar korttidsturisten att få en proportionellt större del av sin resa förstörd av diarrésjukdomen. Det är svårt att utifrån diarrésjukdomens symptomatologi uttala sig om dess orsak eftersom symtombilden överlappar kraftigt mellan olika diarréorsaker. Följande symptom bör föranleda läkarkontakt:

1. blodig diarré
2. hög feber (> 39 °C), svåra buksmärtor eller kraftig allmänpåverkan
3. ingen påtaglig förbättring inom 2 dygn trots eventuell självbehandling

För små barn uppmanas föräldrarna att ”frikostigt” söka sjukvård.

### Behandling av turistdiarré

#### Ersättning av vätskeförluster

Valet av dryck spelar mindre roll (cola eller annan läsk, te). Vätskeersättningspulver löst i vatten (”oral rehydration solution” / ORS-lösning) är att föredra till små barn. Alternativt kan man göra egen vätskeersättning:  $\frac{1}{2}$  tesked bordssalt och 2 matskedar vanligt socker löses i 1 liter kokt och avsvannat vatten. Man bör dricka små mängder åt gången men ofta. Resorb brustabletter lösta i vatten är ett alternativ som vätske- och elektrolytersättning till lite äldre barn och vuxna. Se även kapitlet Infektioner i mag-tarmkanalen, avsnittet Behandling av akut gastroenterit, s 142.

#### Stoppande behandling

Loperamid kan rekommenderas till alla som är 12 år och äldre, om det inte är frågan om blodig diarré. Närmare hälften blir påtagligt förbättrade inom 4–8 timmar. Om ingen effekt ses inom 2 dygn, avslutas behandlingen.

#### Självbehandling med antibiotika

Behandling med kinoloner, i första hand ciprofloxacin, eller azitromycin rekommenderas till riskgrupper och till resenärer som inte snabbt kan komma i kontakt med sjukvård om försämring inträffar, men inte till resenärer i allmänhet. Ciprofloxacin kan ännu rekommenderas (vuxendos 750 mg som engångsdos alternativt 500 mg 2 gånger/dag i 1–3 dagar) vid resor till Afrika och Latinamerika men pga höggradig resistensutveckling hos ETEC och *Campylobacter* i Asien rekommenderas där azitromycin (vuxendos 1 000 mg som engångsdos alternativt 500 mg 1 gång/dag i 2–3 dagar). Den längre behandlingstiden väljs om det tar lång tid att ta sig till sjukvård eller om patienten tillhör en riskgrupp. Ciprofloxacin ska inte ges till barn < 12 år och gravida. Azitromycin kan ges till barn. Det bör dock generellt undvikas till gravida, men kan om nödvändigt ges under 2:a och 3:e trimestern (från vecka 13) (1).

Barn som är påverkade av diarrésjukdom, eller som inte kan få i sig vätska, ska uppsöka sjukvård och inte av föräldrarna

utsättas för olika försök till självbehandling. För små barn uppmanas föräldrarna att ”frikostigt” söka sjukvård.

Till riskgrupper för TD räknas personer med inflammatorisk tarmsjukdom/stomi, nedsatt immunförsvar, tidigare reaktiv led-sjukdom orsakad av taminfektion, akyli, allvarlig hjärt-lungsjukdom eller annan kronisk sjukdom som allvarligt kan försämras i samband med infektionen. Riskgrupper påbörjar omgående självbehandling med antibiotika, eventuellt i kombination med loperamid. Om man inte tillhör någon riskgrupp för allvarlig diarré, utan skälet till att antibiotika för självbehandling ordinerats är svåråtkomlig sjukvård, påbörjas behandling med loperamid. Vid utebliven snabb effekt påbörjas självbehandling med antibiotika.

#### Trafik

Det råd som skulle rädda flest liv i samband med resa är att avstå från att hyra motorcykel eller moped. Ovana vid landets trafik-kultur, vänstertrafik och det faktum att man inte är van motorcykelförare (det blir en tillfällighet i samband med resan) bidrar till denna skrämmande realitet. Hjälmen hamnar på styret eftersom det är så varmt och man kanske dessutom har tagit en öl eller två. Att själv köra bil är något man bör undvika i många läginkomstländer. En av 50 bilar i ett land som t ex Etiopien är årligen inblandad i en dödsolycka. Att vara utländsk förare i en sådan situation är mycket obehagligt.

#### Bad och drunkning

Drunkning är – näst trafikolyckor – den vanligaste dödsorsaken i samband med resa. Vi saknar ofta erfarenhet av undervattensströmmar och förstår inte faran av att bada när röd flagga är hissad. Goda simmare tror sig om att kunna bemästra de vid oceanernas kuster ofta mycket starka undervattensströmmarna. De dyker igenom första vägen för att sedan inte komma upp.

Använd badskor då risken att trampa på sjöborrar är mycket stor i många länder vilket kan förstöra en hel semester. Håll utkik efter maneter, tropiska varianter är mycket mer smärtsamma och ibland farliga. Att tvätta med sötvatten eller sprit efter bränn-

#### Sökord

#### Innehåll

maneter kan öka smärtan medan att skölja med saltvatten eller heller vinäger kan lindra. Undvik att simma på kvällen när det blir mörkt eftersom maneterna då syns dåligt. Bada inte i sötvatten i Afrika, Sydostasien och Sydamerika pga risken för schistosomiasis/snäckfeber. Tänk på att solen bränner även under vattenytan: snorkla med tröja som skyddar ryggen.

### **Sexuellt överförda sjukdomar**

Tillfälligt sex i samband med resa är mycket vanligt och det har visat sig att rådgivning om att avstå från tillfälligt sex ofta inte är framgångsrik. Att alltid använda kondom vid tillfälligt sex är därför ett av de viktigaste råden till en resenär för att undvika sexuellt överförbara sjukdomar som ofta är mycket vanligare i andra länder. Hälften av de prostituerade kan t ex i vissa större städer vara hiv-infekterade.

### **Alkohol**

De som dricker alkohol hemma dricker mer i samband med resa. Alkohol och varme är ingen bra kombination. Utvecklade av kroniska alkoholproblem är en risk vid utlandsstationering och förebyggande insatser är en viktig uppgift för företagshälsovården inför stationering. Berusning är en vanligt bidragande orsak till både olycksfall, sexuellt riskbeteende, misshandel och stölder som drabbar resenärer.

### **Kläder**

Vårt moderna jeansmode är inte anpassat till tropiskt klimat och kan bidra till intertriginösa hudbesvär och svampinfektioner. Lätta luftiga kläder är att föredra. Tänk på att en tunn T-tröja bara har solskyddsfaktor 7. Ha gärna kläder där fickorna går att ”låsa”, ficktuvar är vanligt även i länder där brottsligheten i övrigt är låg. Gå inte barfota, det vanligaste sättet för hakmasken att få tillträde till vår kropp.

### **Sol, värmeacklimatisering och saltbrist**

Det är inte realistiskt att få personer som åker på ”solsemester” att undvika sola. Barnföräldrar måste i stället tänka på att skydda sina barn mot solen: skärmmössa, hög solskyddsfaktor, T-tröja och parasoll. Perspektivet att solen kan utgöra ett fram-

tida hälsoproblem med solskadad hud, precancerösa och cancerösa hudförändringar, förutom att man får en förtidigt åldrad hud, är svårt att ta till sig när man ser fram emot att komma hem brunbränd och fräsch. Där emot är det viktigt att lyfta fram detta mer långsiktiga perspektiv för de som ska vistas längre i tropiskt- och subtropiskt klimat.

Vid resa till varma länder tar huvuddelen av acklimatiseringen 2 veckor, en tid under vilken det är viktigt att resenären kompenserar för ökade vätskeförluster och därför saltar mer på maten. Barn ska dricka så mycket att de kissar flera gånger dagligen. Värmeutslag (”prickly heat”) är kliande, ibland blåsformiga, utslag som vanligen debuterar kort efter ankomsten till ett varmt klimat, och oftast sitter i hudveck och där kläder trycker, men kan också sitta i hårbotten.

### **Myggöverförda sjukdomar**

Malaria och japansk encefalit överförs med mygg som biter kvälls- och nattetid och kan därmed till en del förebyggas genom att använda myggmedel på blottlagd hud, bära långärmat och långbyxor på kvällar och sova under impregnerat myggnät. Dagbitande Aedes-myggan, som överför denguefeber och gula febern, är svårare att komma åt med personlig profylax. Det gäller att vid eget boende hålla efter myggans förökning nära hemmet genom att spraya mot mygg och även ta bort små vattensamlingar nära bostaden.

Sandmyggor är mycket små mygg som flyger lågt. Sticken klar kraftigt och blir gärna infekterade. Sandmyggor är vanliga även kring Medelhavet och betten kan lindras med hydrokortisonkräm.

### **Insekts- och ormbett**

Ormbett är ovanliga hos resenärer och dödsfall är sällsynta. Ormar försöker i första hand komma undan och biter oftast bara om de upplever sig hotade. Använd stövlar eller marschkängor i okänd terräng. Låt gärna någon person som är mer van vid terrängen gå först. Giftiga sjöormar finns längs Sydostasiens kuster. Simma åt ett annat håll, ytsimmare klarar sig i allmänhet bra medan dykare bör se upp extra. Skorpionsting är sällan dödliga och de rik-

tigt farliga skorpionerna finns framför allt i ökenområden i Nordafrika. Barn som blir bitna ska alltid uppsöka sjukvård. Skorpioner är mest nattaktiva och gömmer sig under dagen.

### Rabies

Resenärer ska informeras om att det i de flesta länder finns risk för rabies. Barn ska uppmanas att undvika att leka med hundar och andra djur. Mata inte apor. Vid misstänkt exposition (biten, riven, slickad på ett inte läkt sår eller slemhinnor) ska resenären omgående söka vård och inte vänta till efter hemkomsten (i övrigt se nedan Vaccin mot rabies, s 697).

### Höjdsjuka

Vid vistelse på höjder över 3 000 m ö h kan besvär med höjdsjuka uppträda som i sin lindrigaste form brukar ge symptom i form av huvudvärk, trötthet, illamående och sömnproblem. Dessa brukar vara övergående om man tillåter kroppen att anpassa sig och inte går upp på högre höjder. Om detta inte respekteras kan de allvarligare formerna av höjdsjuka med lung- och hjärnödem utvecklas. De som flyger direkt till städer på hög höjd såsom La Paz, kan få symptom på höjdsjuka som dock brukar gå över inom några dagar.

Besvär kan förebyggas med att ta tabletter acetazolamid 125 mg 2 gånger/dag något dygn före till några dygn efter ankomst. Acetazolamid får däremot aldrig användas för att kunna gå upp snabbare på hög höjd! Personer med hjärt-lungsjukdom bör diskutera med sin läkare innan de bestiger höjder över 3 000 m ö h.

### Barn

Små barn bör undvika att åka på turistresa till låginkomstländer pga den mycket sämre vård som där kan erbjudas, ökad risk för olycksfall och risken att insjukna i sjukdomar – visserligen kan sjukdomarna finnas här hemma, men de kan vara mycket vanligare i låginkomstländer. Små barn har en 3–6 gånger ökad risk att behöva sjukhusvård vid resa jämfört med äldre barn.

Diarrésjukdom hos barn är både mera uttalad och pågår längre. Att förlänga amningen om möjligt är ett bra sätt att förhin-

### Vacciner och graviditet

Vacciner under graviditet kan indelas

i 4 grupper:

1. Vaccin som aldrig bör ges: MPR, varicellae/zoster och HPV.
2. Vaccin som oftast kan anstå till efter graviditeten om inte särskilda omständigheter påkallar vaccination: TBE och pneumokockvaccin.
3. Vaccin som bör ges om reell smittrisk föreligger: BCG, gula febern, hepatit B, japansk encéfalit, meningokock, rabies och tyfoid (det avdödade polysackaridvaccinet).
4. Vaccin som kan ges utan hänsyn till graviditet och kan vara särskilt angelägna att ge just under graviditeten: stelkramp, difteri, kikhosta (vecka 18–32 av graviditeten), säsongsinfluensa (från 16:e graviditetsveckan), polio och hepatit A.

dra diarré. Vätskeersättninglösning ska tas med hemifrån. Barn som vid diarré inte vill dricka, kräks upprepade gånger under flera timmar, har upprepade diarréer som inte minskar inom en 10-timmarsperiod, är slöa eller inte har kissat på 10 timmar bör bedömas av läkare. Barn har ökad risk för vätske- och saltbrist i varmt klimat.

Malariaprofylax till barn under 3 månaders ålder kan vara problematiskt, varför riktigt små barn bör undvika att resa till områden med hög malariorisk. Barn har en ökad risk att exponeras för rabies pga att de inte kan låta bli att leka med hundar, katter och andra djur. Riktigt späda barn bör inte flyga pga utvecklade lungor och flera flygbolag accepterar inte barn < 4 veckors ålder.

### Graviditet och amning

Gravida bör om möjligt avstå att resa till länder med låg sjukvårdsstandard, pga sämre möjligheter att handlägga förlossningskomplikationer och ge god vård till prematura barn. Levande vacciner är kontraindicerade till gravida vilket kräver intyg om undantag från vaccination mot gula febern. Vid hög risk för gula febern, som vid pågående epidemi, kan dock gula febern-vaccinet ges då risken för sjukdom överstiger den teoretiska risken för biverkningar av vaccinet. Ammande kvinnor ska inte vaccineras mot gula febern pga risk för att

### Sökord

### Innehåll

det ammade barnet insjuknar i allvarlig encefalit av vaccinviruset. Ammande hiv-positiva mödrar bör generellt inte vaccineras pga risk för ökande virusnivåer i bröstmjölken med ökad risk för att barnet ska infekteras.

Även om avdödade vaccin generellt anses ofarliga att ge under graviditet saknas idag helt uppgifter om vaccination mot såväl HPV som japansk encefalit vid graviditet. Behovet av skydd mot japansk encefalit och risk med vaccination får övervägas i varje enskilt fall. HPV-vaccination kan anstå till efter graviditeten.

Vaccination under graviditet kan indelas i 4 grupper, se Faktaruta 1, s 682.

### Försäkringar

Tänk på att den allmänna sjukförsäkringen endast gäller inom de allmänna (inte privata) sjukvårdssystemen i EU- eller EES-land och täcker kostnader för hemtransport med flyg enbart inom Norden. För övriga länder kan vårdkostnader och t ex kostnader för hemresa endast täckas genom privata försäkringar (hemförsäkring eller särskild reseförsäkring) som dock vanligen inte ger ersättning för vård och resor som orsakats av förlossning eller problem vid graviditet efter vecka 28–32, beroende på bolag. Hos något enstaka bolag kan en speciell försäkring tecknas som täcker ambulansflyg till vecka 34. Flygbolag tillåter inte flygning från vecka 34–36 (olika mellan flygbolag).

### Trombos och flygres

En ökad risk för djup ventrombos (DVT) anses föreligga vid restid längre än 4 timmar och har av WHO uppskattats till 1/6 000 hos tidigare friska. Risken ökar med resans längd och vid flera resor inom kort tid. Immobiliseringen utgör en större risk än resan i sig. Högriskpatienter (= tidigare DVT, nyopererade, förlamade, cancerpatienter etc) bör diskutera med sin läkare om behovet av profylaktisk medicinering med lågmolekylärt heparin. Stödstrumpor kan rekommenderas för att förhindra svullna fötter och underben.

**Resapotek och förfalskade läkemedel**  
Rekommendationen är att ta med de läkemedel man behöver hemifrån och förvara

### Förslag på enkelt reseapotek

- Egna mediciner
- Hydrokortisonsalva
- Loperamid
- Malariatabletter
- Paracetamol
- Eventuellt åksjuketabletter
- Insektsrepellerande medel
- Solskyddsmedel
- Kondomer
- Förbandsmaterial
- Medel för sårrengöring
- Om barn medföljer, ta även med vätskeersättning vid diarré och febertermometer.

dem i handbagaget. Man ska inte lita på att kunna köpa sina läkemedel på resmålet. Dessutom har förfalskade läkemedel blivit ett ökande problem i många läginkomstländer.

Se Faktaruta 2 för förslag på enkelt reseapotek.

### Vaccination av resenärer

Vaccinationsbehovet vid resa varierar stort beroende på resmål och resans längd, typ av resenär etc. Tabell 2, s 684, ger en översikt över vaccinationsbehovet för olika resmål, men utan att ta hänsyn till tänkbara individuella behov hos den enskilde resenären. Oberoende av resmål bör dock alla vara vaccinerade mot polio, stelkramp och difteri. Dessa vaccinationer har sedan årtionden räknats in i det s k grundskyddet, men numera bör även MPR (mässling, påssjuka och röda hund) ingå i detta.

En "lathund" för ett urval av olika vacciner som kan komma ifråga vid resa redovisas i Tabell 3, s 686, men för mer detaljerad information hänvisas till den bipacksedel som medföljer varje vaccin med beskrivning av vaccinet, ingående komponenter, administration, kontraindikationer etc. Motsvarande information finns i produktresumén/Fass för respektive vaccin.

Värdefullt hjälpmittel för vaccination vid resa är WHO:s publikation "International Travel and Health" som utkommer årligen och återfinns på WHO:s webbplats ([www.who.int/ith](http://www.who.int/ith)) eller kan beställas via bokhandeln. Här redovisas infektionspano-

**Tabell 2.** Översikt av behov av olika vaccinationer och malariaprofylax vid olika resmål

Resmål	Vaccinationer vid kortare resa (< 4 veckor)	Ytterligare vaccinationer vid längre resa (vanligen ≥ 4 veckor)	Malariorisk, behov av läkemedelsprofylax	Kommentar
Västeuropa Israel Nordamerika Japan Australien Nya Zeeland Hongkong Singapore	Grundskydd <sup>a</sup>	Hepatit B <sup>b</sup> TBE <sup>c</sup>	Ej aktuellt	Japansk encefalit om vistelse i Japan, Singapore och Hongkong ≥ 4 veckor. Hepatit A om vistelse ≥ 4 veckor i Israel, Singapore och/eller Hongkong.
Östeuropa	Grundskydd <sup>a</sup> Hepatit A <sup>d</sup>	Hepatit B <sup>b</sup> TBE <sup>c</sup>	Ej aktuellt	BCG kan bli aktuellt i vissa fall vid t ex sjukvårdsarbete.
Mellanöstern Nordafrika	Grundskydd <sup>a</sup> Hepatit A Meningokock grupp ACWY (vid resa till Saudiarabien)	Hepatit B <sup>b</sup> Tyfoid BCG <sup>e</sup>	Låg risk för flertalet resenärer. Yemen har malariorisk på landsbygd som motiverar profylax.	Särskilt intyg krävs på meningokockvaccination för inresa till Saudiarabiens.
Övriga Asien exkl Japan, Hongkong och Singapore	Grundskydd <sup>a</sup> Hepatit A (Hepatit B <sup>b</sup> )	Hepatit B <sup>b</sup> Tyfoid BCG <sup>e</sup> Japansk encefalit	För flertalet resenärer låg risk. Profylax endast till vissa områden.	
Centralafrika	Grundskydd <sup>a</sup> Hepatit A Hepatit B <sup>b</sup> Gula febern <sup>f</sup>	Tyfoid BCG <sup>e</sup> Kolera Meningokock	Hög risk. Profylax ska vara regel.	
Södra Afrika	Grundskydd <sup>a</sup> Hepatit A Hepatit B <sup>b</sup> Gula febern <sup>f</sup>	Tyfoid BCG <sup>e</sup> Kolera	Variabel risk. Läkemedelsprofylax till vissa områden och under vissa årstider.	Hepatit B-vaccination till Sydafrika, om inte riskgrupp, som regel bara vid resa ≥ 4 veckor.
Oceanien exkl Australien och Nya Zeeland	Grundskydd <sup>a</sup> Hepatit A (Hepatit B <sup>b</sup> )	Hepatit B <sup>b</sup> Tyfoid BCG <sup>e</sup> Kolera Japansk encefalit	Vanuatu, Salomonöarna, Papua Nya Guinea har hög risk som alltid motiverar profylax.	

**Sökord      Innehåll**

Tabell 2.forts. Översikt av behov av olika vaccinationer och malariaprofylax vid olika resmål

Resmål	Vaccinationer vid kortare resa (< 4 veckor)	Ytterligare vaccinationer vid längre resa (vanligen ≥ 4 veckor)	Malarisk, behov av läkemedelsprofylax	Kommentar
Mellanamerika Karibien	Grundskydd <sup>a</sup> Hepatit A	Hepatit B <sup>b</sup> Tyfoid BCG <sup>e</sup> Kolera	Vanlig resenär har generellt låg risk. Läkemedelsprofylax övervägs om > 2 veckors vistelse på landsbygd i Mellanamerika och om mer än enstaka övernattning på landsbygd i Dominikanska republiken.	
Sydamerika	Grundskydd <sup>a</sup> Hepatit A (Hepatit B <sup>b</sup> ) Gula febern <sup>f</sup>	Hepatit B <sup>b</sup> Tyfoid BCG <sup>e</sup> Kolera	Vanlig resenär har generellt låg risk. Läkemedelsprofylax till vissa resmål om vistelse > 1–2 veckor.	

- a. Stelkramp och difteri alt stelkramp, difteri och kikhusta samt polio om ej 4 doser givits tidigare. Vid resa till Nigeria, Pakistan, Afghanistan ges 5 doser poliovaccin.
- b. Till särskilda riskgrupper oavsett resans längd och vid resa till läginkomstländer i Afrika oavsett resans längd. Vid resa < 4 veckor till läginkomstländer i Sydamerika, Oceanien och övriga Asien med låg hygienisk standard (ej charterturister) och övriga om vistelse ≥ 4 veckor.
- c. Fokal sjukdom i Central- och Östeuropa där särskild aktivitet (t ex camping, fotvandring) eller lång vistelse kan motivera vaccination.
- d. Till vissa länder i Östeuropa rekommenderas hepatit A oavsett vistelsens längd (Albanien, Bulgarien, Rumänien, f d Jugoslavien utom Slovenien, f d Sovjetunionen); till övriga om vistelse ≥ 4 veckor.
- e. Vid vistelse minst 3 månader. Barn < 5 år är en viktig målgrupp vid längre vistelse/stationering.
- f. Till endemiska områden (se karta), efter landets krav eller vid resa mellan länder i endemiskt område med gula febern. Se vidare text.

ramat i olika länder och områden med risk för vissa utvalda sjukdomar vid resa, som malaria och gula febern. Andra hjälpmedel som ges ut på privata initiativ är "Reserådet" ([www.reseradet.se](http://www.reseradet.se)) och "Vaccinationsguiden" ([www.vaccinationsguiden.se](http://www.vaccinationsguiden.se)).

Det är viktigt att inför vaccination kartlägga eventuella kontraindikationer, vilka vacciner som givits tidigare och när, biverningar av tidigare vacciner, pågående annan läkemedelsbehandling och allergier etc genom ett strukturerat frågeformulär. Beslut om att t ex avstå från ett vaccin som vanligen rekommenderas ska journalföras liksom skälet till detta. Legala krav på intyg över genomförd vaccination föreligger för gula febern och meningokocksjukdom (vid resa till Saudiariabien), se nedan under respektive vaccin, s 692 och 696. Intyg ("gula kortet") kan beställas från Socialstyrelsen, [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se). Vissa andra länder kan kräva ett negativt hiv-test för att erhålla visum.

Barn kan inför utlandsresa i låg ålder behöva vaccineras tidigare (Tabell 4, s 690) än vad som är optimalt för att uppnå ett långvarigt skydd. Detta innebär att vacciner som ges i lägre ålder ibland måste räknas bort och kompenseras med nya doser senare i det nationella programmet. Om ett barn reser till ett endemiskt område för polio ges om möjligt två doser även om barnet är < 6 veckor, som normalt är den längsta åldern för poliovaccin. Dessa doser givna < 6 veckors ålder måste sedan måste räknas bort och får inte tillgodoräknas i senare grundvaccinering mot polio. Längsta ålder för vaccination mot gula febern är vanligen 9 månader men vaccinet kan i undantagsfall ges ner till 6 månaders ålder i en epidemisk situation.

För att ett mer omfattande vaccinationsprogram inför resa ska kunna genomföras på ett bra sätt, bör vaccinationen påbörjas minst 4–5 veckor före avresa. Flera levande

**Tabell 3.** Lathund för ett urval av vacciner. Inför användning se produktresumé/Fass.

Vaccin mot	Preparat	Dosering	Kontraindikation	Tidpunkt för booster
Tetanus (T)	Vaccin mot tetanus (SSI licenspreparat; 40 enh/dos)	Grundimmunisering: 3 doser à 1,0 ml im månad 0, 1–2, 6–12. Booster: 1,0 ml im	Akut infektion med feber. Tidigare reaktion mot vaccinet.	Dos 4: 10 år Dos ≥ 5: 20 år
Difteri (D)	Vaccin mot difteri (SSI, licenspreparat 30 enh/dos)	Grundimmunisering 3 doser à 0,5 ml im månad 0, 1–2, 6–12	Akut infektion med feber. Tidigare reaktion mot vaccinet.	Dos 4: 10 år Dos ≥ 5: 20 år
Difteri (d) Enbart avsett för booster	Vaccin mot difteri (SSI, licenspreparat 2 enh/dos)	1 dos à 0,5 ml im vanligen 10 år efter dos 3 i grundvaccinationen eller 20 år efter dos ≥ 4.	Akut infektion med feber. Tidigare reaktion mot vaccinet.	10 eller 20 år (se ovan)
Tetanus-difteri +/- pertussis +/- polio (dtp, Polio) Enbart avsett för booster.	diTeBooster (dt)	0,5 ml im	Akut infektion med feber. Tidigare reaktion mot vaccinet.	10 eller 20 år (se ovan) <sup>a</sup>
	Boostrix eller Triaxis (dtp)	0,5 ml im		
	Boostrix Polio (dtp, polio)	0,5 ml im		
Polio	Imovax Polio eller Veropol	3 doser à 0,5 ml im månad 0, 1–2, (6–)12. Booster: 0,5 ml im.	Akut infektion med feber. Tidigare reaktion mot vaccinet. Överkänslig mot formaldehyd.	Dos 4 efter 4 år. Om ≥ 5 år efter dos 4 ges dos 5 om resa till land med risk för polio. <sup>b</sup>
BCG (levande)	BCG-vaccin SSI	< 1 år: 1 dos à 0,05 ml ic. (Om inte hög risk för smitta vanligen vid 6 mån ålder.) ≥ 1 år: 1 dos à 0,1 ml ic. Injiceras något ovan mitten på vänster överarms utsida.  Vaccination ska alltid föregås av PPD-test oavsett ålder om misstanke finns om tidigare tbc-exposition.	Akut infektion med feber. Nedslatt immunförsvar. Utalat generellt eksem. Hudinfektion i anslutning till vaccinationsstället. Graviditet, amning. Om PPD är positivt, ≥ 6 mm.	Inte aktuellt.
Hepatit A	Havrix	< 16 år: 0,5 ml im ≥ 16 år: 1,0 ml im	Akut infektion med feber. Tidigare reaktion mot vaccinet. Överkänslig mot formaldehyd och neomycin.	Dos 2 tidigast efter 6 månader alt inför nästa resa. Två doser skyddar i många år, dock okänt hur många.
	Epaxal	0,5 ml im oavsett ålder		

Sökord Innehåll

Tabell 3.forts. Lathund för ett urval av vacciner. Inför användning se produktresumé/Fass.

Vaccin mot	Preparat	Dosering	Kontraindikation	Tidpunkt för booster
Hepatit B	Engerix-B 20 mikrog/ 1 ml	≥ 16 år: 3 doser à 1,0 ml im månad 0, 1, 6 11–15 år: 2 doser à 1,0 ml månad 0 och 6 (en dos ger ofullständigt skydd inför resa)	Känd överkänslighet mot t ex formaldehyd och kaliumtiocyanat	Om riskgrupp titer-kontroll och ev booster, inte annars. Om snabb-vaccination <sup>c</sup> ges booster vid 12 månader.
	Engerix-B 10 mikrog/ 0,5 ml	≤ 15 år: 3 doser à 0,5 ml im månad 0, 1, 6		
	HBvaxPRO 10 mikrog/ 1 ml	≥ 16 år: 3 doser à 1,0 ml im månad 0, 1, 6		
	HBvaxPRO 5 mikrog/ 0,5 ml	≤ 15 år: 3 doser à 0,5 ml im månad 0, 1, 6		
Hepatit A+B	Twinrix Vux-en	≥ 16 år: 3 doser à 1,0 ml im månad 0, 1, 6		Om riskgrupp kontroll av titer mot hepatitis B och ev booster, inte annars. Om snabb-vaccination <sup>c</sup> ges booster vid 12 månader.
	Twinrix Pae-diatric	1–15 år: 3 doser à 0,5 ml im månad 0, 1, 6		
	Ambirix	1–15 år: 2 doser à 1,0 ml im månad 0, och en andra dos 6–12 månader efter den 1:a dosen		
Gula febern (levande)	Stamaril	0,5 ml sc eller im. Ges vanligen inte till barn < 9 månaders ålder. Särskild försiktighet med primovaccination av personer ≥ 60 år (se text under "gula febern").	Överkänslighet mot ägg och vid fruktosintolerans. Akut infektion med feber. Tidiga- re reaktion mot vaccinet. Barn < 6 månader. Gravida (kan ges om resa till område med epidemi).	Inom 10 år
Influensa (avdödat)	Flera olika tillverkare	0,5 ml im (sc). Barn som till-hör en riskgrupp eller är < 12 år bör ges 2 doser med 4 veckors mellanrum, följt av 1 dos årligen till riskbarn. Barn i åldern 6–35 månader ges halv dos, 0,25 ml.	Akut infektion med feber. Tidiga- re reaktion mot vaccinet. Äggallergi. Vid äggallergi kan endast icke-äggbaserat vaccin ges. Försiktighet om pågående aktiv systemsjukdom.	Ger enbart skydd mot influensa kommande säs- song. Förflytt vaccination krävs inför efterföljande säsong.
Japansk encefalit	Ixiaro	Vuxna: 2 doser à 0,5 ml im med 4 veckors mellanrum. För barn ges från 2 månader till < 3 år halv dos och från 3 år hel dos. Personer som är grundvaccine-rade med gamla mushärne-vaccinet ges 1 dos Ixiaro om ≥ 2 år sedan föregående dos.	Akut infektion med feber. Tidigare reak-tion mot vaccinet.	Efter 12 månader om fortsatt risk.

## 688 Antibiotika och reseprofylax

Råd och profylax vid resa

**Tabell 3.forts.** Lathund för ett urval av vacciner. Inför användning se produktresumé/Fass.

Vaccin mot	Preparat	Dosering	Kontraindikation	Tidpunkt för booster
Meningo-kock ACWY	Menevo	Barn ≥ 2 år och vuxna: 1 dos à 0,5 ml im. Kan dock ges "off-label" till barn ner till 2 månaders ålder. Barn < 1 år: 2 doser à 0,5 ml im med minst 1 månads intervall, dos 3 ges 12 månader efter dos 2 om fortsatt risk.	Akut infektion med feber. Tidigare reaktion mot vaccinet. Allergi mot i vaccinet ingående beständsdelar	Inte fastställd.
	Nimenrix	Barn > 1 år och vuxna: 1 dos à 0,5 ml im.		
Kolera	Dukoral	Grundimmunisering omfattar 2 orala doser à 3 ml för vuxna och barn > 6 år. Barn mellan 1 och 6 år bör erhålla 3 doser. <sup>d</sup> Doserna ges med minst 1 veckas intervall. Om ≥ 6 veckor förflytt mellan doserna bör grundvaccinationen startas på nytt.	Akut infektion med feber. Tidigare reaktion mot vaccinet.	2–6 års ålder: efter 6 månader ≥ 6 års ålder: efter 2 år, vid fortsatt risk.
Tyfoid (avdödat)	Typhim Vi	≥ 2 år: 1 dos à 0,5 ml im.	Överkänslighet mot formaldehyd. Akut infektion med feber. Tidigare reaktion mot vaccinet. Överkänslighet mot fenol.	Med 3-årsintervall men max 2 doser pga sämre immunsvar efter upprepade doser.
Tyfoid (levande)	Vivotif	Vuxna och barn ≥ 5 år: En vaccination består av 3 kapslar som ska sväljas hela och fördelas över 5 dagar. 1 kapsel tas med ett glas vatten 1 timme före måltid dag 1, 3 och 5.	Bör inte ges till gravida eller individer med nedsatt immunförsvar.	Efter 1 år om utresa från endemiskt område. Efter 3 år om kvar i endemiskt område.
TBE	Encepur	Barn ≥ 12 år och vuxna: 2 doser à 0,5 ml im med minst 1 månads intervall följt av dos 3 inför nästa säsong.	Akut infektion med feber. Tidigare reaktion mot vaccinet. Överkänslighet mot formaldehyd. Försiktighet vid graviditet, vänta om möjligt till efter graviditeten.	Dos 4 efter 3 år, därefter med 5-års-intervall.
	Encepur barn	Barn 1–11 år: 0,25 ml/dos, med samma schema som för vuxen.		
	FSME-IM-MUN Vuxen	Barn ≥ 16 år och vuxna: 2 doser à 0,5 ml im med minst 1 månads intervall följt av dos 3 inför nästkommande säsong.		
	FSME-IM-MUN Junior	Barn 1–15 år: 0,25 ml/dos, med samma schema som för vuxen.		
		Snabbvaccination: Se text "TBE". De som fyllt 60 år ges en extra dos 2 månader efter dos 2 den första säsongen <sup>e</sup> , och fortsätter sedan på samma sätt som för yngre.		

Sökord      Innehåll

Tabell 3.forts. Lathund för ett urval av vacciner. Inför användning se produktresumé/Fass.

Vaccin mot	Preparat	Dosering	Kontraindikation	Tidpunkt för booster
MPR	Priorix eller M-M-RVAX-PRO	Vuxna och barn över 12 månaders ålder: 1 dos à 0,5 ml sc.	Akut infektion med feber. Tidigare reaktion mot vaccinet. Graviditet. Nedsatt immunförsvar. Anafylaktisk reaktion mot ägg. Neomycinöverkänslighet.	Barn födda före 2002 i 12-årsåldern. Barn födda 2002 eller senare i 6–8-årsåldern. Behov av påfyllnadsdoseringar till personer födda 1960–1980, se texten.
Rotavirus	Rotarix	2 orala doser med minst 4 veckors intervall givet från 6 veckors ålder och avslutat före 24 veckors ålder.	Uttalad immundefekt.	Booster ges inte.
	RotaTeq	3 orala doser med minst 4 veckors intervall givet från 6 veckors ålder. Sista dosen kan ges till och med 32 veckors ålder.		
Rabies preexpositionsprofylax	Flera jämförbara vacciner. Angivet exempel utgår från Rabies-Imovax.	Preexpositionsprofylax: 3 doser à 1 ml dag 0, 7, 28 (eller 21). Glöm inte att informera om att postexpositionsprofylax måste ges vid misstänkt exposition trots given preexpositionsprofylax.	Akut infektion med feber. Tidigare reaktion mot vaccinet. Överkänslighet mot neomycin.	Första boosterdosen ges efter 1 år, därefter ges en boosterdos var 5:e år för att upprätthålla immuniteten. Alternativt tar man ett blodprov för antikroppsbestämning i serum.

- a. Kan kortas till 5 år om angeläget att få kikhosteskydd som är kortvarigare än skyddet mot tetanus och difteri.
- b. För närvärande Nigeria, Pakistan och Afghanistan.
- c. Om maximalt skydd eftersträvas och det är kort tid kvar till resa kan snabbvaccinationsschema användas med 3 doser, dag 0, 7 och 21, med booster månad 12. Twinrix Paediatric är inte godkänt för snabbvaccinationsschema. Två doser med förkortat intervall till 2 veckor ger ett mindre fullständigt skydd och kräver en 3:e dos efter ytterligare 1 månad (eller när det är praktiskt möjligt) samt för långvarigt skydd en 4:e dos vid 12 månaders ålder.
- d. Avviker från texten i produktresumé/Fass som anger att Dukoral kan ges från 2 års ålder. Erfarenheten talar dock för att barn från 1 år får ett bra immunsvar varför Dukoral kan ges i åldern 1–2 år "off-label" om koleraskydd är angeläget.
- e. Baseras på rekommendation av smittskyddsläkare i TBE-endemiska områden i Sverige. Rekommendationen avviker från texten i produktresumén/Fass.

vaccin kan ges samtidigt, annars bör helst 4 veckor förflyta mellan vaccinationerna. Detta gäller dock inte oralt vaccin mot tyfoid (Vivotif) och vaccin mot rotavirus, som kan ges oberoende av andra levande vaccin. Levande och avdödade vaccin kan ges samtidigt. Antal vacciner som kan ges samtidigt är egentligen ingen begränsande faktor och ökar inte risken för biverkningar av enskilda vacciner, men vanligen ges inte mer än 5 vacciner vid ett och samma tillfälle.

Levande vaccin ska inte ges till gravida eller personer med nedsatt immunförsvar. Vid nedsatt immunförsvar är det behandlande läkare som bäst vet hur det påverkar möjligheten att få levande vaccin. Levande virusvacciner är kontraindicerade vid be-

handling med prednisolon > 20 mg/dag (2 mg/kg kroppsvikt/dag till barn) om > 2 veckors behandling. Behandlingen ska vara utsatt minst 1 månad innan vaccination. Levande vacciner kan ges om kortare behandlingstid eller om doser < 10 mg/dag eller varannandagsdosering med kortidsverkande preparat. Vid doser på 10–20 mg/dag måste hänsyn tas till underliggande sjukdom, behandlingstid och person insatt i dessa förhållanden tillfrågas.

Med undantag för orala sleminnevacciner (vaccin mot kolera, tyfoid och rotavirus) kan tiden som anges från dos 1 till dos 2 överskridas utan att man får långsiktigt sämre vaccinsvar när kommande doser ges. Detsamma gäller tiden mellan dos 2 och 3

**Tabell 4.** Lägsta ålder för olika vacciner

Vaccin mot	Lägsta ålder
BCG	Vid födelsen
Hepatit B	Vid födelsen
Rabies	Vid födelsen
Difteri/tetanus/pertussis/Hib	6 veckor
Pneumokock, konjugerat	6 veckor
Polio	6 veckor
Rotavirus	6 veckor
Meningokock, konjugerat	2 månader
Hepatit A	6 månader
Influensa	6 månader
MPR	6 månader
Gula febern	(6) 9 månader
Vattkoppor	9 månader
Japansk encefalit	1 år
Kolera (Dukoral)	1 år
TBE	1 år
Pneumokock, polysackarid	2 år
Tyfoid, polysackarid	2 år
Tyfoid, oralt levande	5 år

eller senare boosterdoser. Det kan dock innebära att skyddet varit sämre under den tid som planerad dos fördröjts, men när den dosen väl ges återfås skyddseffekten. En skyddseffekt kan påräknas ca 2 veckor efter primärimmunisering. Efter senare boosterdoser kommer skyddet snabbare.

#### **BCG-vaccin mot tuberkulos**

Den allmänna vaccinationen mot tuberkulos upphörde i Sverige 1975, därefter har enbart riskgrupper vaccinerats vilka utgör drygt 15% av alla barn. I låginkomstländer har tuberkulos inte minskat som i västvärlden och detta pga hiv-epidemin som ökar risken för tbc.

BCG bör övervägas till ovaccinerade barn och vuxna som ska vistas > 3 månader i ett område där risken för tuberkulossmitta är stor. Den som ska arbeta i utsatta miljöer som sjukvård, flyktingläger eller fängelser bör vara BCG-vaccinerad. Skyddseffekten är emellertid begränsad. Viktigt är att BCG-vaccinera invandrare i Sverige och deras barn, vilka löper ökad risk för tuberkulos-

smitta vid semester i sina hemländer. Yngre barn löper ökad risk för allvarlig tuberkulos, varför svenska barn även utan invandrarbakgrund bör vaccineras om de stationeras/bosätter sig i områden där tuberkulos är vanligt. Se även kapitlet Tuberkulos, avsnitt Förebyggande åtgärder, s 760.

Det är en stor fördel att vid resa ge vaccinationen i god tid pga att den lokala reaktionen med en varblåsa, som vanligen ses efter 3–6 veckor, kan ge upphov till hudnekros – ibland med påtaglig lymfkörtelsvullnad – som kan kvarstå upp till 2(–3) månader.

Skälet att avstå från BCG pga att tuberkulinreaktionen kan bli svårtolkad, så att en tidig sjukdom riskerar att inte bli upptäckt, gäller inte längre. De nyare IGRA-testerna, som mäter cellmedierat immunsvar mot tuberkulos, påverkas inte av vaccination. Risken för smitta med multiresistent tuberkulos ökar indikationen för BCG.

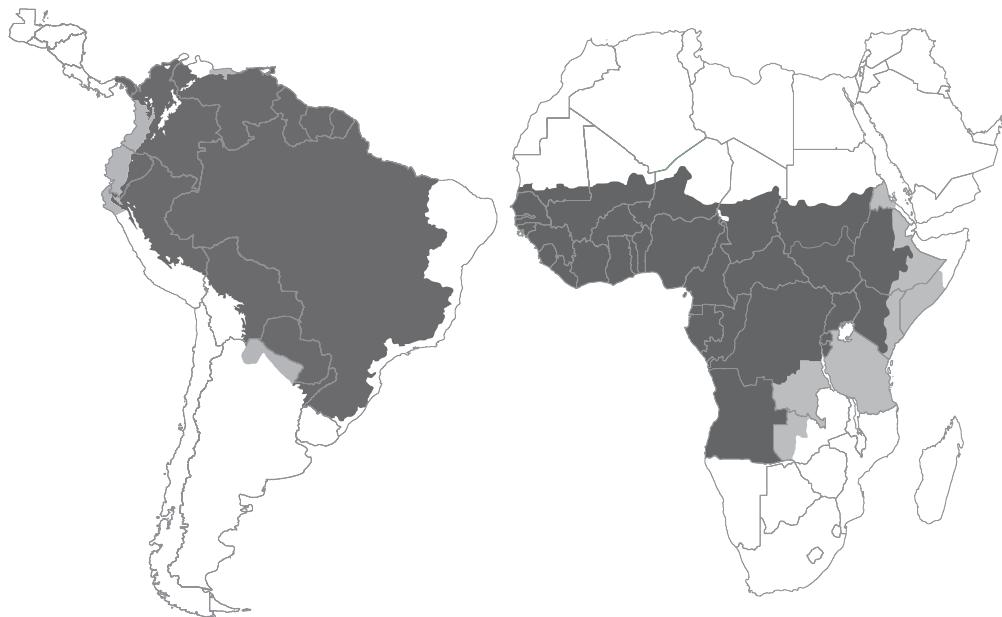
#### **Komplettering av grundskyddet mot difteri, stelkramp och eventuellt kikhusta**

Vid utlandsresa ges förnyelsedos med kombinationsvaccin med reducerad antigenmängd mot difteri och stelkramp till personer som tidigare grundimmuniseras, med iakttagande av gällande vaccinationsintervall: 10 år dos 4, 20 år dos 5 och därefter. Kombinationsvaccin mot difteri, stelkramp och kikhusta kan i stället med fördel användas för att även förlänga skyddet mot kikhusta. Dos 5 kan dock (i likhet med det nya barnvaccinationsprogrammet) med fördel tidigareläggas och ges efter 10 år för att förbättra det tämligen kortvariga skyddet mot kikhusta.

#### **Vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund**

Innan MPR-vaccination infördes i Sverige gavs vaccination mot enbart mässling i mindre skala från 1971 och i ökande omfattning under 1970-talets andra hälft. Vaccination mot enbart röda hund har från 1976 erbjudits alla skolflickor från 12 års ålder.

Risken att smittas, inte minst med mässling, kan i samband med resa vara betydande hos ofullständigt vaccinerade. Personer födda före 1960 kan anses ha haft



**Figur 1.** Gula febrens utbredning i Sydamerika och Afrika. Resenärer till de mörkare områdena rekommenderas vaccination medan resenärer till de ljusare områdena (låg risk) och vita områdena (utan risk) inte rekommenderas vaccination. (Kartan återgiven med tillstånd från WHO.)

<b>MEDICAL CERTIFICATE OF EXEMPTION FROM VACCINATION</b>	
Contre-indication médicale à la vaccination	
Name of disease / Nom de maladie: _____	
Name of traveller / Nom du voyageur: _____	
date of birth-né(e) la:	sex-de sexe:
contraindicated because of the following conditions : contre-indiquée pour les raisons suivantes: _____ _____ _____	
Date _____	
Official stamp Cachet officiel	Signature and address physician Signature et adresse du médecin

**Figur 2.** Intyg för medicinsk kontraindikation mot gula febern-vaccination

Sökord      Innehåll

”naturlig” sjukdom och är därmed immunna, medan personer födda senare kan ha undgått ”naturlig” sjukdom och, beroende på födelsedatum, vara ofullständigt vaccinerade.

Genombrottsinfektioner förekommer efter en dos. Äldre barn (> 12 år) och vuxna som bara fått en dos och som inte haft sjukdomen bör därför inför längre utlandsresa rekommenderas en andra dos och ovaccinerade bör erbjudas 2 doser MPR-vaccin med minst 1 månads mellanrum. Graviditet ska uteslutas innan kvinnor i fertil ålder vaccineras. En gravid kvinna, seronegativ för röda hund, bör undvika att resa till länder där röda hund förtfarande cirkulerar, dvs alla låginkomstländer men också många andra länder med dålig vaccinationstäckning. Det senare visar inte minst utbrott av mässling i flera europeiska länder under senare år. Intyg på genomförd MPR-vaccination kan ibland krävas vid studier i USA.

Tabell 5 ger vägledning hur olika åldersgrupper kan bedömas avseende behov av ytterligare MPR-vaccin.

#### Vaccin mot gula febern

Sjukdomen förekommer i många länder i Afrika och Sydamerika. Den aktuella kartan från WHO (Figur 1, s 691) anger den medicinska indikationen för vaccination. Bedömningen komplickeras av att man måste ta hänsyn till andra formella krav på vaccination som inte utgår från risk att smittas utan från landets egena krav, inte alltid logiska utifrån resenärens perspektiv. Det finns flera länder i Afrika och Sydamerika som inte kräver vaccination vid inresa från

#### Länder som alltid kräver vaccination mot gula febern (WHO 2012)

- Angola
- Benin
- Burkina Faso
- Burundi
- Centralafrikanska republiken
- Elfenbenskusten
- Franska Guiana
- Gabon
- Ghana
- Guinea-Bissau
- Kamerun
- Kongo (Demokratiska republiken, fd Zaire)
- Liberia
- Mali
- Niger
- Rwanda
- São Tomé och Príncipe
- Sierra Leone
- Togo

Sverige, trots att resenären löper risk att bli smittad inom landet. Omvänt finns det länder, framför allt i Västafrika, som för inresa kräver certifikat på genomförd vaccination mot gula febern av alla resenärer (Faktartuta 3). Flertalet asiatiska länder kräver vaccination av personer som kommer från länder med gula febern. Huvudregeln är att alla, inklusive personer 60 år eller äldre, som reser till gula febern-områden (Figur 1, s 691) ska vara vaccinerade för att inte smittas av den för resenären oftast dödliga sjukdomen.

Under 2011–2012 har turbulens förekommit i vissa afrikanska länder kring krav på

**Tabell 5.** Behov av ytterligare MPR-vaccination till vuxna

Födelseår	Vaccinationsstatus	Behov
Före 1970	Ej vaccinerade. Bedöms ha haft ”naturlig” mässlingsinfektion åtminstone om födda före 1960.	Ingen åtgärd om födda 1960 eller tidigare. Om födda 1961–1970 finns behov av MPR om de inte haft ”naturlig” mässlingsinfektion. Två doser bör då ges med upp till 5 års mellanrum.
1970–1980	0–1 dos av monovalent mässlingsvaccin gavs vid 18 mån ålder (ej allmän vaccination). Alla fick 1 dos MPR vid 12 år.	1 dos MPR om de inte vet att de har haft ”naturlig” mässlingsinfektion.
1981 eller senare (infördes 1982)	Fått 2 doser MPR.	Ingen åtgärd.

intyg om vaccination mot gula febern. De av WHO publicerade kraven på gula febern-vaccination har ibland åsidosatts. Detta har på ett oförutsebart sätt drabbat resenärer som, i strid med publicerade regler, avkrävts vaccination. Aktuell information bör därför inhämtas.

Vaccinationen ger ett mycket gott skydd. Primovaccinationen är giltig i tio år från den tionde dagen efter vaccination mot gula febern. Revaccinationen är giltig omedelbart om den utförs inom tioårsperioden.

Vaccin mot gula febern ska inte ges till individer med nedsatt immunförsvar, multipel skleros, tymussjukdom, eller allergi mot ägg eller gelatin. Graviditet räknas också som en kontraindikation trots att fosterskador inte finns rapporterade. Ammande kvinnor ska inte vaccineras pga risk för allvarlig encefalit hos barnet orsakad av att vaccinstammen överförs via bröstmjölk. Vid kontraindikation mot vaccination bör ett särskilt intyg ("Medical certificate of exemption from vaccination") utfärdas försett med vederbörlig vaccinationsstämpel ("gula febern-stämpeln") som anger att vaccinationen inte utförts, pga medicinska skäl. Intyget (Figur 2, s 691) ska vara skrivet på engelska eller franska och gäller bara en aktuell resa.

Vid pågående epidemi ska även gravida kvinnor vaccineras, men gravida kvinnor ska i första hand bestämt avrådas från att resa. I länder där gula febern förekommer vaccineras gravida kvinnor.

Gula febern-vaccin kan kombineras med övriga levande vacciner utan sämre effekt eller ökad risk för biverkningar. Kan vaccinationen inte utföras samtidigt med andra levande vacciner bör man ha ett mellanrum på minst 3 veckor till andra levande vacciner. Avdödade vacciner kan ges samtidigt med gula febern-vaccin, men ges på skilda kroppsdelar. Barn yngre än 9 månader ska inte annat än i undantagsfall vaccineras.

Personer som är 60 år eller äldre har en mångfaldigt ökad risk för allvarliga biverkningar av gula febern-vaccinet och bör trots formella krav inte vaccineras om risken för gula febern är låg, t ex om vistelse enbart ska ske i del av ett land där gula febern inte har rapporterats. I dessa fall utfärdas ett särskilt intyg (enligt ovan, men ange dock

inte hög ålder som skäl utan ange hög risk för allvarliga biverkningar av medicinska skäl). Dessa allvarliga biverkningar, oftast hos personer från 60 års ålder, ses bara vid primovaccination varför revaccination, oavsett tid sedan tidigare gula febern-vaccination, kan genomföras utan risk (såvida inte nyttilkommen sjukdom utgör kontraindikation).

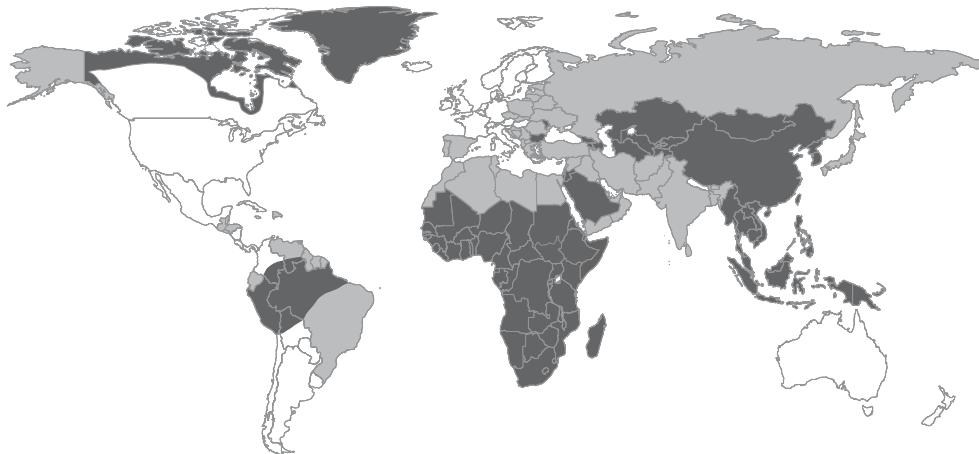
### Gammaglobulin och vaccin mot hepatitis A

Vaccin är att föredra framför gammaglobulin och ger ett mera långvarigt skydd mot hepatitis A. Två doser ges för ett mångårigt, möjligtvis livslångt, skydd. Dos 2 rekommenderas inför en ny resa, dock tidigast 6–12 månader efter dos 1.

En standarddos av 2 ml 16,5% gammaglobulin beräknas skydda en person, som väger 70 kg, mot hepatitis A under högst 2 månader. Motsvarande barndos är 0,02–0,04 ml/kg kroppsvikt. I övrigt är rekommenderad dos  $\geq 30$  kg: 2 ml im, 20–29 kg: 1 ml im,  $\leq 19$  kg: 0,5 ml im. Gammaglobulin utgör den enda möjligheten för immunsupprimerade att erhålla ett skydd mot hepatitis A eftersom de inte kan förväntas svara på hepatitis A-vaccin.

Resenärer till norra medelhavsområdet (inklusive Spanien, Grekland och Italien) behöver normalt inte ha profylax mot hepatitis A eftersom smittrisken är mycket litten ( $< 1/50\,000$ ) för normalresenären. Vid resa till länder i Östeuropa rekommenderas – oavsett vistelsens längd – hepatitis A-vaccination för några länder (Albanien, Bulgarien, Rumänien, f.d. Jugoslavien utom Slovenien, f.d. Sovjetunionen) och för övriga om vistelse  $\geq 4$  veckor. Vid resa till Israel, Hongkong och Singapore rekommenderas vaccination om vistelse  $\geq 4$  veckor. Till övriga resmål rekommenderas vaccination oavsett resans längd.

Nyare studier visar att barn ner till 6 månaders ålder kan vaccineras. Viktigt är att erbjuda skydd till invandrarbarn födda i Sverige som avser besöka föräldrarnas gamla hemland om detta är ett högriskområde för hepatitis A. Även om barnet pga låg ålder oftast inte insjuknar i klinisk hepatitis A kan omgivningen efter hemkomst, t ex barn och personal på daghem, smittas och insjukna. För barn  $< 6$  mån-



**Figur 3.** Prevalens av hepatit B ytantigen (HBsAg) i olika länder. De mörkaste områdena innebär hög risk för att sedan avta till områden i vitt med låg risk. (Kartan återgiven med tillstånd från WHO.)

ders ålder kan endast gammaglobulin användas om skydd bedöms som önskvärt. Det är dock sällan motiverat att ge skydd mot hepatit A till något barn < 6 månaders ålder.

Gammaglobulin kan kombineras med ett flertal vacciner men får inte ges samtidigt med vaccination mot mässling, påssjuka, röda hund och vattkoppor (levande virusvacciner).

Kombinationsvaccin med hepatit A och hepatit B finns för resenärer som är i behov av skydd mot båda sjukdomarna.

#### Vaccin mot hepatit B

Risken för hepatit B-smitta är ofta betydligt större på ett resmål än i Sverige. Smittan överförs huvudsakligen genom sexuella kontakter och kanyler. I Afrika och Sydostasien är omkring 10% av befolkningen smittbärare.

Mot bakgrund av att WHO rekommenderar vaccine till alla som reser till mellan- och högriskområden (Figur 3), kan även vid kortare resa (< 4 veckor) hepatit B-vaccination frikostigt erbjudas till alla som reser till läginkomstländer med förmodat låg sjukvårdsstandard. Vaccination är alltid indicerad för sjukvårdspersonal och andra som ska arbeta utomlands och riskerar blodkontakt. Vaccination bör också erbjudas resenärer med ökad risk för sexuell

överförd smitta oberoende av resans längd. Övriga erbjuds vaccination mot hepatit B vid längre resa ( $\geq 4$  veckor). Barn som ska bo länge i mellan- och högendemiska områden är en viktig målgrupp för vaccination.

Immunisering sker med 2 injektioner med 4 veckors mellanrum och en 3:e dos 6–12 månader efter den första dosen. Biverkningarna är som regel lindriga.

Barn och ungdomar utvecklar i närmare 100% av fallen ett bra antikroppssvar. Svaret blir något sämre hos personer över 40 år, särskilt om man röker eller är överviktiig.

Det kortaste snabbvaccinationsprogram som kan rekommenderas vid tidsbrist är en dos dag 0, 7 och 21 men måste för långvarigt skydd följas av dos 4 efter tidigast 6 månader. Två doser givet med 6 månaders intervall med vaccin med den högre antigenmängden (Engerix, 20 µg/dos) ger ett likvärdigt skydd som standardschema med 3 doser i åldrarna 11–15 år. Personer med nedsatt immunförsvar ska erhålla dubbel dos och eventuellt extra vaccindoser. Kontroll av immunitet behöver som regel inte göras förutom av vissa riskgrupper med kraftigt ökad risk att smittas eller ökad risk för allvarlig hepatit B pga egen underligande sjukdom.

Kombinationsvaccin med hepatit A och hepatit B finns för resenärer som är i behov av skydd mot båda sjukdomarna.

#### Sökord

#### Innehåll



**Figur 4.** Utbredning av japansk encefalit, det skuggade området. (Kartan är återgiven med tillstånd från WHO.)

### Vaccin mot influensa

Influensa är en av de vanligaste orsakerna till feber hos hemvändande resenärer. Vaccination mot influensa kan rekommenderas under influensasäsong för att slippa insjukna innan resan eller på resmålet. Vaccinet mot säsongsinfluenta skyddar bara under kommande influensasäsong. I tropiska områden förekommer dock influensa året runt och har inte samma epidemiska karaktär. Det är svårt att erbjuda skydd vid resa till sådana områden utanför vår influensasäsong då skyddseffekten av säsongsinfluenta-vaccin är kortvarig. Till barn 2–17 år kan en dos av Fluenz, ett levande försvägt nasalt influensavaccin, vara ett alternativ. Ny dos av Fluenz ges efter > 4 veckor till barn som tidigare varit ovaccinerade mot influensa.

### Vaccin mot japansk encefalit

Japansk encefalit är en sjukdom som främst ses i lantlig miljö och i städernas utkanter och slumområden. Vid långvarig vistelse i Sydostasien och Japan (Figur 4) bör resenären – även om risken att insjukna är relativt låg – rekommenderas vaccination pga sjukdomens allvarlighet (dödlighet på 20%) och bestående resttillstånd hos många överlevande. Resenärer till områden med

pågående epidemi bör också vaccineras oberoende av resans längd. Sjukdomen sprids med mygg som är mest aktiva på kvällar och nätter varför åtgärder för att förhindra myggbett, såsom att sova under impregnerade myggnät, också kan förhindra smitta. I vissa områden sker transmission året runt men är i de nordligare delarna av sjukdomens utbredningsområde med mer tempererat klimat begränsad till sommarhalvåret.

Vid vistelse i Kina, Korea, Vietnam, Laos, Thailand, Kambodja, Burma, Indien, Sri Lanka, Filippinerna, Indonesien, Malaysia, Bangladesh och Nepal bör en resenär vaccineras som avser att vistas i lantlig miljö eller i städernas slumområden om resans längd är 4 veckor eller längre och under transmissionsperiod. Personer som ska stationeras/bosätta sig längre perioder i dessa områden är en viktig målgrupp för vaccination. För att kunna vaccinera mot japansk encefalit behövs kunskap om transmissionsperioder (t ex via [wwwnc.cdc.gov](http://wwwnc.cdc.gov)).

Sedan 2009 finns ett avdödat vaccin (Ixaro) där virus odlats i cellkultur medan viruset i tidigare vacciner mot japansk encefalit odlats i mushjärna. Det nya vaccinet ska ges som 2 injektioner: i deltoideusmuskeln med 4 veckors mellanrum. Förylse-

dos ges efter 12 månader om fortsatt risk finns. Personer som tidigare vaccinerats med 3 doser av mushjärnevaccinet bör erhålla en förnyelsedos av Ixiaro efter 2 år. Nya studier visar att en dos Ixiaro är tillräckligt som förnyelsedos om grundvaccinering skett med det gamla mushjärnederiverade vaccinet (2), vilket skiljer sig från rekommendationerna i produktresumén/Fass-texten. Vaccinet är sedan 2013 inregistrerat också för användning till barn från 2 månaders ålder. Barn som är 2 månader till 2 år ges halv dos (0,25 ml) och från 3 års ålder ges vuxendor (0,5 ml).

#### Vaccin mot kolera

Risken för en skandinavisk resenär att insjukna i kolera är mycket liten.

Vaccination (Dukoral) rekommenderas vid resa till områden med pågående koleraepidemi samt vid längre tids vistelse ( $\geq 4$  veckor) i koleraendemiska områden i Afrika, Asien eller Latinamerika. Personer med ökad risk för att insjukna i diarrésjukdom, t ex akyliker, efter ventrikelsektion eller behandling med H<sub>2</sub>-blockerare, har också en ökad risk att insjukna i kolera.

Studier har också visat på ett möjligt skydd även mot ETEC-orsakad diarré (3) och Dukoral är godkänt i många länder utanför Europa också med denna indikation. Vaccinet kan därför, trots avsaknad av godkänd indikation för ETEC inom EU, ändå övervägas till vissa riskgrupper med risk för allvarlig diarrésjukdom vid resa. Observera att vaccinationsschemat skiljer sig om det avser skydd mot ETEC (2 orala doser med 1–2, max 6, veckors intervall. Förynel-sedos med 1 dos inför nästa resa om 3 månader–5 år sedan föregående dos, om det dröjt > 5 år krävs åter 2 doser).

#### Vaccin mot meningokocksjukdom

Epidemisk hjärnhinneinflammation finns i hela världen men epidemier är vanligast i det s k meningitbältet i Ekvatorialafrika under torrperioden december–juni. Epidemier förekommer också i Sydamerika och på den arabiska halvön. Infektioner har framför allt uppträtt i slumområden och drabbat barn och ungdomar vilka har en sämre naturlig immunitet än vuxna. Meningokocker av serogrupp A, B och C är

vanligast men även W135 och Y förekommer. Ett helt nytt vaccin mot grupp B har nyligen inregistrerats (Bexsero<sup>1</sup>). Vaccinet som inte är ett polysackaridvaccin kan ges från 2 månaders ålder för skydd mot invasiv grupp B-infektion. Moderna konjugatvaccin som ger ett gott immunsvär finns dels som ett 4-valent vaccin mot serogrupperna A, C, Y och W135, dels ett monovalent vaccin mot enbart grupp C.

Vaccination med det 4-valenta vaccinet rekommenderas om man ska bo och umgås med lokalbefolkningen i högendemiska områden (i synnerhet Afrika söder om Sahara) under längre tid, resa till ett land under pågående epidemi, arbeta inom sjukvård, vistas under lägerförhållanden eller dylikt. Vaccination kan även övervägas till barn och ungdom vid längre vistelse (t ex skolgång) i land där sådan vaccination rekommenderas till landets barn och ungdomar, t ex USA, Kanada, England och många länder i Centraleuropa. Saudiarabien kräver intyg om fullgjord vaccination under pilgrimssäsongen med 4-valent vaccin. Intyget är giltigt efter 10 dagar och i 3 år. Vissa riskgrupper såsom splenektomerade och andra med nedsatt immunförsvar, bör vaccineras oberoende av resa.

I Sverige finns 2 stycken 4-valenta vacciner: Menveo godkänt från 2 års ålder och Nimenrix från 1 års ålder. Det monovalenta vaccinet mot serogrupp C, NeisVac-C, kan ges från 2 månaders ålder. Om vaccination med 4-valent vaccin bedöms som angeläget under 1 års ålder kan 4-valent konjugatvaccin ges under godkänd lägsta ålder ner till 2 månaders ålder, t ex inför längre vistelse i högendemiskt område eller vid epidemi. Menveo givet till barn under 1 års ålder ger ett gott skydd även i den åldersgruppen, men för skydd under 1 års ålder krävs 3 doser: 2 doser med minst 1 månads intervall och en förnyelsedos efter 12 månader om fortsatt risk.

#### Vaccin mot polio

Polio är en sjukdom som man försöker utrotta, men idag är polio fortfarande endemisk i Nigeria, Pakistan och Afghanistan. I dessa länder kan personer vara smittförande med

1. Bexsero tillhandahålls för närvärande inte (2013-09-09).

poliovirus utan att själva vara sjuka då poliovirus utsöndras med avföringen.

I det svenska vaccinationsprogrammet ingår 4 doser poliovaccin. Det fanns tidigare en rekommendation att svenskar, födda 1948–1959, senare i livet kunde behöva en 5:e dos pga att ett svagare poliovaccin användes under de åren. Detta gäller inte längre generellt, men ändå är det rimligt med en 5:e dos till alla resenärer till områden där polio förekommer.

Barn som reser till ett land där det kan finnas polio ska oavsett ålder alltid ha fått minst 2 doser före avresa. Barnvaccinationsprogrammet kan efter läkarordination påbörjas vid 6 veckors ålder (se kapitlet Vaccination av barn och ungdomar, avsnittet Det allmänna vaccinationsprogrammet, s 185) och dessförinnan kan monovalent poliovaccin användas. Doser av polio givna före 6 veckors ålder kan inte senare tillgördoräknas vid fortsatt grundimmunisering mot polio. Även personer som i Sverige kan komma i närmare kontakt med nyinflyttade adoptiv- och invandrarbarn från länder där polio förekommer, bör ha fått minst två doser poliovaccin.

### Vaccin mot rabies

Resenärer ska informeras om att det i de flesta länder finns risk för rabies. Även om 90% av rabiesfallen orsakas av hund kan sjukdomen spridas med alla varmlodiga djur: tamboskap, apor, katter, fladdermöss etc, dock inte fåglar. Egna hundar vid boende utomlands ska regelbundet vaccineras mot rabies. Till Sverige har i modern tid endast importerats några få fall av human rabies. Mot denna bakgrund är det inte rimligt att rabiesvaccinera 100 000-tals resenärer till områden med risk för rabies.

### Preexpositionsprofylax

Vaccination (preexpositionsprofylax) av vuxna är huvudsakligen indicerad för vissa yrkesgrupper, t ex sjukvårdspersonal som kan komma att vårdar rabiesjuka, personer som ska arbeta med djur eller i skogsområden i låginkomstländer, eller personer som inte kan ta sig till vård inom ett dygn för att erhålla postexpositionsprofylax. Barn, som under längre tid ska vistas i rabiesendemiska områden, bör också rabiesvaccineras.

Det viktigaste sättet att förebygga rabies är resenärsinformation som går ut på att inte leka/klappa/mata hundar, katter, apor etc.

Preexpositionsprofylax utgörs av 3 intramuskulära injektioner om 0,5–1 ml (beroende på vaccin) i deltoideusmuskeln givet dag 0, 7 och 28, där dos 3 i nödfall kan ges tidigast dag 21.

Personer som pga typen av exposition inte vet om när exposition sker måste regelbundet erhålla förnyelsedoser för att ständigt ha ett säkert skydd. Detta gäller veterinärer som obducerar misstänkt rabiesjuka djur eller laboratoriepersonal, de som inte inom ett dygn kan ta sig till vårdinrättnings som kan erbjuda postexpositionsprofylax eller barn där man riskerar att inte få information om misstänkt rabiesexposition.

Förnyelsedos ges vanligen efter 1 år (dos 4) och därefter vart 5:e år. Alternativt, vilket är att föredra om möjligt, kontrolleras antikroppsniväerna efter 5 år och förnyelsedos ges beroende på utfallet av antikroppsanalysen.

### Postexpositionsprofylax

Vid misstänkt exposition (biten, riven, slickad på slemhinnor eller sår som inte har läkt) ska resenären omgående söka vård och inte vänta till efter hemkomsten. Postexpositionsprofylax bör ges så fort som möjligt, helst inom ett dygn, även om det aldrig kan sägas vara försent att påbörja postexpositionsprofylax trots att skyddet avtar med tiden efter expositionen. Personer som blivit bitna ska omgående under minst 15 minuter rengöra såret med desinfektionsmedel, alternativt tvål och vatten, vilket minskar risken för smitta.

Flera olika av WHO godkända såväl intramuskulära som intradermala scheman finns. Val av schema och vaccin avgörs av naturliga skäl av behandlande läkare på resmålet. Man bör dock om möjligt söka sig till större kliniker där tillgång kan förväntas vara bäst på vaccin och rabiesimmunglobulin (RIG). Det är viktigt att ha en bra reseförsäkring om man måste ta sig snabbt till sjukvård på annan ort, vilket kan vara mycket kostsamt.

Om postexpositionsprofylax ges i Sverige bör det handläggas akut av infektionsläkare. Något av de tre intramuskulära sche-

man godkända av WHO rekommenderas då: Essen-schemat med 5 doser givna dag 0, 3, 7, 14 och 28 alternativt Zagreb-schemat (2-1-1-schemat) med dubbel dos dag 0 i varandra överarmen och sedan en dos dag 7 och 21. WHO har också godkänt ett förkortat Essen-schema med en dos dag 0, 3, 7 och 14 under förutsättning att humant RIG ges. Vid transdermala bett eller rövsår och kontamination av slemhinnor med saliv genom t ex slickning, ges samtidigt 20 IU/kg kroppsvikt av humant RIG, så mycket som möjligt kring bettstället och resten intramuskulärt på annat ställe än där vaccinationen givits, vanligen glutealt där vaccinet aldrig får administreras. Även läkta sår ska infiltreras. Till de som blivit slemhinneexponerade ges hela mängden RIG intramuskulärt.

Även låggradigt immunnedsättande läkemedel inklusive klorokin, NSAID och paracetamol bör undvikas samtidigt med rabiesvaccinering. Personer med känd immundeft ska både ges extra doser och följas med analys av rabiesantikroppar. Resenärer som ska fortsätta grundvaccinering påbörjad utomlands bör hänvisas dit kunskap finns om olika scheman för postexpositionsprofylax.

Till tidigare vaccinerade individer ges omgående vid misstänkt exposition 2 doser rabiesvaccin (dag 0 och 3) intramuskulärt oavsett tid som förflutit sedan grundvaccinationen. Viktigt är att informera de som erhåller preexpositionsprofylax om detta. De som är ofullständigt vaccinerade handläggs som ovaccinerade.

#### Vaccin mot rotavirus

Vid resa/stationering med små barn till låginkomstländer, med ofta otillräckliga resurser för omhändertagande av barn med hyperton dehydrering, rekommenderas vaccination mot rotavirus. Problemet är att föräldrar till dessa barn måste informeras i god tid om denna möjlighet så att vaccination hinner genomföras innan barnet når en ålder efter vilken vaccination inte kan ges. Enbart en dos av rotavirusvaccin har i studier visat sig ge ett bra skydd och kan därför vara ett alternativ om omständigheterna inte tillåter full vaccination.

#### Vaccin mot TBE (fästingburen encefalit)

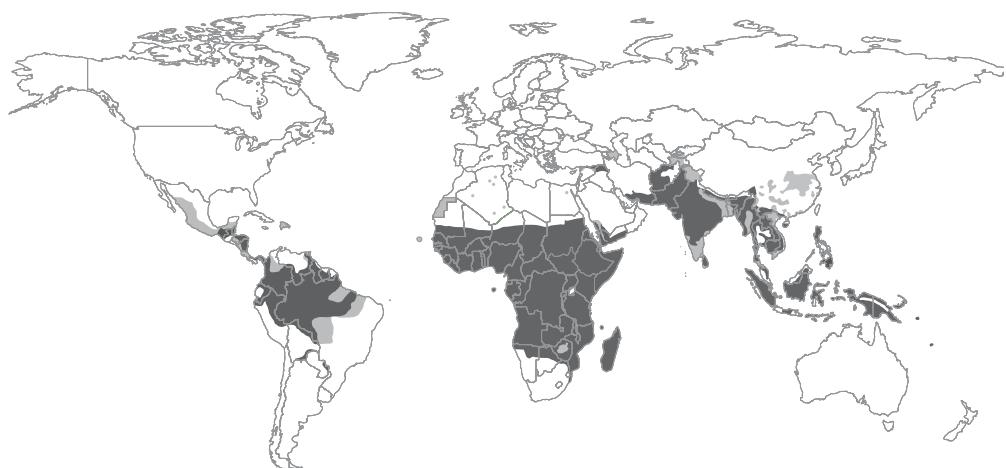
Sjukdomen är vanlig i vissa delar av Sverige, t ex i Stockholms och Mälaren skärgård, Södermanland med flera län (se information från respektive smittskyddsläkare), men är ännu vanligare i delar av Centraleuropa, Ryssland och Baltikum varför vaccination vid resa kan bli aktuell för dem som vistas en längre tid i högdemiska områden i Central- och Östeuropa. Vaccination rekommenderas i allmänhet till vuxna och barn från 3 års ålder som är bosatta eller vistas längre perioder i riskområden. De resenärer som under fästingsäsongen kommer att vistas mycket och återkommande ute i naturen i högdemiska områden under sommarhalväret bör vaccineras. Barn kan i högdemiska områden ges vaccination redan från 1 års ålder.

Utför det fåtal importerade fall av TBE som inträffar i samband med resa (Åland undantaget) är TBE-vaccination inte indicerad vid genomresa eller endast kortvarig vistelse i områden endemiska för TBE. Men eftersom det någon enstaka gång ändå händer att insjuknande sker i TBE även efter kortare tid i TBE-endemiskt område, finns det ingen anledning att avråda personer (eller deras barn) från vaccination om så önskas.

Personer 50–60 år eller äldre rekommenderas ett utökat vaccinationsschema pga sämre vaccinsvar i den åldersgruppen. (Se särskild information från smittskyddsläkaren i länet alternativt Fass för ytterligare information. Observera att smittskyddsläkarens rekommendation inte alltid överensstämmer med produktresumé/Fass-texten.)

#### Vaccin mot tyfoid

Risken att under utlandsvistelse få tyfoidfeber är låg även om sjukdomen finns på många resmål. Tyfoidvaccination är indicerad vid längre tids vistelse ( $\geq 4$  veckor) i områden med hög risk för tyfoidfeber: Indien, Pakistan, Filippinerna, Afrika samt vissa områden i Syd- och Mellanamerika. Vaccination är inte indicerad vid charterresor till vanliga turistmål. Vaccinet skyddar mot *Salmonella typhi*, som orsakar den allvarligaste formen av salmonellasjukdom, men skyddar inte mot de mindre allvarliga och mycket vanligare diarrésjukdomarna som orsakas av salmonellabakterier.



**Figur 5.** Riskområden för malaria. Risk för malaria föreligger i mörkare områden medan begränsad risk föreligger i ljusare områden. (Kartan återgiven med tillstånd från WHO.)

**Tabell 6.** Översikt av rekommendationer för malariaprofylax

	Klorokin	Malarone <sup>a</sup>	Meflokin	Doxycyklin
<b>Gravida</b>	+	-	+ <sup>b</sup>	+ <sup>c</sup>
<b>Barn &lt; 1 år</b>	+	-	- <sup>d</sup>	-
<b>Barn 1–8 år</b>	+	+ <sup>e</sup>	+	-
<b>Vuxna och barn &gt; 8 år</b>	+	+	+	+

a. = atovakvon, proguanil

b. Kan användas efter 14:e graviditetsveckan. Se vidare avsnittet Medikamentell profylax, s 701.

c. Doxycyklin kan ges till 14:e graviditetsveckan. I avsaknad av bra studier vad gäller malariaprofylax under graviditet rekommenderas doxycyklin till de som planerar graviditet eller är gravida till vecka 14 medan meflokin rekommenderas under andra och tredje trimestern (för meflokin finns inte stöd för detta i produktresumé/Fass men väl hos WHO).

d. Svärdsoserat till barn < 12 kg, barn 5–20 kg rekommenderas  $\frac{1}{4}$  tablett å 250 mg.

e. Malarone kan ges från 11 kg.

Tyffoidvaccin finns idag att tillgå för såväl oral, Vivotif från 5 års ålder, som parenteral administrering, Typhim Vi från 2 års ålder. Det orala levande försvagade vaccinet är kontraindicerat till gravida och personer med nedsatt immunförsvar. Vid upprepad dosering med det parenterala polysackaridvaccinet finns risk för hyporespons varför mer än 2 doser inte bör ges. Effekten av det orala levande vaccinet försämras av antibiotika (givet 3 dagar före och 3 dagar efter vaccination) samt av samtidigt pågående malariaprofylax med Malarone (atovakvon, proguanil).

## Malariaprofylax

Risken för att en resenär ska insjukna i malaria vid resa till malariaområden varierar kraftigt (Figur 5). En mer detaljerad bild av malariarisker per land kan fås via WHO "Country profiles 2011", vilket kan ge en mer exakt bild av var i landet risk finns. Detta gäller i synnerhet Indien, Thailand med flera länder där malariaprofylax bara i undantagsfall rekommenderas, och till vissa begränsade områden där turister sällan vistas ([www.who.int](http://www.who.int)). Risken är också i hög grad beroende av hur man tillbringar tiden på resmålet. Besök hos släktingar eller övernattning på landsbygd innebär en hög-

**Tabell 7.** Sammanfattning av malariaprofylax till olika regioner

Region	Basrekommendation	Undantag från basrekommendationen	Rekommenderade läkemedel
Västafrika	Alltid profylax		Malarone <sup>a</sup> , meflokin, doxycyklin
Central- och Östafrika	Alltid profylax	Seychellerna och centrala Nairobi är malariafritt.	Malarone, meflokin, doxycyklin
Södra Afrika	Oftast profylax	Vid resa till Namibia och Botswana endast profylax till de norra delarna november-juni (Windhoek är malariafritt). Sydafrika endast profylax vid resa till landsbygden i nordöstra delen. Vid några enstaka nätters övernattning i Krügerparken behövs inte profylax. Swaziland enbart profylax vid resa på landsbygden > 1 vecka november-juni. Till Mauritius behövs ingen profylax.	Malarone, meflokin, doxycyklin
Mellanöstern	Sällan profylax	Profylax vid resa till Yemen > 1 vecka på landsbygden september–februari liksom till Afghanistan < 1 800 m ö h april–december.	Malarone, meflokin, doxycyklin
Indiska subkontinenten	Sällan profylax	Profylax vid resa > 1 vecka till Bangladesh öster om Chittagong. Detsamma gäller vid resa > 2 veckor juni–november till endemiska områden, landsbygden i Indien och Nepal (se karta).	Malarone, meflokin, doxycyklin
Ostasien och Oceanien	Oftast ingen profylax	Profylax vid resa > 1 vecka på isolerad landsbygd i Burma, Kambodja, Laos, östra Indonesien, Filippinerna, Thailand och Vietnam. Alltid profylax: Osttimor, Papua Nya Guinea, Vanuatu och Salomonöarna.	Malarone, meflokin, doxycyklin
Syd- och Centralamerika inkl Karibien	Oftast ingen profylax	Sydamerika: Profylax vid resa > 1 vecka i Amazonas, Guyana, Surinam, kusten Colombia, norra Ecuador. Övrigt: Profylax vid övernattning på landsbygden i Haiti och Dominikanska republiken. Vid resa > 2 veckors vistelse isolerad på landsbygden i Centralamerika inkl Mexiko.	Sydamerika: Malarone, meflokin, doxycyklin. Centralamerika, Mexiko och Karibien: Klorokin

a. = atovakovon, proguanil

**Tabell 8.** Dosingsschema för doxycyklin

Kroppsvikt (kg)	Ålder (år)	Antal tablett(er)/dag (à 100 mg)	
		< 8	kontraindicerat
< 36	8–10		½
36–50	11–13		¾
> 50	14		1

re risk medan ”vanliga turister” som vistas i rum med luftkonditionering på bättre hotell inte exponeras på samma sätt. Råd om profylax mot malaria måste därför individualiseras. Malariaprofylax rekommenderas vanligen där risken för malaria på resmålet är 1 fall/10 000 resenärer eller högre.

Idag finns ingen helt tillförlitlig malariaprofylax för många länder i Afrika, Asien och Sydamerika. Resenärer till dessa områden måste alltså informeras om att ordinarie preparat inte ger ett absolut skydd mot malaria. Man måste också understryka vikten av att resenärer med oklara febertill-

**Tabell 9.** Dosingsschema för klorokinfosfat

Kroppsvikt (kg)	Ålder	Antal klorokintabletter/vecka	
		Alternativ 1 Tabl 250 mg (150 mg bas)	Alternativ 2 Tabl 160 mg (100 mg bas)
5–6	< 4 mån		¼
7–10	4–11 mån		½
11–14	1–2 år	½	¾
15–18	3–4 år	¾	1
19–24	5–7 år	1	1 ¼
25–35	8–10 år	1	2
36–50	11–13 år	2	2 ½
51–74	14 år	2	3
75–90		2 ½	4
> 90		3	4 ½

**Tabell 10.** Dosingsschema för Malarone (atovakvon/proguanil)

Kroppsvikt (kg)	Antal tabletter/dag
11–20	1 Malarone Junior (62,5/25 mg)
21–30	2 Malarone Junior (62,5/25 mg)
31–40	3 Malarone Junior (62,5/25 mg)
> 40	Vuxna: 1 tablett Malarone 250/100 mg

**Tabell 11.** Dosingsschema för meflokin

Kroppsvikt (kg)	Antal tabletter/vecka (å 250 mg)
< 5	Rekommenderas inte
5–20	¼
21–30	½
31–45	¾
> 45	1

stånd, under eller efter vistelse i ett malariaområde, söker läkare för undersökning avseende malaria och informerar vården om sin vistelse i malariaområde. Insjuknande i malaria falciparum sker vanligen inom 2–4 veckor efter smitta, medan för övriga mer godartade malariatyper kan inkubationstiden vara många månader och till och med år.

### Personlig profylax

Det är viktigt att resenären skyddar sig mot myggstick. Malariamyggorna är skymnings- och nattbitare. På dagtid kan man därför röra sig tämligen lättklädd men från solnedgången bör man skydda sig genom att om möjligt bära långbyxor, kavla ner skjortärmar och smörja in ansikte, händer och anklor med myggmedel. Malariamyggorna skyr luftkonditionerade rum. År sovrummet inte luftkonditionerat bör man i

malariaområden ha ett impregnerat myggnät över sängen.

### Medikamentell profylax

De flesta malariafall hos hemvändande svenskar ses bland dem som besökt Afrika söder om Sahara. Som regel rekommenderas idag atovakvon/proguanil (Malarone), meflokin eller doxycyklin för profylax pga risk för klorokinresistens i alla mer högendemiska områden för malaria. Endast vid resa till Centralamerika och Karibien kan klorokin rekommenderas för det fåtal resenärer där malariprofylax är motiverad. Observera dock risken för fotosensibilisering med doxycyklin som därför är mindre lämpligt vid solsemester.

Graviditet ökar risken för insjuknande i allvarlig malaria och malariprofylax är därför särskilt angeläget till gravida. I avsnad av bra studier vad gäller malaria-

profylax under graviditet rekommenderas doxycyklin till de som planerar graviditet eller är gravida till vecka 14 medan meflokin rekommenderas under andra och tredje trimestern (för meflokin finns inte stöd för detta i produktresumé/Fass men väl hos WHO). Klorokin kan ges under hela graviditeten. Under amning bör Malarone (atovakvon, proguanil) inte användas. Se Tabell 6, s 699.

#### *Specifika rekommendationer för medikamentell profylax*

Sammanfattning av malariaprofylax till olika regioner redovisas i Tabell 7, s 700. För detaljerad information om malariaprofylax till enskilda länder eller regioner hänvisas till Smittskyddsinstitutets informationsskrift "Rekommendationer för malariaprofylax 2011", artikelnr 2011-11-2 som kan laddas ner från [www.smittskyddsinstitutet.se](http://www.smittskyddsinstitutet.se) eller beställas från Smittskyddsinstitutet, 171 82 Solna, tel. 08-457 23 00.

#### **Doseringsscheman**

Flera olika doseringsscheman för malariaprofylax finns men doserna nedan överensstämmer med svenska rekommendationer. Alla profylaxmedel intas med föda (alternativt mjölk).

#### *Doxycyklin*

Profylaxen påbörjas vid resa till malariaområde och avslutas först 4 veckor efter utresan från malariaområdet. Dosering enligt Tabell 8, s 700.

#### *Klorokinfosfat*

Den rekommenderade dosen är 5 mg klorokinbas/kg kroppsvikt/vecka. Profylaxen påbörjas vid ankomsten till malariaområde och avslutas först 4 veckor efter utresan. Dosering enligt Tabell 9, s 701.

#### *Malarone (atovakvon, proguanil)*

Profylaxen påbörjas senast ankomstdagen till malariaområde och avslutas en vecka efter utresan. Varje förpackning innehåller 12 tablettter. För resenärer som är borta i en vecka är det acceptabelt att börja vid avresa och fortsätta endast 5 dagar efter utresan.

- Vuxna: Malarone (250 mg atovakvon/100 mg proguanil), 12 tablettter/förpackning. Till vuxna och barn > 40 kg: 1 tablett/dag.
- Malarone Junior: 62,5 mg atovakvon/25 mg proguanil, 12 tablettter/förpackning. Dosering enligt Tabell 10, s 701.

#### *Meflokin*

Den rekommenderade dosen är 5 mg meflokin/kg kroppsvikt/vecka. Profylaxen påbörjas om möjligt 3 veckor innan avresa till malariaområde för att säkerställa att man tål läkemedlet. Profylaxen avslutas 4 veckor efter utresan. Dosering enligt Tabell 11, s 701.

#### **Egenbehandling**

Avsikten med egenbehandling är att de fåtal personer, som under längre tid besöker avlägsna trakter med mer än 1 dygn till sjukvård och med relativt låg risk för malaria, ska ha möjlighet att själva sätta in behandling vid symtom som kan vara förenliga med en falciparum-malaria. Erfarenheten är att det dels är mycket få resenärer som har så långt till sjukvård, dels att det i de flesta fall vid egenbehandling inte varit malaria som orsakat febersjukdomen. En person som redan står på "effektiv" malariaprofylax som doxycyklin, Malarone (atovakvon, proguanil) eller meflokin ska inte använda egenbehandling. På grund av risken för biverkningar och svårigheter att själv ställa diagnos bör förskrivningen av egenbehandling vara restriktiv. De läkemedel som är mest lämpade för egenbehandling är Malarone (atovakvon, proguanil) eller Riamet (artemeter, lumefantrin).

#### **Glömd tablett eller magbesvärs**

Har man glömt att ta sin malariaprofylax någon eller några dagar bör man ta en ny tablett och fortsätta i ett nytt schema, t ex en ny meflokindos efter ytterligare en vecka. Vid kräkning omedelbart efter tablettintag bör en ny tablett tas. Vid kräkning inom 30–60 minuter efter intag rekommenderas en extra  $\frac{1}{2}$  dos av meflokin och full dos av Malarone (atovakvon, proguanil) och doxycyklin.

Vid svår diarré rekommenderas ingen extra dos av meflokin med hänsyn till den

#### **Sökord**

#### **Innehåll**

mycket långa halveringstiden och eventuella biverkningsproblem. Malarone (atovaquon, proguanil) har normalt låg absorption och låg risk för allvarliga biverkningar, varför en extra dos vid något dygns diarré rekommenderas. För doxycyklin rekommenderas ingen extra dos vid diarré.

## Referenser

1. INFPREG. Kunskapscentrum för infektioner under graviditet. [www.infpreg.se](http://www.infpreg.se)
2. Erra EO, Askling HH, Rombo L, Ruitta J, Vene S, Yoksan S, et al. A single dose of vero cell-derived Japanese encephalitis (JE) vaccine (Ixiaro) effectively boosts immunity in travelers primed with mouse brain-derived JE vaccines. *Clin Infect Dis.* 2012;55:825–34.
3. Peltola H, Siitonen A, Kyrönseppä H, Simula I, Mattila L, Oksanen P, et al. Prevention of travelers' diarrhoea by oral B-subunit/whole-cell cholera vaccine. *Lancet.* 1991;338:1285–9.

## För vidare läsning

Den som mer regelbundet sysslar med vaccinationer av utlandsresenärer behöver aktuell information om nya vacciner och förändringar i sjukdomspanoramat på olika platser. Lämpliga informationskällor kan vara:

4. International Travel and Health 2012. [www.who.int](http://www.who.int)
5. CDC Health information for international travel (CDC Yellow Book, 2012) eller [wwwnc.cdc.gov](http://wwwnc.cdc.gov)
6. Weekly epidemiological record WHO, [www.who.int/wer](http://www.who.int/wer)
7. Smittskyddsinstitutet, 171 82 Solna, [www.smittskyddsinstitutet.se](http://www.smittskyddsinstitutet.se)
8. Rekommendationer för malariaprofylax 2011. [www.smittskyddsinstitutet.se](http://www.smittskyddsinstitutet.se)
9. Webbplatsen 1177 (fd Sjukvårdsrådgivningen) ägs av landets alla regioner och landsting och här finns även landsspecifik information [www.1177.se/Tema/Vaccinationer](http://www.1177.se/Tema/Vaccinationer)



# Astma och KOL

Christer Janson, Lung- och allergikliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala  
Björn Ställberg, Gagnefs vårdcentral, Gagnef  
Bill Hesselmar, Allergi-CF-Lungcentrum, Drottning Silvias  
barn- och ungdomssjukhus, Göteborg

## Inledning

**Andelen i befolkningen som har en läkar-diagnostisering av astma är ca 8%. Incidensen är högst i småbarnsåren, ca 1%, för att sedan sjunka till 0,2% i medelåldern.** Astma kan även debutera hos äldre. Mindre än hälften av alla med astmadiagnos medicinerar regelbundet med inhalationssteroider. Studier har visat att många patienter med astma inte uppnår uppsatta behandlingsmål.

**Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) förekommer sällan hos yngre; förekomsten ökar med stigande ålder. Hos personer > 45 år beräknar man att 5–15% av befolkningen har KOL. Under den senaste 20-årsperioden har antalet vårdtillfällen pga KOL ökat med 40% och antalet dödsfall pga KOL har fördubblats.**

**Rökning är den dominerande orsaken till KOL och den ökade KOL-prevalensen återspeglar den kraftigt ökade rökningen i Sverige efter andra världskriget. KOL är numera lika vanlig hos kvinnor som hos män.**

## Definition och patofysiologi

### Astma

Astma är en kronisk, inflammatorisk luftvägssjukdom med en variabel luftvägsobstruktion och en ökad känslighet i luftvägarna för olika stimuli. Luftsobstruktionen vid astma orsakas av sammandragningar i den glatta muskulaturen runt luftvägarna i kombination med ödem i slemhinnan. Patienter med astma har ofta en nor-

mal lungfunktion, utom vid försämringsepisoder. Patienter som har haft astma länge kan dock gradvis utveckla en irreversibel lungfunktionsnedsättning. Denna nedsättning blir dock sällan så höggradig som vid KOL, då astma i sig inte leder till emfysem.

Den ökade känsligheten i luftvägarna gör att patienter med astma reagerar på små mängder av luftvägsirritanter. Exempel på irritanter som kan ge astmabesvär är rök, damm, starka dofter och kyla. Luftvägsobstruktion i samband med ansträngning är vanligt. Patienter med svårare astma är ofta mer obstruktiva på natten än dagtid.

Många patienter med astma är allergiskt sensibilisera och blir då sämre vid exponering för inhalationsallergener såsom pollen, pälsdjursallergen och kvalster. Allergenexponering kan också ge en generellt ökad känslighet i luftvägarna, vilket gör att en patient med pollenallergi och astma ofta lättare reagerar även på ospecifika irritanter under en pollensässong än under resten av året. Virala luftvägsinfektioner är den vanligaste orsaken till astmaförsämringar. Virusinfektioner leder ofta till att luftvägskänsligheten ökar och denna ökade bronkiella hyperreaktivitet kvarstår ofta flera veckor efter utläkning av infektionen.

### KOL

KOL kännetecknas av obstruktiv luftflödesbegränsning som oftast är progredierande och till största delen irreversibel. Forcerad expiratorisk volym under en sekund ( $FEV_1$ ) är som högst vid 20–25 års ålder och ligger då normalt på 3–4 L hos kvinnor och 4–5 L

## Sökord

## Innehåll

hos män. Hos personer som inte röker minskar FEV<sub>1</sub> med 20–30 mL/år från 30-årsåldern. Hos patienter med KOL sker denna nedgång mycket snabbare (50–90 mL/år). Luftflödesbegränsningen orsakas av en inflammation i de små luftvägarna som med tiden leder till en destruktion av elastiska komponenter i lungvävnaden, vilket gör att luftvägarna lättare faller ihop vid utandning.

Orsaken till obstruktionen vid KOL skiljer sig från den vid astma, men det finns ofta ett visst inslag av kontraktion av glatt muskulatur. Detta gör att KOL-patienter kan ha en viss grad av variabel obstruktion som är påverkbar av behandling.

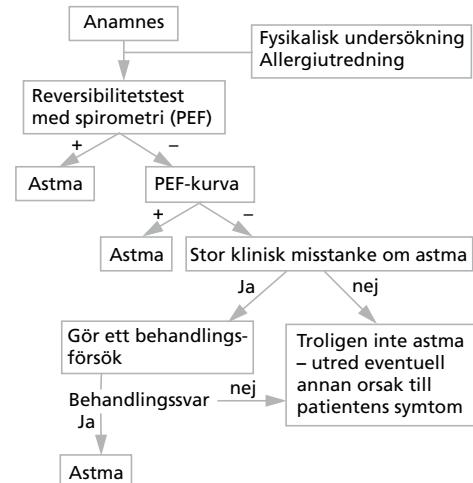
Lungfunktionsnedsättningen ger bl a besvär med andnöd vid ansträngning. Progressen sker ofta så långsamt att patienten omedvetet anpassar sig till den sänkta lungkapaciteten, varför sjukdomen ofta upptäcks relativt sent. Luftpåvägsinfektioner är den vanligaste orsaken till exacerbationer. En ökad känslighet i luftvägarna för luftpåvägsirritanter är relativt vanlig precis som vid astma. Det ökade andningsarbetet gör att många patienter med KOL utvecklar en negativ energibalans, vilket resulterar i avmagring.

KOL har en sämre prognos än astma. Faktorer som påverkar prognos negativt är, förutom lungfunktionsnedsättningen, upporepade exacerbationer, förekomst av kronisk andningssvikt, avmagring och andra samtidiga sjukdomar som hjärt-kärlsjukdomar.

### Kronisk andningssvikt

Parallelt med den ökade obstruktionen sker också en destruktion av alveolarsepta. Denna emfysemutveckling leder till att ytan för gasutbytet mellan alveolerna och blodet minskar. Detta gör att KOL-patienten efter hand kan utveckla en kronisk andningssvikt, vilken föreligger när patienten trots optimal behandling inte kan upprätthålla normala blodgaser i vila dagtid, dvs patienten har PaO<sub>2</sub> < 8 kPa och/eller PaCO<sub>2</sub> > 6,5 kPa.

Den kroniska andningssvikten ger bl a ett ökat tryck i lungkretsloppet med efterföljande högerkammarsvikt. Kronisk andningssvikt uppkommer i regel inte förrän FEV<sub>1</sub> sjunkit ner mot 30% av det förvänta-



**Figur 1.** Flödesschema vid astmautredning

de värdet. Blodgasrubbningsar uppstår ofta dessförinnan i samband med försämtringsepisoder, t ex vid luftpåvägsinfektioner.

### Diagnostik – astma

Vid astma är en säkerställd diagnos en förutsättning för en korrekt behandling. Hörnstenarna vid all astmautredning är en utförlig anamnes (symtom som bör föranleda misstanke om astma anges i Faktaruta 1, s 707), mätning av lungfunktionen med spirometri och/eller PEF (Peak Expiratory Flow) (Faktaruta 2, s 707), fysikalisk lungundersökning samt allergiutredning (se även flödesschema i Figur 1). Diagnosen verifieras när man vid misstänkt anamnes kan påvisa en variabel luftvägsobstruktion och/eller en ökad luftvägskänslighet. Astma är en sjukdom med varierande svårighetsgrad. Vid svår astma är symptomen oftast karakteristiska för sjukdomen. För patienter med lindrig till medelsvår astma är symptomen dock inte lika typiska. För vilka fall det är aktuellt med remiss till specialist eller specialmottagning för bedömning, se Faktaruta 3, s 707.

En variabel luftvägsobstruktion kan påvisas med reversibilitetstest med spirometri eller med PEF-mätning på mottagningen efter inhalation av kortverkande beta-2-

**Symtom som bör föranleda misstanke om astma**

- Anfall eller episoder av andnöd eller pipande/värsande andningsljud
- Nattlig hosta, pip i bröstet eller andfåddhet
- Långdragen hosta
- Hosta eller pip och väs från luftvägarna vid fysisk ansträngning
- Nedre luftvägssymtom kopplade till exponering för allergen, ansträngning, kall luft, luftvägsirritanter eller särskild yrkesexponering

**Remiss till specialist eller specialmottagning för bedömning kan vara aktuell i följande fall:**

- oklar diagnos eller differentialdiagnostiska problem
- ytterligare diagnostisk utredning krävs
- dåligt behandlingssvar
- gravida med otillräcklig astmakontroll trots behandling
- regelbunden behandling med perorala steroider
- upprepade svåra exacerbationer
- anamnes på livshotande attacker
- astma som komplickeras av andra sjukdomstillsätt
- specifik immunterapi (ASIT) övervägs
- misstanke om yrkesutlöst astma

**Spirometri- och PEF-värden talande för astma****Spirometri med reversibilitetstest**

FEV<sub>1</sub> (forcerad expiratorisk volym under en sekund) ökar med minst 12% och kvoten FEV<sub>1</sub>/VC (vitalkapacitet) normaliseras (> 0,70 efter bronkdilatation).

**Reversibilitet med PEF-mätning**

PEF ökar med 15%, alternativt minst 60 L/minut.

**PEF-kurva**

Dygnsvariabilitet > 20% talar starkt för astma (högsta värdet efter bronkdilatation minus lägsta värdet före bronkdilatation/medelvärdet x 100).

stimulerare (terbutalin eller salbutamol). Andra möjligheter att påvisa en variabel luftvägsobstruktion är PEF-kurva i hemmet eller mätning av FEV<sub>1</sub> med mikrospirometer. PEF-mätningarna eller mätning av FEV<sub>1</sub> med mikrospirometer bör då göras före och efter inhalation av kortverkande beta-2-stimulerare. Ett enskaka uppmätt normalvärde för PEF utesluter inte astma. För normalvärdet se Tabell 1, s 708.

Om diagnosen astma inte kan fastställas med någon av ovanstående undersökningar men den kliniska misstanke är stor, kan man hos vuxna med normal lungfunktion bedöma det kliniska svaret efter någon eller några månaders behandling med kortverkande beta-2-stimulerare.

Ett annat alternativ är att utföra ett steroidtest med inhalationssteroider i medeldhög till hög dos i 2–3 månader för att påvisa en reversibel obstruktivitet (för aktuella doser se Tabell 5, s 712). Vid nedsatt

lungfunktion och samtidig misstanke om astma kan ett steroidtest göras med en peroral steroidkur, t ex prednisolon 25–30 mg/dag i 2–3 veckor.

Provokationstester för att påvisa en ökad luftvägskänslighet och förekomst av eventuell bronkiell hyperreaktivitet behöver sällan göras. Mätningar av den bronkiella reaktiviteten görs oftast med metakolin-, histamin- eller mannitolprovokation. Ett normalt test talar starkt emot astma.

Halten av kväveoxid (NO) i utandningsluft speglar ganska väl antalet eosinofila granulocyter i luftvägarna. NO-mätning (FENO) används därför ibland som ett hjälpmedel vid diagnostik och monitorering av astma och då kanske särskilt för utvärdering av behandling med inhalationssteroider (1). Nyttan av NO-mätning är mindre vid icke-allergisk astma. FENO-värdet påverkas av rökning (sjunker) och luftvägsinfektioner (ökar).

**Allergiutredning**

Förekomst av allergi bör alltid utredas. Förutom en noggrann allergianamnes behöver utredningen i många fall kompletteras med någon form av diagnostiskt allergitest. Antingen görs pricktest med standardpanel eller in vitro-test (blodprovstest). Phadiatop är exempel på ett screeningtest som vid negativt utfall med stor sannolikhet utesluter allergi mot pollen, vanliga pälsdjur och kvalster. Se även kapitlet Allergiska och immunologiska tillstånd, avsnittet Utredning, s 826.

**Tabell 1.** Normalvärden för PEF (L/min) för män respektive kvinnor

MÄN	Ålder										
	70 år	65 år	60 år	55 år	50 år	45 år	40 år	35 år	30 år	25 år	20 år
150	381	394	407	420	433	446	458	471	484	497	501
155	399	412	425	438	451	464	477	490	503	516	528
160	418	431	444	457	469	482	495	508	521	534	547
165	436	449	462	475	488	501	514	527	539	552	565
170	455	468	480	493	506	519	532	545	558	571	584
175	473	486	499	512	525	538	550	563	576	589	602
180	492	504	517	530	543	556	569	582	595	608	621
185	510	523	536	549	562	574	587	600	613	626	639
190	528	541	554	567	580	593	606	619	632	644	657
195	547	560	573	585	598	611	624	637	650	663	676
200	565	578	591	604	617	630	643	655	668	681	694

KVINNER	Ålder										
	70 år	65 år	60 år	55 år	50 år	45 år	40 år	35 år	30 år	25 år	20 år
150	302	311	320	329	338	347	356	365	374	383	392
155	319	328	337	346	355	364	373	382	391	400	409
160	335	344	353	362	371	380	389	398	407	416	425
165	352	361	370	379	388	397	406	415	424	433	442
170	368	377	386	395	404	413	422	431	440	449	458
175	385	394	403	412	421	430	439	448	457	466	475
180	401	410	419	428	437	446	455	464	473	482	491
185	418	427	436	445	454	463	472	481	490	499	508
190	434	443	452	461	470	479	488	497	506	515	524
195	451	460	469	478	487	496	505	514	523	532	541
200	467	476	485	494	503	512	521	530	539	548	557

### Differentialdiagnosser

Viktiga differentialdiagnosser vid misstänkt astma är bl a KOL, sensorisk hyperreaktivitet, laryngeal obstruktion (EILO; exercise induced laryngeal obstruction, VCD; vocal cord dysfunction), gastroesofageal reflux, restriktiva lungsjukdomar, nedre luftvägsinfektioner och hos äldre även hjärtsvikt. Sensorisk hyperreaktivitet (doftöverkänslighet) innebär att patienten får astmaliknande symtom av olika kemiska eller starkt doftande ämnen utan samtidig luftvägsobstruktion. Patienten har då vid utredning helt normala astmatester. Vanliga astmaläkemedel är verkningslösa. För patienten är det viktigt att få en förklaring till besvaren och en diagnos.

### Diagnostik – KOL

KOL ska misstänkas vid symtom som långvariga eller upprepade episoder av hosta

och upphostning eller andnöd vid ansträngning och förekomst av riskfaktorer, främst tobaksrökning.

I utredningen ingår, förutom anamnes, fysikalisk undersökning och spirometri, även lungröntgen för att utesluta andra lungsjukdomar. Diagnostik av KOL förutsätter tillgång till spirometri med bestämning av FEV<sub>1</sub> (forcerad utandad volym på 1 sekund), VC (vitalkapacitet) och FVC (forcerad vitalkapacitet).

KOL bekräftas genom att med spirometri påvisa en luftvägsobstruktion, där kvoten FEV<sub>1</sub>/VC är < 0,7 och inte normaliseras efter bronkdilaterande behandling eller efter eventuell steroidbehandling. Då kvoten FEV<sub>1</sub>/VC är relaterad till åldern finns i högre ålder en risk för överdiagnostik när gränsen < 0,7 används som diagnostiskt kriterium för KOL. För att undvika detta har man i Sverige infört att gränsvärdet för diagnosen KOL hos patienter 65 år och äldre sätts

- Överväg remiss för lungmedicinsk bedömning vid KOL i följande fall:**
- oklarhet om diagnos och behandling
  - misstanke om respiratorisk insufficiens
  - $\text{SaO}_2 < 92\%$  i vila
  - blodgasprovtagning och analys
  - ställningstagande till nebuliseringstillstånd i hemmet
  - ställningstagande till oxygenbehandling i hemmet
  - uttalad funktionspåverkan
  - malnutrition
  - omfattande rehabiliteringsbehov
  - patient  $< 45$  år – sparsam rökning.

**Remissindikation i relation till lungfunktionen**

- Vid stadium 4 klar remissindikation
- Vid stadium 3 överväg remiss

**Tabell 2. Stadieindelning av KOL**

Stadie-indelning	Definition ( $\text{FEV}_1$ , avser värden upp-mätta efter bronkdilatation!)
Stadium 1	$\text{FEV}_1 \geq 80\%$ av beräknat normalvärde
Stadium 2	$\text{FEV}_1$ 50–79% av beräknat normalvärde
Stadium 3	$\text{FEV}_1$ 30–49% av beräknat normalvärde
Stadium 4	$\text{FEV}_1 < 30\%$ av beräknat normalvärde eller $\text{FEV}_1 < 50\%$ av beräknat normalvärde och samtidig förekomst av andra negativa prognosfaktorer som svår kronisk hypoxi, hyperkapni, ödem, takykardi eller lågt BMI

till att kvoten  $\text{FEV}_1/\text{VC}$  ska vara  $< 0,65$ . Vid beräkning av kvoten bör VC användas då FVC kan ge en falskt för hög kvot. Stadieindelning av KOL-sjukdomen görs utifrån spirometrivärden enligt Tabell 2. Sjukdomens svårighetsgrad beror förutom på spirometrivärden även på patientens dyspnégrad, exacerbationsfrekvens, fysisk prestationsförmåga och eventuell malnutrition. KOL-patienternas vårdbehov, liksom risken för komplikationer, ökar och prognosen försämras med ökande svårighetsgrad. Vid stadium 3 och 4 bör även syrgasmättnaden mätas med pulsoximeter. Vid  $\text{SaO}_2 < 92\%$  bör artärblodgaser bestämmas. Saknas pulsoximeter bör mätning av artärblodgaser övervägas vid  $\text{FEV}_1 < 40\%$  av förväntat värde.

Viktiga differentialdiagnoser vid KOL är bl a astma, hjärtsvikt och lungcancer. För skillnader mellan astma och KOL, se Tabell 3, s 710. I Faktaruta 4 anges i vilka fall remiss för lungmedicinsk bedömning vid KOL bör övervägas.

### Icke-farmakologisk behandling av astma

- Exponering för tobaksrök bör undvikas eftersom det ger en försämring med ökade luftvägssymtom och sänkt lungfunktion.

- Vid påvisad pälsdjursallergi bör bostaden vara pälsdjursfri. Alla pälsbärande djur är allergiframkallande.
- Vid påvisad kvalsterallergi och förhöjda nivåer av kvalster i madrassen bör madrass och kudde förses med allergentäta skydd. Vetenskapliga bevis för detta saknas dock.
- Arbetsmiljön kan behöva ses över för att minska exponeringen för allergen och irritanter. Ibland måste arbetsmiljöbyte övervägas.
- Alla patienter bör informeras om vikten av fysisk träning. Vid ansträngningsutlösta besvär är uppvärming viktig, förutom luftrörsvidgande läkemedel.
- Viktnedgång kan förbättra astmakontrollen hos överväktiga astmapatienter.

Acetylsalicylsyra (ASA) och NSAID kan utlösa astmasymtom. Uppemot 10% av vuxna astmapatienter reagerar ogygnnsamt vid provokation med ASA, vanligare hos dem med samtidig näsplöypos. En del av dessa patienter får svåra, ibland livshotande astmasymtom av dessa läkemedel. Symtomen debuterar vanligen i åldern 20–30 år. Vid behov av analgetika eller febnermedsättande behandling ges i första hand paracetamol. Tramadol, kodein och morfin kan också användas som analgetika vid ASA-intolerans.

Betablockerare kan ge ökade astmasymtom och bör undvikas. Denna effekt finns även beskriven för betablockerare i form av ögondroppar. I det fall där betablockerare

**Tabell 3.** Viktiga skillnader mellan astma och KOL

	Astma	KOL
<b>Ålder</b>	Ofta, men inte alltid debut i unga år	Debut efter 40 års ålder
<b>Anamnes</b>	Attackvisa symtom som utlöses av exponering eller vid infektion	Smygande debut med tilltagande andnöd Rökare
<b>Rinit</b>	Ofta	Sällan
<b>Känslighet för irritanter och kyla</b>	Tydlig	Mindre tydlig
<b>Status</b>	Ofta normalt	Beror på sjukdomens svårighetsgrad
<b>Lungröntgen</b>	Normal	Normal i tidigt skede Ofta typisk vid emfysem
<b>Lungfysiologi</b>	Kan vara normal. Vid symtom ses obstruktiv bild med oftast påvisbar reversibilitet.	Obstruktiva förändringar och oftast liten eller ingen reversibilitet. Typiskt vid påvisbar reversibilitet är att lungfunktionsvärdena vid KOL inte normaliseras efter bronkdilatation.
<b>PEF-kurva</b>	Ökad variabilitet PEF ökar efter beta-2-agonist	Små variationer Obetydlig PEF-ökning efter beta-2-agonist
<b>Effekt av steroider</b>	Påtaglig	Mindre påtaglig
<b>Prognos</b>	God	Kan leda till respiratorisk insufficiens och för tidig död

ändock måste användas, bör man välja så selektiva beta-1-blockerare som möjligt, t ex bisoprolol.

ACE-hämmare kan ge hosta och är ibland problematiska att använda vid astma. Där emot ger sällan angiotensin II-antagonister denna typ av problem.

Influensavaccination rekommenderas varje år till patienter med dåligt kontrollerad astma. Även pneumokockvaccination rekommenderas till denna patientgrupp.

### Farmakologisk behandling av astma hos vuxna Målsättning med astmabehandlingen

Målsättningen med all astmabehandling är att patienten ska kunna uppnå en så full-

god kontroll som möjligt över sin sjukdom (se även Faktaruta 5, s 711). Graden av sjukdomskontroll kan graderas utifrån full kontroll och ofullständig kontroll i enlighet med de nyare riktlinjerna (Tabell 4). Vid uppföljning och monitorering (behandlingskontroll) av patienter med astma är också en av avsikterna att utvärdera om behandlingsmålen är uppnådda. Dessa behandlingsmål bör fastställas tillsammans med den enskilde patienten.

Patientutbildning, där patientens medverkan och delaktighet utgör grunden, är en viktig del av all astmabehandling. Varje patient med astma behöver kunskap om vad som utlöser symtomen och astmaanfallen, effekter av läkemedlen och kunskap om hur behandlingen bör ändras utifrån sjuk-

**Tabell 4.** Grad av astmakontroll (modifierad efter referenserna 2,3)

Karakteristikum	Full kontroll	Ofullständig kontroll
Symtom dagtid	≤ 2 gånger/vecka	> 2 gånger/vecka
Begränsningar av fysiska aktiviteter	Inga	Någon
Symtom/uppvaknande nattetid	Inga	≥ 1 gång/vecka
Behov av symptomatisk behandling	≤ 2 gånger/vecka	> 2 gånger/vecka
Lungfunktion (PEF eller FEV <sub>1</sub> )	Normal	< 80% av beräknat normalvärde
Exacerbationer	Inga	≥ 1 gång/år

Steg 1	Steg 2	Steg 3	Steg 4	Steg 5 <sup>a</sup>
Astmautbildning, kontroll av omgivning/exponering, följsamhet till ordination				
Vid behovs-behandling med kortverkande bronkdilaterare	Behandling vid behov			
	Låg-medelhög dos ICS	Låg-medelhög dos ICS + LABA  Andrahandsalternativ: ICS + LTRA	Medelhög-hög dos ICS samt LABA  Eventuellt ytterligare tillägg med LTRA	Orala steroider och/eller omalizumab

a. Behandling vid steg 5 ska alltid ske på specialistmottagning eller i samråd med lungspecialist.  
ICS = inhalationssteroid.

LABA = långverkande beta-2-stimulerare.

LTRA = leukotrienantagonist.

**Figur 2.** Underhållsbehandling vid astma hos vuxna (modifierad från Farmakologisk behandling vid astma (2))

Behandlingsmål vid astma	
• Symtomfrihet	5
• Ingen begränsning av dagliga aktiviteter	
• Normal lungfunktion	
• Inga akutbesök	
• Fullgod livskvalitet	
• Inga allvarliga medicinbiverkningar	

domens svårighetsgrad. Patienter med astma bör ha en skriven individuell behandlingsplan med instruktioner om, när och hur man ändrar sin medicinering utifrån symtom och/eller PEF-värden. Hur utförlig denna behandlingsplan blir är beroende på sjukdomens svårighetsgrad.

### Underhållsbehandling vid astma

Astmasjukdomens svårighetsgrad kommer för de flesta att variera. Detta gör att all astmabehandling måste individualiseras – både upp- och nedtrappning av behandlingen kan behövas. Se Figur 2.

### Snabbverkande bronkvälgare

Alla patienter bör ha en snabbverkande bronkvälgare för att kunna motverka ett akut astmaanfall. De läkemedel som är aktuella är beta-2-agonisterna salbutamol och terbutalin, båda snabbverkande. Salbutamol finns både som aerosol och som pulverinhalarator.

Formoterol är en långverkande beta-2-agonist med lika snabb effekt som salbutamol och terbutalin, men effekten sitter i ca 12 timmar. Det är dock ett dyrare alternativ. Viktigt är att formoterol endast ska användas om patienten samtidigt använder regelbunden behandling med inhalationssteroider. För äldre patienter som har svårt att klara en pulverinhalarator kan en s k spacer användas.

### Antiinflammatoriska läkemedel

Vid återkommande astmasymtom > 2 gånger/vecka bör regelbunden underhållsbehandling ges med inhalationssteroid. Man börjar med en medelhög dos av inhalationssteroiden, se Tabell 5, s 712, i avsikt att snabbt påverka inflammationen och uppnå symtomfrihet och normaliserad lungfunktion.

Nedtrappning till låg underhållsdos kan sedan i många fall ske efter 2–3 månader. Vissa patienter med enbart pollennutlösastma kan uppnå full astmakontroll med inhalationssteroidbehandling bara under pollensäsong. Inhalationssteroider har en relativt flack dos-responskurva. Man bör eftersträva så låg effektiv dos som möjligt. Patienten ska alltid ha med sig snabbverkande beta-2-agonist i inhalationsform för behandling av akuta astmasymtom. Vid tillfällig försämring, vanligen i samband med luftvägsinfektion, kan underhållsdosen av inhalationssteroider ökas 4 gånger

**Tabell 5.** Dygnsdoser (i mikrogram) för befintliga inhalationssteroider och inhalationssystem till vuxna (från Farmakologisk behandling vid astma (2))

Läkemedel	Låg dos	Medelhög dos	Hög dos
Beklometason	200–500	> 500–1 000	> 1 000
Budesonid	200–400	> 400–800	> 800
Flutikasonpropionat	100–250	> 250–500	> 500
Mometasonfuroat	200	400–800	> 800

och gärna fördelas på fler dostillfällen per dygn under någon till några veckor.

Lokala biverkningar i form av heshet och munkandidos kan förekomma. Vid heshet bör man försöka sänka dosen. Risken för kandidainfektion minskar om patienten sköljer munnen efter varje inhalation. Hos vuxna föreligger framför allt vid högdosbehandling ökad risk för hudskörhet. Det finns inga säkra belägg för att inhalationssteroider ger upphov till binjurebarkssvikt eller osteoporos.

Aktuella jämförbara doser framgår i Tabell 5.

#### Långverkande bronkvidgare

De flesta patienter med nydebuterad astma kan få en god astmakontroll med enbart inhalationssteroider som underhållsbehandling kombinerat med kortverkande beta-2-agonist som ges vid behov. I de fall fullgod astmakontroll inte uppnås ges i första hand tilläggsbehandling med långverkande beta-2-agonist morgon och kväll. I andra hand kan tilläggsbehandling med leukotrienantagonist 1 gång/dag prövas. Fortsatt behandling bör vara inhalationssteroider i medelhög dos och patienten måste instrueras att inte avbryta denna behandling.

Patienter som har underhållsbehandling med inhalationssteroid och långverkande beta-2-agonist måste dessutom alltid ha tillgång till snabbverkande beta-2-agonist för behandling av akuta attacker.

Vid nydiagnostiserad astma ska man alltid inleda behandlingen med enbart inhalationssteroid och utvärdera effekten av detta efter 2–3 månader innan man ger tillägg av långverkande beta-2-agonister.

Aktuella långverkande beta-2-agonister är salmeterol och formoterol. Båda har en duration på ca 12 timmar. Till skillnad från salmeterol har formoterol också en snabbt

insättande effekt. Biverkningarna är desamma som för kortverkande beta-2-agonister.

#### Kombinationsläkemedel

Fördelen med de fasta kombinationerna (salmeterol + flutikason respektive formoterol + budesonid) kan vara att behandlingen blir lättare att hålla reda på och att man får en ökad följsamhet till ordinerad behandling.

Nackdelen med fasta kombinationer är att behandlingen kan bli svårare att individualisera och styra. Det kan t ex gälla om patienten endast behöver tillägg av en långverkande beta-2-agonist under en viss del av året.

Vid nydiagnostiserad astma bör man alltid först utvärdera behandlingen med enbart inhalationssteroider och sedan när behov föreligger kan det i vissa fall vara en fördel att ge steroid och långverkande beta-2-agonist var för sig, innan man ger läkemedlen i en fast kombination.

Det finns två behandlingsmodeller för användning av kombinationspreparat. Den ena modellen förordar behandling med en fast dosering där behandlande läkare tillstammans med patienten titrerar upp den dos som ger full kontroll av astmasymtomen i linje med de behandlingsmål som anges i olika behandlingsriklinjer. Denna modell har tillämpats för kombinationen salmeterol + flutikason.

Den andra behandlingsmodellen bygger på variabel dosering som varierar mellan en låg dosering när patienten har fullgod astmakontroll och en flerdubblad dosering vid försämring. Patienten varierar sin behandling efter sjukdomens svårighetsgrad. Ett exempel är att patienten i samband med en exacerbation fyrdubblar dosen av kombinationen formoterol + budesonid för att sedan efter 1–2 veckor gå ner till ordinarie dosering.

## Sökord

## Innehåll

Patienter som använder kombinationspreparat som underhållsbehandling kan även använda preparat innehållande formoterol + budesoniid som medicinering vid behov.

#### *Leukotrienantagonister*

Leukotrienantagonister ger en viss tilläggs-effekt till basbehandlingen med inhalations-steroider. I Sverige är montelukast godkänt. Läkemedlet ges peroralt i dosen 10 mg 1 gång/dygn.

Det är visat att tillägg av leukotrienantagonister hos en del patienter kan medge sänkning av dosen inhalerad steroid med bibrörelsen astmakontroll. Terapisvar kan inte förutsägas varför behandlingsförsök bör göras i minst 4 veckor och sedan utvärderas.

#### *Vid otillräcklig behandlingskontroll*

Om behandlingen med inhalationssteroider i medelhög dos i kombination med långverkande beta-2-agonist inte ger tillfredsställande astmakontroll bör alltid patientens medverkan och förståelse för behandlingen kontrolleras och i vissa fall bör även diagnosen ifrågasättas. När detta gjorts och patienten ändå inte är besvärsfri, kan behandlingen trappas upp genom att både en långverkande beta-2-agonist och montelukast ges som tillägg till inhalationssteroiden. Man kan även pröva att ge inhalationssteroid i hög dos. Hög exacerbationsfrekvens talar för att steroiddosen bör höjas. Man bör sedan alltid pröva om nedtrappning av inhalationssteroiden kan ske för att undvika överbehandling.

Hos ett mindre antal patienter med mycket svår astma kan långtidsbehandling med perorala steroider bli nödvändig. Dessa patienter bör skötas av lung- och allergiläkare.

#### *Antikolinergika*

Ipratropium används vid behandling av akut astma och då alltid i kombination med snabbverkande beta-2-agonister.

#### *Specifik immunterapi*

Allergenspecifik immunterapi (ASIT) och sublingual immunterapi (SLIT) kan vara aktuell hos vissa patienter med allergisk astma. Se även avsnittet om allergenspecifik immunterapi i kapitlet Allergiska och immunologiska tillstånd, s 831.

#### *Omalizumab*

Omalizumab är en monoklonal anti-IgE-antikropp. Preparatet är godkänt som tilläggsbehandling vid svår allergisk astma till patienter med allergi mot perenna luftvägsallergen. Preparatet ges som subkutana injektioner varannan till var fjärde vecka. Doseringen styrs utifrån patientens IgE-nivåer och kroppsvikt och kostnaden varierar mellan 1 800 och 9 200 kr/gång. Preparatet bör endast ges av specialist i lung- eller allergisjukdomar.

#### *Övrig behandling*

Expektorantia, mukolytika och hosthämmande medel har ingen dokumenterad effekt vid astma. Hosta hos astmatiker är ofta ett tecken på bristande astmakontroll.

#### *Rinitbehandling*

Astma och allergisk rinit förekommer ofta samtidigt. Behandling av samtidig rinit har enligt flera studier minskat risken för astmaförsämring, akutbesök och inläggningar.

Vid lindriga besvär av kortvarig eller säsongsbunden allergisk rinit rekommenderas antihistaminer. Vid mera långvariga och allvarligare symptom rekommenderas nasala glukokortikoider. Vid otillfredsställande behandlingseffekt kan nasala glukokortikoider och antihistaminer kombineras. Kortvarig behandling med systemiska glukokortikoider kan vara aktuell vid terapisvikt i rinitbehandlingen. Behandling med leukotrienantagonister har dokumenterad effekt på astma och samtidig allergisk rinit. Introduktion av sublingual immunterapi (Grazax) vid gräsallergi, där antihistamin i kombination med nasala glukokortikoider prövats med otillräcklig effekt, bör i första hand göras på mottagningar som har tidigare erfarenhet av allergenspecifik immunterapi. Se även kapitlet Öron-, näs- och halssjukdomar, avsnittet om allergisk rinit, s 773, och avsnittet om allergenspecifik immunterapi i kapitlet Allergiska och immunologiska tillstånd, s 831.

#### *Ekonomiska aspekter*

Flertalet astmatiker som kräver daglig behandling använder inhalationssteroider i låg till medelhög dos i kombination med en kortverkande bronkvägsgärna som tas vid be-

### Monitorering av astma

Utvärdera graden av astmakontroll enligt

Tabell 4, s 710, och bedöm

- dag- och nattsymtom
- förbrukning av symtomlindrande läkemedel
- ansträngningstolerans
- exacerbationer
- lungfunktion

hov. Dygnskostnaden för behandlingen i dessa fall är mellan 4 och 10 kr/dygn beroende på val av läkemedel och dygnsdos. Om tillägg behövs med långverkande beta-2-agonist eller leukotrienantagonist ökar behandlingskostnaden till mellan 6 och 20 kr/dygn beroende på doser och läkemedel. Ges både inhalationssteroider, långverkande beta-2-agonister och leukotrienantagonist blir kostnaden 12–25 kr/dygn. Dessa kostnader bör ställas i relation till behandlingseffektiviteten.

### Monitorering av astma

Uppföljning och monitorering är en förutsättning för framgångsrik astmabehandling. Många patienter underrättar symptom och svårighetsgrad. Vid uppföljning bör därför graden av astmakontroll noggrant utvärderas – se Faktaruta 6. Målet är att patienten uppnår full kontroll av sin astma. Till hjälp kan man använda enkla validerade frågeformulär. ACT (Asthma Control Test [www.asthma.com](http://www.asthma.com)) är exempel på ett sådant. Att registrera PEF-variabiliteten och göra spirometri med reversibilitetstest är viktigt för att se att patienten uppnår och bibehåller normal lungfunktion. Mätning av kväveoxid (FENO) i utandningsluft kan också ge värdefull information vid uppföljning (se även s 727).

### Behandling av akut astma hos vuxna *Svårighetsgradering*

Akut astma kan förekomma som debutsymtom eller som en snabb försämring hos en person med känd astma. Klassifikation enligt Tabell 6, s 715, kan vara vägledande för bedömning av astmaanfallets kliniska svårighetsgrad.

### Egenbehandling vid akut astmaattack

#### Lindrig astmaattack

- Inhalera snabbverkande beta-2-agonist (salbutamol, terbutalin, formoterol) i upprepade doser (4–10 gånger/dygn).
- Vid förnyade besvär ökas dosen av inhalerad kortikosteroid 2–4 gånger, bäst genom ytterligare 2–4 doseringstillfällen/dygn. Om patienten har lågdos inhalationssteroid ökar man alltid dosen 4 gånger.

#### Måttlig astmaattack

- Påbörja en peroral kortikosteroidkur, t ex prednisolon 20–40 mg/dag i 5–7 dagar (om läkemedel finns hemma).
- Kontakta närmaste vårdinrättning om inte snabb förbättring av symptom och i PEF-värden.

#### Svår eller livshotande astmaattack

- Rekvirera omedelbart ambulanstransport.
- Påbörja omedelbart inhalationsbehandling med upprepade doser snabbverkande beta-2-agonist (salbutamol, terbutalin, formoterol) tills förbättring inträtt.
- Steroidbehandling påbörjas om läkemedel finns i hemmet, t ex prednisolon tabletter 30–60 mg som en dos.

Med tilltagande svårighetsgrad ses ökande hjärt- och andningsfrekvens samt sjunkande PEF-värden och syrgasmättnad ( $\text{SaO}_2$ ). Mätning av dessa variabler bör därför ingå i undersökningen av patienten.

### *Egenbehandling*

Alla patienter med astma bör förses med en individuell behandlingsplan om vad som ska göras vid en akut försämring, se Faktaruta 7.

### *Behandling på sjukvårdsinrättning*

Beträffande svårighetsgradering och behandling av akut astma, se även Tabell 6, sid 715.

### *Vid lindrig till måttlig astmaattack*

Vid lindrig till måttlig astmaattack är förstahandsmedlet kortverkande beta-2-agonist i högdos, gärna i kombination med ipratropium. Rekommenderade doser vid inhalationsbehandling med nebulisator är 5–10 mg för salbutamol och 0,5 mg för ipratropium. Inhalationsbehandlingen kan lämpligen delas upp genom att dosen fördelar på 2 dostillfällen.

**Tabell 6.** Svårighetsgradering och behandling av akut astma

Lindrig	Måttlig	Svår	Livshotande
<b>Symtom</b>			
Ansträngningsdyspné	Samtalsdyspné	Vilodyspné	Uttalad dyspné Fullständigt uttröttad eller konfusorisk
Kan ligga ned	Patienten vill sitta	Sitter upprätt Påverkat tal	Svårt att tala
	Auxiliär andning	Uttalad auxiliär andning	
<b>Kliniska tecken</b>			
PEF 75–85%	PEF 50–75%	PEF 30–50%	PEF < 30%
Puls 90–100 slag/minut	Puls 100–120 slag/minut	Puls > 120 slag/minut	Bradykardi
Ökad andningsfrekvens	AF > 25 andetag/minut	AF > 30 andetag/minut	AF ibland minskad
Måttliga ronki	Rikliga ronki	Rikliga ronki	Ronki saknas ofta
Saturation > 95%	Saturation 91–95%	Saturation < 91%	Saturation < 91%
<b>Behandling</b>			
Beta-2-inhalation	Beta-2-inhalation + ipratropium	Beta-2-inhalation + ipratropium	Assisterad ventilation Beta-2-inhalation + ipratropium
Fyrdubbla dosen av inhalationssteroider (gärna genom att ta läkemedlet 4 gånger/dag)	Perorala steroider	Perorala steroider	Intravenös steroidbehandling, eventuellt teofyllamin
		Oxygen	Oxygen

Patienter som har svårt att inhalera ges terbutalin, 0,25–0,5 mg, subkutant eller intravenöst. Dosen kan upprepas vid behov.

#### *Vid svår astmaattack*

Vid svår astmaattack ges, förutom bronkdilaterande behandling enligt ovan, omedelbart oxygen, 4–5 L/minut, via näsgrimma eller mask. (Obs! Glöm inte differentialdiagnostik gentemot KOL och respiratorisk insufficiens; blodgaskontroll kan vara indicerad.)

#### *Vid svårt till livshotande astmaanfall*

Vid svårt till livshotande astmaanfall kan tillägg med teofyllin övervägas. Teofyllin ges intravenöst i dosen 5–6 mg/kg kroppsvikt under 20–30 minuter. Om patienten har regelbunden underhållsbehandling med teofyllin bör försiktighet iakttas och endast halva dosen ges intravenöst.

Vid måttligt till svårt anfall kompletteras behandlingen alltid med tidig tillförsel

av kortikosteroid, initialt i första hand prednisolon 30–60 mg eller betametason 4–8 mg och sedan fortsatt behandling med prednisolon 20–40 mg/dygn. Peroral steroidbehandling avslutas 2–3 dagar efter det att stabil förbättring inträtt. Nedtrappning av peroral steroiddos är normalt inte nödvändigt vid behandlingstider kortare än 2–3 veckor.

Antibiotika ges endast om bakteriell infektion påvisats eller är sannolik.

Orsaken till försämringen bör alltid analyseras. I många fall behöver patientens grundbehandling ändras, antingen genom en höjning av inhalationssteroiddosen eller genom att tilläggsbehandling ges. (Se Behandlingstrappan i Figur 2, s 711.)

#### **Astma under graviditet**

Gravida ska ha samma basbehandling av sin astma som icke-gravida. Enda undantaget är att nyinsättning av leukotrienanta-

gonist (montelukast) om möjligt bör undvikas. Akuta astmaattacker hos gravida behandlas också på samma sätt som hos icke-gravida. Målsättningen är att uppnå full astmakontroll precis som hos icke-gravida. Vid graviditet kan otillräcklig astmabehandling innehära en risk för både patienten och fostret.

### Icke-farmakologisk behandling av KOL

- Vid KOL är rökstopp den enda verkligt effektiva behandlingen. Entydiga resultat visar att patienter som slutar röka har en mer gynnsam lungfunktionsutveckling än patienter som fortsätter att röka. Hos patienter med stort nikotinbegär ökar en tids behandling med nikotinsubstitution patientens chans att förblif rökfri. Behandling med bupropion eller vareniklin kan också vara aktuell. I övrigt hänvisas till kapitlet Tobaksberoende, avsnittet Praktisk tobaksavvänjning, s 1103.
- En minskad exponering för irritanter i hem och arbetsmiljö, t ex passiv rökexponering, vissa kemikalier och färger, kan vara till nytta vid KOL.
- Fysisk träning har en dokumenterad effekt vid KOL. Vid stadium 3 och 4 är det viktigt att patienterna får kompetent handledning av t ex en sjukgymnast vid val av träningsmetod.
- Vissa patienter med KOL har problem med undernäring och viktminskning. Detta ger en sämre prognos och patienter med dessa problem behöver kostråd och eventuellt kontakt med dietist, se Faktaruta 8.
- Patienter med svår KOL har ofta ett behov av hjälpmedel och ADL-träning. Kontakt med arbetsterapeut är ofta önskvärd i dessa fall.

### Farmakologisk behandling av KOL

Målsättningen med läkemedelsbehandling är att reducera symptom, förbättra livskvalitet, förbättra fysisk prestationsförmåga och minska antalet exacerbationer. Effekten av

### Indikationer för nutritionsbehandling vid KOL<sup>a</sup>

• Ingen viktnedgång	0 p
Viktnedgång senaste 2 månaderna	1 p
• Oförändrad eller ökad aptit	0 p
Minskad aptit senaste 2 månaderna	1 p
• BMI > 20 kg/m <sup>2</sup>	0 p
BMI 18–20 kg/m <sup>2</sup>	1 p
BMI < 18 kg/m <sup>2</sup>	2 p

Om summan blir ≥ 2 poäng behöver patienten kvalificerad hjälp med sin nutrition.

a. Nationellt vårdprogram för KOL, [www.slmf.se/kol](http://www.slmf.se/kol).

läkemedelsbehandling hos patienter med en lungfunktion som motsvarar stadium 3–4 och som har upprepade exacerbationer är relativt god, med ett ”number needed to treat” (NNT) mellan 2 och 5 för att reducera en exacerbation per år (4,5). Vid mer lindrig och stabil KOL är effekterna av läkemedel mindre uttalade än vid astma. Behandlingseffekten utvärderas med hjälp av frågor som inkluderar kartläggning av exacerbationer, fysisk aktivitet, dyspné, sömnkvalitet, vitalitet och kontroll över sjukdomen. Exempel på sådana formulär är COPD Assessment Test (CAT, tillgängligt på webbplatsen [www.catestonline.se](http://www.catestonline.se)) och Clinical COPD Questionnaire (CCQ, tillgängligt på webbplatsen [www.ccq.nl](http://www.ccq.nl)). Vid osäkerhet om behandlingseffekt bör utsättning prövas.

Spirometri är av begränsat värde för bedömning av behandlingseffekten. Utebliven ökning av FEV<sub>1</sub> och andra spirometrivärden utesluter inte behandlingsnytta. Regelbundna spirometrimätningar bör göras årligen, särskilt hos rökare och unga patienter med KOL. Detta görs då i första hand för dokumentation av sjukdomsförloppet. En sammanfattningsvisning av de läkemedel som är aktuella för vid behovs- och underhållsbehandling av KOL presenteras i Figur 3, s 717.

### Medicinering vid behov

Många KOL-patienter har ett inslag av reversibel luftvägsobstruktion som svarar på behandling med bronkdilaterare. Det är därför motiverat att ha tillgång till en kortverkande beta-2-agonist för att kupera tillfälliga symptom. Även patienter med liten

Stadium 1–2 utan symtom $FEV_1 > 50\%$	Stadium 1–2 med symtom $FEV_1 > 50\%$	Stadium 3 $FEV_1$ , 30–49%	Stadium 4 $FEV_1 < 30\%$
Rökstopp, vaccination, fysisk aktivitet/träning Bedöm och behandla kardiovaskulära riskfaktorer		Medicinering med kortverkande bronkdilaterare vid behov	
Pröva regelbunden behandling med långverkande bronkdilaterare, i första hand långverkande antikolinergikum. Som alternativ eller tillägg kan långverkande beta-2-agonist prövas.		Inhalationssteroider i kombination med långverkande beta-2-agonist vid upprepade exacerbationer	
			Oxygen vid kronisk andningssvikt

Figur 3. Behandlingstrappa vid KOL (6)

reversibilitet, i form av  $FEV_1$ -ökning efter bronkdilatation, kan känna akut symtomlindring (sannolikt beroende på sänkt andningsmedelläge) och ska därför ha tillgång till bronkdilaterare för akut bruk.

### Regelbunden behandling

#### Antikolinergika

Tiotropium är ett långverkande antikolinergikum som ges 1 gång/dag. Studier har visat att tiotropium har en större effekt på symtom och livskvalitet än ipratropium. Tiotropium har också i studier visats minska antalet exacerbationer hos patienter med KOL i stadium 3–4.

Antikolinergika ska användas med försiktighet hos patienter med trångvinkelglaukom och hos dem som har symptomgivande obehandlad prostatahyperplasi. Båda preparaten kan ge muntorrhet men ger i övrigt sällan biverkningar.

#### Långverkande beta-2-agonister

Underhållsbehandling med långverkande beta-2-agonister har gynnsam effekt på symtom och livskvalitet hos patienter med KOL. Avsaknad av reversibilitet vid spirometri utesluter inte att behandlingen kan gagna patienten. Man kan också pröva att kombinera antikolinergika och långverkande beta-2-stimulerare. Det är i sådana fall viktigt att utvärdera om det finns en tilläggseffekt genom att strukturerat fråga patienten om symtom och funktionsförmå-

ga före och efter insatt behandling. Indakaterol är en vid KOL nyligen registrerad långverkande beta-2-stimulerare som till skillnad från övriga preparat i gruppen bara behöver tas en gång per dygn.

#### Kombinationsläkemedel

Behandling med kombinationspreparat med inhalationssteroid och långverkande beta-2-agonist (flutikason + salmeterol respektive budesonid + formoterol) är indicerad vid stadium 3–4 hos patienter med upprepade exacerbationer. Behandlingen syftar främst till att minska antalet exacerbationer men har också en viss gynnsam effekt på livskvaliteten. En något ökad risk för pneumoni finns rapporterad i flera studier.

#### PDE4-hämmare

Roflumilast är en s k PDE4-hämmare (fosfodiesteras-4-hämmare). Preparatet tas peroralt. Roflumilast minskar antalet exacerbationer och verkar ha bäst effekt hos patienter som har både KOL och kronisk bronkit (7). Studier med roflumilast som tilläggsbehandling till kombinationsbehandling med inhalationssteroid och långverkande beta-2-agonist saknas än så länge. Gastrointestinala biverkningar förekommer. Roflumilast subventioneras endast för patienter som uppfyller kriterierna för indikationen och har provat inhalationssteroid i kombination med långverkande lufrörsvidgare och där

man bedömt att fortsatt behandling med inhalationssteroid inte är lämplig.

#### *Perorala steroider*

Det finns inga kontrollerade studier av långtidsbehandling med perorala steroider vid KOL. Med hänvisning till biverkningsmönstret är underhållsbehandling med perorala steroider därför inte indicerad vid KOL.

#### *Behandling med nebulisator i hemmet*

En liten andel patienter med svår KOL kan ha nytta av en nebulisator för behandling med kortverkande beta-2-agonister och ipratropium. Nyttan av denna typ av behandling är dock tämligen bristfälligt kartlagd. Utprovning och utskrivning av nebulisator bör ske på eller i samråd med lungklinik eller motsvarande. För inhalationsbehandling hos äldre, se särskilt avsnitt, s 722.

#### *Ekonomiska aspekter*

Många patienter med KOL klarar sig inte utan läkemedel eller enbart med vid behovsbehandling. Kostnaden för regelbunden behandling med tiotropium är 14 kr/dygn och långverkande beta-2-agonist 8–11 kr/dygn. Dygnskostnaden för behandling med kombinationspreparaten Symbicort Forte och Seretide Forte är 20–21 kr/dygn. Kostnaden för roflumilast är 14 kr/dygn medan kostnaden för regelbunden behandling 4 gånger dagligen med nebuliseraende läkemedel, t ex kombinationen salbutamol + ipratropium (Ipramol, Sapimol och Combivent), är 16–21 kr/dygn.

#### *Infektionsprofylax vid KOL*

Luftvägsinfektioner är den vanligaste orsaken till exacerbationer av KOL. För majoriteten av de smittämnen som orsakar samhällsförvärvad pneumoni eller akuta exacerbationer hos KOL-patienter gäller att effektiv, riktad profylax saknas. Undantag utgör vaccinationer mot influensa A och B samt pneumokocker.

#### *Acetylcystein*

Peroralt acetylcystein kan förebygga exacerbationer hos KOL-patienter med symptom på kronisk bronkit som inte har behandling med inhalationssteroider (8). Läkemedlet har ingen dokumenterad slemlösande effekt.

#### *Influensavaccination och influensabehandling*

De under vinterhalvåret årligen återkommande epidemierna av influensa A och B är förenade med svår morbiditet och betydande mortalitet hos patienter med KOL, varför influensaprofylax är en angelägen åtgärd (se kapitlet Luftvägsinfektioner hos barn och vuxna, avsnittet Profylax mot lunginflammation, s 754).

#### *Vaccination mot pneumokocksjukdom*

Patienter med KOL löper ökad risk att insjukna i invasiv pneumokocksjukdom (meningit, sepsis, pneumoni med bakteriemi) men även i pneumokockpneumoni utan bakteriemi. Detta beror på att flera riskfaktorer för pneumokocksjukdom förekommer samtidigt hos KOL-patienter som därför bör vaccineras mot pneumokocker (se kapitlet Luftvägsinfektioner hos barn och vuxna, avsnittet Profylax mot lunginflammation, s 754).

#### *Osteoporosprofylax till KOL-patienter*

Vid KOL finns vanligen flera av de kända riskfaktorerna för osteoporos, t ex peroral steroidbehandling, kronisk inflammation, tidigare frakturer, rökning, inaktivitet, undervikt och nedsatt kalciumintag. Benskörhetsfrakturer är ett påtagligt kliniskt problem vid KOL. Bentäthetsmätning bör göras vid malnutrition,  $FEV_1 < 50\%$  av förväntat värde, peroral steroidbehandling, hereditet eller stor längdminskning.

Osteoporosproblemen vid KOL är så omfattande att profylax alltid bör övervägas. Profylax i form av livsstilsråd om tobaksabstinens, kost och motion bör ges till alla patienter med KOL. Farmakologisk profylax bör ges till patienter med peroral steroidbehandling (regelbundet eller upprepade kurser) och till patienter med uttalad obstruktivitet och påtagligt nedsatt fysisk aktivitet. Vid KOL kan profylax också övervägas till kvinnor  $> 50$  år och män  $> 65$  år.

Profylax, diagnostik och farmakologisk behandling av manifest osteoporos sker efter samma principer som gäller för andra patientgrupper (se kapitlet Osteoporos och frakturprevention, s 614).

#### *Sökord*

#### *Innehåll*

**Tabell 7.** Klinisk värdering av svårighetsgraden vid akut försämring av KOL

	Lindrig till medelsvår försämring	Svår försämring	Livshotande försämring
Allmän påverkan	Obetydlig till lindrig	Påverkad, cyanos, ödem	Konfusion till koma
Dyspné	Obetydlig till besvärande ansträngningsdyspné	Vilodyspné	Uttalad vilodyspné
Andningsfrekvens	< 25 andetag/minut	> 25 andetag/minut	Kan variera
Hjärtfrekvens	< 110 slag/minut	> 110 slag/minut	Kan variera
Syrgasmättnad ( $\text{SaO}_2$ )	$\geq 90\%$	< 90%	< 90%
Blodgas	Behöver vanligtvis inte mätas	$\text{PO}_2 < 8,0 \text{ kPa}$ $\text{PCO}_2 \geq 6,5 \text{ kPa}$	$\text{PO}_2 < 6,5 \text{ kPa}$ $\text{PCO}_2 \geq 9,0 \text{ kPa}$ $\text{pH} < 7,3$

### Hjärtsvikt och KOL

Hjärtsvikt är vanligt hos KOL-patienter. Det kan dels röra sig om vänsterkammarsvikt ofta som en konsekvens av koronarkärlssjukdom, dels högerkammarsvikt sekundärt till hypoxiorsakad pulmonell hypertension. Långtidsoxygenterapi är en viktig del av behandlingen av hypoxirelaterad högerkammarsvikt (se nedan). Vänsterkammarsvikt behandlas i princip på samma sätt som vänsterkammarsvikt hos patienter utan KOL (se kapitlet Hjärtsvikt, avsnittet Behandling, s 323).

### Oxygenbehandling

För att hitta patienter med svår KOL som utvecklar kronisk hypoxi utan exacerbation krävs screening med oximetri i vila. Hos patienter med  $\text{SaO}_2 < 92\%$  eller klinisk misstanke om andningssvikt bör artärgas mätas och remiss till lungklinik/lungsektion övervägas.

Långtidsoxygenterapi, LTOT, fördubblar överlevnaden hos patienter med KOL och kronisk hypoxi i vila ( $\text{PaO}_2 \leq 7,3 \text{ kPa}$  trots optimal bronkdilaterande behandling). LTOT minskar symptom på hypoxi, som perifera ödem och intellektuell nivåsänkning, men har obetydlig effekt på dyspnén. Vid måttlig hypoxi ( $\text{PaO}_2 7,4\text{--}8 \text{ kPa}$ ) har ingen överlevnadsvinst påvisats, men däremot lindring av hypoxiorsakade symptom.

För att välja rätt patient till LTOT fordras alltid en lungmedicinsk bedömning. Dålig kooperation, som fortsatt rökning, utgör en kontraindikation bl a på grund av brandfaran.

### Oxygenutrustning

Oxygen skrivs på recept. För en optimal LTOT till patienter som regelbundet vistas utanför hemmet fordras såväl stationär som mobil oxygenutrustning.

### Kirurgi

Kirurgi är aktuellt hos en liten grupp patienter med svår KOL ( $\text{FEV}_1 < 35\%$  av förväntat värde).

Volymsreducerande kirurgi innebär att de mest emfysemomvandlade delarna av lungan tas bort. På rätt indikation ger ingreppet en ökad fysisk prestationsförmåga och förbättrad livskvalitet.

En annan metod som utvärderas för att minska hyperinflation vid emfysem är att via bronkoskop lägga in endobronkiella ventiler.

### Behandling vid akut försämring av KOL

Akuta exacerbationer av KOL karakteriseras av ökad dyspné, ofta med förvärrad hosta med mukopurulenta eller purulenta upphostningar, ökad mängd slem, ökad slemviskositet och ökade upphostningssvårigheter. För svårighetsgradering se Tabell 7, s 719.

Akuta exacerbationer av KOL är oftast utlösta av infektioner – omkring hälften orsakas av luftvägsvirus och ungefär lika ofta förefaller försämringarna orsakas av bakterier. Då symptomen vid virus- respektive bakterieorsakad exacerbation är likartade är det svårt att avgöra om antibiotikabehandling kan vara av värde. Denna bedömning försvåras ytterligare av att en bety-

dande andel av KOL-patienter (> 25%) är kroniskt koloniserade i sina luftrör med samma bakteriearter som brukar isoleras i samband med akuta exacerbationer.

Haemophilus influenzae svarar för hälften eller mer av de bakteriella exacerbationerna. Streptococcus pneumoniae och Moraxella catarrhalis är också vanligt förekommande.

Patienter med KOL kan också försämrmas av andra orsaker än infektiösa exacerbationer. Lungemboli, pneumotorax och hjärtsvikt är andra vanliga orsaker till plötslig försämring av KOL.

### Behandling av lindrig till medelsvår KOL-exacerbation

#### Egenbehandling

Patienter med KOL bör ha en individuell behandlingsplan som bl a omfattar åtgärder som patienten ska göra vid försämringsepisoder. I första hand tas ordinarade bronkvidgande läkemedel (kortverkande beta-2-agonister) tätare, t ex 8 gånger/dag. Efter läkarkonsultation eller hos utvalda patienter på eget initiativ, kan det även vara aktuellt med antibiotikabehandling, framför allt vid symptom på bakteriell infektion. Vid försämring bör patienten söka sjukvårdsrättnings för behandling enligt nedan.

#### Behandling på vårdcentral/akutmottagning

För behandling av lindrig till medelsvår försämring av KOL (exacerbation) på vårdcentral/akutmottagning, se Faktaruta 9. Andra viktiga observanda anges i Faktaruta 10, s 721.

### Behandling av svår till livshotande försämring av KOL (exacerbation)

#### Oxygen

Vanligen föreligger mer eller mindre svår hypoxi ( $\text{SaO}_2 < 90\%$ ) vid KOL-försämring. Börja med 1 L oxygen/minut via näsgrimma. Målet är att nå en syrgasmättnad strax över 90% eller  $\text{PaO}_2 > 8 \text{ kPa}$ . Risken för koldioxidretention ökar vid högre värden – håll därför uppsikt på patientens medvetandennivå och andningsmönster!

### Behandling av KOL på vårdcentral/akutmottagning

- Inhalationsbehandling via nebulisator Salbutamol 2,5–5 mg blandat med ipratropium 0,5 mg. Vid behov kan behandlingen upprepas efter 30–45 minuter.
- Peroral steroidbehandling Vid bristfällig förbättring av bronkdilaterare ges i första hand prednisolon 20–40 mg 1 gång/dag i 5–10 dagar, beroende på hur lång försämringen varit.

#### Antibiotika, se s 721.

#### Uppföljning

Kontroll av behandlingsresultatet och eventuell upprepad behandling bör göras inom några dagar beroende på svårighetsgraden av besvären och resultatet av behandlingen.

#### Överväganden:

- Är diagnosen tillräckligt underbyggd?
- Är underhållsbehandlingen optimal?
- Rökstatus?
- Har patienten adekvat behandlingsplan för egenvård?
- Avisera ordinarie läkare.

### För patienter med misstänkt KOL-exacerbation utan tidigare känd KOL-diagnos

- Uteslut annan orsak
- Behandla enligt ovan
- Förskriv kortverkande beta-2-agonist
- Ge snar återbesökstid med spirometri

#### Inhalationsbehandling

Salbutamol 2,5–5 mg blandat med ipratropium 0,5 mg. Vid behov kan behandlingen upprepas efter 30–45 minuter.

#### Systemisk steroidbehandling

Vid ankomsten ges peroral steroid, t ex betametason 4 mg eller prednisolon 30 mg. Om nödvändigt ges motsvarande dos intravenöst. Därefter ges prednisolon, 20–40 mg 1 gång/dygn i 5–10 dagar. Exacerbationens svårighetsgrad och det kliniska förloppet avgör inhalationssteroiddos och behandlingstid.

#### Antibiotika

Se avsnittet Antibiotikabehandling på den na sida.

**Observera!**

- Om behandlingen sker på vårdcentral och behandlingseffekten är otillräcklig, säkerställ fri venväg och transportera patienten till sjukhus i ambulans.
- På sjukhus bör blodgaser följas. Vid dåliga blodgasvärden ( $\text{PO}_2 < 6,5\text{--}7$ ,  $\text{PaCO}_2 > 8\text{--}9 \text{ kPa}$  [särskilt om stigande] och/eller  $\text{pH} < 7,3$ ) är exacerbationen så svår att assisterad ventilation bör övervägas. Även i andra fall, t ex svårt allmänpåverkad patient med acceptabla blodgaser, kan assisterad ventilation övervägas. Om dessa åtgärder inte lyckas bör patienten överföras till intensivvårdsavdelning för ställningstagande till respiratorbehandling.

**Teofyllin**

Vid bristfälligt svar på bronkvigande nebuliseringstillstånd, eller om patienten inte orkar att inhalera, kan försöksvis intravenös injektion av teofyllinläkemedel ges – doseras efter kroppsvikt, får inte ges i central ven. Till en patient som inte står på teofyllinläkemedel ges teofyllin, 5–6 mg/kg kroppsvikt. Dosen halveras till patienter som står på peroral teofyllinbehandling. Risk för allvarliga biverkningar finns och risken för interaktioner med andra läkemedel bör beaktas.

**Beta-2-stimulerande medel parenteralt**

Om patienten inte orkar inhalera kan terbutalin, 0,25–0,5 mg, ges subkutant.

**Diuretika**

Vätskeretention är vanligt vid hypoxi och/eller koldioxidretention, varför behandling med loop-diuretika bör övervägas.

**Non-invasiv övertrycksventilation**

Non-invasiv ventilatorbehandling bör övervägas till alla patienter med akut försämring av KOL. Vid svår akut försämring med  $\text{PaCO}_2 > 6 \text{ kPa}$  och  $\text{pH} < 7,35$  samt andningsfrekvens  $> 25$  andetag/minut kan non-invasiv ventilatorbehandling leda till snabb förbättring, minskat behov av intubation och invasiv respiratorvård samt minskad sjukhusmortalitet.

**Rekommendation för antibiotikabehandling vid infektionsutlöst exacerbation av KOL**

Förekomst av minst 2 av följande symptom:

- ökad sputumproduktion
- purulent sputum
- ökad dyspné.

**Behandling vid ambulanstransport**

Under ambulanstransport behandlas patienten enligt delegation med t ex salbutamol 2,5–5 mg och ipratropium 0,5 mg som ges i nebulisator. Koppla pulsoximeter. Ge oxygen 1–2 L/minut och eftersträva  $\text{SaO}_2$  strax över 90%. Ge akt på vakenhetsgrad, puls och andning.

**Antibiotikabehandling**

Hos KOL-patienter är det visat att antibiotikabehandling minskar symtomen och förkortar exacerbationerna (9). Minst 2 av 3 av de i Faktaruta 11 beskrivna symtomen vid en akut KOL-försämring bör föreligga för att antibiotikabehandling ska vara indicerad. Indikationen för antibiotika ökar vid svår KOL eller om patienten också har en annan kronisk sjukdom, särskilt hjärtsjukdom. CRP ger ofta dålig vägledning vid KOL-försämring.

Preparatvalet är i normalfallet empiriskt och sputumdling krävs inte som en rutinåtgärd. Förstahandspreparat är amoxicillin (500 mg 3 gånger/dag), doxycyklin (initialt 200 mg och sedan 100 mg/dag) eller trimetoprim-sulfa (160/800 mg 2 gånger/dag). Dessa tre preparat har alla god effekt mot pneumokocker, de flesta stammar av *H. influenzae* och, med undantag för amoxicillin, även mot *M. catarrhalis*. Penicillin V, makrolider och cefadroxil rekommenderas inte pga dålig effekt mot *H. influenzae*. Fluorokinoloner är inte indicerade som rutinbehandling vid akuta exacerbationer av KOL.

Behandling ges i 7–10 dagar, men säker kunskap om optimal behandlingstid saknas. Vid utebliven förbättring 3–5 dagar efter insatt behandling bör en ny värdering av sannolikheten för bakteriell infektion göras och en sputumdling tas.

## Inhalationsbehandling hos äldre

Många äldre har trots noggranna instruktioner svårt att inhalera från vanliga pulverinhalatorer. Detta gäller särskilt dem med svår KOL och dem med kognitiva svårigheter. Ett bra alternativ för dessa patienter är att inhalera läkemedel i sprayform med hjälp av en andningsbehållare (spacer). Både inhalationssteroid (flutikason) och den fasta kombinationen inhalationssteroid + långverkande beta-2-agonist (flutikason + salmeterol) finns tillgängliga som sprayer. Ipratropium finns också som spray liksom kortverkande beta-2-agonist. Vid användning av spray är det viktigt att använda en spacer som passar till aktuell spray.

## Barn med astma

Astma är en vanlig sjukdom som drabbar 5–7% av barnen i tidig skolålder och 8–10% av tonåringarna. Infektionsutlösta obstruktiva besvär är också vanliga hos spädbarn och småbarn. Mellan 15 och 20% av 1–2 åringar har vid något tillfälle haft ”pip i bröstet”. Troligen finns det flera undergrupper (fenotyper) av astma hos barn. ”Astmafenotyperna” skiljer sig åt på flera sätt. De bakomliggande mekanismerna är olika, de svarar olika bra på läkemedelsbehandling och de har olika prognos. Även om man på senare år visat på olika fenotyper och påtalat vikten av fenotypning av astmasjukdomen, är dessa kunskaper i nuläget svåra att omsätta i praktiken då vi har små möjligheter att i klinisk praxis särskilja de olika tillstånden. Dock kan två viktiga huvudtyper hos barn relativt väl särskiljas: infektionsastma och ”äkta astma”.

Infektionsastma (episodic viral wheeze) debuterar tidigt i livet, ofta före 1 års ålder. Barnen har besvär vid förkyllningar, inte annars. Inte heller har de några andra tecken på allergi eller allergisk sjukdom. De bakomliggande mekanismerna till infektionsastma är inte fullt klarlagda, men en medfödd flödesbegränsning i luftvägarna (”trängre luftvägar”) anses vara en bidragande orsak. Underhållsbehandling med inflammationsdämpande läkemedel har därför inte samma självtakla plats i terapin vid infektionsastma som de har vid andra astmatyper. Infektionsastma är den vanli-

### Vanliga symtom vid astma hos barn

- Pipande/väsande andning
- Tung ansträngd andning
- Natthost
- Hosta vid ansträngning
- Långvarig hosta vid förkyllning
- Nedslatt ork/fysisk prestationsförstående

gaste astmatypen hos småbarn. Besvären växer ofta bort före 3–4 års ålder, men kan ibland kvarstå till ca 7 års ålder.

”Äkta astma” (multiple trigger wheeze) orsakas dock inte av inflammation i luftvägarna, ofta med eosinofila celler. Neutrofil inflammation liksom blandformer förekommer också. Barnen har ofta andra tecken på allergi eller allergisk sjukdom, där ca 40% har eksem. I de tidiga tonåren har ca 80% blivit allergiskt sensibiliseringade och över 50% har samtidig allergisk rinokonjunktivit. ”Äkta astma” är den helt dominerande astmatypen bland skolbarn och tonåringar, men ses också hos spädbarn och småbarn.

För tidigt födda barn som haft bronkopulmonell dysplasi är en annan grupp som kan ha en särskild astmafenotyp (BPD-astma) där de reagerar med luftvägsobstruktion vid förkyllning och ansträngning trots avsaknad av inflammation i luftvägarna eller associerad allergi. Troligen beror den ökade bronkiella hyperreaktiviteten hos dessa barn på hypertrofi av muskulaturen i bronkväggarna. Fenotypning eller kanske snarare karakterisering av astmasjukdomen kan också vara ett sätt att skräddarsy behandlingen vid svår astma, vilket diskuteras ytterligare nedan.

### Symtom, diagnostik och differentialdiagnostik

#### Symtom

Vanliga symtom vid astma, se Faktaruta 12. Differentialdiagnoser, se Faktaruta 14, s 723. Symtomen vid astma är ofta episodiska, särskilt vid lindrig astma och vid infektionsastma. Vid måttligt svår, eller svårare astmasjukdom, är symtomen dock mer eller mindre kontinuerliga. Flera så kallade triggefaktorer kan tillfälligt orsaka astmaattacker eller ökade astmabesvär. De vanlig-

## Sökord

## Innehåll

**Kriterier för astmadiagnos<sup>a</sup>**

- 3:e obstruktiva episoden om < 2 år
- 1:a obstruktiva episoden om < 2 år och andra tecken på allergisk sjukdom såsom eksem eller födoämnesallergi föreligger
- 1:a obstruktiva episoden om > 2 år

a. Enligt Svenska Barnläkarföreningen.

gäste triggerfaktorerna är förkylning och ansträngning, men också rå/kall luft, allergen, rök och starka dofter kan framkalla astmabesvär.

*Diagnostik*

- Astmadiagnosen baseras på sjukhisto-rien. Se Faktaruta 13.
- På små- och förskolebarn kan ett enkelt ansträngningstest (spring i korridoren) användas för att om möjligt objektivisera diagnosen. Behandlingsförsök kan användas i samma syfte.
- Hos äldre barn, från 5–6 års ålder, bör diagnostiskt bekräftas med objektiva metoder såsom spirometri eller PEF-mätning. Vanligtvis används reversibilitetstest, där en ökning av  $FEV_1 \geq 12\%$  (minst 200 ml) talar för astma. Används PEF-mätning ska ökningen vara  $\geq 20\%$ . Ett annat sätt att mäta variabel bronkopstruktion är att mäta PEF-variabilitet, dvs hur PEF-värdet varierar över tid. Variabiliteten beräknas med formeln:  
 $(högsta värde minus lägsta värde)/högsta värde \times 100 = variabilitet i procent.$   
Ett värde  $\geq 20\%$  talar för astma.
- I oklara fall, liksom vid normal lungfunktion, kan olika provokationstester användas för att påvisa bronkiell hyperreaktivitet. Vid metakolin- och histaminprovokation ges ökande koncentrationer/doser tills  $FEV_1$  faller med minst 20%. Bronkiell hyperreaktivitet anses föreligga om barnet reagerar på koncentrationer/doser under brytgränsen. Dessa tester är känsliga men inte särskilt specifika. De ger dock god vägledning i astmadiagnostiken om de används

**Differentialdiagnoser**

- Främmande kropp – särskilt småbarn
- Malaci, stenoser och andra missbildningar av trakea och bronker
- Kärlring och andra kärlanomalier som komprimerar trakea och bronker
- Hjärtfel
- Kroniska infektioner, t ex vid cystisk fibros, ciliodefekt och immunbrist
- Postinfektiösa lungskador med obliterativ bronkiolit eller fokalt emfysem
- Bronkopulmonell dysplasi
- Exercise-induced laryngeal obstruction (Vocal Cord Dysfunction och annan ansträngningsutlöst laryngeal obstruktion)
- Sensorisk hyperreaktivitet

på patienter med olika typer av luftvägs-symtom. Ansträngnings-, torrlufts- och mannitolprovokation används i samma syfte, och de retar luftvägarna genom uttorkning. Vid ansträngnings- och torrluftsprovokation anses astma föreligga om  $FEV_1$  faller med  $\geq 10\%$ . Vid mannitolprovokation om  $FEV_1$  faller med  $\geq 15\%$  eller  $\geq 10\%$  mellan två dossteg.

- Allergitest ingår i all astmautredning, antingen pricktest eller analys av allergenspecifika IgE-antikroppar. På småbarn < 2–3 år bör födoämnesallergen ingå i testpanelen, särskilt mjölk och ägg. Se även kapitlet Allergiska och immunologiska tillstånd, avsnittet Utredning, s 826.
- Lungörntgen görs bara i oklara fall, vid dåligt behandlingssvar och vid svår astma. Då missbildningar av lungor och bronker kan ge astmaliknande symptom ska lungörntgen också göras vid astmadiagnos på barn < 6 månader, och viss frikostighet rekommenderas vid astmadiagnos på äldre barn < 12 månader.
- Inflammationsmarkörer är inte obligata vid utredning av astma, men de kan ge viktig tilläggsinformation. Förhöjt kväveoxid (FENO) i utandningsluften talar för eosinofil inflammation i luftvägarna, men testet är inte diagnostiskt för astma då också atopiker utan astma har förhöjda värden. Däremot ger testet ett

bra utgångsvärde för den fortsatta monitoreringen av behandlingseffekten (se nedan). Eosinofilt katjonprotein i serum (S-ECP) kan användas på samma sätt, men är mer opraktiskt.

- Andra undersökningar, som spädbarns spirometri, DT-torax, bronkoskopi etc görs bara i utvalda fall och då främst vid svår astma och i differentialdiagnostiskt syfte.

### Behandling

#### Akutbehandling

##### – på sjukhus och annan vårdinrättning

- Oxygen till påverkad patient där saturation ( $\text{SaO}_2$ )  $\geq 93\%$  eftersträvas.
- Vätska, rikligt med dryck per os. Vid svår astma ges vätska intravenöst.
- Lungröntgen behövs bara vid svår astma, vid ”onormalt förlopp” eller vid klinisk misstanke om pneumoni.
- Antibiotika behövs oftast inte, enbart vid klinisk misstanke om bakteriell infektion.
- Blodgas tas vid svår astma med risk för uttröttning och koldioxidretention. Kapillär blodgas är oftast tillräcklig för bedömning av pH och  $\text{pCO}_2$ .
- Läkemedelsbehandling, se Terapirekommendationerna, s 725.

#### Mycket svår astma

Barnet behöver intensivvård om det vid ankomsten har mycket svår astma, eller om barnet trots ovanstående behandling försämrar. Försämringen märks genom tilltagande trötthet/oro, stigande  $\text{pCO}_2$  och tilltagande acidosis, och/eller syresättningssvårigheter. Behandling sker i samråd med anestesiläkare.

#### Underhållsbehandling

Underhållsbehandling syftar till att barnet i största mån ska vara besvärsfritt och ha god astmakontroll, se Faktaruta 15. Behandlingen bygger på såväl farmakologisk som icke-farmakologisk behandling.

#### Behandlingsmål för god astmakontroll

- Inga/minimala symtom dagtid, behov av beta-2-agonist  $\leq 2$  gånger/vecka
- Inga astmasymtom nattetid
- Ingen begränsning av fysiska aktiviteter
- Normal lungfunktion
- Inga exacerbationer
- Inga besvärande biverkningar

Den icke-farmakologiska behandlingen innebär att barn som är allergiska inte i onödan ska utsättas för kontinuerlig exposition för allergen som de är allergiska mot då även ”lägdoseexponering” vid allergi ger ökad inflammation i luftvägarna med sämre astmakontroll som följd. Bostaden ska vara välventilerad, utan fukt- och mögelproblem. Såväl aktiv som passiv rökning ska undvikas.

I den farmakologiska behandlingen ger luftrörsvidgande läkemedel lindring vid tillfälliga besvär, medan antiinflammatoriska läkemedel utgör basen i behandlingen då underhållsbehandling är indicerad. Det vetenskapliga underlaget för underhållsbehandling av astma hos förskolebarn är dock begränsat, och i den yngsta åldersgruppen (< 2 år) baseras rekommendationerna på enstaka studier, extrapolering från studier på äldre barn, och på expertutlåtanden.

#### Barn < 6 år

I denna åldersgrupp förekommer såväl ”infektionsastma” som ”äkta astma”, varför behandlingsrekommendationerna skiljer sig något jämfört med dem för äldre barn och tonåringar. Flera av de angivna läkemedlen är inte rekommenderade för alla åldrar, utan rekommenderad ålder måste alltid kontrolleras mot produktresumé/Fass.

1. Periodiska besvär enbart vid förkylning: Vid kortvariga och lindriga besvär används enbart beta-2-agonist vid symptom, helst som inhalation med spray och spacer. Vid svårare infektionsutlösta besvär kan man prova periodisk behandling med inhalationssteroid (motsvarande flutikason 125 mikrog 4 gånger/dag de första 3–4 dagarna, sedan 2 gånger/

**Terapirekommanderationer – Läkemedelsbehandling vid akut astma hos barn**

**Luftrörsvidgande läkemedel**, i första hand som inhalation, ges till alla med astmaexacerbation eller tecken på bronkopstrukтивitet. Vanligtvis används beta-2-agonist. Dessa kan vid behov kombineras med antikolinergika som förlänger och förstärker effekten. Vid dåligt svar på beta-2-agonist kan man prova adrenalininhalaion. Särskilt småbarn med obstruktiv bronkit/infektionsastma kan ha nytt av adrenalinets slemhinneavsvällande effekt. Läkemedlen kan tillföras med jet-, ultraljuds-, Maxin-nebulisator eller spray + andningsbehållare (spacer).

<b>Jet- eller ultra-ljudsnebulisator</b> (späd vid behov med fysisk NaCl till minst 2 ml totalvolym)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Salbutamol 1 mg/ml, 2 mg/ml och 5 mg/ml: ≤ 30 kg – 2,5 mg, &gt; 30 kg – 5 mg Terbutalin 2,5 mg/ml: ≤ 20 kg – 2,5 mg, &gt; 20 kg – 5 mg Adrenalin 1 mg/ml: ≤ 2 år – 1 mg, &gt; 2 år – 2 mg</li> <li>• Ipratropium 0,25 mg/ml: &lt; 12 år – 0,25 mg, ≥ 12 år – 0,5 mg</li> <li>• Inhalationerna kan vid svår astma upprepas efter 20–30 minuter första timmen, sedan glesare intervall beroende på behandlingssvar, där Ipratropium vanligen doseras var 6:e timma.</li> </ul>
<b>Maxin-nebulisator</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Salbutamol: Använd styrkan 5 mg/ml och mängden 2 ml. ≤ 35 kg – inhalera 1 minut. En andra dos ges vanligen efter 15 minuter. &gt; 35 kg – inhalera 2 minuter. En andra dos ges vanligen efter 15 minuter. Proceduren kan vid svår astma upprepas efter 20–30 minuter första timmen, sedan glesare intervall beroende på behandlingssvar. Vid flödning framför näsa och mun dubblas inhalationstiderna.</li> <li>• Salbutamol + ipratropium: 1 ml salbutamol 5 mg/ml + 1 ml ipratropium 0,25 mg/ml. ≤ 35 kg – inhalera 1 minut. En andra dos ges vanligen efter 15 minuter. &gt; 35 kg – inhalera 2 minuter. En andra dos ges vanligen efter 15 minuter. Proceduren kan vid svår astma upprepas efter 30 minuter första timmen, sedan glesare intervall beroende på behandlingssvar. Vid flödning framför näsa och mun dubblas inhalationstiderna.</li> <li>• Adrenalin (I-adrenalin): Använd 1 mg/ml och mängden 2 ml. Inhalera 1 minut. En andra dos ges vanligen efter 15 minuter. Proceduren kan vid svår astma upprepas efter 30 minuter första timmen, sedan glesare intervall beroende på behandlingssvar. Vid flödning framför näsa och mun dubblas inhalationstiderna.</li> </ul>
<b>Spray och andningsbehållare (spacer)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Salbutamol 0,1 mg/dos: &lt; 2 år – 4 puffer, &gt; 2 år – 6 puffer. Inhalationerna kan vid svår astma upprepas efter 20–30 minuter första timmen, sedan glesare intervall beroende på behandlingssvar.</li> </ul>
<b>Kortikosteroider</b> behövs oftast vid astmaexacerbation. Ges dock alltid vid måttlig och svår astmaexacerbation (dvs om patienten är påverkad i vila eller har saturation < 96%). Extra kortison ges också vid exacerbation hos barn som har antiinflammatorisk underhållsbehandling.	
<b>Kortikosteroider peroralt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tablett betametason 0,5 mg: 3–4 mg (0,25 mg/kg kroppsvikt med maxdos 8 mg, men 3–4 mg är vanligtvis tillräckligt vid akut astma). Oftast räcker en engångsdos. Vid svåra anfall ges nedtrapping under 3–5 dagar.</li> <li>• Tablett prednisolon: 1–2 mg/kg kroppsvikt/dag fördelat på 3 dostillfällen. Maxdos 60 mg/dygn, men oftast räcker en dos på 30 mg/dygn. Prednisolon ges vanligen under 3 dagar, längre vid svåra anfall.</li> </ul>
<b>Kortikosteroider parenteralt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infektionslösning av betametason 4 mg/ml: Barn 4 mg. Tonåringar och vuxna 4–8 mg. Ges intramuskulärt eller intravenöst.</li> <li>• Infektionslösning hydrokortison 50 mg/ml: 8 mg/kg kroppsvikt som laddningsdos (minsta dos 25 mg, högsta dos 200 mg). Behövs ytterligare doser ges 2 mg/kg kroppsvikt var 6:e timma (vanligen 25 mg, 50 mg eller 100 mg x 4).</li> </ul>
<b>Tilläggsbehandling med magnesium, teofyllin eller terbutalin</b> ges vid svår astmaexacerbation som inte förbättrats med ovanstående initialbehandling, eller vid försämring trots ovanstående behandling. Magnesium ges som intermittent infusion, teofyllin ges rektalt/som intravenös injektion, och terbutalin som kontinuerlig intravenös infusion.	
<b>Magnesium</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Magnesium ges som magnesiumsulfat 246 mg/ml (Addex-Magnesium 1 mmol/ml). Rekommenderad dos är 40 mg/kg kroppsvikt (max 2 g) under ca 20 minuter (förslagsvis spätt i 100 ml NaCl 9 mg/ml). Infusionen kan vid behov upprepas 3–4 gånger med 4–6 timmars intervall. Behandlingen tolereras i allmänhet väl och biverkningarna är få vid ovanstående dosering. Dock har viss flush och sveda vid infektionsstället rapporterats i vissa studier.</li> </ul>
<b>Teofyllin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klymsa Teovent: &lt; 1 år – 3 mg/kg kroppsvikt var 8:e timma. &gt; 1 år – 6 mg/kg kroppsvikt var 8:e timma. Första dosen halveras om teofyllin givits de senaste 4 timmarna. Första dosen seponeras om teofyllin givits de senaste 2 timmarna. Infektionslösning teofyllamin 23 mg/ml: Långsam intravenös injektion var 8:e timma. Samma dos som för klymsa.</li> </ul>
<b>Terbutalin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infusion terbutalin: 1 ml terbutalin infusionslösning (0,5 mg/ml) späds med 24 ml glukos 50 mg/ml, vilket ger en koncentration av terbutalin på 20 mikrog/ml. Ge 4–6 mikrog/kg kroppsvikt/timma som kontinuerlig infusion.</li> </ul>

- dag i ytterligare ca 7 dagar) eller leukotrienantagonist (montelukast 4 mg/dag i ca 10 dagar).
2. Vid besvär mellan förkylningar och/eller infektionsutlöst astma > 1 gång/månad, och/eller svåra anfall: Regelbunden underhållsbehandling med inhalationssteroid (budesonid eller flutikason) ≤ 400 mikrog/dag, eller vid lindrigare besvär leukotrienantagonist, montelukast, 4 mg/dag. Beta-2-agonist ges vid symtom.
  3. Vid bristande kontroll: Kombination av inhalationssteroid (budesonid eller flutikason) ≤ 400 mikrog/dag och leukotrienantagonist, montelukast, 4 mg/dag och/eller långverkande beta-2-agonist från 4 års ålder (eventuellt som kombinationspreparat). Beta-2-agonist ges vid symtom.
  4. Vid fortsatt bristande kontroll: Som "steg 3" men med höjd inhalationssteroiddos (budesonid eller flutikason) till > 400 mikrog/dag. Beta-2-agonist ges vid symtom. Till de minsta barnen kan man överväga inhalationssteroid via nebulisator. Barnet bör skötas på, eller i samråd med specialistmottagning.

#### Barn ≥ 6 år

"Äkta" astma är den dominerande astmatypen i denna åldersgrupp och behandlingen följer i stort behandlingstrappan för vuxna, även om doserna kan skilja och alla läkemedel inte är rekommenderade för alla åldersgrupper. Rekommenderad ålder för varje läkemedel måste därför alltid kontrolleras mot produktresumé/Fass.

1. Lindriga och/eller sporadiska besvär: Beta-2-agonist vid symtom.
2. Återkommande ansträngningsutlösta besvär och/eller behov av beta-2-agonist > 2 gånger/vecka: Inhalationssteroid (budesonid eller flutikason) ≤ 400 mikrog/dag. Vid lindriga besvär kan singelbehandling med leukotrienantagonist, montelukast, 5–10 mg/dag prövas. Beta-2-agonist ges vid symtom.

3. Vid bristande kontroll: Inhalationssteroid (budesonid eller flutikason) ≤ 400 mikrog/dag i kombination med långverkande beta-2-agonist (eventuellt som kombinationspreparat) och/eller leukotrienantagonist, montelukast, 5–10 mg/dag. Beta-2-agonist ges vid symtom.
4. Vid fortsatt bristande kontroll: Som "steg 3" men med ökad dos av inhalationssteroid (budesonid eller flutikason) till > 400 mikrog/dag.
5. Något officiellt "femte behandlingssteg" finns inte i Barnläkarföreningens behandlingsrekommendationer, men en viss praxis håller på att utvecklas där fenotypning eller karakterisering av astmasjukdomen kan vara vägledande för behandlingen. Tilläggsbehandling med antikroppar mot IgE (omalizumab) är att föredra vid svår astma där allergisk sensibilisering (IgE) anses spela en viktig roll, särskilt om barnet också har svår IgE-medierad födoämnescalergi. Temperaturkontrollerat laminärt flöde av renad luft (Protexo) är en ny behandlingsmetod där kliniska observationer och enstaka randomiserade och placebokontrollerade studier visat effekt vid svår allergisk astma som dock inte behöver vara IgE-medierad, särskilt om barnet också har svårt atopiskt eksem. Protexo är förskrivningsbart som hjälpmedel i vissa landsting. Göras kartläggning av luftvägsinflammationen via bronkoskopi med slemhinnebiopsier och BAL (bronkoalveolärt lavage) kan ibland den antiinflammatoriska behandlingen riktas där tilläggsbehandling med teofyllin har dokumenterad effekt vid kronisk lymfoцитär inflammation och det finns visst stöd för att azitromycin kan fungera om det finns ett neutrofilt inslag. Perorala steroider används framför allt vid svår astma med kraftig eosinofil inflammation trots inhalationssteroid i hög dos. Barn med svår eller mycket svår astma bör skötas på eller i samråd med specialistmottagning.

**Tabell 8.** Klassificering av astmans svårighetsgrad hos barn > 2 år baserad på medicinering och symtom

Svårighetsgrad	Behov av medicinering
1 (lindrig)	Ingen underhållsbehandling. Endast kortverkande beta-2-agonist vid behov +/- inhalationssteroid eller leukotrienantagonist vid förkylning.
2 (måttlig)	Underhållsbehandling med inhalationssteroid ( $\leq 400$ mikrog/dygn) eller leukotrienantagonist i singelbehandling + beta-2-agonist för inhalation vid behov.
3 (medelsvår)	Underhållsbehandling med inhalationssteroid $\leq 400$ mikrog/dygn + långverkande beta-2-agonist och/eller leukotrienantagonist + beta-2-agonist för inhalation vid behov.
4 (svår)	Underhållsbehandling med inhalationssteroid $> 400$ mikrog/dygn + långverkande beta-2-agonist och/eller leukotrienantagonist + beta-2-agonist för inhalation vid behov.
	Astmasymtom
A	Inga symtom
B	Symtom 1–2 dagar/vecka, exempelvis ansträngningsutlöst astma eller förkylningsframkallade besvär
C	Symtom 3–6 dagar/vecka
D	Dagliga symtom

### Egenbehandling av exacerbationer

Vid luftvägsinfektion eller tillfällig försämring hos barn med underhållsbehandling av inhalationssteroid bör dosen av denna tre- eller fyrdubblas under 7–10 dagar. Dosen fördelar helst på 3–4 dosintag per dygn. Kortverkande beta-2-agonist kan vid behov ges var 3:e–4:e timma. Vid otillräcklig effekt ska man söka akut sjukvård.

### Uppföljning, omprövning och avslutande av läkemedelsbehandlingen

Barn med astma bör kontrolleras regelbundet, vanligen 1–2 gånger/år. Vid ny diagnos behövs initialt tätare kontroller, likaså kan småbarn med astma och barn med svår astma behöva tätare kontroller. Kontrollerna innefattar:

- Bedömning av astmakontroll, dvs uppnås behandlingsmålen? De vanligaste orsakerna till att barn inte uppnår god astmakontroll är att de inte tar medicinerna, att de inte tar medicinerna på rätt sätt, underbehandling, att de utsätts för oönskad allergenexposition eller att de utsätts för passiv rökning i

hemmet. För att uppnå god astmakontroll krävs att patient och föräldrar har god kunskap om sjukdomen och att de är delaktiga i behandlingen.

- Med fördel kan graden av astmakontroll uppskattas med validerade ”scoring-system”, t ex Astma-Kontroll-Test ([www.glaxosmithkline.se](http://www.glaxosmithkline.se)), eller svårighetsgraderas enligt Svenska barnläkarföreningen (Tabell 8).
- Bedömning av lungfunktion med flöde-volymkurva eller PEF.
- Värdering av biverkningar. Dessa kan t ex vara candidabesvär i munnen av inhalationssteroid. Inhalationssteroider i höga doser kan ge systemiska glukokortikoidbiverkningar, men också daglig medicinering med inhalationssteroid i normaldos kan medföra risk för påverkad längd tillväxt (10). Leukotrienantagonister kan ge magbesvär och såväl leukotrienantagonister som inhalationssteroider kan ge neurologiska/psykiska biverkningar.
- Inflammationsmarkörer ingår ännu inte som rutin i uppfoljningen av barn med astma, men analys av utandad kväveoxid (FENO) förbättrar bedöm-

ningen då det ofta leder till att astma-kontroll kan bibehållas med lägre läkemedelsdoser.

Behandlingen ska leda till god astmakontroll, men barnet ska inte behöva ha fler läkemedel eller högre doser än vad som krävs för god kontroll. Behandlingen inleds ofta med en högre inhalationssteroiddos, och när barnets astma är under god kontroll (1–3 månader efter insatt behandling) trappas behandlingen ned så att god kontroll bibehålls med lägsta möjliga dos. Barn som varit helt besvärsfria under 6–12 månader kanske inte längre behöver underhållsbehandling. Man bör då prova att sätta ut den regelbundna underhållsbehandlingen. Om astmabesvären återkommer sätts behandling in igen enligt ovanstående behandlingstrappa.

Vid infektionsastma hos småbarn, dvs den astmatyp som ofta växer bort under småbarnsåren, finns anledning att prova medicinutsättning under sommarmånaderna då förkyllningarna inte är lika frekventa.

## Referenser

1. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:602–15.
2. Farmakologisk behandling vid astma. Information från Läkemedelsverket. 2007;(18)Temanummer. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
3. Global strategy for asthma management and prevention, global initiative for asthma (GINA) 2012. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
4. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007;356:775–89.
5. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhardt D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008;359:1543–54.
6. Läkemedelsbehandling av kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL). Information från Läkemedelsverket. 2009;(20)2. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
7. Rennard SI, Calverley PM, Goehring UM, Bredenbrocker D, Martinez FJ. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast – the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir Res.* 2011;12:18.
8. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;365:1552–60.
9. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1987;106:196–204.
10. Chauhan BF, Chartrand C, Ducharme FM. Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:CD009611.

## För vidare läsning

11. GOLD guidelines. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) 2013. [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)
12. National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Full Report 2007. [www.nhlbi.nih.gov](http://www.nhlbi.nih.gov)
13. Wennergren G, Svedmyr J, Hesselmar B. Astma. I: Foucard T, Hedlin G, Wennergren G, red. Allergi och astma hos barn. Svenska barnläkarföreningens sektion för barn- och ungdomsallergologi och AstraZeneca, Södertälje 2005. s 262–318.
14. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J.* 2008;32:1096–110.
15. Nationellt vårdprogram för KOL. [www.slmf.se/kol](http://www.slmf.se/kol)
16. Socialstyrelsens riktlinjer för vård av astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). 2004. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
17. Sandström T, Eklund A. Lungmedicin. 1:a uppl. Studentlitteratur AB; 2009. ISBN 9789144008479.
18. Allergi och astma. Hedlin G, Larsson K, red. 1:a uppl. Studentlitteratur AB; 2009. ISBN 9789144029962.

- 19.Svenska Barnallergisektionens stencilsamling;  
Behandling av akut astma hos barn och ungdomar reviderad 2010 samt Underhållsbehandling av astma hos barn reviderad 2012.  
[www.barnallergisektionen.se](http://www.barnallergisektionen.se)
- 20.Farmakologisk behandling vid astma. Information från Läkemedelsverket 2007:(18) Temanummer. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
- 21.Global Initiative for Asthma – GINA. GINA Report, Global strategy for asthma management and prevention, uppdaterad 2012.  
[www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)
-

# Luftvägsinfektioner hos barn och vuxna

Inge Axelsson, Barn- och ungdomskliniken, Östersunds sjukhus  
och Mittuniversitetet, Östersund  
Sigvard Mölstad, CRC, Allmänmedicin, SUS, Malmö

## Inledning

Luftvägsinfektioner är en av de vanligaste orsakerna till ett akut besök i sjukvården. Antalet läkarbesök och antibiotikarecept ökar markant några veckor efter skolstarten och minskar under lovperioder. Hos läkare och allmänhet finns en ökad medvetenhet om nödvändigheten av att vara försiktig med antibiotika. Flera studier har visat att nyttan av antibiotika är liten vid flera av våra vanligaste bakteriella infektioner, vilket också framkommit i de nationella rekommendationerna för handläggning av otit (år 2010), halsinfektioner (år 2012), bihåleinfektioner (år 2005) och nedre luftvägsinfektioner (år 2008) ([www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)).

En hög följsamhet till det nationella barnvaccinationsprogrammet och gällande rekommendationer om influensa- och pneumokockvaccination medför minskad morbiditet och mortalitet. I en Cochraneanalys kritiseras dock det vetenskapliga underlaget för allmän influensavaccination till äldre (1). Trots det har såväl Smittskyddsinstututet som Socialstyrelsen inte funnit anledning att ändra de rekommendationer som funnits i flera år. Förbättrad basal hygien, speciellt i småbarnsgrupper, med handtvätt, pappersnäsdugor och pappershanddugor minskar infektionsspridning och sjuklighet i luftvägsinfektioner.

Viktiga tumregler för diagnostik av luftvägsinfektioner ges i Faktaruta 1. En bakteriologisk lathund och uppgifter om aktuella

## Några tumregler

- Bakterieinfektioner är ofta begränsade till ett organ, t ex lungor, bihålor eller öron.
- Virusinfektioner drabbar ofta stora delar av luftvägarna med snuva, följt av halsont och hosta.
- Färg på snuva eller upphostning beror på infektionsförsvaret och säger inget om etiologin.
- Ta inte snabbtester (streptokocktest, CRP) före klinisk undersökning och enbart om testresultatet har betydelse för behandlingen.
- Även flertalet vanliga bakteriella infektioner läker utan antibiotika och mest nyttja har patienter med uttalade sjukdomssymtom.

vacciner finns i Faktaruta 2, s 731. Se även Faktaruta 3, s 731.

## Läkarbesök?

Besvär från många foci ( näsa, svalg, lungor) talar för virusgenes och kan ofta diagnostiseras på anamnesen. Vid symtom från ett område (munhåla/hals, öra, sinus eller luftrör) samt vid hög feber eller allmänpåverkan kan läkarundersökning bli nödvändig för att bedöma sjukdomsgrad och sannolik etiologi. Vid telefonrådgivning och läkarbesök behöver man därför göra en sammanvägd bedömning utifrån epidemiologi, som t ex kontakt med person med smittsam luftvägsinfektion, infektionsfokus, symtom, allmäntillstånd och individuella riskfaktorer (t ex barn < 6 månader, mycket gamla, missbrukare, diabetiker, nedsatt immunförsvar). Dessa patientgrupper, som kan ha nedsatt infektionsförsvar och därmed högre risk för

Sökord

Innehåll

**Bakteriologisk lathund och aktuella vacciner**

- *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) = grupp A-streptokocker (GAS; engelsk text GABHS). Orsakar tonsillit, scarlatina, erysipelas.
- *Streptococcus agalactiae* = grupp B-streptokocker (GBS). Orsakar lunginflammation/sepsis/ menigit hos nyfödda.
- *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) = pneumokocker. Spädbarn vaccineras mot 10 eller 13 pneumokocktyper med konjugerat vaccin (PCV): Synflorix respektive Prevenar 13. Barn < 2 år vaccineras även de mot 10 eller 13 pneumokocktyper med konjugerat vaccin (PCV): Synflorix respektive Prevenar 13. Se vidare kapitlet Vaccination av barn och ungdomar, avsnittet Det allmänna vaccinationsprogrammet, s 185.
- Hib = *Haemophilus influenzae* (Hi) typ b = den kapslade, aggressivare Hi som ger menigit/sepsis och epiglottit och som spädbarn vaccineras mot sedan omkring 1992.
- NTHi = non-typable *Haemophilus influenzae* (icke-typningsbara Hi). Mindre aggressiv Hi som ger otitis media acuta och lunginflammation. Synflorix (se ovan) innehåller protein från NTHi och har visats reducera incidensen av akut otitis media orsakad av både pneumokocker och NTHi (2).

komplikationer, behöver en mer individuell bedömning och för dem gäller inte generella behandlingsrekommendationer.

**Allvarlig infektion?**

Patienter med akuta svåra infektioner (sepsis, menigit eller svår lunginflammation) är i typiska fall möjliga att identifiera redan vid den initiala telefonkontakten. De är svårt sjuka, allmänpåverkade med hög feber, frossa, värv i kroppen, lokal ömhet i kroppen eller över en led, utslag eller har påverkat medvetande (se kapitlet Akuta svåra infektioner – initial behandling, s 47). Dessa fall kräver omedelbar handläggning och ska på snabbaste sätt få adekvat antibiotikabehandling och komma under sjukhusvård.

Svårast att bedöma, speciellt vid en telefonkontakt och under influensatider, är patienter som inte har tydliga symtom utan diffus värv i kroppen, hög feber och ”mår sämre än de brukar vid infektioner”. Dessa

Vid ÖLI, akut bronkit, laryngit eller halsinfektion, som inte orsakas av *Streptococcus pyogenes* (GAS), finns inget stöd för behandling med antibiotika.

patienter bör ges en läkartid snarast för noggrann anamnes och ett status, inklusive BAS-status (Blodtryck, Andningsfrekvens, Syrgasmättnad) eller vid misstänkt lunginflammation, bedömning av CRB-65 (konfusion, andningsfrekvens, blodtryck och ålder > 65 år), se avsnittet Lunginflammation hos vuxna, s 747. Om akut svår infektion inte kan uteslutas ska patienten remitteras till sjukhus. Pneumokockpneumoni ger ibland enbart hög feber utan hosta, ofta i kombination med frossa och förhöjd andningsfrekvens under de första dygnen. Vid mindre allvarliga luftvägsinfektioner kommer nästan alltid fokala symtom före febern, vilket underlättar vid telefonrådgivning, prioritering av läkarbesök och som vägledning vid diagnostik och behandling.

**Provtagning**

När symtomen talar för virusgenes, t ex vid besvär från många foci (näsa, svalg, lungor), är det sällan motiverat att ta snabbtester eller andra prover. Vid halsinfektioner kan i utvalda fall snabbtester för påvisande av betahemolytiska grupp A-streptokocker (*Streptococcus pyogenes*, GAS) ha betydelse för behandlingen. Vid nedre luftvägsinfektioner kan C-reaktivt protein (CRP) ibland vara till hjälp. Hos enstaka patienter kan räkning av totalantalet leukocyter (LPK) gärna uppdelat på poly- och mononukleära celler, röntgen/ultraljud samt riktade nasofarynx-, sputum- och/eller blododlingar vara aktuella. PCR-baserad luftvägsdiagnostik kan även bli aktuellt. Det är i normalfallet inte försvarbart att tester tas före den kliniska undersöningen.

**Nasofarynxodling**

Nasofarynxodling är sällan motiverad i öppen vård om inte en tydlig frågeställning finns, t ex vid terapisvikt för penicillin V vid akut öroninflammation (resistenta pneumo-

kocker?). Bärarskap av *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* och även *Streptococcus pyogenes* (grupp A-streptokocker, GAS) är mycket vanligt hos barn, speciellt förskolebarn. Dessa bakterier behöver därför inte vara orsaken till de kliniska symptomen. Friska vuxna personer, som inte har småbarnskontakter, är sällan bärare av dessa luftvägspatogener. Rökare med kronisk bronkit tycks dock oftare vara koloniserade med *H. influenzae* och/eller *S. pneumoniae*.

### CRP

CRP mäter inflammationens styrka, oberoende av etiologi. Först efter 18–24 timmar kan man förvänta sig att CRP-värdet ska vara högt, dvs > 100 mg/L vid en bakteriell infektion. Virala luftvägsinfektioner hos både vuxna och barn genererar i allmänhet inte CRP-nivåer > 100 mg/L, även om t ex patienter med influensa eller virustonsillit kan ha högre värden. Viktigt är att vid bedömningen av det enskilda CRP-värdet även ta hänsyn till tidsfaktorn. Vid virusinfektioner är CRP-värdet som högst under 3:e eller 4:e symtomdagen, för att därefter vara normaliserat efter 7–10 dagar. Vid nedre luftvägsinfektioner talar CRP < 50 mg/L, under de första 5 dagarna, starkt emot en behandlingskravande bakteriell infektion och värdet kan användas som argument för expektans. Å andra sidan innebär inte CRP > 100 mg/L med nödvändighet att antibiotikabehandling ska sättas in.

### LPK

Vid akuta bakteriella infektioner ökar LPK, med övervikt för polynukleära celler, ofta snabbt i blodet och redan några timmar efter feberdebuten vid t ex en pneumokock-pneumoni kan LPK vara > 15 x 10<sup>9</sup>/L både hos barn och vuxna, ett värde som sällan ses vid virala luftvägsinfektioner. Ett normalt LPK (4–9 x 10<sup>9</sup>/L) talar i samma situation emot bakteriell genes.

### Antibiotikaval i öppen vård

Vid luftvägsinfektioner i öppen vård bör penicillin V användas i första hand när antibiotikabehandling är indicerad, om inte anamnesen tydligt talar för en specifik genes, t ex pertussis. Penicillin V är effektivt mot pneumokocker och streptokocker, vilka kan ge de farligaste komplikationerna. Resistens mot penicilliner förekommer inte hos streptokocker och prevalensen av pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin är låg och sällan av klinisk betydelse (se kapitlet Antibiotika och resistens, avsnittet Vilket antibiotikum ska användas? s 674).

Frekvensen betalaktamasproducerande *H. influenzae* har ökat sista åren men motiverar inte förskrivning av preparat med betalaktamashämmare. *M. catarrhalis*, som i hög utsträckning är betalaktamasproducerande, ger inte upphov till några komplikationer och är sällan orsak till behandlingskrävande infektioner hos i övrigt friska personer.

### Akut övre luftvägsinfektion

Akut övre luftvägsinfektion (ÖLI, förkylning) är den vanligast använda diagnosen i öppen vård. Infektionen drabbar slemhinnorna i de övre luftvägarna (näsa, bihålor och svalg) och ger därför ofta symptom från både näsa, bihålor, farynx, svalg och ibland förekommer också hosta. Patienten kallar det ofta förkylning. ÖLI orsakas främst av olika virus. Infektionens lokalisering och varaktighet avgörs av virustyp samt värdsfaktorer.

Vilken diagnos (ÖLI, sinuit, akut bronkit eller infektionsorsakad hosta) som läkaren ställer kan således bero på när i förloppet patienten söker eller vilka symptom som upplevs som mest besvärande eller oroväckande. En förkylning varar i normalfallet 7–10 dagar. Läkarbesök är sällan indicerade. Undvik CRP-analys, streptokockdiagnostik och odlingar.

Läkarbesök är motiverat vid långdragna symptom (> 10 dagar) eller vid tydlig försämring efter 5–7 dagar och samtidig smärta från käkbihålorna (purulent maxillarsinuit?). Vid besvärande hosta och kvarstående

de eller ny tillkommen feber bör en kompli-  
cerande lunginflammation övervägas.

### Klinik

Infektionen börjar med svullna slemhinnor, sekretion i nasofarynx och varierande grad av feber. Samtidigt eller efter någon dag drabbas ofta slemhinnorna i svalget, vilket ger sveda eller smärta. Speciellt hos barn följer ofta symptom från nedre luftvägarna, främst i form av hosta. Efter några dagar blir snuvan gulfärgad, ibland gulgrön. Färgen beror på infektionsförsvaret och förändras beroende av om infektionen beror på bakterier eller virus. De svullna slemhinnorna i näsa och sinus ger ofta värv över närsrot/panna, tyngdkänsla eller ont vid framåtböjning och tryckömhet över kinderna, symptom som ofta felaktigt uppfattas som tecken på bakteriell sinuit.

Långvariga perioder med färgad snuva är speciellt vanligt hos förskolebarn < 3 år. Ofta ger den uttalade snuvan och slemhinnessvullnaden upphov till nattlig hosta, möjligen pga "retronasalt dropp".

### Behandling

Någon kausal terapi finns inte. Behandlingen består av rikligt med dryck, högläge och receptfria adstringerande näsdroppar. Till de minsta barnen och vid långvariga besvär kan koksaldroppar till natten användas för att skölja rent i näsan.

Antibiotika har inte visats ge någon positiv effekt på förloppet av ÖLI. Behandling kan ändemot ge negativa effekter i form av biverkningar. Långdragen färgad snuva hos barn bör inte behandlas med antibiotika. Besvären återkommer vanligen och då i högre utsträckning med resistenta bakterier som selekterats fram.

### Sinuit

#### Purulent maxillarsinuit

Hos vuxna är en akut maxillarsinuit den vanligaste komplikationen till förkyllning. En behandlingskrävande purulent sinuit utvecklas sällan under de första 10 dagarnas förkyllning. Viktigaste symptomet är smärta i kind/tänder. Hos små barn är frekvensen akuta sinuiter låg, men stiger och blir märkbar vid 5–7 års ålder. Symto-

men är feber, trötthet, huvudvärk och hosta. Se kapitlet Öron-, näs- och halssjukdomar, avsnittet Akut rinosinuit, s 776.

### Frontalsinuit

Vid frontalsinuit förekommer oftast svår ensidig huvudvärk i kombination med tryckömhet över pannhålan. Vid uttalade symtom görs röntgen akut. Fall med frontalsinuit behandlas ofta i samråd med öronläkare. Se kapitlet Öron-, näs- och halssjukdomar, avsnittet Akut rinosinuit, s 776.

### Akut etmoidit

Akut etmoidit ger allvarliga symtom. Förskolebarn får hög feber, blir allmänpåverkade och får en svullnad och rodnad vid ena ögat, som startar vid mediala ögonvrån. Dessa barn är sjukhusfall pga risken för orbital komplikation. Se kapitlet Öron-, näs- och halssjukdomar, avsnittet Komplikationer till sinuiter, s 778.

### Ont i munhåla och hals

#### Stomatit

Stomatiter drabbar huvudsakligen barn och medför blåsor och smärtsamma sår i munhåla och svalg. Orsaken är virus. Om blåsorna främst är lokaliserade till bakre munhåla och svalg är orsaken oftast coxsackievirus. Vid den primära herpetiska gingivostomatiten engageras ofta hela munhålan, tungan och tandköttet, som blir sårigt och ömmande. Långdragen feber och svullna lymfkörtlar är inte ovanligt.

Vid svårare primär gingivostomatit kan peroral behandling med aciklovir övervägas. Vid recidiverande herpes labialis är effekten av lokalbehandling med aciklovir eller penciklovir endast marginell. Lokalbehandling är därför sällan indicerad.

Se även kapitlet Hudsjukdomar, avsnittet Virusorsakade hudmanifestationer, s 417, och kapitlet Munhålans sjukdomar, avsnittet Recidiverande aftös stomatit, s 783.

### Akut faryngotonsillit

I september 2012 anordnade Läkemedelsverket och Smittskyddsinsitutet ett expertmöte som resulterade i en ny rekommendation för handläggning av faryngotonsilliter i öppenvård ([www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)). Det-

ta avsnitt baseras på den behandlingsrekommendationen.

Akut tonsillit (faryngotonsillit, halsfluss) har en incidens av ca 350 000 fall/år i Sverige. Mindre än hälften orsakas av betahemolyserande grupp A-streptokocker (GAS, Streptococcus pyogenes), 5–10% av andra bakterier, 20–30% av olika virus och hos drygt 10% är etiologin oklar. Bland viroserna dominarar Epstein-Barr-virus (mononukleos), adeno- och coxsackievirus. Även primär hiv-infektion kan orsaka akut tonsillit. Bland övriga bakterier är grupp C- och G-streptokocker vanligast, men dessa upptäcks inte nära diagnostiken grundas på snabbtester.

I genomsnitt 12% av alla barn upp till 18 år har ett asymptomatiskt bärarskap av GAS. I slutna grupper, såsom familj eller förskola, är bärarskapet högre (20–50%) efter att någon insjuknat i faryngotonsillit. Asymptomatiskt bärarskap av GAS har låg smittsamhet och infekterar sällan andra varför det inte heller anses meningsfullt att behandla bärare. Behandling av dessa har också begränsad effekt pga penicillinets dåliga penetration i sekret.

Tonsillit ger oberoende av etiologi likartade symptom och likartad klinisk bild – sveda och värk i svalget, feber, svullna tonsiller ibland med beläggningar och svullna lymfkörtlar. Eftersom den absolut vanligaste bakteriella orsaken till faryngotonsillit är GAS, är målsättningen att identifiera de patienter som har en infektion orsakad av GAS och värdera om fördelarna med antibiotikabehandling överväger nackdelarna. Enbart klinisk undersökning kan inte identifiera GAS-orsakad tonsillit, samtidigt som den mikrobiologiska diagnostiken försvåras av att asymptomatiskt bärarskap av GAS är vanligt, speciellt hos barn. Genom att använda Centorkriterierna (se Faktaruta 4) kan sannolikheten för en etiologisk diagnos med avseende på GAS beräknas. Ju fler kriterier som är uppfyllda desto mer sannolik är förekomst av GAS i svalgodling.

Studier har visat att symptomdurationen kan förkortas med 1–2,5 dagar med antibiotika hos patienter som uppfyller 3–4 Centorkriterier och har positiv odling/snabbtest för GAS. Symtomtiden förkortades med

### Diagnostik av faryngotonsillit

- Gör klinisk undersökning innan eventuell provtagning.
- Förekommer hosta, snuva eller heshet kan infektionen diagnostiseras kliniskt som virusinfektion (ÖLI) och testning för GAS bör undvikas.
- Vid tydliga symptom och klinisk bild,  $\geq 3$  Centorkriterier (feber  $> 38,5^{\circ}\text{C}$ , ömmande lymfkörtlar i kärvinklar, beläggningar på tonsiller [vuxna] eller rodnade, svullna tonsiller [barn 3–6 år], avsaknad av hosta) rekommenderas snabbtest för diagnostik av GAS.
- Förskriv antibiotika till dem som har positivt streptokocktest.
- Vid negativt snabbtest rekommenderas expektans, eventuellt symptomatisk behandling
- Informera om normalförfloppet vid faryngotonsillit.

< 1 dygn om bara 0–2 Centorkriterier uppfyllts, även om odling visade GAS.

### Praktisk handläggning

Klinisk undersökning och bedömning av läkare ska alltid föregå eventuellt beslut om snabbtest för påvisande av GAS i svalget. Finns symptom som snuva, hosta eller heshet talar detta för virusgenes och streptokockdiagnostik bör undvikas. Vid avvikande symptom/klinisk bild överväg andra diagnoser, t ex peritonillit eller epiglottit. Se kapitlet Öron-, näs- och halssjukdomar, avsnitten Halssjukdomar, s 778, och Luftvärgarnas sjukdomar, s 780.

Hos barn < 3 år finns sällan skäl för GAS-diagnostik då streptokockorsakad halsinfektion är mycket ovanligt. Inflammation i svalg och/eller tonsiller beror i de allra flesta fall på virusinfektion. Vid verifierad streptokockinfektion i familjen kan det dock vara motiverat att testa även små barn med feber och luftvägssymtom.

Indikation för diagnostik av GAS (snabbtest) föreligger hos vuxna och barn från 3 år om 3 eller 4 kriterier enligt Centor (se Faktaruta 4) är uppfyllda. Hos barn 3–6 år är beläggningar ovanligt varför rodnade, svullna tonsiller likställs med beläggningar för den åldersgruppen. Vid 3–4 Centorkriterier och positivt snabbtest för GAS rekommenderas snabbtest för GAS hos barn under 3 år.

menderas antibiotikabehandling. Cirka 50% av patienter med 3 eller flera Centor-kriterier kan förväntas ha ett negativt snabbtest. Vid negativt snabbtest rekommenderas symptomatisk behandling vid behov.

Odling/snabbtest bör utföras av van personal, enklast med pannlampa av undersöende läkare. Provtagningspinnen ska föras över båda tonsillerna. Snabbtester för GAS har i klinisk vardag en hög sensitivitet (ca 90%) och en hög specificitet (ca 95%). Ta inte prov på patienter utan att först ha undersökt dem. CRP och LPK saknar värde i diagnostiken av okomplicerad faryngotonsillit då även virus ger förhöjda värden.

Patienten bör alltid informeras om normalförfloppet vid faryngotonsillit, oberoende av om antibiotika förskrivs eller inte. Ny kontakt bör ske vid försämring eller vid utebliven förbättring inom 3 dagar. Utebliven förbättring beror oftast på Epstein-Barr-virus (mononukleos) eller adenovirus. Mindre vanligt är infektion orsakad av grupp C- eller G-streptokocker, varför svalgodling med den frägeställningen kan övervägas. Remittera patienter med svår allmänpåverkan, ensidig kraftig smärta eller tecken på peritonsillit.

### Behandling

Förstahandsmedel är penicillin V, 12,5 mg/kg kroppsvikt till barn och 1 g till vuxna, 3 gånger/dag i 10 dagar. Kortare behandlingstid ger fler recidiv. Vid penicillinallergi rekommenderas klindamycin, 5 mg/kg kroppsvikt till barn respektive 300 mg till vuxna, 3 gånger/dag i 10 dagar.

### Recidiv

Mellan 5 och 10% av GAS-tonsiliter recidiverar inom 1 månad efter det tidigare insjuknandet. Recidiv bör verifieras med snabbtest eller odling. Vid recidiv rekommenderas klindamycin (5 mg/kg kroppsvikt till barn och 300 mg till vuxna, 3 gånger/dag i 10 dagar) eller ett cefalosporinpreparat (cefadroxil, 15 mg/kg kroppsvikt till barn och 500 mg till vuxna, 2 gånger/dag i 10 dagar). Vid upprepade recidiv bör smittkällor i patientens omgivning eftersökas. Tonsillektomi kan övervägas vid upprepade tonsilliter oavsett etiologi (3–4 per år).

### Sökord

### Familj

Vid sent recidiv (> 4–5 dagar efter avslutad behandling) är sannolikheten för omgivningssmitta högre än vid tidigt recidiv. Vid fler än 2 recidiv inom familjen kan odling av övriga familjemedlemmar övervägas. Vid fynd av GAS är cefadroxil eller klindamycin, liksom vid recidiv, att föredra framför penicillin V.

### Förskolor

GAS-infektion orsakar ibland epidemier på förskolor och distriktsläkaren uppmanas av föräldrar och personal att ”göra något”. Eftersom epidemin sällan är lokaliserad till enbart förskolan utan är spridd i samhället, brukar insatser med odling/behandling av alla barn/personal ha mer psykologiskt än medicinskt värde. Epidemin ebbar ut med tiden.

Smittspridning på förskolor kan minskas med skärpt handhygien, pappershanddukar och ökad utevistelse. Om mer än en tredjedel av barnen på en avdelning har verifierad GAS-infektion kan det vara aktuellt att informera föräldrar, skärpa handhygienen, undersöka barnen och behandla alternativt ta odling på barn/personal med symptom på streptokockinfektion. För närmare råd se Smitta i förskolan – en kunskapsöversikt 2008, Socialstyrelsen ([www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)).

### Mononukleos

Körtelfeber orsakas av Epstein-Barr-virus och ses hos framför allt ungdomar. Hos mindre barn är symtomen ospecifika och de flesta blir odiagnositerade. I tonåren är insjuknandet ofta långsamt med trötthet och stigande feber följt av halsbesvär och svullna lymfkörtlar i käkvinklar, längs sternocleidomastoideus, ibland i axiller. Förfloppet blir ofta långdraget, 1–3 veckor. Tonsillerna blir förstorade, täcks av en gråvit beläggning och andedräkten blir illaluktande. Mjälte och lever kan bli förstorade. De flesta söker på misstanke om tonsillit eller har fått behandling för GAS och inte förbättrats.

### Diagnostik

Det vanligaste snabbtestet, Monospot, påvisar heterofila antikroppar och har hög speci-

### Innehåll

ficitet, men ger utslag tidigast efter 5–7 dagar. Hos mindre barn är testet mindre tillförlitligt. Epstein-Barr-serologi kan skickas och IgM-antikroppar kan ofta påvisas när symtomen debuterar, när sin topp 2–3 veckor senare och försvinner inom 3–4 månader. Samtidigt fynd av GAS är inte ovanligt, men vanligtvis uppkommer misstanken på mononukleos först efter uteslutande av GAS. Ett förhöjt antal vita blodkroppar, till större delen monocytliknande lymfocyter, och förhöjda ALAT-värden ses.

### Behandling

Antiviral terapi saknas. Enstaka fall kräver sjukhusvård pga andnings- och nutritionsproblem. Kortikosteroider (betametasolon 5 mg första dygnet och därefter nedtrappning) kan hjälpa mot andningsbesvär orsakade av svullna slemhinnor. Man bör avråda från kamp- och kontaktporter så länge som lever-/mjältförstoring finns, dvs vanligen i ca 3 veckor. Vid säkerställd diagnos och komplikationsfritt förlopp är det normalt inte nödvändigt att kontrollera blod- och leverstatus.

### Peritonsillit

Det vanligaste symtomet som för patienten till läkare är svalgmärta och svårigheter att gapa. Vid inspektion syns ofta en asymmetri i svalget, där det ena peritonsillära området buktar mot eller över mittlinjen. Se kapitlet Öron-, näs- och halssjukdomar, avsnittet Peritonsillit, s 779.

### Laryngit

Akut laryngit är vanligen ett delfenomen i en vanlig luftvägsinfektion. Dominerande symptom är heshet, svalgmärta och smärta vid hosta och harkling. Vanligaste orsaken är olika virus.

### Behandling

Viktigast är röstvila och, om patienten är rökare, rökstopp. Antibiotikabehandling är inte indicerad. Vid återkommande episoder av laryngit kan ”felanvändning” av rösten vara en bidragande orsak och en logoped bör kontaktas. Vid kvarstående heshet > 3 veck-

or ska larynxspeglings göras. Titta efter tumörer på stämbanden!

### Hosta

Akut påkommen hosta är det dominerande symtomet vid flertalet nedre luftvägsinfektioner. Hosta i samband med en akut infektion varar ofta i flera veckor, men med avtagande intensitet. Långdragen hosta, i efterfölloppet till en febril infektion, är en vanlig besöksorsak i öppen vård.

Den akut påkomna hostan i samband med akut bronkit, influensa eller övre luftvägsinfektion är svår att påverka. Det är närmast normalt att hosta 2–3 veckor efter en akut infektion i de nedre luftvägarna. Sputum blir färgat efter några dagar, oberoende av om infektionen är bakteriell eller virusorsakad.

Hos barn är ofta hostan ett inslag i en övre luftvägsinfektion. Om hostan orsakas av en svullnad i larynx eller bronker, som vid krupp, akuta obstruktiva bronkiter eller bronkiolit (se nedan), är målet med behandlingen att i första hand minska svullnaden och därmed avtar hostan.

### Långvarig hosta (> 3 veckor)

Kvarstående hosta upplevs ofta som ett mycket besvärande symptom, även om patienten oftast i övrigt är helt opåverkad. Olika agens, virus, mykoplasma eller kikhusta, kan ge slemhinneskador eller en postinfektios hyperreaktivitet som ger en långvarig hosta.

Hos vuxna är rökning, KOL och astma (se kapitlet Astma och KOL, Faktaruta 1, s 707, och avsnittet Diagnostik – KOL, s 708) den vanligaste orsaken till långvarig eller återkommande hosta. Även andra orsaker måste beaktas, som kikhusta, cancer, tbc (se kapitlet Tuberkulos, avsnittet Diagnostik, s 759), refluxsjukdom eller hjärtinsufficiens. Utredningen får därför styras av en noggrann anamnes och kan inkludera riktade laboratorieprover, lungröntgen, lungfunktionsundersökning och bronkoskopi. För vuxna rökare bör spirometri övervägas i efterfölloppet, för tidig diagnostik av KOL.

Hos barn följs infektioner av virus, mykoplasma eller kikhusta ofta av en långvarig

### Sökord

### Innehåll

**Tabell 1.** Differentialdiagnosser vid stridor och dyspné hos barn (reproducerat med tillstånd från internetmedicin.se)

	Krupp	Bakteriell trakeit	Retrofaryngeal abscess	Epiglottit
<b>Förekomst</b>	Vanlig	Sällsynt	Sällsynt	Sällsynt
<b>Orsak</b>	Virus: para-influenta, influenza, RSV	Virus först, sedan bakterier: staf., GAS, Hi, tarmbakterier	GAS, anaerober	Hib, staf., GAS
<b>Ålder</b>	3 månader–3 år	3 månader–3 år	6 månader–3 år	2–7 år och vuxna
<b>Symtom och tecken</b>	Låg feber Snuva Skällhosta Heshet <b>Dreglar inte</b>	Krupp som förbättras men plötsligt stigande feber, ökande stridor. <b>Dreglar inte.</b>	ÖLI först, sedan dysfagi, matvägar, <b>dreglar</b> , påverkat allmäntillstånd, stridor.	Plötsligt hög feber, dysfagi, stridor, <b>dreglar</b> , <b>hostar inte.</b>
<b>Röntgen (lungor, halsens mjukdelar, ev ultraljud, DT, MR)</b>	Röntga inte	Pseudomembraner kan möjliggöras	Retrofaryngeal mjukdelsförtätning och eventuell vätskenivå	Röntga inte
<b>Behandling</b>	Adrenalin Steroider	Antibiotika Eventuell intubation	Kirurgiskt dränage Antibiotika	Intubation Antibiotika

Hi = Haemophilus influenzae, Hib = Hi typ b, staf. = Staph. aureus, GAS = grupp A-streptokocker.

hosta, främst vid ansträngning eller på natten. Långvarig hosta vid infektioner kan ibland vara enda symtomet vid astma (se kapitlet Astma och KOL, avsnittet Barn med astma, s 722), eller tecken på postinfektiös hyperreaktivitet (se nedan). Långvarig, produktiv hosta förekommer vid cystisk fibros.

#### Behandling av vuxna

Hos vuxna är den akut påkomna hostan i samband med en infektion svår att påverka men lindras nog bäst med varm dryck. Olika läkemedels effekt på hosta är dåligt studerad och resultaten svårtolkade. Läkemedel mot hosta är därför inte rabattberättigade. Vid torr rethosta kan man pröva centralt hostdämpande farmaka, t ex noskapin, och är hostan mycket besvärande nattetid kan man med vederbörlig försiktighet skriva ut läkemedel innehållande etylmorphin, såsom Coccilana-Etyfin. Antibiotika påverkar inte förloppet.

Vid besvärande hosta och samtidiga bronkitsymtom kan hostdämpande medel eller inhalation med beta-2-stimulerare prövas.

#### Behandling av barn

Hos barn är det viktigt att först skapa sig en bild av den underliggande infektionen. Det gäller att behandla en eventuell obstruktivitet i första hand. Får man obstruktiviteten under kontroll avtar ofta också hostan. Att ge slemlösande medel är verkningslöst. Hostan kan ofta förklaras av att det tar tid för flimmerhåren att återbildas efter infektionen och den går över efter 1–2 månader utan behandling. Ett barn i 4–7-årsåldern kan efter en period av recidiverande nedre luftvägsinfektioner ha utvecklat postinfektiös hyperreaktivitet och hostreflexen har blivit mer lättutlöst. Sannolikt finns ett kroniskt inflammatoriskt tillstånd i slemhinnan. Antibiotika påverkar inte förloppet.

#### Krupp

Krupp kan ses hos barn från 3 månaders ålder upp till 3 år. Sjukdomen orsakas av en virusinfektion, oftast parainfluenta typ 1 eller 2, influenza A eller RSV (respiratory syncytial virus), som orsakar en subglottisk slemhinnessvullnad. Undvik de föråldrade begreppen falsk krupp och pseudo-

krupp som förvirrar föräldrar, barn och vårdpersonal.

### Klinik

Svullnaden orsakar inspiratorisk stridor. Ett barn som lagt sig friskt vaknar inte sällan med skällande hosta och lufthunger. Ibland har barnet haft lättå föryklings-symtom några dagar. Barnet blir "stressat" av andningsbesvären. Om det börjar gråta och skrika försvåras situationen ytterligare. Föräldrar, som upplever detta första gången, kan bli rädda och det förstärker barnets oro och lufthunger.

Sjukdomsförloppet är oftast kortvarigt, 1–2 nätter. Det är viktigt att föräldrar redan vid första kruppanfallet får lära sig något om sjukdomens naturalförlopp, eftersom de barn som får krupp ofta får det flera gånger.

En viktig differentialdiagnos utgörs av epiglottit. Den är numera – efter införandet av vaccination mot H. influenzae – mycket ovanlig bland barn. Se Tabell 1, s 737, och kapitlet Öron-, näs- och halssjukdomar, avsnittet Epiglottit, s 780. Andra differentialdiagnoser är främmande kropp, bakteriell trakeit och retrofaryngeal abscess.

### Behandling

En god symptomlindring erhålls genom att ta upp barnet ur sängen och hålla det i upp-rätt läge. Kvarstår andningsbesvären när barnet sitter i knäet och har lugnat ner sig bör man söka läkare. Se även Terapirekom-mendationerna.

#### Adrenalin

När barnet kommer in akut med kvarstående stridorös andning, kan man låta barnet inhalera adrenalin (epinefrin) i nebulisator. Man ger då adrenalin injektionsvätska, 1 mg/ml i nebulisator, 1–2 mg (1–2 ml), som inhäleras efter spädning med fysiologisk koksaltlösning till slutvolymen ca 2 ml. Det finns ingen fördel med racemiskt adrenalin (licenspreparatet S2 Racepinephrine) som till 50% består av den inaktiva d-formen och som därför måste ges i dubbel dos. Effekten av adrenalin är övergående och ger märkbar lindring i 10–30 minuter, varefter dosen kan upprepas en gång. Doserna ovan är baserade på svensk tradition och "klinisk erfarenhet" och är inte baserade på kliniska

### Terapirekommanderationer – Behandling av krupp

#### Effektiv behandling

- Låt barnet sitta uppått, lugna och trösta
- Inhalation av adrenalin 1–2 mg, injektionsvätska 1 mg/ml
- Dexametason peroralt 0,15 mg/kg kroppsvikt
- Alternativ till dexametason är inhalation av 2 mg budesonid (Pulmicort suspension för nebulisator 0,5 mg/ml, 4 ml)
- Oxygen om SaO<sub>2</sub> är 92% eller lägre

#### Ineffektivt

- Dimma

#### Ineffektivt och kanske skadligt

- Lepheton-Desentol

prövningar, som visat god effekt när flera gånger högre doser används.

#### Steroider

Om besvären kvarstår trots adrenalininhala-tion, ges kortikosteroider. Dexametason (peroralt, intramuskulärt) och budesonid (inhalation) är effektiva mot krupp (3). Kortikosteroider i hög dos är uttalat toxiska för den nyfödda hjärnan och höga doser bör därför undvikas till spädbarn.

*Dexametason.* Förstahandsmedel bör vara dexametason peroralt i dosen 0,15 mg/kg kroppsvikt, då det är bäst dokumenterat och har snabb effekt (inom en halvtimme). Do-sen kan upprepas efter 12–24 timmar (4).

*Budesonid.* Om barnet kräks ges inhalation av 2 mg nebulisrat budesonid (0,5 mg/ml, ge 4 ml dvs 2 endosbehållare). Denna do-sering har visats vara effektiv, men nackde-lan med budesonid är att volymen att inhale-ra är stor, vilket kräver tålamod både hos barn och vårdare. Hela dosen ges vid ett till-fälle, men med pauser vid behov. En liten randomiserad studie (15 barn i varje grupp) tyder på att även dosen 0,5 mg inhalerat budesonid är signifikant bättre än placebo och inte sämre än dexametason 0,6 mg/kg per os eller intramuskulärt (5).

Nebulisatorer är gjorda för att producera små droppar (< 5 µm) som kan nå längst ner i bronkträdet. Vid krupp ska dropparna vara större (5–10 µm) så att de stannar i subglottis som behöver avsvällas. Förmod-ligen är Maxin-nebulisatorn bäst vid astma

### Sökord

### Innehåll

(minsta dropparna) och nebulisatorer från Aiolos eller Pari bäst vid krupp (något större droppar).

*Betametason.* I Sverige har det varit brukligt att ge betametason peroralt, 4 mg till barn < 10 kg och 6 mg till barn som väger mer, pga att peroralt dexametason tidigare inte fanns på den svenska marknaden. Tabletterna (0,5 mg Betapred) ska lösas i vatten. Denna behandlingstradition är inte baserad på någon klinisk prövning och tycks sällan användas i andra länder. Man bör inte ge högre dos än 0,5 mg/kg kroppsvikt upp till maxdosen 5 mg. Denna dosering avviker från produktresumé/Fass. En liten studie (n = 52) har bekräftat att betametason 0,4 mg/kg kroppsvikt är effektivt vid krupp (6).

Kortisoneffekten, med reducerat ödem, insätter längsammare men kvarstår längre än med adrenalin. Invänta effekt och besvärsfrihet innan barnet lämnar mottagningen. Om förbättring uteblir bör barnet stanna kvar för observation, eventuellt sändas till sjukhus. I de flesta fall tillfrisknar barnet inom 1–3 dygn.

#### Lepheton-Desentol

Forskrivningen av Lepheton-Desentol (innehållande etylmorphin + efedrin respektive difenhydramin) till kruppbarn är vanlig, men olämplig. Eftersom Lepheton innehåller etylmorphin ska det inte ges till barn < 2 år. Difenhydramin är ett antihistamin som annars inte används. Det har mer antikolinerga biverkningar och CNS-biverkningar än andra antihistaminpreparat.

#### Akut bronkit hos vuxna

En opåverkad patient med hosta, utan känd KOL, kronisk bronkit eller astma, och utan fokala kliniska auskultationsfynd har sannolikt akut bronkit. Hostan varar vanligtvis i mindre än 3 veckor, men kan pågå ytterligare några veckor. De flesta vuxna patienter med akut påkommen hosta bör därför diagnostiseras som akuta bronkiter. Majoriteten av alla akuta bronkiter orsakas av virus, men pneumokocker, H. influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae och kikhusta förekommer.

#### Klinik

Sjukdomsgraden kan variera och patienten kan ha hög feber och allmänpåverkan vid t ex influensa, men är vanligen opåverkad. Oftast söker patienten för att hostan är besvärande, trots att febern försvunnit. Orient andningsljud bilateralt är vanligt. Förekomst av missfärgade upphostningar saknar i dessa fall värde som indikator för behandlingskrävande bakteriell infektion. Mätning av CRP behövs inte för diagnos.

Vid uttalade symtom kan gränsdragningen mellan akut bronkit och bronkopneumoni vara svår att dra. CRP kan då vara till viss hjälp. Om CRP är > 100 mg/L eller > 50 mg/L efter 1 vecka sjukdom kan lunginflammation misstänkas. I svårbedömda fall kan upprepad CRP-provtagning vara värdefull och lungröntgen övervägas.

#### Behandling

Det finns ingen dokumenterad nytta av antibiotikabehandling vid akut bronkit. Varken penicillin V, tetracyklin eller erytromycin har i studier påverkat förloppet, oberoende av etiologiskt agens. Hostan är svår att påverka (se avsnittet Hosta, s 736). Vid misstanke om obstruktivitet bör spirometri utföras alternativt PEF mätas. Behandling med bronkdilaterande läkemedel kan ges på prov.

#### Akut exacerbation av KOL

KOL är en kronisk irreversibel lungsjukdom som kännetecknas av obstruktion och emfysemutveckling. Dominerande orsak till KOL är långvarig rökning och rökstopp kan hejda försämringen av lungfunktionen. Diagnosen ställs med hjälp av spirometri inklusive reversibilitetstestning. Det är viktigt att som läkare aktivt diagnostisera dessa patienter, då sjukdomen alltför ofta upptäcks i ett sent skede.

Luftvägsinfektioner (både virus och bakterier) är den vanligaste orsaken till akuta exacerbationer som kännetecknas av ökad dyspné, ökad hosta och ökad mängd slem. Etiologiskt agens och behandlingen av akuta exacerbationer skiljer sig från behandlingen av lungfriska individer. Se vidare i

**Tabell 2.** Normal andnings- och hjärtfrekvens hos barn 0–5 år (7,8)

Ålder	Andnings-frekvens (andetag/min)	Hjärt-frekvens (slag/min)
< 2 månader	< 60	110–160
2–12 månader	< 50	110–160
1–2 år	< 40	100–150
2–5 år	< 40	95–140

kapitlet Astma och KOL, avsnittet Farmakologisk behandling av KOL, s 716.

### Akut bronkit hos barn

Den akuta bronkiten hos barn i åldern 0–3 år, vanligtvis orsakad av virus, tar sig ofta uttryck i en obstruktiv bronkit som påverkar andningen och kräver understödjande behandling med bronkdilaterande medel.

#### Symtom

Barnet väser obstruktivt vid utandning (svenska: astmapip; engelska: wheezing) och kan ha näsvingespel, indragningar mellan revbenen och paradoxal bukandning (buken expanderar vid utandning och vice versa).

#### Behandling

Akut bronkit hos barn kan behandlas som astma, dvs med beta-2-agonist, inhalationssteroid eller leukotrienenantagonist, se kapitlet Astma och KOL, Tabell 8, s 727. Det är viktigt att vid första akutbesöket ta ordentligt med tid för information till föräldrarna. Inte så sällan håller infektionen obstruktiviteten vid liv.

### Bronkiolit

Bronkiolit är den vanligaste nedre luftvägsinfektionen hos barn under första levnadsåret. Den vanligaste patogenen är RSV närmast metapneumo-, boca- och influensavirus.

Infektionerna inträffar under vinterhalvåret och tidig vår, med kraftigare epidemi av RSV-infektioner varannan vinter (9) med början i november. I mellanåren börjar epidemierna först i januari. Epidemierna bru-

### Bronkiolit

- Inflammation i de finaste bronkgrenarna (bronkioli)
- Drabbar ofta spädbarn
- Oftast orsakad av RS-virus
- Epidemi varannan vinter
- Snuva, feber, pipande andning (sibilanta ronki)
- Risk för apné hos prematurer
- Ofta långdraget förflopp (veckor)
- Effektiv behandling: oxygen, inhalation av adrenalin och hyperton NaCl, rehydrering
- Ineffektivt: steroider

kar sluta i april eller maj. Se även Faktaruta 5.

#### Klinik

Viruset slår an i de övre luftvägarna och ger rinit, hosta och feber, och barnet tappar matlusten. Därefter angrips små bronker och bronkioli och orsakar en inflammatorisk reaktion med ödem och sleminneexsudat. Ett luftmotstånd uppstår i bronkioli, främst vid utandning. Inkapslad luft ger ökat tryck och orsakar atelektaser.

Obstruktiviteten börjar tidigt märkas på barnet, som får ansträngd andning med förslängt exspirum, takypné (60–80 andetag/minut) och takykardi (> 200 slag/minut). I Tabell 2 redovisas normal andnings- och hjärtfrekvens hos barn 0–5 år. Tecken på hypoxi och cyanos inträder. Barnet ser gråsjaskigt ut och får ett segt trådigt slem. Allmänståndet kan snabbt förändras, apnée börjar uppträda och barnet blir ofta dehydrerat. Spädbarn med dessa symtom ska övervakas på sjukhus där man kan följa syremättnad och blodgaser. RSV-infektion under första levnadsmånaden kan, särskilt hos prematurer, debutera med apnée utan påtagliga tecken på bronkiolit.

#### Behandling

Barnet behöver oxygen och rehydrering. Behandling med inhalation av adrenalin ges ofta och har effekt på den del av obstruktiviteten som inte har inflammatorisk genes. (För behandling med adrenalin, se avsnittet Krupp, s 737). Numera används också inhalation med hyperton (3%) lösning av koksalt (natriumklorid, NaCl) vars effektivitet vi-

### Sökord

### Innehåll

sats i en Cochrane-översikt (10). Steroider har däremot ingen säker effekt. I samband med inläggning bör man ta ett nasofaryngealt aspirat för bestämning av RSV (och influensa) eftersom barn (och föräldrar) med RSV (eller influensa) då kan dela rum och barnskötarska (kohortvård).

Monoklonala antikroppar mot RSV (palivizumab) kan i vissa fall skydda riskbarn mot RSV-infektion från att behöva intensivvård, medan mortaliteten inte påverkas (se Läkemedelsverkets workshop om RSV, tillägg 2006-01-03 (9)). Behandlingen är mycket dyrbar, kräver många intramuskulära injektioner och bör beslutas av neonatolog.

### Komplikationer

Akut otitis media är en vanlig komplikation. Bronkiolit följs ofta av "wheezing" (astmapip) vid virusinfektioner i luftvägarna under förskoleåldern och de har något förhöjd astmaprevalens under tonåren. RSV är ett vanligt fynd hos barn som avlidit i plötslig spädbarnsdöd eller överlevt en livlössetsattack.

### Pertussis

Mellan åren 1978 och 1996 förekom i Sverige ingen allmän barnvaccination mot kikhosta. Skyddet efter spädbarnsvaccination börjar minska redan vid 5–10-års ålder. Det finns därför en population barn, ungdomar och unga vuxna som utgör grogrund för epidemier av kikhosta. Även vuxna kan bli smittade av pertussis, som ger besvärande långvarig rethosta.

Kikhostebakterien angriper bronkslemlinnan utan att gå vidare i lungvävnaden. Hostreflexen leder till den kraftiga hostan. Slemproduktionen är stor och i de små bronkerna uppstår pluggar av slem. Interstitiell lunginflammation ses särskilt runt de små bronkerna. Mikroskopiska emfysem uppstår. Attackvis hosta och kräkningar ska alltid leda tanken till kikhosta, även om barnet är till synes opåverkat mellan attackerna.

### Diagnostik

Aspirat från nasofarynx är bättre än provtaget med pinne. Nasofarynxodling har relativt låg sensitivitet. PCR har högre sensi-

tivitet. Serologi kan vara av värde vid negativ odling/PCR, men kan vara svår att tolka. I blodet syns i typiska fall leukocytos med relativ lymfocytos.

### Komplikationer

I perifera organ ses näs- och konjunktivalblödningar. Cerebral hypoxi kan uppträda vid utdragna hostattacker. I svåra fall kan meningoencefalopati utvecklas. Hypoglykemi är en annan komplikation. Dödsfall är numera ovanligt. I snitt 1 spädbarn/år har avlidit av kikhosta i Sverige sedan vaccinationen återinfördes.

### Behandling

Kikhosta är en anmälningspliktig sjukdom enligt Smittskyddslagen och man är också skyldig att genomföra smittspårning.

Barn < 6 månader, som utsätts för smitta, bör behandlas profylaktiskt med erytromycin, även om de inte utvecklat några symptom. Hos barn mellan 6 och 12 månader avvaktar man eventuella kikhostesymtom (snuva och hosta) innan behandling sätts in. Man ger såväl profylaktiskt som terapeutiskt 50 mg erytromycin/kg kroppsvikt/dag fördelat på 3 dagliga doser i 7–10 dagar. Efter 5 dagars behandling är barnet smittfritt. När väl kikhostan är inne på andra veckan påverkas sjukdomsförloppet inte av antibiotika.

Om kikhosta kommer in i en spädbarnsfamilj bör smittreducerande behandling av hela familjen med erytromycin övervägas (dock helst inte till kvinnor i tidig graviditet med tanke på erytromycinet möjliga foster-skadande effekt). Aktuella rekommendationer sammanfattas i Läkartidningen (11–13).

Mot hostan finns inget att erbjuda. Efter 3–4 veckors sjukdom, ibland längre, avtar symtomen och barnet börjar sova bättre och smittan avtar påtagligt. Hostan kan emellertid dra ut på tiden ("hundradagarshosta") och återkomma de närmaste månaderna vid vanliga virusinfektioner.

### Vaccination och kokongvård

Barn födda 2002 och senare, erbjuds vaccination mot kikhosta vid 3, 5 och 12 månaders ålder och vid 5–6 och 14–16 års ålder, dvs sammanlagt 5 doser (Se även kapitlet

Vaccination av barn och ungdomar, avsnittet Det allmänna vaccinationsprogrammet, s 185).

Med kokongvård (engelska *coooning*) menas att familjemedlemmar och barnvårdare vaccineras mot kikhosta och influensa så att de inte smittar familjens spädbarn. Vacciner mot dessa två infektioner ger aldrig fullständigt skydd för barn och vuxna och skyddet avtar dessutom påtagligt redan efter några år, särskilt för influensa pga att antigenet muterar varje år.

Om gravida vaccineras mot kikhosta och influensa minskar risken för att det nyfödda och späda barnet får dessa infektioner. Att vaccination av den nyförlösta mamman och övriga familjemedlemmar minskar risken för att spädbarnet blir infekterat är troligt men inte säkert visat. I USA (från 2011) och Storbritannien (från 2012) rekommenderas generell vaccination av gravida mot kikhosta i mitten av graviditeten (efter vecka 20 i USA respektive i vecka 28–38 i Storbritannien). I Sverige finns rekommendationer för vaccination av gravida mot influensa (se Faktaruta 10, s 747) men inte för kikhosta (14).

## Cystisk fibros

Barn med återkommande slemmig och produktiv hosta ska väcka tanken på cystisk fibros, som är en autosomalt recessivt ärftlig sjukdom med defekt membrantransport av vatten och elektrolyter inkluderande mukösa körtlar samt svett-, saliv- och tårkörtlar.

Symtomen är mångfälldiga, men kronisk hosta är vanlig med högväxt slem, kronisk snuva och obstruktiv lungsjukdom. Misstanke om cystisk fibros verifieras med svetttest visande höga halter av  $\text{Na}^+$  och  $\text{Cl}^-$ .

## Influensa

Influensa uppträder epidemiskt varje vinter i Sverige. Utbrottet kan komma när som helst under perioden slutet av november till april. Man räknar med att 2–15% av befolkningen årligen insjuknar. Under veckor med influensa är dödligheten större än motsvarande veckor andra år utan influensa. Denna överdödligitet kan uppgå till 2 000–4 000 personer/år i Sverige.

Influensan orsakas av ett mycket smittsamt virus. Det finns tre grupper av influensavirus: A, B och C. Det är framför allt typ A som ger upphov till epidemier och världsvida s k pandemier. Influensa B ger också upphov till betydande sjuklighet, men inte världsvida epidemier. Influensa C ger lättare övre luftvägsinfektioner. Sävälv influensa A som B har de båda antigenen hemagglutinin (H) och neuraminidas (N) på sin yta. Dessa ändrar sig något varje år (antigen drift). Det kan också förekomma stora förändringar när en influensastam byts mot en helt annan (antigen skifte). Detta är orsaken till att pandemier uppträder.

## Pandemisk influensa

Under 1900-talet har tre stora pandemier uppträtt: spanska sjukan 1918, Asiaten 1957 och Hongkonginfluenzan 1968. I juni 2009 förklarade WHO att en ny pandemi, som fick namnet den nya influensan A(H1N1)pdm 2009 (svininfluenzan), spreds över världen.

Den nya influensan, A(H1N1)pdm 2009, drabbade Sverige hösten 2009 med flest fall under november månad. De flesta som insjuknade var barn eller i yngre medelåldern. Nästan inga var > 65 år. Sjukdomsfallen beskrevs i de allra flesta fall som vid lindrig säsongsinfluenza men allvarliga fall av främst influensapneumonit, som krävde respiratorvård eller ECMO-behandling hos tidigare friska yngre individer, skapade medial uppmärksamhet.

I augusti 2010 deklarerade WHO att världen befinner sig i en postpandemisk fas avseende influensa A(H1N1)pdm 2009. Den betraktas därför nu som en av tre cirkulerande säsongsinflueror (se vidare [www.smittskyddsinstitutet.se](http://www.smittskyddsinstitutet.se)).

## Klinik

Efter en inkubationstid på 1–3 dagar insjuknar patienten vanligtvis abrupt med frysningar och feber (Faktaruta 6, s 743). Nästan samtidigt tillkommer huvud- och muskelvärk. Övre luftvägssymtom kommer något senare. Hosta och retrosternal smärta är mycket vanligt. Många patienter kan vara rejält dåliga med kraftigt påverkat allmäntillstånd. Den höga febern kvarstår

## Sökord

## Innehåll

**Klinisk influensadiagnostik**

6

**Epidemiologi**

- Virologiskt verifierad influensaepidemi i samhället eller vistelse/resa i områden med pågående influensa inom 5 dagar före insjuknandet.

**Symtombild hos barn**

- Slöhet, ovilja att äta, färgskiftning, irritabilitet och feberkramper.
- Kräkningar, diarré och matningssvårigheter (dehydrering).
- Med stigande ålder mer typisk bild med feber och luftvägssymtom.
- Ofta ses mindre allmänpåverkan än hos vuxna.

**Symtombild hos ungdomar och vuxna**

- Plötsligt insjuknande
- Frysningar, hög feber ( $38-40^{\circ}\text{C}$ )
- Huvud- och muskelvärk
- Lindriga luftvägssymtom ofta inkluderande torrhosta
- Smärta bakom bröstbenet
- Nasala symptom och halsont
- Feber + hosta har högst prediktivt diagnostiskt värde

**Symtombild hos äldre**

- Ofta atypisk och mer diffus klinisk bild
- Långsammare insättande feber som inte blir så hög som hos yngre
- Allmän sjukdomskänsla
- Förvirring

**Varningssignal för allvarlig influensa**

Följande varningssignal för allvarlig influensa bör föranleda ökad vaktshet och kan vara tecken på allvarlig influensasjukdom och motivera behandling med i första hand oseltamivir:

- hög feber som kvarstår i mer än 3 dygn
- andnöd, förhöjd andningsfrekvens (vuxna  $\geq 30$  andetag/minut)
- blodig eller färgad upphostning
- frekventa kräkningar och svårighet att få i sig vätska
- tecken på uttorkning (muntorrhed, liten urinmängd)
- förvirring: nyttilkommens desorientering/sänkt medvetandegrad
- krampfall
- lågt blodtryck: systoliskt blodtryck  $< 90$  mm Hg och/eller diastoliskt blodtryck  $\leq 60$  mm Hg
- blåaktig färgförändring av huden (cyanos)
- bröstsärmar.

Hos barn finns ytterligare varningstecken såsom snabb andning (barn 0–2 månader över 60 andetag/minut, 2–12 månader över 50 andetag/minut, > 12 månader över 40 andetag/minut), slöhet, eller att barnet har liten eller ingen lust att leka.

vanligen i 3–5 dagar. Hostan däremot kvarstår ofta i flera veckor efter en genomgången influensa. Hos barn kan sjukdomsbilden vara mera varierad, inte sällan har små barn kräkningar och diarré vid influensa. Hos små barn, äldre personer och personer med hjärt-kärlsjukdom kan sjukhusvård ofta bli aktuell redan under det akuta skeendet.

Influensan komplickeras ofta av bakteriella infektioner såsom lunginflammation, mediastinit och sinuit. Om febern inte har gått över på 5–6 dagar bör man misstänka bakteriell komplikation. Man ska också misstänka en bakteriell komplikation om patienten återinser sjuknar med feber och försämrat allmäntillstånd. Den vanligaste etiologin vid lunginflammation efter influensa är pneumokocker. Penicillin V 1 g 3 gånger/dag under 7 dagar eller bensylpenicillin rekommenderas som standardbehandling hos vuxna patient-

er utan svårt påverkat allmäntillstånd. För sjukhusfall rekommenderas kontakt med infektionsläkare.

Vid telefonkontakt med vården för misstänkt influensa under influensasäsong rekommenderas att patienten utfrågas grundligt. En i övrigt frisk person med typiska symptom på influensa utan allmänpåverkan rekommenderas symtomatisk behandling. Patienter med påtagliga allmänsymtom bör undersökas kliniskt för säker diagnos och för att utesluta sepsis eller annan svår bakteriell infektion. Virologisk diagnostik rekommenderas vid de första fallen av misstänkt influensa. Om influensa är etablerad lokalt, virologiskt verifierad och symtombilden är tillräckligt typisk kan behandling med influensamedel påbörjas utan virologisk diagnos.

Influensa A(H1N1)pdm 2009 är anmälningsspliktig enligt smittskyddslagen. Laboratorieanmälan ska göras för patienter som har positiv laboratorieanalys. Klinisk anmälan kan göras för patienter som vårdas på sjukhus. Övriga fall av säsongsinfluensa är

inte anmeldningspliktiga enligt smittskyddslagen (se vidare [www.smittskyddsinstutet.se](http://www.smittskyddsinstutet.se)).

### Allvarlig sjukdom

Det finns vissa tecken och symptom hos patienter med misstänkt influensa som kan förvärna om snabb försämring och ett allvarligt sjukdomsförlopp, se Faktaruta 7, s 743.

### Laboratorievärden

I det akuta skedet stiger CRP men stannar vanligen under 100 mg/L. LPK är oftast lågt,  $2-5 \times 10^9/\text{L}$ . Vid  $\text{CRP} > 200 \text{ mg/L}$  eller  $\text{LPK-stegegring} > 10 \times 10^9/\text{L}$  bör man misstänka bakteriell komplikation.

### Antiviral behandling

Det finns två preparat för behandling av influensa: oseltamivir och zanamivir. Båda är neuraminidashämmare. Amantadin (licenspreparat) bör numera inte användas pga stor risk för resistensutveckling och biverkningar.

Neuraminidashämmare har god effekt mot influensa men det är viktigt att komma ihåg att de endast påverkar virusreplikationen. Influenzavirus förökar sig framför allt under de första dagarna efter symptomdebut, varefter virusmängden snabbt minskar till låga nivåer. Det är således viktigt att sätta in antiviral terapi så snart som möjligt efter symptomdebut. Givna inom 48 timmar efter sjukdomsdebut reducerar neuraminidashämmarna sjukdomsdurationen vid påvisad influensa med 1–2 dagar. Behandling insatt inom 12 timmar efter sjukdomsdebut förkortar sjukdomsdurationen med 3 dygn. Evidensen för neuraminidashämmarnas effekt på bakteriella komplikationer av influensa hos i övrigt friska vuxna har ifrågasatts i nyare systematiska översiktssatiklar (15).

Oseltamivir ges peroralt som kapsel eller suspension. Zanamivir ges i form av inhalation. Båda substanserna finns även som licenspreparat för intravenöst bruk till patienter med livshotande influensa-sjukdom (Tamiflu (oseltamivir) pulver till infusionsvätska 100 mg och Relenza (zanamivir) injektionsvätska 10 mg/ml). Influenza A med en mutation som ger oseltami-

virresistens har påvisats i såväl USA som i Europa. Dessa stammar är helt känsliga för zanamivir som också har bättre effekt vid influensa B.

När zanamivir föreskrivs är det viktigt att patienten får en adekvat instruktion om inhalationsteknik. För patienter med svår astma bör zanamivir inte användas. Vid lindriga obstruktiva besvär kan zanamivir användas i kombination med bronkdilaterrande medel.

### Graviditet

Erfarenheten från behandling av gravida med antivirala läkemedel är begränsad. Till gravida (oavsett trimester) med ytterligare riskfaktorer för allvarlig influensa förutom graviditeten, rekommenderas antiviral behandling. Oseltamivir är förstahandsmedel eftersom systemexposition är önskvärd vid manifest sjukdom. Vid behandlingsindikation hos i övrigt friska gravida rekommenderas i första hand zanamivir under första trimestern (om effektiv inhalation är möjlig) och oseltamivir under andra och tredje trimestern (16).

### Dosering

Dosen av oseltamivir vid behandling av vuxna är 75 mg 2 gånger/dag i 5 dagar. Preparatet är registrerat för vuxna och barn > 1 år. För barndoser se produktresumé/Fass. Dosen reduceras när kreatinin clearance understiger 30 ml/min. Zanamivir är registrerat för behandling av vuxna och barn > 5 år. Dosen är 2 inhalationer (10 mg) 2 gånger/dag i 5 dagar, samma dos oavsett ålder och vikt.

### Vilka ska behandlas?

Antiviral terapi bör övervägas till patienter som tillhör de medicinska riskgrupperna, vuxna såväl som barn, gravida kvinnor med ytterligare riskfaktorer för allvarlig influensa, i övrigt friska gravida om influensa A(H1N1)pdm 2009 cirkulerar eller om patienten har symptom som bedöms som allvarliga inom 48 timmar från insjuknandet. Hos vuxna är behov av sjukhusvård ett kriterium för allvarlig influensasjukdom (16), se även Faktaruta 8 och 9, s 745. Personer < 65 år som inte tillhör någon medicinsk riskgrupp kan behandlas efter enskild läka-

## Personer i nedanstående grupper bedöms ha en ökad risk att insjukna i allvarlig influensa A(H1N1)pdm 2009

### Gravida kvinnor

#### Personer med

- kronisk lungsjukdom
- extrem fetma (störst risk vid BMI > 40) eller neuromuskulära sjukdomar som påverkar andningen
- kronisk hjärt-kärlsjukdom (endast förhöjt blodtryck utgör ingen ökad risk)
- kraftigt nedsatt infektionsförsvar (av medicinering eller sjukdom, inklusive hiv-infektion)
- kronisk lever- eller njursvikt
- svårinställd diabetes mellitus
- svår astma: personer med kontinuerligt behov av läkemedel mot astma under de senaste 3 åren (för barn och ungdom gäller svår astma (grad 4) med funktionsnedsättning)
- barn med flerfunktionshinder.

Förutom dessa grupper har man också sett en mer allmänt ökad risk för svår influensasjukdom hos barn < 2 år och vuxna > 65 år, vilket gör att en ökad vaksamhet på det kliniska förloppet och beredskap att ta prov för influensadiagnostik och behandla tidigt är viktigt när personer i dessa åldrar insjuknar.

Vuxna > 65 år verkar löpa mindre risk att smittas men när de blir sjuka är risken större att få en allvarlig sjukdom.

Barn < 2 år löper en relativt stor risk att smittas och risken att de ska behöva sjukhusvård är också större.

Behandlande läkare måste i varje enskilt fall bedöma om en enskild patient löper risk för allvarlig sjukdom.

res bedömning och med hänsyn till den lokala sjukvårdens kapacitet.

### Ospecifik behandling

Till i övrigt friska personer rekommenderas febernedsettande medel, t ex paracetamol, för att tillfälligt lindra symptomen. Rikligt med vätska är värdefullt med tanke på den höga febern. För personer med andra sjukdomar är övervakning av allmäntillståndet viktigt. I samband med akut influensa kan en latent hjärtsvikt snabbt bli symptomgivande. Dehydrering och sängläge ökar risken för tromboser, särskilt hos äldre.

## Rekomendation för behandling av misstänkt influensa med antivirala medel

Förutsättningar som bör vara uppfyllda:

- Lokalt influensautbrott virologiskt verifierat.
- Symtombild talande för influensa.
- Annan allvarlig infektion beaktad. Man har bedömt att patienten inte har någon allvarlig bakteriell infektion.
- Behandlingsstart senast 48 timmar efter sjukdomsdebut.

Antiviral behandling övervägs till

- Patienter som tillhör riskgrupperna (se influensavaccination, Faktaruta 10, s 747), vuxna såväl som barn > 1 år.
- Patienter som inte tillhör riskgrupperna men där symtomen redan inom 48 timmar bedöms som allvarliga. Hos vuxna är behov av sjukhusvård ett kriterium på allvarlig influensa.
- Gravida kvinnor med andra riskfaktorer oavsett trimester och i övrigt friska gravida kvinnor enbart i andra eller tredje trimestern.

### Profylax med neuraminidashämmare

Såväl oseltamivir som zanamivir kan användas som profylax mot influensa A och B. Skyddseffekten av de båda preparaten är helt jämförbar.

För oseltamivir är profylaxdosen 75 mg 1 gång/dag och för zanamivir 2 inhalationer (10 mg) 1 gång/dag. I såväl studier av hus håll med influensa A som i samhällsstudier där oseltamivir givits som säsongsprofylax har en mycket god skyddseffekt (92%) påvisats (16). Profylaxen ska pågå i 7 dagar efter känd eller trolig exposition. Är expositionstillfället okänt kan behandlingstiden utsträckas längre.

Oseltamivir har biverkningar i form av illamående hos ca 10% av de behandlade. Illamåendet är dock som regel ganska beskedligt och få patienter avbryter behandlingen. Zanamivir har mycket få biverkningar men kan i sällsynta fall orsaka obstruktiva luftvägsbesvär och rekommenderas inte till patienter med svår obstruktiv lungsjukdom. Om patienter med lätt till måttliga obstruktiva besvär använder zanamivir rekommenderas tillgång till beta-2-stimulerare.

Profylax rekommenderas till vuxna och barn i riskgrupper där vaccination inte varit möjlig, eller till personer med kraftigt nedsatt infektionsförsvar och dåligt immunsvär på vaccination. Till gravida med ytterligare riskfaktorer för allvarlig influensa, där vaccination inte varit möjlig, rekommenderas profylax oavsett graviditetslängd. Under första trimestern rekommenderas i första hand zanamivir som inhalation. För friska gravida rekommenderas i första hand tidig behandling vid första symtom på influensa.

I situationer där expositionen för smitta bedöms som osäker eller låg kan tidig behandling vid första symtom övervägas.

Vid misstanke om utbrott av influensa på särskilda boenden rekommenderas virologisk diagnostik på de första fallen för att verifiera influensa och typbestämma stammen. De som inte tidigare vaccinerats bör vaccineras. Om antiviral profylax bedöms vara indicerad (oseltamivir eller zanamivir) bör den helst ges till alla boende och fortgå upp till 14 dagar eller 7 dagar efter sista sjukdomsfallet. Det är också viktigt att försöka begränsa smittspridningen genom skärpta hygienrutiner, isolering av sjuka och besöksbegränsning. Profylax kan övervägas till en patient som har vaccinerats sent och influensa redan finns i omgivningen. Den farmakologiska profylaxen bör då pågå 14 dagar efter vaccinationstillfället.

Mer generell profylax med neuraminidas hämmare kan bli aktuell till vaccinerade under år när vaccinet har dålig överensstämmelse med cirkulerande influensa.

Vid influensa i ett hushåll där någon tillhör de medicinska riskgrupperna rekommenderas profylax till riskpatienten oavsett vaccinationsstatus. I särskilda fall, t ex om det finns en medlem i hushållet med kraftigt nedsatt immunförsvar, kan alla få profylax med neuraminidas hämmare. Profylaxen bör starta inom 36–48 timmar från misstänkt smittotillfälle och pågå i minst 7–10 dagar.

### Influensavaccination

Den viktigaste skyddsåtgärden mot influensa är influensavaccination. WHO bestämmer i februari varje år vilka influensaanti-

gen som ska ingå i årets vaccin, som regel två influensa A-antigen och ett influensa B-antigen. Vaccinet komponeras efter de stammor som cirkulerat året innan. Vissa år stämmer de i vaccinet ingående influensaantigenen väl med i samhället cirkulerande influensavirus. Andra år är denna överensstämmelse sämre. Skyddseffekten varierar således med överensstämmelsen mellan de i vaccinet ingående stammarna och cirkulerande virus, men grovt räknat kan man ange skyddseffekten till ca 70%.

Årlig influensavaccination rekommenderas till alla som är 65 år eller äldre, och till personer i medicinska riskgrupper, se Fakta ruta 10, s 747. Även om vaccinationseffekten avtar med stigande ålder, finns evidens för att denna årliga vaccinationsinsats är kostnadseffektiv och att den minskar såväl morbiditet som mortalitet. Se även ingressen, s 730.

Enligt Socialstyrelsens öppna jämförelser vaccinerades 64% av alla i landet som fyllt 65 år säsongen 2008/2009. Varje enskild läkare och smittskyddsläkaren i respektive landsting har ett stort ansvar att influensavaccination verkligen kommer till stånd.

Influensavaccination ges årligen under perioden oktober till december som en intramuskulär injektion. För barn < 13 år rekommenderas 2 injektioner med minst 4 veckors intervall om de inte tidigare vaccinerats mot säsongsinfluenta, annars bara en dos. Se vidare avsnittet Vaccination av barn mot influenza, s 756. Det finns två vaccintyper – "splitvaccin" och "subunitvaccin" – som bedöms likvärdiga vad gäller effekt och biverningar. Båda framställs genom virusisolerings från ägg, varför äggallergi är en kontraindikation.

Ett nyare registrerat vaccin, Preflucel, är framställt genom odling på cellkultur och kan ges till äggallergiker. Fluenz är ett nytt, levande, försvagat, intranasalt influensavaccin. Det är godkänt för barn och ungdomar 2–18 år. Skyddseffekten är överlägsen de vanliga, inaktiverade influensavaccinernas.

### Vaccination mot influensa A(H1N1)pdm 2009

Vaccination mot influensa A(H1N1)pdm 2009, svininfluensan, med Pandemrix (inklusive narkolepsi som biverkning) be-

## Målgrupper för årlig influensa-vaccination

Enligt Socialstyrelsens Rekommendationer för profylax och behandling av influensa uppdaterad 2013-06-19 ([www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)), bör följande grupper erbjudas vaccination:

- Personer > 65 år.
- Gravidkvinnor i 2:a och 3:e trimestern.
- Patienter med kroniska sjukdomar: kronisk hjärt- och/eller lungsjukdom, instabil diabetes mellitus, kraftigt nedsatt infektionsförsvar, kronisk lever- eller njursvikt, astma, extrem fetma och flerfunktionshinder hos barn.

Personal och sjukvårdskontakter som vårdar personer med kraftigt nedsatt infektionsförsvar bör också erbjudas vaccin för att minska risken för smitta.

Under säsongen 2012–2013 erbjöds gravida, som inte tidigare vaccinerats med Pandemrix, vaccination mot influensa A(H1N1)pdm 2009. Rekommendationerna kan ändras vid kommande influensa-säsonger.

skrivs närmare i kapitlet Vaccination av barn och ungdomar, s 184.

Eftersom influensa A(H1N1)pdm 2009 fortfarande cirkulerar ingår en komponent av A(H1N1)pdm 2009 i det trivalenta säsongs-vaccinet mot influensa 2012/2013.

Det finns inget samband mellan säsongs-influensavaccin och narkolepsi.

## Influensaprofylax på särskilda boenden och sjukhus

Den viktigaste profylaktiska åtgärden för att begränsa konsekvenserna av influensa är att ge årlig influensavaccination, god handhygien och undvikande av närbild med influensasjuka. Vid verifierat influensautbrott rekommenderas, efter individuell bedömning, profylax med oseltamivir eller zanamivir med hänsyn till den boendes status och aktuella sjukhistoria. Smittskyddsaspekter måste också vägas in. Om antiviral profylax ges bör den helst ges till alla, oberoende av vaccinationsstatus, i 14 dagar eller minst 7 dagar efter att det sista kliniska fallet inträffat (16). Ovaccinerade individer ska erbjudas vaccination skyndsamt. Andra viktiga åtgärder är isolering av smittsamma patienter, begränsning av

## Definitioner av olika typer av nedre luftvägsinfektioner

### Lunginflammation (pneumoni)

Symtom/statusfynd förenliga med akut nedre luftvägsinfektion i kombination med lungröntgen-förändringar talande för denna sjukdom. Vanliga symtom vid lunginflammation är feber, hosta, dyspné, nyttilkomen uttalad trötthet och andningskorrelerad bröstsmärta. Statusfynd vid auskultation talande för diagnosen är fokalt ned-satta andningsljud, biljud (rassel/ronki) och dämpning vid perkussion.

### Akut bronkit (luftrörskatarr)

Nyttilkomen hosta med eller utan slembildning som led i en luftvägsinfektion och där hostan inte är orsakad av annan bakomliggande lungsjukdom. Orient andningsljud bilateralt är vanligt före-kommande hos dessa patienter. Lätt obstruktivitet är inte ovanligt. Lungröntgen är definitionsmäs-sigt normal.

### Akut exacerbation av kronisk bronkit/KOL

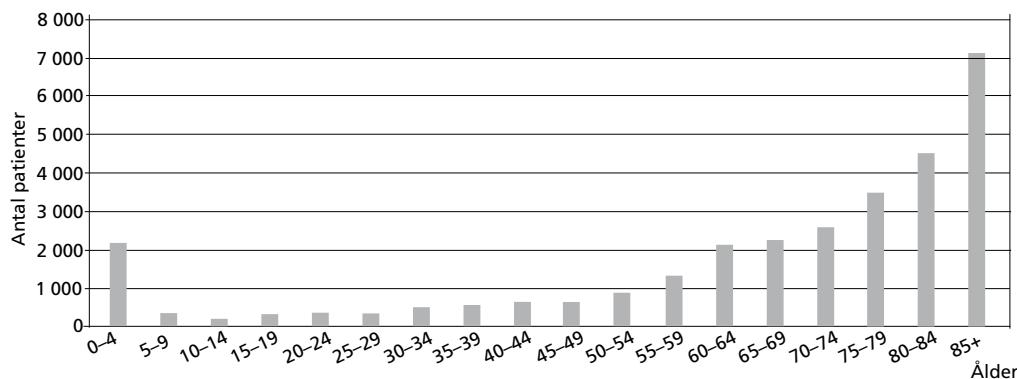
Episodiskt förekommande försämring av grund-sjukdomen som karakteriseras av ett eller flera av symptom: ökad dyspné, ökad sputumvolym och mer purulens.

antalet besökare, skärpta hygienrutiner och sjukskrivning av sjuk personal.

Vid risk för sekundär smitta på sjukhus hos patienter som sannolikt blivit utsatta för influensasmitta bör antiviral profylax erbjudas.

## Lunginflammation hos vuxna

Med lunginflammation menas en infektion som ger inflammation i lungorna vilken leder till bl a vätskeansamling och/eller pus i alveoler och omkringliggande lungvävnad vilket kan ses som infiltrat på lungröntgen. Lunginflammation är en vanlig infektion. Incidensen har beräknats till ca 10 fall/1 000 invånare och år. Incidensen ökar med stigande ålder. Man räknar med att 15–20% av sjukdomsfallen kräver sjukhusvård. Antalet sjukhusvårdade för lunginflammation eller annan infektion i nedre luftvägarna år 2008 framgår av Figur 1.



**Figur 1.** Patienter med lunginflammation eller annan nedre luftvägsinfektion enligt Socialstyrelsens slutenvårdsregister 2008

### Etiologi

Lunginflammation orsakas som regel av bakterier, varav *S. pneumoniae* (pneumokocker) är den allra vanligaste och orsakar upp till 50% av alla fall. Andra vanliga bakterier är *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* samt *Legionella pneumophila* (se Tabell 3, s 749). Hos patienter som vårdas i öppen vård är *M. pneumoniae* vanligare än hos sjukhusvårdade patienter. Frekvensen av mykoplasmainfektioner varierar starkt år från år.

### Anamnes

De initiala symptomet och förllopet, som inkluderar frågor om allmäntillstånd, cerebralt status (nytillkommen förvirring?) och dyspné, är av största betydelse för att bedöma sjukdomens svårighetsgrad (Faktaruta 11, s 747). Frågor om var infektionen kan ha förvärvats och förekomst av lunginflammation i omgivningen kan ge ledtrådar om etiologin. Ålder och bakomliggande sjukdomar, särskilt hjärt- och lungsjukdomar, har betydelse för både vilka agens som är mest sannolika och för prognosén.

### Status

Bedömning av sjukdomens svårighetsgrad vid undersökningstillfället är viktig. De viktigaste kliniska parametrarna är blodtryck, andningsfrekvens och cerebralt status. Auskultation av lungor kan ge vägledning men är en osäker metod vid diagnos-

tik av lunginflammation. Lungröntgen är s k gold standard för diagnosen lunginflammation och bör göras vid alla sjukhusfall.

### Laboratorieprover

Hos alla patienter med misstänkt lunginflammation rekommenderas:

- pulsoximetri för bedömning av syrgasmättnad
- mätning av andningsfrekvens
- blodprover: CRP, Hb och om möjligt LPK med neutrofiler
- för sjukhusfall dessutom kreatinin, trombocyter, Na, K och ALAT.

### Klinisk bild

Feberförloppet kan variera mycket. I en del fall kommer febern smygande och när inte 39 °C, och i andra fall är insjuknandet snabbt med mycket hög feber och förenat med frossa. Hos äldre personer kan feber helt saknas. Hosta och bröstsmärter är vanliga symptom som dock inte är obligata. Allmäntillståndet kan vara mer eller mindre påverkat. Cerebral oklarhet förekommer särskilt hos äldre och kan tillsammans med ökad andningsfrekvens vara de enda symptomen på lunginflammation. En vanlig patientkategori i öppen vård är de som har haft ett smygande insjuknande med feber och hosta.

**Tabell 3.** Översikt över samhällsförvärvad bakteriell lunginflammation hos vuxna

Agens	Uppskattad andel	Vanligaste ålder	Kliniska observationer som kan tala för denna etiologi	Rekommenderad behandling
Streptococcus pneumoniae	10–50%	Förekommer i alla åldrar, men incidensen ökar med stigande ålder	Akut insjuknande med frossa och feber. Påverkat allmäntillstånd. Bröstsärta inte obligata. LPK > 10 x 10 <sup>9</sup> /L och CRP > 100 mg/L redan på andra sjukdomsdagen. Kan också ha bilden av en smygande nedre luftvägsinfektion.	PcV eller bensylpc (sjukhusbehandling). Vid nedsatt pc-känslighet – behandling baserad på resistensbestämning.
Haemophilus influenzae	5–14%	Samma som vid pneumokocker	Samma som vid pneumokocker. Vanligt hos patienter med kronisk bronkit.	Amoxicillin
Mycoplasma pneumoniae	5–15%	Ofta yngre än 50 år	Hosta före feber. Långsamt insjuknande. Fall i nära omgivning. Periodisk ökning av fall.	Doxycyklin alternativt makrolid
Chlamydia pneumoniae	5%	Alla åldrar, men vanligare hos äldre	Som mykoplasma och vid exacerbation av kronisk bronkit.	Doxycyklin alternativt makrolid
Legionella pneumophila	< 5%	Alla åldrar	Akut insjuknande, allmänpåverkan, inte ovanligt med cerebral oklarhet. Resa, annan känd exposition av legionella. Utbrott.	(sjukhusbehandling) Levofloxacin eller moxifloxacin
Staphylococcus aureus	< 5%	Alla åldrar, men ökar med stigande ålder	Vanligast som svår komplikation efter influensa eller som led i högersidig endokardit.	(sjukhusbehandling) Kloxacillin
Gramnegativa bakterier som t ex Klebsiella	< 5%	Hög ålder	Kan vara som ett led i en gramnegativ sepsis. Hög feber. Påverkat allmäntillstånd.	(sjukhusbehandling) Ciprofloxacin alternativt cefotaxim

I Tabell 3 sammanfattas symtom som kan peka i en viss etiologisk riktning. Tabellen baseras på patienter som lagts in på sjukhus och ska ses som en ledtråd och etiologin bedömas med försiktighet. Det finns t ex patienter med mykoplasmainfektioner som har ett tämligen akut insjuknande.

Vid differentialdiagnos mellan lunginflammation och akut bronkit kan man få vägledning av kliniska fynd och anamnes. Men det finns ingen kombination av anamnes och status som med säkerhet kan differentiera mellan dessa diagnoser (se nedan under Handläggning i öppen vård).

### Pneumokockpneumoni

Den klassiska lobära lunginflammationen orsakad av pneumokocker debuterar ofta akut med hög feber och frossa utan andra symtom. Först efter några dagar uppstår rethosta som i regel är icke-produktiv. Fö-

rekomst av bröstsärta beror på om lunginflammationen även drabbat pleura. En centralt belägen lunginflammation kan vara helt utan bröstsärta. Pneumokocker kan också vara etiologiskt agens vid nedre luftvägsinfektion med ett mer smygande insjuknande.

### Haemophilus influenzaepneumoni

Haemophilus influenzaeorsakad lunginflammation är vanligare hos äldre patienter och hos patienter som lider av kronisk obstruktiv lungsjukdom och är rökare. Den kliniska bilden brukar domineras av en långdragen hosta, ofta med mycket sputa, och febern är inte så hög som vid en pneumokockpneumoni.

### Mykoplasmapneumoni

En patient med mykoplasmapneumoni är vanligen < 50 år och har insjuknat med långvarig hosta och ibland besvärande hu-

### Måttskalar för bedömning av allvarlighetsgraden vid lunginflammation

#### BAS 90–30–90

Blodtryck systoliskt < 90 mm Hg

Andningsfrekvens > 30 andetag/min

Saturation < 90% syrgassaturation mätt med pulsoximeter

Patienter som har ett eller flera mätvärden som uppfyller kriterierna för BAS 90–30–90 ska utan fördöjning till sjukhus. Andningsfrekvens

> 30 andetag/minut är ofta det första tecknet på sviktande vitala funktioner hos en patient med svår infektion som lunginflammation.

#### CRB-65

C = konfusion eller sänkt medvetenhet

R = Andningsfrekvens > 30 andetag/minut

B = Blodtryck < 90 mm Hg systoliskt eller < 60 mm Hg diastoliskt samt

65 = ålder 65 år eller äldre.

Varje uppfylld CRB-65-markör ger 1 poäng. Uppfyllda poäng adderas och en summa, 0–4 poäng, erhålls.

**0 CRB-65 poäng:** mortalitetsrisken är låg och sjukhusvård behövs inte av medicinska skäl.

**1 CRB-65 poäng:** mortalitetsrisk 0–14%.

Sjukhusvård övervägs åtminstone initialt.

**2 CRB-65 poäng:** mortalitetsrisk 10–21%.

Sjukhusvård.

**3–4 CRB-65 poäng:** mortalitetsrisk > 20%.

Intensivvård bör övervägas.

vudvärk. Febern kommer ofta smygande. Patienten ter sig ofta relativt opåverkad trots hög feber. Det är vanligt med liknande fall i omgivningen.

### Legionellapneumoni

Insjuknandet i legionellapneumoni har föregåtts av exponering för legionellasmittat vatten i aerosolform. Ofta finns en anamnes på exposition vid resa eller i samband med lokalt utbrott. Insjuknandet kan vara snabbt med hög feber och påverkat allmäntillstånd. Inte sällan är patienten cerebralt oklar.

### Vård på sjukhus?

Bedömning av sjukdomens svårighetsgrad är avgörande för beslut om vårdnivå. Läka-

ren bör inför varje fall av lunginflammation ställa sig frågan: Ska patienten vårdas på sjukhus?

För att göra denna akutbedömning finns flera måttskalar. I Sverige används främst BAS 90–30–90 och CRB-65 (se Faktaruta 12) för att skilja ut svårt sjuka patienter med infektion vilka omedelbart måste till sjukhus. Svenska infektionsläkarföreningen har föreslagit skalan CRB-65 för patienter med lunginflammation.

### Handläggning av lunginflammation i öppen vård

Differentialdiagnostiken mellan lunginflammation och akut bronkit måste oftast baseras på anamnes och kliniska fynd. Det är inte möjligt eller motiverat att i öppenvård utföra lungröntgen på alla patienter med symptom från de nedre luftvägarna. En patient med hosta, med eller utan färgade sputa och utan allmänpåverkan, har sannolikt akut bronkit. Auskultatoriskt förekommer obstruktiva eller ospecifika biljud. Dessa patienter bör inte behandlas med antibiotika och CRP behöver inte mätas.

Hög feber, påverkat allmäntillstånd och andningskorrelerad ensidig bröstmärta kan indikera att patienten har en behandlingskrävande lunginflammation. Avsaknad av dessa kliniska fynd kan emellertid inte säkert utesluta diagnosen. Hos äldriga patienter kan nedsatt allmäntillstånd vara enda symtomet på en lunginflammation.

Auskultationsfynd i form av krepitatorer/rassel har en osäker korrelation till röntgenfynd. Likväld kan lateral andningskorrelerad smärta och tydliga ensidiga auskultationsfynd, i kombination med övrig klinisk bild, ge ett tillräckligt underlag för att ställa diagnos lunginflammation. Provtagning för CRP är här inte nödvändig men kan vara av värde för att följa sjukdomsförloppet.

Om den kliniska bilden är mindre tydlig kan analys av CRP vara av diagnostiskt värde. CRP-värdet ska bedömas i relation till sjukdomsdurationen. Vid virusinfektioner med okomplicerat förlopp överstiger toppvärdet för CRP sällan 100 mg/L och nivåerna är högst sjukdomsdag 3–4 varefter CRP sjunker till < 10 mg/L efter 7–10 dagar.

**Terapirekommanderationer – Lunginflammation i öppen vård, doser avser vuxna med hänsyn till sannolik eller påvisad etiologi**

Bakterie/bakgrund	Läkemedel	Dosering
Pneumokocker utan nedsatt känslighet för penicillin mest sannolikt	Penicillin V	1 g x 3 i 7 dagar
Om odling visat: Pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin H. influenzae	Amoxicillin	1 g x 3 i 7 dagar
		500 mg x 3 i 7 dagar
Mycoplasma pneumoniae mest sannolik etiologi	Doxycyklin alternativt Erytromycin	100 mg x 2 i 1–3 dagar, därefter 100 mg x 1. Totalt 10 tabletter. 500 mg x 2 i 7 dagar
Penicillinallergi	Doxycyklin alternativt Klindamycin	Som ovan 300 mg x 3 i 7 dagar
Höggradig resistens påvisad hos framodlade bakterier	Se resistens-bestämning	Kontakt med infektions-/smittskyddsläkare

Vid luftvägsinfektion med mindre tydlig klinisk bild men CRP > 100 mg/L är diagnosen lunginflammation sannolik. Även vid feber och nedre luftvägssymtom som hosta och dyspné > 1 vecka och CRP > 50 mg/L är lunginflammation vanligt. Vid CRP-värden < 50 mg/L är en behandlingskrävande lunginflammation osannolik. Om den kliniska bilden är otydlig och svårbedömd kan upprepade kliniska undersökningar med CRP-kontroll behöva göras. Alla fall som bedöms som lunginflammation bör behandlas med antibiotika.

**Mikrobiologisk diagnostik**

Mikrobiologisk diagnostik ger inte mycket vägledning för det akuta handläggandet, men odling av sputum eller nasofarynxsekret ger möjlighet att fastställa eventuell förekomst av *S. pneumoniae* och *H. influenzae* i luftvägarna. Detta är en förutsättning för att påvisa antibiotikaresistens. Kunskap om antibiotikaresistens har blivit alltmer viktig eftersom antibiotikaresistenta stammar av vanliga patogener hotar att etablera sig i vårt samhälle i likhet med vad som skett i många länder i Europa. Bakteriedoding från sputum eller nasofarynx bör göras hos vuxna patienter med säker eller sannolik lunginflammation, i synnerhet efter vistelse i områden med hög förekomst av antibiotikaresistenta bakterier och vid terapisvikt.

**Behandling**

Anamnes och klinik ger ofta ingen entydig misstanke på specifik etiologi. Se terapirekommanderationerna ovan. Vanligaste orsaken till pneumoni är pneumokocker. Första-handsvalet är därför penicillin V i dosen 1 g 3 gånger/dag under sju dagar. Vid terapisvikt eller typ 1-allergi mot penicillin hos vuxna rekommenderas doxycyklin.

Svarar inte patienten på denna behandling, med sjunkande feber efter 2–4 dagar, görs en ny bedömning. Om det inte finns några tecken på komplikationer (t ex pleurit/empyem) och patienten inte är försämrat, byts behandlingen till doxycyklin om behandlingen startats med penicillin V och till penicillin V om behandlingen startats med doxycyklin. Det är också viktigt att optimera behandlingen av eventuella underliggande sjukdomar som hjärtsvikt eller KOL.

**Uppföljning**

Sjukskrivningstiden måste bedömas individuellt men 2–3 veckor behövs ofta för att återfå krafterna. Lungröntgenkontroll 6–8 veckor efter insjuknandet rekommenderas för patienter med långdraget förfollop, recidiverande lunginflammationer och för rökare. I samband med såväl diagnos som vid återbesök bör patienten motiveras att sluta röka och remiss till rökavvänjning övervägas.

**Tabell 4.** Diagnostiska metoder för att påvisa agens vid samhällsförvärvad lunginflammation

Agens	Lämpliga metoder
S. pneumonia	Blododling, sputum-odling, nasofarynx-odling, antigen i urin
H. influenzae	Blododling, sputum-odling
Mycoplasma och Chlamydophila pneumoniae	PCR-sekret från farynx eller sputum, serologi
Legionella pneumophila	Antigen i urin, odling eller PCR-sekret från nedre luftvägarna, serologi
S. aureus och gram-negativa bakterier	Blododling eller odling via bronkoskop

### Handläggning av patienter med lunginflammation som behöver vård på sjukhus

Patienter med svår lunginflammation och patienter med komplicerande underliggande sjukdomar bör behandlas på sjukhus. Dessa patienter hamnar inte alltid på infektionsklinik, utan många vårdas på medicinsklinik.

#### Prover för etiologi

Alla sjukhusfall av misstänkt lunginflammation bör förutom att lungröntgas också blododlas. Blododling är den viktigaste metoden att hitta såväl pneumokocker som H. influenzae. Förutom blododling bör man göra sputum- och/eller nasofarynxodling och testa för pneumokockantigen i ett urinprov.

Tillgängliga diagnostiska metoder sammanfattas i Tabell 4.

Vid misstanke om legionellainfektion tas legionellaantigen i urin och på svårt sjuka legionellaodling och prov för PCR från nedre luftvägarna, helst via bronkoskop.

PCR på svalgsekret tas vid misstanke om mykoplasma- eller klamydiainfektion.

Vid pneumokockpneumoni stiger CRP snabbt och kan redan efter ett par dygns sjukdom överstiga 200 mg/L. SR stiger långsammare. LPK är ofta förhöjt: 10–15 x 10<sup>9</sup>/L redan första dygnet. Vid mykoplasma- och klamydiapneumoni ser man dock inte motsvarande stegring av LPK, och CRP-värdet brukar stiga långsammare. Vid legionella-

pneumoni är det inte ovanligt med förhöjda värden för S-LD och/eller S-ALAT, CRP är ofta > 200 mg/L, medan LPK inte är förhöjt.

#### Antibiotikabehandling

Antibiotikabehandling har förändrat prognos vid lunginflammation. Penicillin V 1 g 3 gånger/dag är standardbehandling hos patienter som inte är allmänpåverkade. Vid stark misstanke om H. influenzaepneumoni ges i stället tablett amoxicillin 500 mg 3 gånger/dag, och vid misstanke om pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin ges tablett amoxicillin 1 g 3 gånger/dag. Till en patient med påverkat allmäntillstånd eller osäker tarmabsorption bör bensylenpenicillin ges intravenöst, 1–3 g 3 gånger/dag.

Terapirekommendationerna, s 753, ger behandlingsförslag vid misstanke om mykoplasmaetiologi och för patienter med penicillinallergi.

#### Behandlingstid

Behandlingen vid en icke allvarlig lunginflammation är 7 dagar. För allvarliga fall föreslås 10 dagars behandling.

#### Normalt förlopp

Redan efter 2–3 dagar bör man se effekt av den givna behandlingen med avseende på feber. Om febern fortsätter att vara hög eller stiger kan detta vara tecken på fel antibiotikabehandling, bakterier med resistens mot det givna medlet eller utveckling av focal infektion som infekterad pleuravätska, empyem eller lungabscess. Man bör därför, i fall som inte svarar på behandlingen, göra en ny lungröntgen med dessa frågeställningar och helst konsultera infektionsläkare innan man byter antibiotika.

#### Övrig behandling

Patienter med lunginflammation har ofta svårt att få i sig näring och vätska. Det är därför viktigt med vätskelista och övervakning av energiintaget. Intravenös vätska kan vara indicerad under det akuta skedet. Smärtlindring är också viktig. Torakal smärta ger ofta ytlig andning och försämrar möjligheten att hosta upp sekret. Hos äldre, särskilt patienter med hjärtsvikt, kan den höga temperaturen ställa metabola krav

**Terapirekommanderationer – Antibiotikabehandling av vuxna patienter med lunginflammation som behöver sjukhusvård**

Allvarlighetsgrad	Läkemedel	Dosering
Icke-allvarligt sjuka (CRB-65; 0–1)	Penicillin V	1 g x 3
Icke-allvarligt sjuka och misstanke om mykoplasma	Doxycyklin alternativt Erytromycin	100 mg x 2 dag 1–3, därefter 100 mg x 1. Totalt 10 tablett(er). 500 mg x 2
Allvarligt sjuka (CRB-65; > 1)	Bensylpenicilllin alternativt Cefotaxim	3 g x 3  1 g x 3 Övergång till peroral behandling vid klinisk förbättring och feberfrihet.
Allvarligt sjuka och misstanke om legionella	Bensylpenicilllin samt Moxifloxacin/ Levofloxacin alternativt Cefotaxim + Erytromycin	3 g x 3  400 mg x 1 500 mg x 2  1 g x 3 1 g x 3

som patienten har svårt att fylla. Här rekommenderas febernedsättande, t ex paracetamol 1 g 4 gånger/dygn.

Vid en syrgasmätnad < 92% eller om patientens andningsfrekvens är > 25 andetag/minut bör man göra en arteriell blodgasbestämning för att på så sätt styra eventuell oxygenbehandling. Vitala parametrar kontrolleras med hjälp av BAS 90–30–90. Patienter för vilka en av dessa parametrar passerat den satta gränsen, bör skötas i samråd med intensivvårdsläkare.

#### Andningsgymnastik

Det finns viss evidens för att vuxna med pneumoni får en kortare vårdtid på sjukhus av att ”blåsa i flaska” (17) och av tidig mobilisering (18).

#### Uppföljning

En patient som har haft en svår lunginflammation är trött under lång tid efter det akuta sjukdomsförloppet. Förlusten av muskelmassa kan vara betydande. Det är inte ovanligt att krafterna inte återkommit förrän efter 2–3 månader. Kontroll med lungröntgen 6–8 veckor efter insjuknandet rekommenderas till alla patienter som haft ett komplicerat förlopp eller kvarvarande symptom. Lungröntgen är också motiverad om patienten haft flera lunginflammationer eller är immunsupprimerad.

Rökare bör också genomgå lungröntgenkontroll, då en lunginflammation kan vara första symtomet på en underliggande lungcancer.

I samband med såväl vård som återbesök bör patienten motiveras att sluta röka och remiss till rökavvänjning övervägas.

#### Svår lunginflammation

För behandling av svårt sjuka patienter med lunginflammation hänvisas till kapitlet Akuta svåra infektioner – initial behandling, s 47.

#### Handläggning av lunginflammation på serviceboende

Lunginflammation är ett vanligt tillstånd bland äldre personer inom serviceboenden. Behandlande läkare måste ta ställning till om behandlingen kan ske på plats eller om patienten ska föras till sjukhus. Naturligtvis måste läkaren göra en etisk bedömning av huruvida behandling av en lunginflammation, som t ex tillstötter i ett finalt stadium av en kronisk sjukdom, är indicerad. De antibiotika som ges följer ovan givna rekommendationer för sjukhusvårdade.

Den allmänna behandlingen i form av vätskebalanskontroll, smärtlindring, flaskblåsning och mobilisering är särskilt viktig

hos äldre personer och personer med andra sjukdomar.

### Profylax mot lunginflammation

#### Vaccination mot pneumokocker

Vaccination med det 23-valenta pneumokockvaccinet rekommenderas till immunkompetenta vuxna och barn > 5 års ålder med ökad risk för pneumokockinfektion. De patientgrupper som innefattas är framför allt personer som är > 65 år, samt de som oavsett ålder har kronisk hjärt-lungsjukdom, kronisk leversjukdom eller diabetes. Vaccinet ger en skyddseffekt på 50–60% mot invasiv pneumokocksjukdom och ett visst skydd också mot pneumokockpneumoni. Revaccination en gång kan övervägas när det gått > 5 år sedan primärvaccineringen.

Konjugatvaccin mot pneumokocker (Prevenar 13) är numera också godkänt för vaccination av vuxna > 50 år mot invasiv pneumokocksjukdom. Vaccinet rekommenderas oavsett ålder till vissa mycket utsatta riskgrupper såsom patienter med gravt nedsatt immunförsvar, nedsatt mjälftfunktion, nefrotiskt syndrom, cystisk fibros, cochlear-implantation och likvorläckage. Konjugatvaccinet följs av en boosterdos med 23-valent polysackaridpneumokockvaccin efter tidigast 8 veckor.

Vaccination mot H. influenza typ b har i många år ingått i det svenska barnvaccinationsprogrammet. Sedan 2009 ingår även vaccination mot pneumokocker, se även barnavsnittet nedan.

#### Influensavaccination

Årlig influensavaccination rekommenderas till personer > 65 år och till personer med ökad risk för att få allvarliga komplikationer vid influensa. Se avsnittet om influensavaccination, s 746.

### Lunginflammation hos barn

Lunginflammation är den vanligaste dödsorsaken bland barn globalt, dvs i fattiga länder. I Nordeuropa kan en allmänläkare med 1 700 listade patienter förväntas träffa ca 13 barn med lunginflammation per år, de flesta < 5 år. Hos barn med svängande feber

**Tabell 5. Incidenssiffror från en finländsk undersökning av agens vid lunginflammation hos barn (incidens/1 000 barn/år) (19,20)**

Agens	Ålder < 5 år	Ålder 5–15 år
Pneumokocker <sup>a</sup>	8,6	5,4
Mykoplasma <sup>a</sup>	1,7	6,6
Klamydia <sup>a</sup>	1,7	3,9
Virus	8,7	0,7
Okänt	14	3,7
<b>Total incidens</b>	<b>36</b>	<b>16</b>

a. Innefattar blandinfektioner med andra bakterier och virus. Bakterier som fanns hos < 4% av patienterna har inte tagits med.

och påverkat allmäntillstånd bör man tänka på lunginflammation, även om barnet inte hostar. Hosta kommer ofta sent i fölloppet eftersom det är ont om hostreceptorer i alveolerna. Vanligaste agens är för barn < 5 år virus och pneumokocker och för äldre barn virus, pneumokocker och mykoplasma (se Tabell 5) (19,20).

Blandinfektioner med t ex pneumokocker och virus är vanliga. Röntgen kan påvisa om lunginflammation föreligger, men inte påvisa etiologiskt agens. Kombinationen takygné och feber är de tecken som visar bäst överensstämmelse med lungröntgen, bättre än lungauskultation.

#### Klinik

Barn upp till 3 års ålder har en föregående ÖLI i några dagar. Sedan tillstöter en snabbt påkommens feber  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ , ibland med frossbrytnings. Hostan är torr och hackande och kommer efter feberdebuten. Hos äldre barn börjar ofta febern och frossan direkt utan ÖLI-symtom.

Andningen vid en lunginflammation är ofta snabb och lite flämtande (normalvärdet för andningsfrekvens se Tabell 2, s 740). Cirkumoral blekhet kan förekomma. Lågt CRP talar emot bakteriell parenkyminfektion om anamnesen är längre än 24 timmar. Astmapip ("wheeze"; sibilanta ronki) tyder på virus eller mykoplasma. Ett skolbarn med lunginflammation plus symptom från andra kroppsdelar, t ex ledsmärter eller huvudvärk, är troligen infekterat med mykoplasma.

#### Sökord

#### Innehåll

Vid lobär lunginflammation kan hostan uteblå och om den involverar pleura mot diafragma kan buksymtom vara mer framträende. En lungröntgen bör därför göras på ett påverkat, men i övrigt symptomfritt, barn med feber och med ett "rent" urinprov. Överensstämmelsen i olika studier mellan klinisk och röntgenologisk diagnos är bara ca 50%. Hos barn med recidiverande lunginflammation ska man leta efter underliggande orsaker, som främmande kropp, mellanlobssyndrom, någon immundefekt, cystisk fibros, ciliär dysfunktion, trakeoesophageal fistel eller tumörer.

Nyfödda barn kan få klamydiasmitta från förlossningskanalen och efter några veckor en klamydiapneumoni. Den är oftast lindrig med måttlig takypnē. Många fall blir nog odiagnostisera och obehandlade. Erytromycin är lämplig behandling, men undvik behandling under de 2 första levnadsveckorna eftersom erytromycin då ger en 8-faldigt ökad risk för pylorusstenos.

### Behandling

#### *Penicillin V*

Penicillin V (fenoximetylpenicillin) är förstahandsmedlet vid bakteriell genes. Oral suspension ges till barn yngre än ca 5 år med do-sen 20 mg/kg kroppsvekt 3 gånger/dag i 7 dagar. Den rekommenderade dygnsdosen är nu 2–3 gånger högre än för några år sedan genom att dosen nästan fördubblats och penicillin inte ges i tvådos utan i tre doser per dygn. Oral suspension absorberas sämre än tabletter och den nya doseringen stämmer bättre med vår kunskap om farmakokinetik och farmakodynamik. Vid tablettbehandling (ungefärlig från 5 år) är dosen fortfarande 12,5 mg/kg kroppsvekt 3 gånger/dag i 7 dagar.

#### *Amoxicillin*

Före 5-årsåldern går det oftast bättre att ge oral suspension än tabletter och då har amoxicillin fördelar framför penicillin V. Amoxicillin i oral suspension absorberas bättre från tarmen, har något längre halveringstid och bättre smak. Penicillin V i oral suspension har fördelen att läkemedlet sannolikt är mindre benäget att selektera fram bakterier resista mot antibiotika. Amoxicillin ges i dosen 15 mg/kg kroppsvekt 3 gånger/dag i 5 dagar.

### Sökord

### *Erytromycin*

Vid allvarlig penicillinalergi ges erytromycin i dosen 10 mg/kg kroppsvekt (> 35 kg: 500 mg) 4 gånger/dag i 7 dagar. Doseringen 4 gånger/dag anges ge mindre mag-tarmbiverkningar än 3 eller 2 gånger/dag. Ery-Max enterokapslar kan ges i halv dos pga bättre absorption, dvs 250 mg 4 gånger/dag till barn > 35 kg.

### *Vård på sjukhus*

Ofta kan man klara av att behandla patienten i öppen vård och ha kontakt med familjen de första dagarna. Är barnet påverkat och påtagligt slött med tecken på vätskebrist, bör man börja behandlingen innanliggande. Vid syrgasmättnad < 92% eller cyanos bör barnet få oxygen i grimma och transportereras till sjukhus för inläggning.

### *Terapisvikt*

Den vanligaste orsaken till utebliven effekt av antibiotikabehandling hos förskolebarn är att det rör sig om en virusinfektion eller blandinfektion där viruskomponenten ännu inte läkt. Vid gott allmäntillstånd kan man därför exspektera i detta läge.

Om barnet har feber eller är påtagligt sjukt efter 2–3 dygns behandling med antibiotika ska man överväga att byta antibiotikum och leta efter komplikationer till lunginflammationen. Vid terapisvikt för penicillin V eller erytromycin bör i första hand amoxicillin väljas som har bättre effekt mot *H. influenzae* och pneumokocker med ned-satt känslighet för penicillin.

Vid tecken på familjär smitta, liksom hos barn > 5 år, kan mykoplasma misstänkas om penicillin inte har effekt. Penicillin byts då ofta ut mot erytromycin. Läkningen bör bli snabbare, men det finns inga evidens för det (21). Den vanligaste orsaken till terapisvikt är trots allt virus, inte mykoplasma. Man bör därför inte slentriammässigt byta till erytromycin. Azitromycin tillhör samma grupp antibiotika som erytromycin (makrolider) men bör inte användas eftersom det orsakar mycket resistens.

I en stor, brittisk, systematisk översikt som fått stöd från brittiska barnläkarföreningen rekommenderar man att avstå från antibiotika vid lindrig nedre luftvägsinfektion hos barn (22). Läkemedelsverkets be-

### Innehåll

handlingsrekommendation om nedre luftvägsinfektioner (2008) är inne på samma linje. Antibiotikum bör inte sättas in till ett lindrigt sjukt barn med nedre luftväggssymtom utan dyspné, och man bör inte för säkerhets skull behandla barn med ”början till en lunginflammation”.

### Komplikationer

Hos både små och äldre barn kan exsudat till pleura förekomma, vilket vanligen är utan större klinisk betydelse. Empyem och lungabscesser är sällsynta. I de flesta fall läker infektionen ut och förblir en engångsföreteelse. Detta kontrasterar mot vad som enligt WHO händer i världen – omkring 2 miljoner barn < 5 år dör varje år i lunginflammation.

### Uppföljning

Rutinmässig uppföljning är av tveksamt värde. Be i stället föräldrarna att höra av sig om barnet inte blir friskt. Tala om för dem att det är normalt med lindrig hosta i 1–2 månader efter en viruspneumoni. Röntgen behövs endast vid kvarstående symtom (andningssvårigheter, feber, kraftig hosta), atelektas eller avvikande infiltrat. Tänk på möjligheten av tbc hos riskgrupper.

### Profylax

#### Vaccination av barn mot pneumokocker

Alla spädbarn erbjuds från och med januari 2009 vaccination med konjugerat pneumokockvaccin i samband med övriga spädbarnsvacciner vid 3, 5 och 12 månaders ålder. Se även kapitlet Vaccination av barn och ungdomar, s 184.

#### Vaccination av barn mot influensa

Barn med hjärtsjukdom, lungsjukdom eller annan svår sjukdom bör från 6 månaders ålder erbjudas vaccinering mot influensa när en influensaepidemi är på gång. Se vidare kapitlet Vaccination av barn och ungdomar, s 184.

Vaccinering av friska barn mot influensa rekommenderas inte av Smittskyddsinstutet. Pandemin 2009 var ett undantag.

## Referenser

- Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(2):CD004876.
- Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet.* 2006;367:740–8.
- Russell KF, Liang Y, O’Gorman K, Johnson DW, Klassen TP. Glucocorticoids for croup. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;19:CD001955.
- Dobrovoljac M, Geelhoed GC. How fast does oral dexamethasone work in mild to moderately severe croup? A randomized double-blinded clinical trial. *Emerg Med Australas.* 2012;24:79–85.
- Cetinkaya F, Tüfekçi BS, Kutluk G. A comparison of nebulized budesonide, and intramuscular, and oral dexamethasone for treatment of croup. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2004 Apr;68(4):453–6.
- Amir L, Hubermann H, Halevi A, Mor M, Mimouni M, Waisman Y. Oral betamethasone versus intramuscular dexamethasone for the treatment of mild to moderate viral croup: a prospective, randomized trial. *Pediatr Emerg Care.* 2006;22:541–4.
- National Institute for Health and Care Excellence. Feverish illness in children: Assessment and initial management in children younger than 5 years. (Clinical guideline CG160.) 2013. <http://guidance.nice.org.uk/CG160>
- Norman C, Axelsson I (red). Tecken på allvarlig infektion hos barn. Preliminär version. 2012. Smittskyddsinstitutet. [www.smi.se](http://www.smi.se)
- RSV. Läkemedelsverkets workshop. 2004. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
- Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 7, CD006458.
- Carlsson R, Gothe fors L, Lindberg A. Kikhusta livshotande för de minsta barnen. Frikostig profylax och smittspärning minskar riskerna. *Läkartidningen.* 2005;102:2390–2.
- Carlsson R, Ekholm L, Gothe fors L, Granström M, Trolin I, Tegnell A. Dags att ge förnyelsedos mot kikhusta till 10-åringarna. *Läkartidningen.* 2005;102:2394–8.

## Sökord

## Innehåll

- 13.Norrby R. Dags att ändra barnvaccinationerna.  
Svenska barn kan få ännu bättre sjukdomsskydd – men det kostar mer.  
*Läkartidningen.* 2005;102:2376–8.
- 14.Lessin HR, Edwards KM; Committee On Practice And Ambulatory Medicine; Committee On Infectious Diseases. Immunizing parents and other close family contacts in the pediatric office setting. *Pediatrics.* 2012;129:e247–53.
- 15.Hsu J, Santesso N, Mustafa R, Brozek J, Chen YL, Hopkins JP, et al. Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med.* 2012;156:512–24.
- 16.Behandling och profylax av influensa med antivirala medel – uppdaterad rekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2011;(22)5. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
- 17.Yang M, Yuping Y, Yin X, Wang BY, Wu T, Liu GJ, Dong BR. Chest physiotherapy for pneumonia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(2):CD006338.
- 18.Mundy LM, Leet TL, Darst K, Schnitzler MA, Dunagan WC. Early mobilization of patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest.* 2003;124:883–9.
- 19.Heiskanen-Kosma T, Korppi M. Serum C-reactive protein cannot differentiate bacterial and viral aetiology of community-acquired pneumonia in children in primary healthcare settings. *Scand J Infect Dis.* 2000;32:399–402.
- 20.Jokinen C, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol.* 1993;137:977–88.
- 21.Mulholland S, Gavranich JB, Chang AB. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to Mycoplasma pneumoniae in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(7):CD004875.
- 22.Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax.* 2011;66:ii1–23.

**För vidare läsning**

- 23.[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)  
– Faryngotonsilliter i öppen vård.  
*Läkemedelsverkets workshop, 2012*
- Läkemedelsbehandling av akut rinosinuit.  
*Läkemedelsverkets workshop, 2005*
- Behandling och profylax mot influensa.  
*Läkemedelsverkets workshop, 2007*
- Farmakologisk behandling av nedre luftvägsinfektioner.  
*Läkemedelsverkets workshop, 2008*
- Diagnostik, behandling och uppföljning av akut mediaotit (AOM) – ny rekommendation.  
*Läkemedelsverkets workshop, 2010*
- 24.Socialstyrelsen. Rekommendationer för profylax och behandling av influensa. Artikelnummer 2013-6-37. Reviderad 2013-06-19. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
- 25.Svenska infektionsläkareföreningens vårdprogram för behandling av pneumoni [www.infektion.net](http://www.infektion.net)
- 26.Infektioner hos barn: krupp, pneumoni, RS-virus, tonsillit och vaccinationer. [www.internetmedicin.se](http://www.internetmedicin.se)
- 27.Butler CC, Hood K, Verheij T, Little P, Melbye H, Nuttall J, et al. Variation in antibiotic prescribing and its impact on recovery in patients with acute cough in primary care: prospective study in 13 countries. *BMJ.* 2009;338:b2242.
- 28.Little P, Stuart B, Moore M, Coenen S, Butler CC, Godycki-Cwirko M, Mierzecki A, Chlabicz S, Torres A, Almirall J, Davies M, Schaberg T, Mölstad S, Blasi F, De Sutter A, Kersnik J, Hupkova H, Touboul P, Hood K, Mullee M, O'Reilly G, Brugman C, Goossens H, Verheij T; GRACE consortium. Amoxicillin for acute lower-respiratory-tract infection in primary care when pneumonia is not suspected: a 12-country, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2013 Feb;13(2):123–9.

# Tuberkulos

Ingela Berggren, Smittskyddsenheten,  
Stockholms läns landsting

## Inledning

Tuberkulos (tbc) är fortfarande en av de vanligaste infektionssjukdomarna i världen (Figur 1, s 759). I Sverige minskade antalet tbc-fall under flera decennier för att sedan i mitten av 90-talet stabiliseras med runt 500 nya insjuknade/år med en tendens till ökning sedan 2005. Merparten av de insjuknade idag har migrerat till Sverige från länder med hög förekomst av tbc (> 100 fall/100 000 invånare) och incidensen i denna grupp är jämförbar med incidensen i ursprungslandet ([www.who.int/tb/en](http://www.who.int/tb/en)). Fortfarande är emellertid incidensen generellt i Sverige mycket låg, ca 6 fall/100 000 invånare. Flertalet insjuknade är mellan 25 och 44 år med risk för smittspridning till familj, vänner och arbetskamrater vid födröjd diagnos. Det är viktigt att komma ihåg att det fortsatt sker en inhemsksmittspridning av tbc vilket molekylär typning av tbc-stammar kunnat påvisa.

Samtidig hiv-infektion ökar risken att insjukna i tbc. Hiv angriper det cellbundna immunförsvaret som är nödvändigt för att bekämpa mykobakterier. Även immunmodulerande läkemedel som glukokortikoider i hög dos och TNF-alfahämmare som används vid reumatoid artrit, inflammatoriska tarmsjukdomar m fl ökar påtagligt risken att insjukna i tbc (1).

## Riskgrupper för insjuknande i tbc

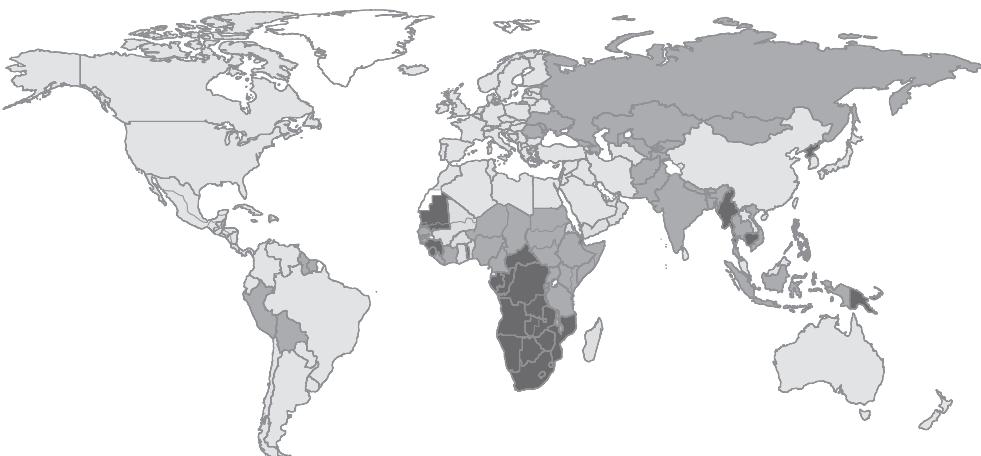
- Tidigare otillräckligt behandlad tbc
- Hiv/aids och andra kroniska sjukdomar som malignitet, njursvikt, diabetes mellitus
- Immunmodulerande behandling t ex TNF-alfahämmare, glukokortikoider (> 15 mg prednisolon/dag)
- Spädbarn
- Tonåringar
- Åldringar
- Missbrukare
- Hemlösa
- Personer med ursprung från eller annan långvarig kontakt med högendetiskt land (Afrika söder om Sahara, de flesta länder i Asien) eller miljö (flyktingläger, fängelse)

## Klinik

Tbc sprids som luftburen droppsmitta. Det upphostade sekretet med bakterier sprids via luftburna droppar, med högre risk för smitta ju längre och tätare kontakten med den smittsamme personen varit. Hos majoriteten av de personer som smittats med tbc går infektionen över i ett vilande skede, latent tbc. En person med latent tbc är att betrakta som frisk, har inga symtom och kan inte smitta andra. Risken för sjukdomsutveckling för en person med latent tbc beräknas vara 5–10% under en levnadstid, men är betydligt högre i vissa utsatta grupper (Faktaruta 1). Risken är störst de första åren efter smitttillsfället, men kan kvarstå hela livet.

## Sökord

## Innehåll



**Figur 1.** Utbredning av tuberkulos 2010. Beräknat antal nya fall per 100 000 invånare är > 300 för de mörkaste områdena, 100–300 för de ljusare områdena och < 100 för de allra ljusaste områdena.

#### Tänk på tbc vid

- riskutsatt person
- långvarig hosta (> 3 veckor)
- oklar feber
- avmagring
- körtlar på halsen
- blodhosta.

Lung-tbc är den dominerande sjukdomsmanifestationen (60–70%). Vanliga symtom är långdragen hosta, feber, nattliga svettningar och avmagring (Faktaruta 2). Symtomen är ofta vaga och misstolkas lätt av såväl patient som sjukvården. Barn har ofta inte hosta utan misstanke väcks vid oklar feber och epidemiologiskt samband. Tbc i andra organ kan vålla differentialdiagnostiska problem. Den vanligaste extrapulmonella lokaliseringen är lymfkörtlar på halsen men så gott som alla organ, inklusive CNS och ledar-skelett, kan drabbas.

#### Diagnostik

Lungröntgen bör utföras på personer med hosta > 6 veckor, tidigare vid epidemiologiskt samband eller annan riskfaktor. När det gäller barn görs en lungröntgen så snart misstanke om tbc väckts. Röntgenolo-

giska förändringar på primär lung-tbc kan ibland ses innan barnet fått kliniska symtom. Tre upphostningsprov för direktmpskopi, PCR och odling, tas vid misstanke om engagemang i luftvägarna. Om patienten inte kan lämna upphostningsprov eller om upphostningsprovet är negativt, görs bronkoskop och/eller ventrikelaspiration.

Vid misstanke om extrapulmonell tbc tas en biopsi från det aktuella området och vävnadsprovet skickas både för odling och patologi/cytologi. Vid misstänkt CNS-engagemang tas prov från likvor, vid buk-tbc från feces och vid misstänkt urogenital eller miliar-tbc tas prov för odling på urin. Bakteriologisk verifikation (odling och resistensbestämning) måste alltid eftersträvas. Odling tar 3–4 veckor vid positivt fynd och ytterligare 1–3 veckor för full resistensbestämning. Snabbmetoder finns (2).

#### Vårdrutiner

Tbc handläggs på infektionsklinik eller lungmedicinsk klinik i samråd med respektive organspecialist (Faktaruta 3, s 760). Barn behandlas oftast på barnklinik. Patient med mikroskopipositiva upphostningar bedöms som höggradigt smittsam, mikroskopinagativa men odlingspositiva som låggradigt smittsam, medan patient med enbart extra-

### Behandlande läkares skyldighet enligt smittskyddslagen

- Anmäl nyupptäckt tbc till smittskydds-läkaren och Smittskyddsinstitutet utan dröjs-mål.
- Informera den tbc-sjuke om sjukdomen, försäkra sig om att denne sköter sin medicinering och informera om hur patienten ska förhålla sig för att undvika vidare smittspridning.
- Genomföra smittspärning (miljöundersökning) för att hitta eventuell smittkälla och/eller andra personer som kan vara smittade.

pulmonell tbc inte alls är smittsam. Barn med tbc smittar vanligen inte förrän de kommer upp i skolåldern.

Smittsamma patienter bedöms vara smittfria efter 2 veckors behandling med kemoterapi samt klinisk förbättring. Vid misstanke om multiresistent tbc bör patienten vara isolerad till dess sputumprovet är negativt i direktmikroskop. För vårdpersonal används andningsskydd med hepafilter (FFP3) vid kontakt med smittsam patient.

### Smittskydd

Tbc är klassad som en allmärfarlig sjukdom (Smittskyddslagen SFS 2004:168). Behandlande läkare ska anmäla varje nytt fall till smittskyddsläkaren, ge patienten förhållningsregler samt smittspåra. Vid smittspärning letar man efter eventuell smittkälla och testar exponerade kontakter som kan ha smittats (3). Patienten har rätt till kostnadsfri vård och behandling. På receptet anges "fritt enligt smittskyddslagen".

### Förebyggande åtgärder

Screening för tbc med tuberkulintest eller interferon-gammatest (IGRA) och/eller lungröntgen är motiverad bland grupper med hög risk för tbc såsom nyanlända asylsökande från högendetiskt land och deras anhöriga. Barn bör vaccineras med BCG-vaccin (*Bacillus Calmette-Guérin*) enligt Faktaruta 4. För ytterligare information se kapitlet Vaccination av barn och ungdomar, avsnittet Vaccination mot tuberkulos, s 188.

För övriga personer som löper ökad risk att utsättas för tbc-smitta kan det vara motive-

### Indikationer för BCG-vaccination av barn

- Tidigare tbc har förekommit hos en nära anhörig eller hushållskontakt.
- Aktuell tbc har diagnostiseras hos en nära anhörig eller hushållskontakt (samråd med den behandlande läkaren när det gäller eventuell kemoterapi och tidpunkt för BCG).
- Familjen kommer från ett land med hög tbc-förekomst (de flesta länder utanför Nordamerika, Västeuropa, Australien och Nya Zeeland).
- Vid planerad vistelse i ett land eller område med hög tbc-förekomst och vid nära kontakt med lokalbefolkningen.

rat med BCG-vaccin, t ex viss personal inom hälso- och sjukvården, resenärer till högendetiskt land som ska vistas en längre tid bland lokalbefolkningen, sjömän m fl (se även kapitlet Råd och profylax vid resa, avsnittet BCG-vaccin mot tuberkulos, s 690). BCG-vaccin ger framför allt hos små barn ett skydd mot aktiv sjukdom. Hur gott skyddet är varierar kraftigt (0–80%) i olika studier och revaccination saknar vetenskapligt underlag. För att utesluta att personen inte redan bär på tbc-smitta görs en tuberkulinprövning innan BCG-vaccination och om testet är  $\geq 6$  mm ska personen inte vaccineras. I Socialstyrelsens "Rekommendationer för preventiva insatser mot tuberkulos – hälsokontroll, smittspärning och vaccination" finns flödesschema för screening av tbc bland flyktingar, asylsökande m fl samt vid studier eller arbete i riskutsatta miljöer (3).

### Tuberkulintest

Tuberkulin (Purified protein derivate, PPD, 2 TU/0,1 ml) injiceras intrakutant på underarmens ovansida. Om personen är infekterad med mykobakterier bildas en induration omgiven av en rodnad. Indurationens tvärdiameter mäts efter 72 timmar och om måttet är  $\geq 15$  mm är sannolikheten att personen smittats med tbc hög – ett mått på 10–15 mm ser man såväl vid tbc-smitta som vid infektion med atypiska mykobakterier. Om indurationen är  $< 10$  mm beror reaktionen oftast på kontakt med atypiska mykobakterier eller BCG-vaccination. Gränsvärdet för ett "po-

### Sökord

### Innehåll

<b>Terapirekommanderationer – Behandling av tbc<sup>a</sup></b>	
<b>Standardbehandling</b>	
H + R + Z + E	Initial fas: Isoniazid <sup>b</sup> + rifampicin + pyrazinamid + etambutol i 2 månader Uppföljningsfas: Isoniazid <sup>b</sup> + rifampicin i 4 månader
<b>Behandling av tbc i CNS</b>	
H + R + Z + S/A/E	Initial fas: Isoniazid <sup>b</sup> + rifampicin + pyrazinamid + streptomycin/amikacin/etambutol i 2 månader. Tillägg av glukokortikoider. Uppföljningsfas: Isoniazid <sup>b</sup> + rifampicin i 10 månader
<b>Behandling av latent tbc-infektion</b>	
H + eventuellt R	Isoniazid <sup>b</sup> i 6 månader Alternativt isoniazid <sup>b</sup> + rifampicin i 3 månader Isoniazid <sup>b</sup> i 9 månader (vid nedsatt immunförsvar)

a. Rekommendationerna gäller vid fullt känslig stam, vid resistens, se texten.

b. Vid behandling med isoniazid ges pyridoxin (vitamin B<sub>6</sub>).

sitivt” test brukar sättas vid 10 mm om man vill undvika överdiagnostik, medan ett gränsvärde på 6 mm ger högre sensitivitet, men minskar specificiteten med avseende på tbc. Ett gränsvärde på 6 mm används vid nedsatt immunitet och vid hög exponeringsrisk.

Tuberkulinreaktionens prediktiva värde är beroende av det epidemiologiska sambandet och bör därför bara användas vid känd exposition som vid smittspårning kring en smittsam person, screening av högriskgrupp samt innan eventuell BCG-vaccination. Som allmän screening är tuberkulitestet alltför ospecifikt. I diagnostiken av klinisk tbc bör PPD undvikas då kraftiga reaktioner med nekroser kan förekomma.

#### Interferon-gammatest (IGRA)

Nya diagnostiska tester som bygger på påvisande av produktion eller proliferation av interferon-gamma i blod (QuantiFERON-

**Tabell 1.** Principer för användning av IGRA och PPD

Grupp	Analys
Friska vuxna och barn > 5 år	IGRA <sup>a</sup> eller PPD
Immunsupprimerade	IGRA och/eller PPD <sup>b</sup>
Barn < 5 år	PPD

a. IGRA är att föredra hos individer som är BCG-vaccinerade

b. Båda testen görs om det första testet är negativt

TB Gold In-tube, T-SPOT.TB) finns på marknaden. Testen är mer selektiva för M. tuberculosis än PPD. Analysen görs på helblod. Runt gränsvärdet för ett positivt test finns en gråzon. Laboratoriet rekommenderar i sådana fall ett nytt test. Personer med nedsatt immunsvär kan reagera med ett indeterminant resultat som inte är möjligt att bedöma. Se Tabell 1.

Det är viktigt att känna till att PPD kan boostra ett IGRA-svar. Vill man komplettera PPD med ett prov för IGRA bör man därför sätta dessa samtidigt eller avvakta med IGRA till minst 8 veckor efter att PPD sattes.

#### Allmänna behandlingsprinciper

##### Kombinationsterapi och behandlingstid

Kombinationsbehandling med flera preparat med skilda verkningsmekanismer är nödvändig för att öka behandlingseffekten och minska risken för resistensutveckling. Behandlingen inleds med 4 preparat: isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamid (Z) och etambutol (E) i 2 månader följt av ytterligare 4 månader med H + R, dvs sammanlagt 6 månaders behandling (Terapirekommanderationerna). Är tbc-stammen fullt känslig kan E sättas ut tidigare. Om Z inte kan ges förlängs behandlingsperioden till 9 månader. H och R har en överlägsen klinisk effektivitet, är baktericida och har sin verkan extracellulärt. Z verkar intracellulärt i den tidiga behandlingsfasen, men har sedan i normalfallet spelat ut sin roll.

E har betydligt sämre effekt och används initialt för att undvika resistensutveckling.

Vid resistens mot ett av huvudpreparaten H eller R ersätts det resistenta medlet med E i uppföljningsfasen med en total behandlingsperiod på 12 månader. Eventuellt läggs amikacin till de första 2 månaderna. Tillägg av kinolon bör ges vid resistens mot R. Vid resistens mot både H och R (multi-resistant tbc) krävs behandling med minst 5 preparat, för vilka bakterien är känslig, och behandlingsperioden blir då betydligt längre, minst 20 månader. Multi-resistant tbc ska behandlas i samråd med tbc-erfaren specialist.

Behandlingsprinciperna är gemensamma för både lung-tbc och extrapulmonell tbc. Vid tuberkulos meningit används ofta streptomycin eller amikacin som tillägg eller alternativ till etambutol som penetrerar dåligt till CNS. Initialt ges även glukokortikoider i avsikt att reducera inflammationen och därmed neurologiska resttillstånd. Aminoglykosider ska undvikas till äldre och gravida pga risk för hörselskador. Till en äldre patient överväg etambutol i stället för aminoglykosid. På grund av sämre penetrans till CNS justeras doseringen av tuberkulosläkemedlen och behandlingstiden förlängs till 12 månader (2).

Gravida behandlas efter samma schema för standardbehandling som icke-gravida. Modern kan fortsätta att amma. Aminoglykosider kan ha ototoxiska effekter på fostret och ska därför undvikas till gravida ([www.infpreg.se](http://www.infpreg.se)). Kinoloner, som kan bli aktuella vid R-resistens, har rapporterats orsaka degeneration av ledbrosk hos växande djur och bör därför undvikas till barn. Till små barn som inte kan syntestas brukar E undvikas.

Brist på vitamin D diskuteras som predisponerande orsak till utveckling av aktiv tbc och bör behandlas parallellt.

### Dosering

Alla tbc-läkemedel doseras efter kroppsvikt, men approximativa beräkningar kan användas och dagsdosen anpassas efter befintliga beredningar. Hela dygnsdosen ges vid ett tillfälle så att en hög serum- och vävnadskoncentration uppnås. Mätning av serum-

### Uppföljning vid behandling av tbc

- Återbesök 1, 2, 4 och 6 månader efter behandlingsstart samt 3, 6 och eventuellt 12 månader efter avslutad behandling. Kontrollröntgen vid lung-tbc.
- Kontroll av ASAT, ALAT och kreatinin initialt 1 gång/vecka, därefter 1 gång/månad, om inte provsvaren indicerar tätare kontroller.
- Kontroll av visus och färgseende vid varje återbesök vid etambutolbehandling.
- Vid utebliven förbättring
  - Fölsamhet, fölsamhet, fölsamhet?
  - Koncentrationsbestämning?
  - Resistens?
- Upprepa smittspärningsanamnesen – har någon missats?
- Avanmäl till smittskyddsläkaren/Smittskydds-institutet efter avslutad behandling.

koncentration är viktig vid misstanke om bristande absorption, oväntade biverkningar, samtidig behandling med interagerande läkemedel, t ex antiretrovira medel, samt vid behandling av multi-resistant tbc. Mätning av läkemedelskoncentrationen (diskutera med lokalt klin farm lab) kan även vara befogad vid misstanke om att patienten inte tar sina läkemedel som ordinerat.

### Behandlingsstöd

En förutsättning för ett gott behandlingsresultat utan recidiv är att patienterna tar sina läkemedel på rätt sätt. När behandlingen inleds måste stor möda ägnas åt att informera patienten om sjukdomen, smittspridning och nödvändigheten av regelbunden medicinering. Alla patienter bör få någon form av behandlingsstöd. Direkt observerad terapi (DOT), dvs att patienterna sväljer sina mediciner under övervakning, rekommenderas särskilt under de 2 första månaderna. Därefter är det ofta möjligt att ge läkemedlen i dosett för varje vecka. DOT kan ske på tbc-mottagning, via distriktsköterska, företagshälsovård eller på annat sätt som är lämpligt för patienten.

Patienter med direktpositiv tbc bör som regel påbörja sin behandling på vårdavdelning. Cirka 2 veckor efter påbörjad läkemedelsbehandling bedöms smittsamheten som ringa och vid okomplicerat förlopp bör patienten kunna skrivas ut.

### Sökord

### Innehåll

Klinisk kontroll efter påbörjad behandling bör ske minst varannan månad (Faktruta 5, s 762). Många patienter behöver tätare kontakt. I samband med återbesök är det viktigt att fortlöpande motivera patienten att ta sina läkemedel, följa upp smittspårningen samt kontrollera visus och färgseende om patienten behandlas med E. Leverstatus kontrolleras 1 gång/vecka i 1–2 månader och därefter 1 gång/månad, såvida inte provsvaren indicerar tätare kontroller.

### Prognos

Vid korrekt ordinerad och genomförd läkemedelsbehandling är behandlingssvikt ytterst sällsynt om bakterierna är fullt känsliga. Om R eller H inte kan användas, pga resistens eller biverkningar, är risken för recidiv större och ett sådant kan komma efter många år.

### Behandling av latent tbc

Diagnostiken (tuberkulintest och/eller IGRA (3)) av latent tbc är osäker och ca 90% förblir friska i en normalbefolkning utan behandling. Syftet med att ändå behandla en latent infektion (Terapirekommendationerna, s 761) är att förhindra progress till aktiv sjukdom. Något test för att selektera fram de personer som har nytta av profylaktisk behandling finns inte, men risken för aktivering, biverkningar och förväntad följsamhet till behandling måste vägas in i ställningstagandet. Värde av profylaktisk behandling är störst för barn, tonåringar, nysmittade vuxna samt för personer med nedsatt immunförsvar mot tbc (hiv, behandling med TNF-alfahämmare m fl.). Aktiv tbc måste uteslutas då det vid större bakteriemängd finns risk för resistensutveckling.

### Läkemedelsöversikt

Isoniazid (H) och rifampicin (R) är de mest potenta tbc-läkemedlen idag. I standardbehandlingen kompletteras dessa med pyrazinamid (Z) och etambutol (E). Aminoglykosiden streptomycin (licenspreparat, Streptomycin Orion injektionsvätska) har tidigare använts, men har under senare år ersatts med amikacin som finns lätt tillgängligt och sannolikt har väl så god effekt, även om kontrollerade studier saknas. Kombinationspre-

parat har tagits fram för att förenkla för patienterna. Nackdelen är att de ingående substanserna inte kan doseras oberoende av varandra.

Vid resistens eller intolerans mot de traditionella tbc-läkemedlen används nyare makrolider, kinoloner och linezolid. Även äldre preparat med kända biverkningar som paraaminosalicylsyra (PAS; Paser Jacobus Pharmaceutical, dosgranulat 4 g), etionamid (Trecator Wyeth, tablett 250 mg) och cykloserin, alla licenspreparat, kan behöva ingå i arsenalen vid behandling av multiresistent tbc. Rifabutin har likvärdig effekt som rifampicin men färre läkemedelsinteraktioner.

Samtliga tbc-läkemedel är potentellt leverotoxiciska varför transaminaser (ALAT, ASAT) följs under hela behandlingen. Om patientens värden ökar till 5 gånger över referensvärdena sätts alla läkemedel ut. När levervärdena normaliseras återinsätts läkemedlen ett efter ett (2).

### Isoniazid

Isoniazid (H) som introducerades på 1950-talet har en väldokumenterad baktericid effekt, specifik för mykobakterier. Preparatet har låg biverkningsfrekvens och är billigt. Vanligaste biverkning är leverpåverkan. Perifer polyneurit, som framför allt ses hos gravida, undernärda samt hos personer med alkoholproblem eller långsam metabolism, kan undvikas genom att man tillför pyridoxin (vitamin B<sub>6</sub>), 10 mg/dag till barn och 40 mg/dag till vuxna. Tilltagande resistens, ca 10% av nya isolat i Sverige, är ett problem.

### Rifampicin

Rifampicin (R) har baktericid effekt genom att interferera med bakteriernas RNA-synthes. R är aktivt mot en mängd bakterier, men reserveras i första hand för behandling av tbc, lepra, multiresistenta stafylokokker och neisseriastammar. Biverkningsfrekvensen är låg, men allvarliga reaktioner som trombocytopeni och akut njursvikt har rapporterats. Övergående leverpåverkan med måttliga aminotransferasstegringar är vanligt, främst i början av behandlingen.

Patienten bör upplysas om att medlet rödfärgar urin och andra kroppsvätskor. R inducerar leverns läkemedelsnedbrytande

enzymer och doseringen av t ex perorala antikoagulantia och virushämmande medel behöver justeras. P-piller behöver kompletteras med barriärskydd.

### Rifabutin

Rifabutin är ett semisyntetiskt rifamycin-derivat med en effekt vid tbc som är likvärdig med R. Rifabutin ökar metabolismen av vissa läkemedel, men i mindre grad än R. Preparatet har framför allt sin plats vid behandling av hiv-infekterade individer som står på antiretroviral läkemedelsbehandling. Kostnaden är hög. Påverkan på blodbilden förekommer, varför erytrocyter, leukocyter och trombocyter bör kontrolleras under behandlingen. Uveit har rapporterats och leverpåverkan förekommer i samma omfattning som för R. Medlet färgar också kroppsvätskor röda.

### Pyrazinamid

Pyrazinamid (Z; licenspreparat, t ex Pyrazinamid Jenapharm, tablett 500 mg) har baktericid effekt i sur miljö och har sin huvudsakliga effekt intracellulärt under behandlingens initialfas. Z hämmar den renala utsöndringen av urinsyra med hyperurikemi som följd. Artralgier förekommer, främst i början av behandlingen, men manifest gikt är sällsynt. Illamående, buksmärta, leverpåverkan och allergiska hudreaktioner förekommer.

### Etambutol

Etambutol (E) har enbart bakteriostatisk effekt och används i första hand som komplement till mer potenta medel för att undvika resistensutveckling. E har god tolerans och låg biverkningsfrekvens. Levertoxicitet samt hyperurikemi har rapporterats. En ovanlig biverkning är optikusneurit med nedsatt synskärpa och stört färgseende. Risken är ökad vid dagsdoser > 15 mg/kg kroppsvikt och vid nedsatt njurfunktion. Biverkningen är vanligen reversibel vid läkemedlets utsättande. Alkoholism och tobaksrökning predisponerar för utveckling av optikusneurit. Synskärpa och färgseende ska kontrolleras regelbundet före och under behandlingen (Faktaruta 5, s 762).

### Streptomycin och amikacin

Streptomycin (S) har en väldokumenterad baktericid effekt men finns enbart på licens (Streptomycin Orion, injektionsvätska). I stället används alternativa aminoglykosider, i första hand amikacin (A). En fördel är att det inte föreligger korsresistens mellan S och A. Amikacin kan även användas hos patienter med leversvikt. För samtliga aminoglykosider finns risk för skador på hörsel- och balansnerven samt njurpåverkan – risken är korrelerad till såväl daglig dos som totaldos.

Koncentrationsmätningar bör göras kontinuerligt och medlen ska användas med försiktighet till äldre och personer med njursvikt.

### Levofloxacin och moxifloxacin

Levofloxacin och moxifloxacin är de kinoloner som föredras vid tbc-behandling när standardläkemedel behöver ersättas eller kompletteras. Läkemedlen har en svagt baktericid effekt och ska inte ges till gravida.

## Referenser

1. Risk för tuberkulos vid behandling med TNF-alfa-hämmare. Flera fall i Sverige. 2004-05-28. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
2. Tuberkulos – Vägledning för sjukvårdspersonal. September 2009. Artikelnr 2009-9-19. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
3. Rekommendationer för preventiva insatser mot tuberkulos – hälsokontroll, smittspårning och vaccination. 2012. Artikelnr 2012-3-16. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)

### För vidare läsning

4. Maartens G, Wilkinson RJ. Tuberculosis. *Lancet.* 2007;370:2030-43.
5. Migliori GB, Zellweger JP, Abubakar I, et al. European union standards for tuberculosis care. *Eur Respir J.* 2012;39:807-19.
6. Puranen B. Tuberkulos – En sjukdoms förekomst och dess orsaker. Sverige 1750–1980. Doktorsavhandling Umeå (1984). ISBN 9171741801.
7. Pai M, Minion J, Sohn H, et al. Novel and improved technologies for TB diagnosis: progress and challenges. *Clin Chest Med.* 2009;30:701-16.

# Öron-, näs- och halssjukdomar

Sten Hellström, Hörsel- och balanskliniken,  
Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm  
Christer Norman, Salems vårdcentral, Rönninge

## Inledning

Våra vanligaste och viktigaste diagnoser inom området ÖNH-relaterade sjukdomar täcks in i detta kapitel. För mer fördjupad information hänvisas till andra böcker inom ämnesområdet (1,2).

I föregående utgåva tillkom två viktiga nationella rekommendationer: behandling och uppföljning av akut mediaotit (AOM) och rörbehandling av barn med öroninflammation. Nyligen kom en ny rekommendation om handläggning av faryngotonsilliter i öppenvård (3). Innehållet från den återfinns huvudsakligen i kapitlet Luftvägsinfektioner hos barn och vuxna, s 730.

## Öronsjukdomar

### Ytteröra

Ytterörat utsätts för en hög dos solbesträllning under en livstid och med åren brukar allt fler solutlösta hudförändringar ses, särskilt inom övre delen av örat. Sedvanlig provtagning för att utesluta maligniteter rekommenderas. Skador på ytterörat är vanliga och kan ofta primärsutureras med gott läkresultat.

Vid penetrerande skador rekommenderas antibiotikaprofylax som främst riktas mot stafylokocker (flukloxacillin 750 mg 3 gånger/dag i en vecka). Remiss till ÖNH-specialist/mottagning rekommenderas.

### Othematom

Othematom, en blödning mellan broskhinna och brosk, ska tömmas kirurgiskt och komprimerande förband anläggas. Ett obehandlat othematom kan ge en bestående formförändring av örat (blomkålsöra). Antibiotika/profylax (flukloxacillin 750 mg 3 gånger/dag i en vecka) liksom remiss till ÖNH-specialist/mottagning rekommenderas.

### Erysipelas

Hudinfektioner på ytterörat är vanliga och kan uppstå i eksem eller efter sårskador. Erysipelas, orsakat av betahemolytiska streptokocker, är en sådan infektion. Hela eller delar av ytterörat blir då ilsket rött och svullet med en tydlig demarkationslinje av det röda mot ej angripet hudparti.

Erysipelas behandlas med penicillin V 1 g 3 gånger/dag i 10–14 dagar. Dubblerad dos penicillin V, dvs 2 g 3 gånger/dag, i 10–14 dagar vid vikt 90–120 kg. Vid allmänpåverkan kan behandlingsstart ske med intravenöst antibiotikum (penicillin G 1 g 3 gånger/dag) vilket ger ett snabbare resultat. Ytterörat läggs om dagligen med alsolspritsindränkt kompress (Alsolsprit APL örondroppar, lösning 1% + 10%) och kontrolleras tills god effekt av insatt behandling konstaterats.

### Zoster oticus

Infektioner med blåsbildning på ytterörat förekommer. Smärta i eller omkring örat ska leda tankarna till diagnosens zoster oticus. Ibland förekommer neurologiska symptom som facialispares, hörselnedsättning,

## Sökord

## Innehåll

tinnitus och yrsel (Ramsay Hunts syndrom). Specifikt påvisande av varicella zosterivirus-DNA från blåssekreten liksom serologisk diagnostik kan hjälpa till att ställa rätt diagnos.

Antiviral behandling bör sättas in så tidigt som möjligt med peroralt aciklovir 800 mg 5 gånger/dag, valaciclovir 1 g 3 gånger/dag eller famaciclovir 500 mg 3 gånger/dag i 7 dagar. Remiss till ÖNH-specialist/mottagning rekommenderas. Se även kapitlet Hudsjukdomar, avsnittet om herpes zoster, s 418.

#### Kondrodermatit

Kondrodermatit, smärtande knuta på ytterörat, är en inflammation i broskhinnan, ofta belägen på helixkanten. Den ses som en rodnad, svullen upphöjning. Lokalbehandling med steroidsalva (hydrokortison eller starkare steroid) kan minska inflammationen och ge lindring av smärtan. Om detta inte har effekt rekommenderas excision hos ÖNH-specialist/mottagning.

#### Aterom

Aterom förekommer på örsnibben med symptom som svullnad, rodnad och värmeökning. Aterom består av retinerat material från talgkörtlar, som lätt infekteras. De bör då dränas kirurgiskt, varpå en indränkt tamponad med alsolsprit läggs i såret för att förhindra att abscessen återuppstår. Vid återkommande besvär bör ateromet – hela ateromsäcken – avlägsnas.

#### Tumörer

Särskilt hos äldre förekommer basaliom, skivepitelcancer och andra maligna tumörer på ytterörat. Provtagning och excision för rätt diagnos är mycket viktigt och vid behov remitteras patienten till ÖNH- eller hudklinik.

#### Hörselgång

Undersökning av hörselgången kräver otoskop eller ännu hellre otomikroskop vilket tillåter samtidig rengöring av hörselgången. Hörselgången är normalt självrengörande då en kontinuerlig epitelmigration från trumhinneplanet mot hörselgångsmynningen transporterar vax, keratin och avstötta hudceller. Patienten bör inte själv

försöka rengöra hörselgången med tops eller annat verktyg då detta kan skapa en inflammatorisk reaktion i hörselgångshuden och då avstannar epitelmigrationen.

#### Vaxpropp

Vaxpropp i hörselgången är ett vanligt tillstånd. Den typiska vaxproppen ger upphov till lockkänsla, varierande grad av hörselnedsättning och kan ibland också orsaka sus och yrsel. Ofta kommer hörselnedsättningen plötsligt i samband med en dusch eller hårvätt när vattentränger in mellan trumhinnan och vaxet.

Ur egenvårdssynpunkt kan patienten prova receptfritt vaxlösningsmedel, t ex Revaxör, Cerusol eller Vaxol, under 3 dagar. Om lockkänslan då finns kvar kan den bero på en plötslig hörselnedsättning eller något annat och patienten ska då ses av ÖNH-läkare. Om man ser en vaxpropp på mottagningen och det inte finns misstanke om trumhinneperforation kan den spolas ut med ljummet kranvattnet. Det går lättare om patienten mjukar upp vaxproppen hemma med Revaxör, Cerusol eller Vaxol eller i andra hand Teracortril med Polymyxin B (hydrokortison, oxitetracyklin, polymyxin B) under några dagar före spolningen. Finns öronmikroskop och sug är det utomordentliga verktyg för att avlägsna vaxproppen.

#### Extern otit

Extern otit är ett samlingsnamn för en grupp tillstånd som utmärks av inflammation i hörselgångshuden. Den inflammatoriska reaktionen kan vara av olika svårighetsgrad som kräver olika kraftfull behandling. Gemensamt är att det primärt är inflammationen som ska behandlas, dvs lokalbehandling med steroidinnehållande preparat är förstahandsmedel. Peroral antibiotikabehandling däremot har påfallande dålig effekt och har i de flesta fall ingen plats i behandlingsarsenalens. Här beskrivs handläggning utifrån patientens problem.

- Endast klåda – ingen smärta. En rodnad, ibland med eksem, ses av hörselgångshuden. Betametasolonlösning föreskrivs (Diproderm örondroppar), 1 pipett 2 gånger/dag i en vecka. Alternativt kan örondroppar med hydrokortison och

#### Sökord

#### Innehåll

antibiotika ges (Terracortril med Polymyxin B) 2–4 droppar 3 gånger/dag i en vecka.

- Klåda, viss sekretion och måttlig smärta. Hörselgången är svullen och delvis utfylld av detritus och behöver nu rengöras manuellt (rensugas) eller renspolas med alsolsprit (Alsolsprit APL örondroppar, lösning 1% + 10%). Därefter kan samma regim som ovan användas. Eventuell kontroll för ytterligare rengöring kan behövas.
- Klåda, sekretion, uttalad smärta och hörselnedsättning. Hörselgången är helt igentäppt pga svullnad och detritus. Efter rensugning appliceras en tamponad som ärindränkt med alsolsprit (Alsolsprit APL örondroppar, lösning 1% + 10%). Patienten fuktar själv tamponaden genom att droppa alsolsprit 4–6 gånger/dag. Kontrollera efter 1–2 dagar när tamponaden avlägsnas. Beroende på graden av svullnad appliceras en ny tamponad med alsolsprit eller fortsätter behandlingen som under föregående punkt.
- Samma som föregående punkt, men inflammationen har spridit sig till ytterörat. Hörselgången behandlas lokalt på samma sätt som ovan men nu sätts också peroral antibiotikabehandling in med flukloxacillin 750 mg 3 gånger/dag under 10 dagar.

Om inte den externa otiten svarar på denna behandling bör man misstänka svamp (ses ibland när man steroidbehandlat under längre tid). Vid svampinfektion – otomykos – kan man ibland se svarta eller vita prickar = svampsporer i hörselgången. Lokalbehandling med flumetason + kliokinol (Locacorten-Vioform), eller pensling med methylrosanilin (gentianaviolett) (Metylrosanilin APL kutan lösning 0,1%), rekommenderas då.

### Furunkel

En furunkel i hörselgången kännetecknas av en lokalt ömmande, ibland fluktuerande svullnad i yttre delen av hörselgången. Den behandlas med en tamponad med alsolsprit som ovan. Endast i undantagsfall behöver furunkeln dränaras genom incision.

### Hörselgångsexostosser

Hörselgångsexostosser är släta rundade, ofta bilaterala, benutväxter i den inre delen av hörselgången. De kan ibland försvåra diagnostik genom att skymma delar av trumhinnan och därigenom försvåra behandlingen av vaxprop och extern otit. Vid stora exostosser kan remiss till ÖNH-specialist/mottagning vara aktuell för ställningstagande till kirurgisk extirpation.

### Mellanöra

#### Akut mediaotit

Akut mediaotit (AOM) är den vanligaste bakteriella infektionen hos barn. Vid två års ålder har ca 70% haft minst en episod av AOM och var femte barn har haft minst tre episoder. I Sverige uppskattas incidensen AOM till ca 200 000 fall/år. Incidensen är högst från 6 månader till 2 års ålder, för att därefter successivt minska. Enligt en SBU-rapport från 2008 får drygt 2 000 barn i Sverige varje år trumhinnerör pga recidiverande AOM (rAOM). Barn som har fått otit före 6 månaders ålder har en ökad risk för recidiverande otit. Andra riskfaktorer är hereditet, rökning i hemmet och vistelse i förskola. Flera oberoende studier har visat att spontanläkningsfrekvensen vid AOM är hög, vilket medfört att många länder sett över behandlingsrekommendationerna för AOM, senast nu i Sverige under 2010 (3). Otit hos vuxna är ovanligt, men med ökad risk för komplikationer.

En akut mediaotit följer ofta på en övre luftvägsinfektion. Hos mer än hälften av alla otitfall kan man påvisa respiratoriska virus. Virus är numera en erkänt viktig orsak till AOM, antingen som ensamt agens (10–20%) eller i kombination med bakterier. Kombinerade infektioner är speciellt vanliga hos barn i åldersgruppen 0–2 år. Pneumokocken, *Streptococcus pneumoniae*, är den bakterie som oftast orsakar AOM. Pneumokockotiten är aggressivare än de mediaotiter som orsakas av okapslade eller icke-typbara *Haemophilus influenzae* och *Moraxella catarrhalis*. Även grupp A-streptokocker kan orsaka mediaotiter. *H. influenzae* och *M. catarrhalis* är oftast lågvirulenta och elimineras ofta spontant från mellanörat (4).

### Sökord

### Innehåll

**Tabell 1.** Olika begrepp med definition (5)

Begrepp	Definition
Simplexotit	Rodnad, normalställd och rörlig trumhinna utan tecken på vätska i mellanörat.
Akut mediaotit	Snabbt insättande symptom, t ex öronsmärta, skrikighet, irritabilitet, feber, försämrad aktivitet/aptit/sömn, oftast under en pågående ÖLI, och fynd av trumhinneinflammation och pus i mellanörat eller hörselgången.
Terapisvit	Oförändrad, förvärrad eller på nytt uppblössande AOM trots minst 3 dygns antibiotikabehandling.
Recidivotit	Ny akut mediaotit inom en månad med symptomfritt intervall.
Recidiverande akut mediaotit (rAOM) – öronbarn eller otitbenägna barn	Minst 3 säkerställda episoder av AOM under en sexmånadersperiod. Alternativt minst 4 episoder under tolv månader.
Sekretorisk mediaotit, SOM (otosalpingit, vätska i mellanörat)	Inflammatoriskt tillstånd med vätska innanför en intakt trumhinna utan smärtor eller andra akuta symptom, där de dominerande symptomen är hörselnedsättning med upplevelse av lockkänsla. SOM är långvarig (kronisk) om kontinuerlig under minst 3 månader.

#### *Symtom och diagnos*

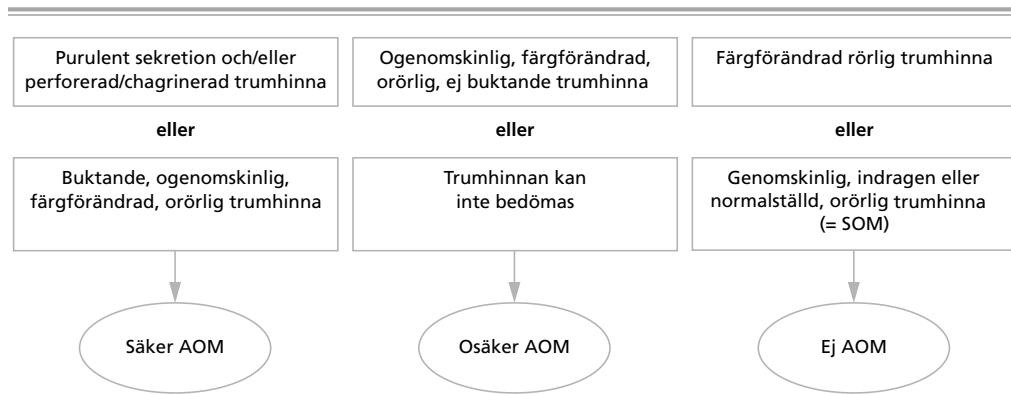
Öronvärk i kombination med förkylningssymtom och feber är vanliga symptom vid akut mediaotit. Trumhinnan ska undersökas med otoskop eller otomikroskop och dess rörlighet måste bedömas. Vid mediaotit är den buktande och trögrörlig/orörlig. Enbart rodnad trumhinna är en dålig prediktor av AOM. Vätska i hörselgången talar för spontan perforation. Se även Figur 1, nedan. Ibland är det omöjligt att inspektera trumhinnan, t ex beroende på att vax inte kan avlägsnas. Om barnet inte är allmänpåverkat kan man ge vaxlösande behandling och tid för ny bedömning ett dygn senare.

Antibiotika ska inte ges vid osäker AOM eller ”för säkerhets skull”. Tid för läkarbe-

dömning av i övrigt opåverkade barn med misstänkt otit bör erbjudas inom ett dygn, och undersökning behöver endast i undantagsfall ske på jourtid. Om barnet blir bevärsfritt under väntetiden behöver undersökning inte göras.

#### *Behandling*

Metaanalyser från bl a Cochrane av placebo-kontrollerade studier har visat att omkring 80% av barnen i placebogrupperna är friska inom 7 dagar, medan 87% av de antibiotikabehandlade barnen är friska inom samma tidsintervall. Hälften av barnen > 2 år med unilateral otit är fria från feber och smärta inom 2 dygn oavsett antibiotika eller inte. En mycket stor del av akuta otiter hos i öv-



**Figur 1.** Värdering av kliniska fynd vid symptom på AOM (4)

**Terapirekommanderationer – Akut mediaotit (4)**

- För barn i åldern 1–12 år med AOM rekommenderas aktiv expektans. Antibiotikabehandling bör endast ske om inte barnet blivit bättre på 2–3 dagar och då efter en ny läkarbedömning.
- Barn < 1 år, ungdomar > 12 år och vuxna med säkerställd AOM bör antibiotikabehandlas.
- Barn < 2 år med bilateral AOM bör antibiotikabehandlas liksom alla patienter med AOM och perforerad trumhinnan oavsett ålder.
- Förstahandsvalet är penicillin V 3 gånger/dag i 5 dagar.
- Barn med recidiverande AOM behandlas med penicillin V, alternativt amoxicillin i 10 dagar vid säkerställd ny episod av AOM.
- Vid terapisvit rekommenderas amoxicillin i 10 dagar.
- Barn med rinnande ”röröt” behandlas i första hand med örondroppar Terracortril med Polymyxin B (2–4 droppar 3 gånger/dag) under 5–7 dagar om patienten för övrigt är opåverkad.
- Ensidig, okomplicerad AOM med normalt status på andra örat behöver inte kontrolleras i efterfölloppet.
- Barn < 4 år med dubbelsidig AOM eller ensidig AOM och sekretorisk mediaotit (SOM) på andra örat bör kontrolleras efter 3 månader för att eventuell hörselmedsättning ska kunna upptäckas och behandlas.

rigt friska barn läker således utan antibiotikabehandling.

Vid säker akut otit hos barn i åldern 1–12 år utan komplicerande faktorer bör man primärt avstå från antibiotika. Om barnet inte blivit bättre på 2–3 dagar efter läkarbesöket bör en ny bedömning ske, antingen via ett nytt besök eller via telefonkontakt. Antibiotika bör då förskrivas (se Terapirekommanderationerna, s 770). Ett alternativ som kan användas i speciella situationer är att redan från början ge ett ”recept i reserv” med råd om uthämtning vid utebliven förbättring inom 2–3 dygn. Barn < 1 år, ungdomar > 12 år och vuxna med säkerställd AOM bör antibiotikabehandlas liksom barn < 2 år med bilateral AOM och alla med perforerad AOM oavsett ålder. Barn med svår smärta trots analgetika, med recidiverande otiter, immunbristsjukdom eller annan allvarlig grundsjukdom bör också antibiotikabehandlas. Se även Terapirekommanderationerna ovan.

**Uppföljning av AOM**

Målsättningen med uppföljning är att hitta barn med hörselmedsättning och erbjuda behandling. Barn och vuxna med ensidig okomplicerad AOM med normalt status på andra örat behöver inte kontrolleras. Barn < 4 år med dubbelsidig AOM eller ensidig AOM och SOM på andra örat bör däremot kontrolleras efter 3 månader.

**Recidiverande akut mediaotit**

Mellan 10 och 15% av alla barn får rAOM (se definition Tabell 1, s 768) och 5% får minst 6

episoder inom ett år. Det är vanligast i åldrarna 6 månader till 2 år. De flesta barn med rAOM har även mer eller mindre långvariga episoder av sekretorisk mediaotit.

Barn med rAOM bör remitteras till ÖNH-specialist/mottagning. Rörbehandling kan då komma att övervägas till barn efter minst 3 säkerställda AOM-episoder under 6 månader och som får ytterligare en säkerställd AOM-episod inom en 1–2 månader lång observationsperiod.

**Komplikationer**

*Sekretorisk otit* under kortare eller längre perioder är lika vanligt i efterfölloppet till en akut mediaotit oavsett om antibiotika getts eller inte.

Även om *mastoidit* är den vanligaste komplikationen till AOM är detta tillstånd sällan förekommande – färre än 1 fall/10 000 otiter. Ungefär hälften av mastoiditerna utvecklas trots antibiotikabehandling.

Mastoidit är vanligast hos de allra yngsta barnen och ska misstänkas vid otit med ihållande smärta, rodnad bakom örat, palpationsömhethet över processus mastoideus och utstående ytteröra. Vid inspektion finner man ofta var bakom en buktande trumhinnan, ibland flytning och taksänkning i hörselgången. Vid misstanke om mastoidit remitteras patienten akut till ÖNH-specialist/mottagning. Diagnostiserad mastoidit är inläggningsfall på ÖNH-klinik. Behandlingen intensifieras med intravenös antibiotikabehandling, paracentes av trumhinnan och eventuell uppmejsling av temporalbenet.

**Sökord****Innehåll**

**Terapirekommanderationer – Antibiotika vid akut mediaotit enligt Läkemedelsverkets rekommendationer (4)**

Barn	Penicillin V 25 mg/kg kroppsvikt × 3 i 5 dagar.
Vuxna	Penicillin V 1,6 g × 3 i 5 dagar.
Ge paracetamol (alternativt ibuprofen till barn > 6 månaders ålder) som smärtstillande vid behov. Rekommendera högläge.	
Vid recidiv (ny akut mediaotit inom 1 månad med symptomfritt interval)	Penicillin V 25 mg/kg kroppsvikt × 3 i 10 dagar alternativt amoxicillin 20 mg/kg kroppsvikt × 3 i 10 dagar.
Vid terapisvikt (oförändrad, förvärrad eller på nytt uppblössande akut mediaotit trots minst 3 dygns antibiotikabehandling)	Amoxicillin (20 mg/kg kroppsvikt × 3) i 10 dagar. Nasofarynxodling och eventuell odling från hörselgången vid perforation. Terapisvikt efter antibiotikabehandling kräver noggrann verifiering av diagnos – eventuellt akut remiss till ÖNH-specialist/mottagning. Efterfråga fölsamhet till tidigare ordination. Nasofarynxodling och eventuell odling från hörselgången vid perforation.
<b>Vid säkerställd penicillinallergi</b>	
Barn	Erytromycin oral suspension 10 mg/kg kroppsvikt × 4 (alternativt 20 mg/kg kroppsvikt × 2) i 7 dagar.
Vuxna och barn > 35 kg	Erytromycin enterokapslar 250 mg × 4 (alternativt 500 mg × 2) i 7 dagar.
Vid terapisvikt	Enligt odlingssvar om sådant finns, annars kontakt med ÖNH-specialist/mottagning för eventuell paracentes och odling.

*Akut labyrinthit* är vanligen associerad med akut mediaotit. Tillståndet är ovanligt och utmärks av rotatorisk ysel med nystagmus och hörselnedsättning på den sjuka sidan. Alla patienter med labyrinthit eller misstanke om labyrinthit ska remitteras akut till ÖNH-specialist/mottagning.

*Otogen meningit* är en mycket ovanlig komplikation till akut mediaotit med svår allmänpåverkan. Hos de yngsta barnen kan allmänpåverkan vara mer uttalad än symtomen på otit. Feber är vanligt, men kan också saknas. Nackstelhet förekommer, men kan vara svårvärderad och kan saknas hos de yngsta barnen. Alla patienter med otogen meningit, eller misstanke därom, är inläggningsfall på sjukhus.

Andra ovanliga komplikationer till akut mediaotit är perifer facialispares, sinus-trombos och hjärnabscess. Även om AOM är ovanligt hos äldre ungdomar och vuxna ska de alltid antibiotikabehandlas då komplikationer är vanligare hos dessa.

#### Sekretorisk mediaotit

Sekretorisk mediaotit (SOM), dvs vätska i mellanörat, är en vanlig åkomma under barnåren. Hälften av alla SOM-fall uppstår efter genomgången AOM. Cirka 20% av bar-

nen har kvarstående vätska i mellanörat tre månader efter genomgången AOM. Bland barn < 2 år är andelen ännu högre. SOM är i hög grad ett självläkande tillstånd, men kan hos vissa barn vara långvarigt och ger då upphov till försämrad hörsel, försenad talutveckling och försämrad livskvalitet. Barn med lockkänsla och nedsatt hörsel är ofta lättirriterade och stundtals aggressiva. Öronsmärta och feber är ovanligt.

Diagnosen ställs med hjälp av undersökning av trumhinnorna och bedömning av hörseln. Trumhinnorna undersöks med pneumatisk otoskopi eller otomikroskopi, helst i kombination med tympanometri. Att enbart använda otoskopi medför ökad risk för såväl över- som underdiagnostisering. Hörseln hos små barn bedöms genom uppgift om hörselrelaterade symtom. Vid ensidig SOM utan symtom på hörselnedsättning eller andra besvär från örat behövs ingen ytterligare kontroll.

Om normal hörsel (tmv  $4^1 < 25$  dB) och ingen misstanke om social hörselnedsättning behöver barnet inte remitteras och heller inte kontrolleras rutinmässigt.

1. tmv 4 är tonmedelvärdet för frekvenserna 500, 1 000, 2 000 och 4 000 Hz.

Följande barn ska remitteras till ÖNH-specialist/mottagning för ställningstagande till rörbehandling (6):

- Barn med dubbelsidig SOM som pågått under minst 3 månader, helst bekräftad med B-tympanogram och med misstanke om hörselnedsättning som påverkar den sociala funktionen.
- Barn med dubbelsidig SOM som pågått under 6 månader, helst bekräftad med B-tympanogram, ska hörseltestas även om inte symtom på hörselnedsättning föreligger. Om primärvårdsenheten saknar utrustning ska barnet remitteras till ÖNH-specialist/mottagning för hörseltesting.
- Barn med funktionshinder som kan påverka kommunikationsförmågan ska remitteras mera frikostigt.
- Barn med ensidig SOM behöver endast remitteras om uttalade symtom finns.

Under expektansperioden kan en del barn med SOM ha nytta av autoinflation med otoventballong eller Valsalvas manöver. Vid SOM under senvåren kan man ofta avvaka med remiss då självläkningen är mycket hög under sommarperioden. Det bör noteras att det inte finns några vetenskapliga belägg för att avsvällande terapi, nässpray alternativt peroral medicinering, har någon som helst effekt på utläkningen av SOM.

#### *Rörbehandling (6)*

Cirka 7 500 barn i Sverige får årligen trumhinnerör pga långvarig SOM. Det naturliga förloppet är att rören stöts ut efter kortare tid (6–8 månader) eller längre tid (ett till flera år) beroende på rörtyp. Komplikationerna är sällan allvarliga. Kalkinlagringar (myringoskleros) och ärrbildningar i trumhinnan kan uppstå men detta påverkar sällan hörseln. Kvarstående perforationer förekommer med ledningshinder som följd, men dessa perforationer kan slutas med kirurgi. Rörflytnings är en vanlig komplikation till rörbehandling.

*Rörflytning utan allmänpåverkan* lokalbehandlas med 2–4 droppar Terracortril med Polymyxin B 3 gånger/dag under 5–7 dagar. Om barnet söker primärvården bedöms först hörselgangs- och trumhinnestan-

tus. Föräldrarna ska kontakta ÖNH-specialist/mottagning dagtid om flytningen inte har upphört efter denna behandling.

Vid *rörflytning med allmänpåverkan*, dvs med smärta och feber, kan peroralt antibiotikum sättas in. Eventuellt kan barnet behöva skickas vidare till ÖNH-specialist/mottagning. Vid besöket där bedöms trumhinnestatus och rörets funktion. Odling från flytningen bör utföras då den kan ge vägledning för behandling. Såväl lokala som perorala antibiotika bör ha prövats innan man tar ställning till att extrahera rören.

Örat hos barn med rör behöver vanligen inte skyddas vid bad och vattenlek.

#### **Andra sjukdomar i mellanörat**

##### *Kronisk otit*

Begreppet kronisk otit innefattar flera typer av kroniska tillstånd i mellanöra och mastoid på basen av infektion eller inflammation. En trumhinneperforation som inte läkt på 6–8 veckor ingår ofta i bilden. I vissa fall förekommer en kronisk adhesiv trumhinna och ibland kolesterol. Generellt bör patienten undvika att få vatten i örat. Om örat rinner rengörs det och behandlas med örondroppar innehållande hydrokortison och antibiotika (Terracortril med Polymyxin B 4–5 droppar 2 gånger dagligen i 7 dagar). Rådgör med ÖNH-läkare om vidare handläggning.

##### *Kolesterol*

Kolesterol innehåller att hudepitel från en inbuktning av trumhinnan trängt in i mellanörat eller örarts cellsystem. Genom fortsett tillväxt och expansion i volym kan det skada olika strukturer i mellanörat och i vissa fall innerörat och benväggen (tegmen tympani) mot hjärnan.

Om lokalbehandling av örat inte har effekt eller om patienten uppvisar avvikande symtom som facialispares, yrsel eller snabb hörsel förlust ska patienten remitteras till ÖNH-specialist/mottagning.

##### *Otoskleros*

Otoskleros beror på bennybildning vid stigbygelplattan som minskar dess rörlighet (kedjefixerande process) och gör att ljudet inte fortplantas till innerörat på vanligt sätt. Sjukdomen är vanligare hos kvinnor

och kan debutera under/efter graviditet. Symtomet är en smygande hörselnedsättning, ibland med tinnitus, som drabbar ett eller båda öronen. Trumhinnan ser helt normal ut och inga tecken på öronflytningar eller smärta förekommer vid otoskleros. Vid hörseltestning ses hörselnedsättning av ledningsfelstyp. Vid misstanke om otoskleros remitteras patienten till ÖNH-specialist/mottagning för utredning och ställningstagande till behandling. Vid konstaterad otoskleros behandlas patienten initialt vanligen med hörapparat, varefter ställning tas till s k stapeskirurgi.

#### *Traumatisk trumhinneperforation*

Traumatisk trumhinneperforation kan vara självorsakad (petning med tops eller liknande) eller uppkomma efter en örfil, explosionsolycka eller dykning. Vanligtvis är tillståndet inte smärtsamt. Patienten kan ha noterat en mättlig hörselnedsättning, en blödning från örat och att det läcker luft i örat vid sväljning. Ofta ser man perforationen vid otoskopi, men små skador kan vara svåra att upptäcka. Test av trumhinnerörlighet med ett pneumatiskt otoskop ger i sådant fall inget utslag om det föreligger en perforation.

Om det finns risk för att perforationen kan ha förenats med t ex vatten av okänd renhetsgrad ges profylaktiskt penicillin V. Ta helst kontakt med ÖNH-specialist/mottagning för råd om handläggning. Hörseltest kan ibland vara av värde, särskilt vid försäkringsärenden; detta om skadan är föranledd av trauma mot örat, t ex misshandel. I vissa fall läggs en rispappersprotes. Läkning av perforationen liksom hörseln bör kontrolleras efter 3–4 veckor.

#### **Inneröra**

Diagnostik av sjukdomar i innerörat baseras i huvudsak på hörselmätningar. Hörselnedsättning kan ha flera orsaker där de vanligaste är åldersbetingad hörselnedsättning och bullerskador. Ett skadat inneröra kan idag inte behandlas medicinskt, men det är viktigt att känna till att vissa läkemedel kan skada hörseln. Ototoxiska läkemedel är framför allt vissa antibiotika såsom aminoglykosider (t ex gentamicin, tobramycin) och glykopeptider (t ex vankomycin) samt cyto-

statika (t ex cisplatin, carboplatin). Reversibel hörselnedsättning kan orsakas av vissa betablockerare.

#### *Plötslig dövhet*

Plötslig dövhet kan ha flera orsaker. Hörselnedsättningen är av sensorineural typ och kan vara förenad med tinnitus och yrsel.

Effekten av peroral steroidbehandling är tveksam, men patienten erbjuds sådan om inte någon kontraindikation föreligger och om mindre än 1 vecka förflutit sedan insjuknandet. Under den första veckan bör patienten undvika kraftig fysisk ansträngning liksom potentiellt hörselskadligt ljud. Rådgör med ÖNH-specialist/mottagning om handläggning. Ett vanligt behandlingsschema med prednisolon tablett 10 mg är 6 tablett dag 1–3 (lägre initialdos om kroppsvikt < 50 kg), 5 tablett dag 4, 4 tablett dag 5, 3 tablett dag 6, 2 tablett dag 7, 1 tablett dag 8. Tabletterna tas på morgonen. En uppföljning bör ske på ÖNH-klinik eller hos ÖNH-specialist en vecka senare.

#### *Dövhet*

Såväl vuxendöva som barndomsdöva patienter kan idag rehabiliteras med kokleaimplantat (CI). Hos barndomsdöva bör implantationen göras redan före 1 års ålder. Helt döva patienter kan idag rehabiliteras med kokleaimplantat. Ljud kan med denna teknik föras över till innerörat från en mikrofon och förstärkare via en radiosändare över huden till ett implantat som implanteras i hörselsnäckan. Ljudet överförs med elektroniska impulser som fortplantas via hörselnerven till hjärnan där de tolkas. Individens kan med hjälp av dessa signaler och läppavsläsning fungera mycket bra hörselmässigt. Problem som föranleder patienten att söka kan vara relaterade till tekniska fel och infektion. Patienten hänvisas till behandlande ÖNH-specialist/mottagning.

#### *Retrokokleär hörselnedsättning*

Vid asymmetrisk hörselnedsättning eller t ex ensidig tinnitus bör man alltid utreda eventuell retrokokleär orsak. Remiss rekommenderas till audiolog eller ÖNH-specialist/mottagning för utvidgad hörselutredning med hjärnstamshörseltest (ABR).

#### **Sökord**

#### **Innehåll**

Denna utredning slutar ofta med magnetresonanstomografi av hjärnan med inriktning på ponsvinklar och bakre skallgrop som kan vara av värde för sjukdomar utanför hörsel-snäckan och balansorganet, t ex vid misstanke om vestibularisschwannom (tidigare kallad akustikusneurinom).

#### *Yrsel/*

Se kapitlet Yrsel, s 963.

### Näsans sjukdomar

Näsan är lättåtkomlig för undersökning med hjälp av pannlampa/-spiegel och nässpekulum. Efter lokalbedövning kan man enkelt undersöka näsans djupare delar med stel- eller fiberoptik. Infektioner i näsan är vanliga, framför allt förkylning, se kapitlet Luftvägsinfektioner hos barn och vuxna, avsnittet Akut övre luftvägsinfektion, s 732.

#### Allergisk rinit

Allergiska näsbesvär kan börja redan i tidig ålder, men debuterar vanligtvis i skolåldern för att sedan bli allt vanligare. Cirka 20% av alla tonåringar har allergisk rinit.

#### *Symtom*

Symtomen från näsan är i huvudsak nästäppa, vattentunn snuva, nysningar och klåda. Ofta är de nasala symptomen kombinerade med klåda och rodnad i ögonen, konjunktivit, varav termen allergisk rinoconjunktivit. Intermittent allergisk rinit, säsongsbunden rinit, varierar med årstiden och är oftast utlöst av pollen från lövträd, gräs och örter. Persisterande (kronisk) allergisk rinit finns året runt och kan bero på bl a kvalster och pälsdjur.

#### *Diagnos*

Anamnesen är den viktigaste delen av utredningen och ofta helt tillräcklig för diagnos. Fråga om dygns- och säsongsvariation, bostadsförhållanden, husdjur och fritidssyssel-sättningar. Allergitest utförs i form av prick-test. In vitro-diagnostik kan utföras med ett serologiskt test som påvisar förekomst av allergenspecifika IgE-antikroppar, "specifikt IgE", vilket ersatt den tidigare använda radioallergosorbenttekniken (RAST), se även kapitlet Allergiska och immunologiska till-

**Tabell 2.** Exempel på läkemedel vid allergisk rinit

Läkemedelsgrupp	Substansnamn	Kommentar
Perorala anti-histaminer	Klemastin Desloratadin	Från 1 år
	Cetirizin Loratadin	Från 2 år
	Fexofenadin	Från 6 år
	Ebastin	Från 12 år
Nasala steroider	Budesonid Mometason Triamcinolon Flutikason-furoat	Från 6 år
	Flutikason	Från 8 år
Nasalt natrium-kromoglikat	Natrium-kromoglikat	Barn och vuxna
Nasala anti-histaminer	Azelastin	Från 12 år
	Levokabastin	Barn och vuxna

stånd, avsnittet Allergi, s 825. Allergitestet ger antingen ett positivt eller negativt svar på om patienten har allergenspecifika IgE-antikroppar men är för den skull inte säkert konklusivt, i synnerhet kan inte ett negativt prov utesluta att allergi föreligger.

#### *Behandling*

Elimination av allergenet kan lindra patientens besvär. Läkemedel för behandling av allergisk rinit, se Tabell 2. Profylaktisk behandling med natriumkromoglikat kan ges som nässpray och ögondroppar. Lokal behandling med steroider i näsan har god effekt. Ett flertal steroider för lokalbehandling finns tillgängliga (budesonid, flutikasonfuroat, mometasone, m fl). Dessa kan ges till barn från 6 års ålder, men med viss försiktighet vid långtidsbehandling då nässlemhinnan kan bli tunn och lättblödande. Barn som står på långtidsbehandling bör ses av barnläkare.

Antihistaminer ges framför allt till patienter med lätt till måttliga besvär och har även effekt på ögonsymtom. Ett flertal perorala antihistaminer med god effekt finns tillgängliga (cetirizin, loratadin etc). Antihistaminpreparat finns också för lokal behandling i näsan (azelastin, levokabastin).

### Sökord

### Innehåll

Perorala steroider kan vara aktuella vid svåra symtom. Prednisolon i tablettsform, 5–10 mg, kan ges dagligen som tillägg till övrig terapi under dagar med höga pollental och/eller vid kraftiga symtom.

Allergenspecifik immunterapi (ASIT) kan bli aktuell till patienter som inte blir besvärfsfria av medicamentell behandling. Allergenet tillförs då subkutan i stigande doser upp till underhållsdos som ges var 6:e till 8:e vecka under 3–5 år. Behandlingen kräver specialkunskaper och ska reserveras för utvalda fall. För patienter med långa besvärspérioder och vissa patienter med svår kvalsterallergi, är denna behandlingsform den enda effektiva. Begynnande astma ökar indikationen ytterligare.

Ett nytt alternativ finns nu tillgängligt i form av sublingual behandling mot gräspollenallergen (Grazax). Jämförande studier mot subkutan immunterapi och konventionell behandling saknas. Den sublinguala terapin kan dock med fördel användas när det handlar om en isolerad gräspollenallergi. Se även kapitlet Allergiska och immunologiska tillstånd, avsnittet Allergi, s 825.

### Icke-infektiös rinit

Icke-infektiös rinit (vasomotorisk rinit, idioskopisk rinit) beror på en överkänslighet mot vissa ämnen som tobaksrök, bilavgaser, starka dofter, trycksvärta m m. Patienterna är oftast äldre än de med allergisk rinit och allergiutredning är negativ. Symtom är nästäppa, snuva och nysningar vid exposition för de utlösande ämnena.

Diagnos ställs på anamnes och uteslutande av allergi.

Behandlingen vid nästäppa är lokala steroider. Vid vattnig snuva kan nasal spray med ipratropium prövas. Notera dock viss försiktighet vid medicinering av äldre patienter med känd prostataförstoring, blåshalsförträngning och vid predisponering för trångvinkelglaukom. Vid krustabildning i näsan är koksaltsköljning och näsolja (sesamolja) indicerat.

### Hormonell rinit

Hormonell rinit ses vid graviditet, hypotyreos och ökad produktion av tillväxthormon. Vid nästäppa under graviditet blir många hjälpta av koksaltlösning för näs-

sköljning eller i sprayform. Det kan också vara värt att prova näsvingevidgare åtminstone nattetid, då även höjt läge för huvudet är att rekommendera. Det är viktigt att undvika användning av avsvällande näsdroppar längre än någon vecka. Nasala steroider har kommit att användas vid graviditetsnästäppa efter den första trimestern (7).

### Medikamentell rinit

Medikamentell rinit (rhinitis medicamentosa) karakteriseras av nästäppa till följd av långvarig behandling med avsvällande näsdroppar och är mycket vanlig. Specifika frågor ger diagnosen och vid inspektion ser man svullna och rodnade slemhinnor i näsan.

Behandlingen innebär att man upphör med näsdropparna och under 2–3 veckor använder lokal eller i vissa fall systemisk steroidbehandling.

### Näspolyper

Näspolyper är slemhinneutbuktningar som oftast utgår från mellersta näsgången. De är dubbelt så vanliga hos män som hos kvinnor och ökar med stigande ålder. De kan vara förorsakade av infektion och allergi, och är överrepresenterade hos astmatiker. Vid inspektion i näsan ses de som droppformade gråskimrande slemhinneutbuktningar som kan bli mycket stora och fylla ut hela näsan. År man osäker på om det är näspolyper eller nedersta näsmusslan man ser, är ett enkelt test att ta en tops och försiktigt beröra strukturen. Näsmusslan har benskelett och är stel medan polypen är lättörlig. Differentialdiagnos till polypos är inverterat papillom som är en aggressivt växande benign tumör. Behandling av denna är kirurgiskt.

Behandling av näspolyper är i första hand medicinsk. Det finns ett flertal steroider i pulverform, lösning och spray som är effektiva. Uttagad näspolypos behandlas bäst med peroral steroidbehandling (tablett prednisolon 10 mg, 2 tablett/dag i 4 dagar, följd av nedtrappning med 5 mg var fjärde dag), följd av lokal steroidbehandling. Näspolyper som trots intensiv steroidterapi inte svarar på behandlingen kan avlägsnas kirurgiskt. Moderna endoskopiska tekniker kan effektivt

**Terapirekommanderationer – Åtgärder vid främre näsblödning**

Nivå	Problem/ lösning	Åtgärd
I hemmet	Per telefon	Snyt rent, bedöm vilken sida som blöder, sitt framåtböjd och knip med fingrar om främre delen av näsan i 15–20 minuter.
I hemmet	Fortsatt blödning	Snyt rent, spraya med oximetazolin eller sätt in en bomullstuss med matolja och knip om främre delen av näsan i 15–20 minuter.
På vårdcentral	Undersök	Snyt rent, lokalisera blödningskällan, sätt in en bomullstuss med lidokainhydroklorid-nafazolin 34 mg/ml + 0,17 mg/ml och knip om främre delen av näsan i 15–20 minuter.
På vårdcentral	Stoppa blödning	Etsa med silvernitrat, neutralisera och sätt in en bomullstuss med paraffinolja som patienten själv avlägsnar nästa dag.
På vårdcentral	Fortsatt blödning	Lägg främre tamponad indränkt i lidokainhydroklorid-nafazolin 34 mg/ml + 0,17 mg/ml tills blödningen är stoppad. Låt denna ligga kvar 24 timmar, ta tillbaka patienten, avlägsna tamponaden och etsa som ovan.
På vårdcentral	Fortsatt blödning	Sätt ny främre tamponad och remittera till ÖNH-klinik.

avlägsna näspolyper med få restsymtom. Gamla tiders evulsiö gav ofta patienten permanent nedsatt luktsinne.

**Näsblödning**

De vanligaste orsakerna till näsblödning är en kärlskada i en skör slehinnna pga förkylning, uttorkning, trauma, hypertoni, åderförfalkning samt koagulationsrubbning orsakad av medicinering med antikoagulantia (warfarin, heparin) eller trombocythämmare (clopidogrel, acetylsalicylsyra). Sällsynta orsaker till näsblödning är malign tumor, ärftlig koagulationsrubbning och kärlmissbildningar.

**Behandling**

Ge råd, enligt Terapirekommandationerna ovan, när en patient ringer med anledning av pågående näsblödning.

**Främre näsblödning**

Främre näsblödning kommer vanligen från ett blodkärl i främre delen av nässkiljevägen. Det kan ibland redan ha slutat blöda när patienten kommer till mottagningen. Man kan då ofta se det kärl vilket är orsaken till blödningen som en liten kärlknopp som sticker ut från slehinneytan, ofta i Kiesselbachs lokus. Om det fortfarande blöder, sug rent i näsan. Bedöva i näsan med en bomullstuss indränkt med lidokain–nafazolinlösning APL (34 mg/ml + 0,17 mg/ml) i

15–20 minuter. Etsa sedan kärlet med silvernitrat (lapispenna). Efter etsning tas överskottet bort med en tops fuktad med koksaltlösning. Lägg därefter en ny bomullssudd indränkt med paraffinolja i näsbören. Låt patienten stanna kvar en halvtimme på mottagningen för att utesluta en ny blödning. Patienten kan därefter gå hem och får själv dra ut sudden nästa dag. Om det fortsätter att blöda kontaktar ÖNH-specialist/mottagning för råd. Det finns även speciella tamponader, bl a Merocel och Rapid Rhino, som kan användas i dessa fall.

I vissa situationer, t ex under en transport till ÖNH-specialist/mottagning, kan en tamponad bestående av gasväv indränkt i tranexamsyralösning (100 mg/ml) ha god blodstillande effekt. Peroralt tranexamsyra har ingen plats i behandlingsarsenalen vid näsblödning.

**Bakre näsblödning**

Bakre näsblödning förekommer framför allt hos äldre personer och är sällsynt hos barn och yngre vuxna. Bakre näsblödning leder vanligen till större blodförluster än främre. Man kan sällan se exakt varifrån det blöder. Den vanligaste lokalén är näsans golv långt in i näsan.

*Alla fall av bakre näsblödning är inläggningsfall på sjukhus. Det är dock av stort värde att stoppa blödningen så snart som möjligt, t ex inför en lång transport till sjuk-*

hus. Bedöm allmäntillståndet. Om patienten är kallsvettig och har en snabb, tunn puls inleds behandling med att sätta en infartskanyl och snabbt ge Ringer-Acetat eller motsvarande. Sug sedan rent i näsan. Sväll av med näsdroppar och bedöva med en lidokain–nafazolinussud. Lägg en bakre tamponad med en Foleykateter eller speciell näsblödningskateter. Den bakre ballongen fylls med 5–10 ml koksaltlösning. Därefter läggs en främre tamponadindränkt med paraffinolja eller lidokain–nafazolinlösning. Katetern säkras med en KAD-klämma. Efter ett dygn tappas den bakre ballongen långsamt på lösning och katetern avvecklas därefter så snart som möjligt. Katetern avvecklas antingen innan patienten lämnar sjukhuset eller vid återbesök hos ÖNH-specialist/på mottagning.

### Nästäppa

Nästäppa är ett mycket vanligt symptom som många patienter söker för. Anamnesen kan ofta ge värdefull information till orsaken. Det trängsta partiet i näsan är vestibulum som är lätt tillgängligt för inspektion. Konstant ensidig eller dubbelsidig nästäppa kan vara förorsakad av septumdeviation, näspolyper eller förstorad adenoid. Inkonstant och sidoväxlande nästäppa kan bero på allergisk eller icke-infektiös rinit. Tänk på att ensidig nästäppa hos barn kan vara orsakad av främmande kropp och hos vuxna kan det vara en tumör. Överförbrukning av vanliga avsvällande näsdroppar är mycket vanligt!

Behandlingen riktas mot underliggande orsak. Vid uttalad krustabildning i näsan är koksalsköljning och näsolja (sesamolja) bra hjälpmittel. Näsvidgare kan underlätta insomnandet vid nattliga besvär. Vissa läkemedel, t ex kalciumflödeskämmare, kan ge nästäppa som biverkning – överväg att byta dessa (se Faktaruta 1).

### Näsfurunkel

Vid näsfurunkel förekommer vanligen en rodnad, svullnad och ömmande förändring på näsan eller i näsmynningen utan andra symptom. Dessa kräver i regel ingen behandling. Vissa fall kan försämras och ge uttalad svullnad utanför näsan, feber och allmänpåverkan. De okomplicerade lindriga fallen

### Exempel på läkemedel med nästäppa som mycket vanlig/vanlig biverkning i produktresumé/Fass

- Alimemazin
- Betablockerare
- Buspiron
- Desmopressin
- Enfuvirtid
- Kalciumflödeskämmare
- Kinagolid
- Labetalol
- Nikotin
- Peginterferon alfa
- Ribavirin
- Sertindol
- Sildenafil
- Tadalafil
- Terazosin
- Vardenafil

kan med fördel skötas polikliniskt. Täck furunkeln med ett alsolspritomslag som patienten fuktar själv. Ge peroral flukloxacillinbehandling (750 mg 3 gånger/dag i 7 dagar). Kontroller bör göras dagligen. De svårare fallen är sjukhusfall eftersom det föreligger risk för utveckling av sinus cavernosustrombos.

### Bihålornas sjukdomar

Man kan få en viss uppfattning om bihålorna genom inspektion via näsan. Sålunda kan man bedöma slemhinnessvullnad och sekretion från bihålornas utförsgångar. Med fiberskopier är det ibland möjligt att visualisera utförsgångarna från sinus maxillaris. I övrigt är man beroende av andra undersökningsmetoder för diagnostik. Punktion och ultraljudsundersökning ger viss information, men är beroende på undersökarens erfarenhet. Ortopantomogram (panoramoröntgen) och slätröntgen ger ytterligare information, men mest information får man som regel av datortomografi, särskilt om den utförs med frontala snitt. Fynd av vätskenivå eller heltät bihåla talar för rinosinusit medan fynd av enbart slemhinnessvullnad inte talar för detta och normal datortomografi utesluter bakteriell rinosinusit.

### Akut rinosinusit

Symtom på sporadisk akut rinosinusit är mycket vanligt förekommande i befolkningen, men symtomen är oftast inte förorsakade av en antibiotikakrävande bakteriell infektion. Således kan nästäppa, palpations- och perkussionsömhetseller huvudvärk som ökar

**Terapirekommanderationer – Behandling av sporadisk akut rinosinuit**

Symtom	Behandling
Vuxen med förkyllningssymtom < 10 dagar och lindrig/måttlig smärta i kinden	Nässköljning, näsdroppar, antiflogistika
Vuxen med purulent snuva > 10 dagar och uttalad ensidig smärta i kinden	Som ovan och överväg behandling med penicillin V 1,6 g x 3 i 7–10 dagar
Barn i förskoleåldern	Näsdroppar, paracetamol
Alla med hög feber, allmänpåverkan samt svullnad och/eller uttalad smärta över sinus	Akut remiss till ÖNH-specialist/mottagning

vid framåtböjning, bero på slemhinnesvullnad efter en förkyllning eller ha andra orsaker. Ensidig uttalad värv över sinus med samtidig illaluktande vargata, nästäppa och en duration efter debut av övre luftvägsinfektion på > 10 dagar är däremot typiska symtom för en bakteriell maxillarsinuit. Alla bihålor kan bli föremål för infektion och ger sinsemellan olika symtom. Ensidig sinuit kan också bero på inflammation i överkäkkens tänder, dentogen sinuit. Maxillarsinuit är vanligast och ger smärta över kinderna; etmoidit ger smärta vid närsrotet; frontalsinuit smärta i pannan och sfenoidit smärta mitt i huvudet med utstrålning till nacken.

Barn har årligen 6–8 ÖLI. Detta är ett viktigt led i uppbyggnaden av immunsystemet. Barn kan ha missfärgad snuva, även under lång tid, utan att behandlingskrävande rinosinuit behöver misstänkas. Barn med okomplicerad rinosinuit har inte nytta av antibiotikabehandling. Akut debut med svår värv, lokal svullnad, hög feber, allmänpåverkan inklusive slöhet, ska föranleda misstanke om etmoidit eller frontalsinuit. Dessa patienter ska omhändertas akut för ställningstagande till behandling och remiss till barn-/ÖNH-specialist.

**Behandling**

Behandlingen är i princip densamma vid alla typer av sinuit hos såväl barn som vuxna, se Terapirekommanderationerna, ovan. Dess syfte är att återställa den normala ventilationen och att avbryta den pågående inflammationen. Detta kan i de flesta fall uppnås genom allmänna åtgärder som högläge (t ex 1–2 extra kuddar under övre kroppshalvan), vila, näsdroppar, antiflogistika, nässköljningar och lokal steroid i nä-

san. Det senare framför allt vid recidiverande rinosinuit, samtidig allergi eller näsponlypos.

Randomiserade studier på kliniskt diagnostiseras akut rinosinuit i primärvård har i regel inte visat någon effekt av antibiotika. Studier där man krävt kliniska och radiologiska tecken på rinosinuit har däremot visat att antibiotika medför några dagars kortare utläkningstid. Bland patienter diagnostiseras på detta sätt har man visat att 10–14 dagar efter insatt behandling har 81% bland antibiotikabehandlade respektive 66% bland placebobehandlade blivit förbättrade eller helt bra (8). Detta motsvarar ett NNT (number needed to treat) på 7.

Akut bakteriell rinosinuit kan indelas i två huvudgrupper med olika klinik, prognos och krav på behandling.

*Bakteriell sinuit med bibehållit spontant dränage*

I dessa fall ses en vargata i mellersta näsgången som tecken på att maxillarostiet är öppet och att ciliefunktionen i sinus är intakt med uttransport av sekretet. Datortomografi visar ofta luft i sinus samt vätskenivå som tecken på infektion. Behandla med penicillin V 25 mg/kg kroppsvikt (vuxen 1,6 g) 3 gånger/dag i 7–10 dagar. Vid pc-allergi ges doxycyklin. Om patienten inte är klart bättre inom 10–14 dagar bör slätröntgen eller hellre datortomografi utföras om detta inte redan är gjort. Kvarstår diagnosen byter man antibiotika efter nasofarynxodling och resistensbestämning. Ensidiga besvär i > 3 veckor bör föranleda ytterligare utredning, ofta hos ÖNH-specialist/mottagning.

### Bakteriell sinuit utan spontant dränage

I dessa fall ses ingen vargata i näsan men väl en helt tät käkhåla på röntgen. Denna kräver utöver antibiotikabehandling att upprepade käkspolningar utförs. Om det blir aktuellt med upprepade spolningar kan en dränageslang placeras i bihålan – Sino-Ject. Genom denna slang kan patienten spolas upprepade gånger.

### Sinuit av dentalt ursprung

Sinuit av dentalt ursprung är vanligt. Tyviskt är en ensidig maxillarsinuit som kan uppstå efter ett djupt kariesangrepp, pulpainfektion eller parodontit. Ett samarbete mellan tandläkare och läkare är i dessa fall viktigt och tanden behöver som regel saneras (rotfyllas/extraheras) för att infektionen ska kunna läka ut.

### Komplikationer till sinuiter

Komplikationer till akut rinosinuit är sällsynta och kan inte säkert förebyggas med antibiotika. Etmoidit med orbitalt flegmone drabbar framför allt barn. I samband med en förkylning, kan den periorbitala vävna den svullna och inom ett par dagar utvecklas ett orbitalt flegmone. Dessa barn är sjukhusfall och behandlas med intravenöst antibiotikum och ibland operation.

Svåra komplikationer som orbitaabscess och sinus cavernosustrombos kan förekomma vid etmoidit. Hjärnabscess och meningit är allvarliga men ovanliga komplikationer av intrakraniell natur vid frontalsinuit.

### Persisterande (kronisk) rinosinuit

Vid recidiverande rinosinuit eller persisterande symptom bör utredningen inriktas på bakomliggande etiologi eller associerad sjukdom, t ex allergi, näspolypos, ciliadysfunktion eller hyperreaktivitet. Utredningen bör innefatta allergiutredning, odling från näsan och anatomisk kartläggning, ofta med endoskop. Detta görs i regel av ÖNH-läkare.

### Halssjukdomar

Undersökning av hals ingår som en del av munhåleundersökningen. Med hjälp av speglar och en god ljuskälla kan såväl epifarynx som hypofarynx visualiseras. Fiberen-

doskopi är ett utmärkt hjälpmedel att komplettera undersökningen med om det är svårt att få god insyn. Denna kan utföras via näsan efter lokalbedövning.

### Förstorad adenoid

Adenoiden (tonsilla epipharyngea) är som regel liten vid födseln, men växer under uppväxtåren och når ofta ett maximum i 8–10-årsåldern. Hos vissa barn medför adenoiden besvär med nästäppa framför allt på natten med snarkningar, orolig sömn och munandning. Även på dagarna kan den ge besvär med nasalt tal och ständig nästäppa. Inspektion med pannlampa och spegel upp mot nässvalget eller fiberskopi genom näsan avslöjar om en förstorad adenoid är orsaken till nästäppan. Barnet bör i så fall hänvisas till ÖNH-specialist/mottagning för att man där ska avgöra om abrasio av adenoid är lämplig åtgärd.

### Faryngotonsillit och mononukleos

Se kapitlet Luftvägsinfektioner hos barn och vuxna, avsnitten Akut faryngotonsillit, s 733, och Mononukleos, s 735.

### Vincents angina

Vincents angina är en tonsillitvariant som förekommer framför allt hos yngre och medelålders män. Tillståndet kännetecknas av ensidiga halssmärtor. Allmänpåverkan är mindre än för t ex mononukleos. Den ena tonsillpolen uppvisar en grågul beläggning, ibland med ulceration. Detta är en akut nekrotiserande infektion förorsakad av gramnegativa anaeroba bakterier och spiroketer. Efter bortsugning av nekrotiskt material sätts penicillin V in, 25 mg/kg kroppsvekt (vuxna 1 g) 3 gånger/dag i 10 dagar. Efterkontroll rekommenderas och om ulcerationen kvarstår hänvisas patienten till ÖNH-specialist/mottagning för att man ska utesluta malignitet.

### Kronisk tonsillit

Flera patienter utvecklar detta tillstånd efter återkommande akuta tonsilliter. Kronisk tonsillit definieras som långvariga eller över tiden återkommande inflammationer i tonsiller till den grad att dagliga aktiviteter påverkas. Symtom kan vara ständigt halsont, illaluktande proppar i tonsillerna och dålig smak

**Indikationer för tonsillektomi**

- 3–4 tonsilliter/år
- 1–2 halsbölder inom ett par års tid
- Försämring av psoriasis, reumatoid artrit och glomerulonefrit i samband med akut faryggo-tonsillit
- Kronisk tonsillit och symptom som inte har kunnat hanteras medicinskt
- Obstruktiva besvär hos barn med sömnapné
- Halsböld hos barn
- Obstruktiva besvär hos barn med/utan sömnapné
- Obstruktiva besvär hos vissa vuxna med snarkning/sömnapné

Notera att enbart detritusproppar inte är en indikation för tonsillektomi.

i munnen. Vid odling från tonsillerna finner man ibland avvikande bakterieflora som *H. influenzae*, *S. aureus* och anaeroba bakterier. En anaerob bakterie som fått ökad uppmärksamhet är *Fusobacterium necrophorum* som orsakar det ovanliga Lemierres syndrom, men som vid sidan av grupp A-streptokocker domineras floran vid peritonsillit.

Tillståndet, som är mycket besvärande för en del personer, kan försöksvis behandlas med klindamycin (150 mg 3 gånger/dag i 10 dagar). Om inte detta har avsedd effekt kan remiss till ÖNH-specialist/mottagning under frågeställningen "tonsillektomi" vara indicerad.

Kronisk tonsillit ska inte förväxlas med detritusproppar som är ett vanligt och godartat tillstånd med enstaka propp i tonsillkryptan vilket kan känna som en lätt svullnad och kvarstå i veckor till månader. Se även Faktaruta 2.

**Peritonsillit**

En peritonsillit debuterar ofta under förloppet av en tonsillit. Infektionen sprider sig utanför tonsillen till omkringliggande vävnad. Spridningen är först diffus som ett flegmone, men efterhand avgränsar sig en avkapslad abscess, en halsböld. Patienten har mycket uttalade ensidiga smärtor i halsen med utstrålning mot samma sidas öra. Talet är grötigt. Sväljningssvårigheterna kan bli så uttalade att patienten får svårt att tillgodose sitt vätskebehov. Patienten är allmänpåverkad och har feber som kan bli hög.

Inskränt gapförmåga, trismus, är ett vanligt symptom. Vid inspektion ses en asymmetri i svalget, gomtaket buktar och uvula skjuter över medellinjen. Behandlingen består av penicillin V 25 mg/kg kroppsvikt (vuxna 2 g) 3 gånger/dag i 10 dagar samt dränage av abscess. Inför incision kan en konfirmerande provpunktion i lokalaneстыsi göras. Dränage av en abscess upprepas varje dag till dess att inget var erhålls. Det brukar räcka med 2–3 dräneringar. Om patienten har svårigheter att dricka, är allmänpåverkad, eller har lång resväg ska patienten läggas in på sjukhus de första dygnen. Om provpunktionen är negativ ges antibiotika med en ny punktion nästa dag. Dessa fall läggs ofta in på ÖNH-klinik med intravenös antibiotikabehandling. Alla barn med peritonsillit ska vårdas på sjukhus. Det bör noteras att en infektion i den peritonsillära vävnaden snabbt kan sprida sig till det parafaryngeala och retrofaryngeala rummet och vidare längs kärlen till mediastinum eller skallbasen med allvarliga komplikationer som följd. Dock är dessa komplikationer relativt sällsynta idag sedan antibiotika introducerades.

**Snarkning och sömnapné**

Snarkning och sömnapné se kapitlet Sömnstörningar, avsnittet Hypersommier, s 1014.

**Djupa halsinfektioner****Munbottenflegmone**

Infektion i munbotten, ibland kallad Ludwigs angina, orsakas vanligen av infektioner som utgår från tänderna, eller mindre ofta från glandula submandibularis. Sjukdomen är ovanlig och kan variera i svårighetsgrad. I enkla fall svullnar munbotten och tungans främre delar som lyfts upp. Munbotten är hård och ömmande. I komplicerade fall svullnar även de bakre delarna av munbotten och tungbasen. I dessa fall föreligger fara för den fria luftvägen.

Alla patienter med munbottenflegmone ska vårdas på sjukhus. På sjukhuset utförs punktion av svullnaden och tömning av eventuell abscess. Patienten behandlas intravenöst med antibiotika och eventuellt dentalt ursprung till infektionen bedöms av tandläkare.

**Sökord****Innehåll**

### Knuta på halsen

Undersökning av knutor på halsen sker med palpation. Vidare används finspetspunktion som oftast säkerställer diagnosen. Knuta på halsen, som inte bedöms som benign, bör föranleda remiss till ÖNH-specialist/mottagning för utredning med panskopi. Panskopi innebär endoskopisk undersökning av epifarynx (epifaryngoskopi), hypofarynx (hypofaryngoskopi), larynx-trakea (laryngo- och bronkoskopi) och esofagus (esofagusskopi). Radiologiska undersökningar med t ex datortomografi och magnetkamera, är värdefulla för att värdera spridning av infektion eller malignitet samt närhet till stora kärl och nerver.

### Lymfadenit

Lymfadenit har vanligen en kort anamnes och kan uppstå efter en infektion i tonsiller, tänder, spottkörtlar eller andra närliggande strukturer. Finspetspunktion säkerställer diagnosen.

Vid akut bakteriell infektion ges penicillin V, 1 g 3 gånger/dag i 10 dagar (barn 12,5 mg/kg kroppsvikt 3 gånger/dag i 10 dagar). Vid enstaka tillfällen kan det ske smältning med abscessbildning. I dessa fall måste absessen tömmas. Infektion med atypiska mykobakterier börjar vanligen långsammare med en eller flera svullna lymfkörtlar i submandibularisområdet. I ett senare skede tillstöter ofta en hudrodnad. Behandlingen kan vara kirurgisk med exstirpation. I en del fall där infektionen inte är så aktiv kan expektans vara ett alternativ. Mykobakterieinfektionen går vanligen tillbaka spontant efter en längre tid.

Det är normalt att känna lymfkörtlar på barn. De kan känna på halsen, bakom örat, i nacken, axiller och ljumskar. De förekommer också vid en förkylning eller ett litet sår i huden. Lymfkörtorna kan vara risgrynsstora eller stora som ärtor. Vid enstaka förstorade körtlar eller en generell körtelförstoring utan infektion kan remiss till barn- eller ÖNH-specialist/mottagning övervägas.

### Cystor

Två typer av halscystor förekommer: laterala och media. De palperas ofta förstorade, cystiska och har ibland en fistelgång som

mynnar på huden, särskilt efter tidigare infektion.

Diagnos ställs med finspetspunktion och cystan bör därefter avlägsnas kirurgiskt. Om cystan infekteras kan den behandlas med antibiotika och dräneras med punktion och sedan avlägsnas i ett lugnt skede. Halscystor bör handläggas av ÖNH-specialist/mottagning. Vid infekterad halscysta ordinarer patienten högdos penicillin V alternativt klindamycin i avvaktan på kirurgi.

### Maligna sjukdomar

Metastaser uppträder oftast hos äldre personer med känd eller okänd primärtumör inom huvud–halsområdet. Metastaser är oftast hårdare och kan växa fast mot underlaget medan lymfkörtelförstöringar vid leukemia/malignt lymfom vanligen har en mjukare konsistens. De utreds initialt med finspetspunktion och handläggning sker sedan i samarbete med onkolog/hematolog.

### Luftvägarnas sjukdomar

#### Laryngit och krupp

Se kapitlet Luftvägsinfektioner hos barn och vuxna, avsnitten Laryngit, s 736 och Krupp, s 737.

#### Epiglottit

Epiglottit hos barn är idag, efter införandet av *Haemophilus influenzae* typ b (Hib)-vaccination, en ytterst sällsynt men fortfarande livshotande sjukdom. Symtomen är ofta lätta att känna igen. Den typiska anamnesen är kort, vanligen mindre än ett dygn. Initiala symtom är halsont som tilltar under de närmaste timmarna samt hög feber. Efter ytterligare några timmar får barnet svårt att svälja sin saliv, dreglar samt ser blekt och sjukt ut. Därefter kan andningssvårigheter snabbt tillstöta. Om barnet inte kommer under behandling är risken stor att det dör samma dag som det insjuknade. Om barnet har påtagliga andningsbesvärska undersökningen av epiglottis ske på sjukhus under högsta beredskap för att ta hand om ett akut övre luftvägshinder. På sjukhus säkras luftvägarna (intubation), intravenös antibiotikabehandling inleds och patienten intensivövervakas.

Vid misstanke om eller verifierad epiglottit ska patienten med högsta prioritet transporteras till sjukhus i ambulans. Före transport kan stötös hydrokortison ges, t ex Solu-Cortef 100–200 mg intramuskulärt eller intravenöst. Kvalificerad personal (läkare eller, om så ej är möjligt, sjuksköterska) ska medfölja. Patienten ska få inta den position (sittande) som ger bästa möjliga andning. Man kan dra i tungan eller lyfta fram underkäken för att minska luftvägssubstruktionen. Extra syrgas ges. Vid andningsstillestånd prövas övertrycksandning med syrgas tillfört med hjälp av Rubens blåsa eller mun-till-munandning. Om detta inte ger tillfredsställande ventilation görs försök till intubation. Om intubationen misslyckas, och patienten fortfarande ej kan ventileras, bör nödkoniotomi göras och en intubations-tub nedförs.

Epiglottit hos vuxna är inte lika dramatisk i sitt uppträdande som hos barn. Sjukdomen är dock potentiellt livshotande. Symtom är smärta i höjd med epiglottis samt svårigheter att svälja, först mat och senare saliv. Handläggningen är densamma som för barnepiglottit. Intubation blir inte alltid nödvändig hos vuxna med epiglottit.

### Heshet

#### Kronisk laryngit

Hesheten har som regel varit långvarig. Röstmissbruk samt tobaks- och alkoholmissbruk är vanliga orsaker. Rösten är grov och skrovlig. Stämbanden är grova och skrovliga och ofta inflammatoriskt röda och svullna. Leukoplakier kan förekomma. Alla patienter med mer än 3 veckors heshet bör remitteras till ÖNH-specialist/mottagning för bedömning. Som regel ska laryngoskopi med px utföras för att utesluta cancer.

### Reinkeödem

Reinkeödem är ett specialfall av kronisk laryngit som oftast drabbar storrökande kvinnor som fonerar i pressat rösläge. Symtomen är uttalad heshet och röstsvaghet. Stämbanden är vid undersökning kraftigt ödematösa.

Behandlingen består av rökavvänjning, logopedisk behandling och i vissa fall kirurgi.

### Stämbandsknottror

Stämbandsknottror eller sångarknutor uppträder i barnåren mestadels hos pojkar som missbrukar rösten, medan det i vuxen ålder är övervägande kvinnor som drabbas. Orsaken anses vara felaktig röstanvändning. Knutorna är belägna på stämbandskanten vid övergången mellan stämbandens främre och mellersta tredjedel. Symtomen är en hes, läckande röst. I barnåren är självläkning vanlig medan i vuxenåren rekommenderas röstbehandling hos logoped.

### Laryxpapillom

Laryxpapillom finns i en juvenil och en adult form. Papillomen förorsakas av papillomvirus och ser ut som värvor som växer på stämbanden. Symtomen är heshet och vid uttalad papillomväxt även andningsbesvär. Behandlingen består av upprepad försiktig excision av papillomen, ofta med CO<sub>2</sub>-laser. Papillomen kan försvinna spontant efter flera år. I framtiden kan vaccination sannolikt förebygga papillomutveckling.

### Matstrupens sjukdomar

Matstrupens sjukdomar se kapitlet Sjukdomar i matstrupe, magsäck och tolvfinger-tarm, s 79.

### Spottkörtelsjukdomar

Undersökning av spottkörtlarna kan ske med direkt inspektion, palpation, röntgenundersökning, ultraljud och skintigrafi. Mätning av vilosaliv och stimulerad salivbildning kan ge information om spottkörtlarnas förmåga till salivbildning.

### Virusinfektioner

Den epidemiska parotiten är en smittsam virusinfektion som förorsakas av paramyxovirus. Den är idag sällsynt efter införandet av MPR-vaccination. Vaccinationen ger dock endast skydd mot en av åtta subtyper av paramyxovirus, varför man med jämna mellanrum ser mindre epidemier av parotit.

Diagnos ställs med serologi och PCR-analys av saliv. Sjukdomen är anmälningspliktig enligt smittskyddslagen.

### Bakteriella infektioner

Bakteriella infektioner, vanligen i parotiskörtlarna, ses oftast hos äldre dehydrerade patienter med försvagat allmäntillstånd. Symtomen är smärta, ömhet och svullnad av den drabbade körteln. Exprimerad saliv (massage av spottkörtlarna) kan ofta vara var-tillblandad.

Behandlingen sker mot infektionen, vanligtvis med flukloxacillin (750 mg 3 gånger/dag i 7 dagar) eller penicillin V (1 g 3 gånger/dag i 7 dagar). Om tecken på abscess ska denna dränaras.

### Sialoadenit

Recidiverande sialoadenit kan ses hos både ungdomar och vuxna. Symtomen är svullnad och ömhet över spottkörtlarna som kan sträcka sig över perioder från veckor till månader. Utredning med kontrasteröntgen visar kaliberväxling av spottgångarna och sialektasier.

Behandlingen med antiflogistika riktar sig mot symtomen. Råd om salivstimulerande åtgärder som att tugga på tuggummi eller suga på syrliga karameller kan hjälpa.

### Spottsten

Spottsten (sialolithiasis) kan drabba de stora spottkörtlarna, men är vanligast i glandula submandibularis och dess utförsgång. Symtomen är måltidsrelaterad smärta och svullnad i den berörda körteln. Då och då uppträder komplicerande infektioner. Om infektion föreligger kan man ofta pressa var ur utförsgången. Körteln är svullen och ömmande. Ibland kan man känna ett konkrement i utförsgången. Röntgen av munbotten kan utnyttjas för att lokalisera konkrementet. Alla spottstenar är inte röntgentäta men kan då påvisas med sialografi.

Behandling är avlägsnande av spottstenen som är enklare ju mer distalt konkrementet är beläget.

### Muntorrhett

Se kapitlet Munhålans sjukdomar, avsnittet Muntorrhett, s 792.

### Referenser

1. Öron-, näs- och halssjukdomar, huvud- och halskirurgi. Anniko M, red. 4:e uppl. Liber; 2012. ISBN 9789147107766.
2. ÖNH-handboken. Friis-Liby J, Groth A, red. Studentlitteratur; 2010. ISBN 9789144048833.
3. Handläggning av faryngotonsilliter i öppenvård – ny rekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2012;6:18–25. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
4. Diagnostik, behandling och uppföljning av akut mediaotit (AOM) – ny rekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2010;5:13–24. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
5. Diagnostik, behandling och uppföljning av akut mediaotit (AOM) – bakgrundsdokumentation. Information från Läkemedelsverket. 2010;5:25–59. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
6. Nationella rekommendationer för rörbehandling av barn med öroninflammationer. Svensk förening för Otorhinolaryngologi, Huvud- och Halskirurgi; Svensk Medicinsk Audiologisk Förening och SFAM – Svensk Förening för Allmänmedicin. [www.smaf.se, www.orlforum.se](http://www.smaf.se, www.orlforum.se)
7. Astma & Allergi. Handbok vid graviditet & amning. Viavainen H, red. Stiftelsen Astma- och Allergiförbundets Forskningsfond; 2009. ISBN 9789197833301. [www.astmaoallergiforbundet.se](http://www.astmaoallergiforbundet.se)
8. Läkemedelsbehandling av rinosinuit – Behandlingsrekommendation. Expertmöte anordnat av Läkemedelsverket i samarbete med Strama. Information från Läkemedelsverket. 2005;3:7–13. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

# Munhålans sjukdomar

Mats Jontell, Oral medicin och patologi,  
Sahlgrenska akademin, Göteborgs universitet  
Håkan Mobacken, Dermatologi,  
Sahlgrenska akademin, Göteborgs universitet

## Inledning

Detta kapitel beskriver diagnostik och behandling av vanliga orala sjukdomar och viktiga problem som kan uppstå i tänder och munslemhinna. Syftet är att underlätta handläggning för läkare och tandläkare samt annan sjukvårds- och tandvårdspersonal. För närmare information om behandlingsstrategier, se Terapirekomendationerna, s 794.

## Orala slemhinneförändringar och infektioner

### Maligna orala tumörer

Av de patienter som drabbas av cancer i västvärlden är det 2–3% som får sin cancer i de orala vävnaderna. Det är nedsläende att konstatera att 5-årsöverlevnaden endast är 30–40% för intraoral skivepitelcancer och att denna siffra har varit konstant under de senaste årtiondena. Detta beror till viss del på att patienterna inte söker i tid och att de inte primärt blir korrekt handlagda. Denna försening har direkta konsekvenser för prognosen med ökad morbiditet och mortalitet som följd. En skivepitelcancer debuterar som en sårbildning eller nyvävnadsbildning, oftast något småknottig till utseendet. Sårbildningar och nyvävnadsbildningar som inte läker inom 2 veckor efter att orsaker som t ex trauma och infektioner elimineras ska omgående remitteras för oralmedicinsk/oralkirurgisk bedömning eller till ÖNH-klinik för vidare

### Vanliga problem vid maligna orala tumörer

- Sårbildningar och nyvävnadsbildningar som inte läker inom 2 veckor efter att tänkbara etiologiska faktorer elimineras
- Svullnader i framför allt överläppen och gommen
- Unilaterala känselbortfall eller känselstörning
- Generella spontana blödningar i gingivan

handläggning. Knölar i framför allt gommen och överläppen, utan infektiös genes, kan vara tecken på spottkörteltumör eller lymfom. Spontana blödningar från gingivan kan vara tecken på hematologisk sjukdom. Se även Faktaruta 1.

### Recidiverande aftös stomatit

Orsaken till recidiverande aftös stomatit (RAS) är inte känd. Det kliniska utseendet har mycket gemensamt med herpetiska sårbildningar och därför har det tidigare funnits misstanke om viral genes. Prevalensen är hög, ca 2%, och utlösande faktorer är t ex emotionell stress, trauma vid tandborstning och hormonförändringar t ex under menstruationsperioden.

RAS kan uppträda i tre olika former:

1. Små aftösa sår som förekommer särskilt hos personer i åldern 10–40 år och svarar för ca 85% av fallen.

2. Stora återkommande sår, < 10%, kan bli ända upp till 30 mm i diameter och ibland finns ett par sår samtidigt.
3. Herpetiform RAS, som är den ovanligaste formen, < 1%, förekommer som 20–100 stycken millimeterstora sår.

Det finns flera sjukdomstillstånd med snarlika sårbildningar i munnen. Sår hos unga individer kan återspeglar sjukdomar i magtarmkanalen, t ex ulcerös kolit och Mb Crohn. Även patienter med födoämnescalanger kan drabbas. Cirka 5% av glutenöverkänsliga patienter har sår som liknar aftös stomatit.

PFAPA (Period Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, Adenitis) är en speciell form av RAS och bör misstänkas hos yngre patienter som i samband med skov har sjukdomskänsla. Behçets syndrom inkluderar alltid RAS, men aftosa sår kan även drabba den genitala slemhinnan. Nydebuterad aftös stomatit, framför allt hos äldre, kan vara tecken på B<sub>12</sub>-/folatbrist.

Behandling med vissa typer av tandkräm (1) och munsköljningsmedel (2) rekommenderas i första hand (se Terapirekommendationerna, s 794). Om detta inte hjälper ges lokala steroidpreparat (3) eller klortetraacyklinlösning (4). Vid svårare former av aftös stomatit bör patienten remitteras till reumatolog, dermatolog eller oralmedicinsk specialist. Behandling med kolkicin, dapson (5), eller i sällsynta fall, talidomid kan då övervägas (6).

#### Oral lichen planus

Oral lichen planus (OLP) är en av de vanligaste intraorala inflammatöriska slemhinneförändringarna. Orsaken är okänd. För diagnos fordras att slemhinneförändringen uppvisar vita retikulära och/eller papillära inslag, vilka kan uppträda till sammans med erytematösa och ulcererande förändringar. Vid symtomgivande OLP har patienterna svårt att äta starkt kryddad mat, citrusfrukter, tomater etc. OLP påträffas vanligtvis bilateralt i kindslemhinnan. Förändringen har ingen entydig association till dentala material, vilket skiljer den från en lichenoid kontaktreaktion. OLP bör dokumenteras med foto i det fall som biopsittagning inte genomförs. Om

biopsi tas i den gingivala vävnaden, t ex med en 3 mm stans, bör man undvika att ta vävnadsprovet alltför nära tandköttfickan. Överlagring av den kroniska inflammationen i denna vävnad kan ge ett missvisande svar.

Icke-symptomatiska förändringar behöver inte behandlas. Lokala kortikosteroider är förstahandsalternativ vid symptom. Målet är lägsta effektiva dos. Specialisten använder oftast klobetasolpropionat (grupp IV-steroid) (7) som appliceras 2 gånger/dag i 2 veckor och under denna period används även antimykotiskt medel såsom nystatin oral suspension, Mycostatin 100 000 IU/ml, 3 ml 2 gånger/dag för att profylaktiskt förhindra uppkomsten av oral kandidos. Steroidbehandlingen trappas ned till 1 gång/dag och då finns ingen anledning till antimykotisk behandling. Lämplig underhållsdos kan vara triamcinolon (grupp II-steroid) 1 gång/dag. Patienten kan sedan fortsätta med denna behandling i några månader. Efter 3 månader bör underhållsbehandlingen avslutas för att se om recidiv uppkommer.

Om patienten uppvisar en symtomgivande gingival OLP bör patienten remitteras till tandhygienist för optimering av munhygienen innan steroidbehandling sätts in.

Det finns en mycket liten, men säkerställd, risk för malignisering av OLP. Vid icke-symtomgivande OLP rekommenderas patienten att själv inspektera sin slemhinnna någon gång i månaden samt genomgå årliga kontroller hos tandläkare. Föreningar som ändrar karaktär ska biopseras.

De patienter som inte svarar på lokal behandling med glukokortikoider eller kalci-neurinhämmare bör remitteras till dermatolog. Korttidsbehandling sker med prednisolon (1,0–0,5 mg/kg kroppsvikt och dag) under någon vecka och därefter kan en snabb nedtrapping bli aktuell (7). Under nedtrappningsperioden kan patienten påbörja behandling med lokala steroider enligt rekommendationerna ovan.

#### Oral slemhinne pemfigoid

Den typiska patienten med oral slemhinne pemfigoid är en kvinna > 60 år som klagar över att gingivana blöder och att det gör ont vid tandborstning. Intraoralt ses ofta en erytematos gingiva med inslag av blåsbild-

ning. Rikligt med mikrobiologiska plack kan förekomma pga eftersatt munhygien. Vid gingivalt engagemang ska behandlingen inriktas på optimering av munhygienen eftersom gingivan har större förutsättningar att läka om den inte samtidigt måste försvara sig mot mikroorganismer.

Behandlingsstrategin är densamma som vid gingival OLP. Omhändertagandet involverar också undersökning hos ögonläkare, för att utesluta samtidiga ögonkomplikationer (symblepharon), samt ibland hos ÖNH-läkare om patienten har symptom från förändringar i nässlehhinnan.

### Oral leukoplaki/erytropiaki

Orala leukoplakier (LEU) brukar delas in i homogena och icke-homogena förändringar. Homogena LEU karakteriseras av en vit fläck, ofta väl avgränsad, vars ytstruktur kan vara slät eller något korruget. Om olika reaktionsmönster finns inom en och samma LEU betecknas den som icke-homogen. Förändringen har då oftast röda inslag. LEU ska alltid biopseras för att man ska kunna ta ställning till eventuella dysplasier. Utveckling av oral cancer hos patienter med LEU har beräknats ske hos ca 1% årligen.

Slehhinnesförändringar hos snusare kan utvecklas till LEU-liktande tillstånd. Det finns dock ingen entydig vetenskaplig dokumentation som stödjer att dessa förändringar skulle vara förenade med en högre risk för malign utveckling.

LEU ska avlägsnas kirurgiskt när så är möjligt. Patienten bör kontrolleras regelbundet på oralmedicinsk/oralkirurgisk klinik eller på ÖNH-klinik då ca 30% av förändringarna recidiverar. Förändringar som inte kan avlägsnas pga storlek och lokalisering ska kontrolleras regelbundet. För homogena LEU utan dysplasier rekommenderas årliga kontroller, medan icke-homogena förändringar och förändringar med dysplasier bör kontrolleras var 3:e månad (8). Även om LEU går att avlägsna kirurgiskt och inte recidiverar, bör det aktuella området kontrolleras årligen hos patientens ordinarie tandläkare.

Erytropiaki karakteriseras av att de är röda, något nedränta i slehhinnan och ofta väl avgränsade. Dessa förändringar är inte lika vanliga som LEU, men de har en

betydligt högre risk att genomgå utveckling till oral skivepitelcancer.

### Lingua geografica

Lingua geografica (LG) är en vanlig tungförändring med migrerande papillatrofi som kan ge symptom. Aktiviteten ligger i den perifera gulaktiga randzonern och den efterföljande papillatrofin utgör ett område där läkning påbörjas. Om förändringen startar på flera punkter samtidigt flyter randzoner ihop till en "karttunga". Kronisk LG går ofta över i en fissurerad tunga.

Majoriteten av patienter med LG är symptomfria, men vid symptom kan tungpress, dvs att patienten pressar tungan mot tandraden eller suger på tungan, vara en bidragande orsak. Effektiv behandling saknas. Liknande förändringar kan ses vid psoriasisiforma förändringar i munhålan och vid Reiters syndrom. Patienter med LG uppvisar ingen ökad förekomst av psoriasis.

### Orala virusjukdomar

Primär herpetisk gingivostomatit orsakas av herpes simplex-virus typ 1 (HSV 1). Sjukdomen drabbar företrädesvis små barn och debuterar akut med feber och smärtor i munnen. Det senare leder till att barnet ofta vägrar att både äta och dricka. Lokalt ses inflammation av tandköttet samt grupperingar av små vesikler/sår som konfluerar till större, grunda oregelbundna sår med omgivande inflammatorisk retning. Krustbildning på läpparna är vanligt förekommande.

Behandlingen är inriktad på smärtlindring så att barnet kan få i sig vätska. Sedvanliga analgetika ges som mixtur eller stolpiller och kan kompletteras med lidokain som lokalbehandling. Till vuxna och större barn kan lidokainlösning (20 mg/ml) för sköljning prövas. Maxdos för vuxna är 15 ml/dos och 60 ml/dygn. Till små barn kan speciella skumgummiförsedda pinnar eller tops doppas i lösningen som penslas lätt på munselehhinnan före födointag. Rekommenderad barndos saknas, men för barn < 12 år ska dosen inte överstiga 3 mg/kg kroppsvikt och för barn < 3 år rekommenderas mindre koncentrerade lidokainlösningar. Isbitar att suga på eller glass kan vara ett annat sätt att minska smärtan och samtidigt få i barnet

vätska. Hos vuxna kan också benzydamin, i beredning för gurgling, användas som smärtstillande. Vidare kan lokalbehandling ske med klorhexidin, munsköljning med kroppstempererad fysiologisk koksaltlösning samt rengöring med fuktad tork eller mjuk tandborste.

Vid uttalad herpetisk gingivostomatit rekommenderas aciklovir, 15 mg/kg kroppsvikt (max 200 mg/dos) 5 gånger/dag i 7 dagar med första dos inom 72 timmar. Detta gäller vuxna och barn över 2 år. I randomiserade studier har man funnit att förekomsten av herpesblåsor förkortades från 10 till 4 dagar. Man såg även signifikanta effekter på feber, nutritionssvårigheter och virusutsöndring (9,10).

Reaktivering av HSV 1 manifesterar sig oftast som herpes labialis (se även kapitlet Hudsjukdomar, avsnittet Herpes simplex, s 417) men kan också någon gång orsaka herpetisk stomatit. Denna intraorala herpesinfektion kan vara mycket smärtsam och sätter sig oftast i den parakeratinisera de slemhinnan (gom och alveolarutskott) till skillnad från aftös stomatit som involverar den rörliga slemhinnan. Dessa sår bildningar är endast millimeterstora och kan vara svåra att upptäcka. Hos immunologiskt nedsatta patienter kan herpesinfektionen yttra sig som konfluenta sår bildningar eller gulaktiga papler och behandling med antivirala medel är här motiverad.

Vattkoppor är primärinfektionen för varicella-zoster-virus och recidiverande varicella-zoster-infektion kan ge upphov till herpes zoster med unilateralala vesikler inom ett område innoverat av n. trigeminus tredje gren med sina maxillära och mandibulära grenar. Även denna typ av herpes infektion kan ge prodromalsymtom i form av smärta som ibland misstolkas som tandvärk.

### Orala svampinfektioner

De två typerna av akut candidos, pseudomembranös candidos och erytematos candidos, ses hos barn eller nedgångna vuxna, framför allt med diabetes mellitus eller maligna sjukdomar, i synnerhet leukemi eller maligna lymfom. Lokal och systemisk antibiotikaterapi, kortikosteroidbehandling och

Bakom oral candidos finns alltid en predisponerande lokal eller systemisk faktor. Denna ska om möjligt elimineras innan antifungal behandling påbörjas.

annan immunsuppressiv terapi kan öka risken för infektion.

De kroniska formerna av pseudomembranös och erytematos candidos går inte att skilja från de akuta. Skillnaden är durationen, som överstiger 6 månader. Kronisk hyperplastisk candidos engagerar oftast området innanför munvinklarna och drabbar företrädesvis rökare. Förändringen är vitaktig och skiljer sig från den pseudomembranösa formen då den inte är avskrapbar. Kronisk hyperplastisk candidos kan vara svår att skilja från LEU. Om förändringen försvinner med antimykotisk behandling talar det mer mot LEU.

Omhändertagandet av orala candidos ska alltid inriktas på att identifiera och eliminera lokala och systemiska predisponerande faktorer, Faktaruta 2. Om systemiska faktorer föreligger bör man beakta att patienten även kan ha svampinfektioner genitalt och i övriga delar av mag-tarmkanalen. Om elimination av predisponerande faktorer inte är möjlig kan symptomgivande orala infektioner behöva behandlas med antimykotika, se Terapirekommendationerna, s 794.

Vid två former av candidaassocierade infektioner kan bakteriell genes också förekomma: protesstomatit och munvinkelragader. Protesstomatit karakteriseras av en erytematos förändring med samma utsträckning som protesbasen. Patienten ska informeras om protesrengöring, som lämpligen sker med hjälp av en speciell protesborste och rengöringsvätska. Protesen kan också behöva justeras och protesbasen förnyas. Om svampinfektionen persistrar trots behandling bör prov tas för bakterieodling i stället för upprepade svampbehandlingsförsök. Om floran domineras av bakterier kan protesstomatiten läka ut efter adekvat antimikrobiell behandling.

Munvinkelragader beror sällan på enbart låg betthöjd eller vitaminbrist. Oftast har patienten torr hud som predisponerar för en

fissurutveckling i munvinklarna. Dessa fissurer kontamineras av svamp från munhålan och/eller stafylokocker från huden. Kräm innehållande mikonazol + hydrokortison är förstahandspreparat. Om infektionen endast är orsakad av stafylokocker kan retapamulin övervägas. Efter utläkning är det viktigt att hålla munvinklarna smidiga med mjukgörande kräm för att förhindra recidiv.

### Munsveda

Munsveda (BMS; burning mouth syndrome), som är vanligt hos medelålders och äldre personer, ger en brännande känsla, framför allt i tungan, som oftast lindras av mat och dryck (11). De vanligaste utlösande faktorerna är munorrhett, tungpress och tungsgnining. Dessa parafunktionella beteenden är oftast en del i ett stressrelaterat spänningstillstånd i huvud- och halsregionen. Per definition har patienter med BMS helt retningsfria slemhinnor.

Munsveda kan drabba patienter med perniciös anemi eller andra brist tillstånd (järn, folsyra), munorrhett, diabetes mellitus och lingua geografica. Vid dessa tillstånd uppvisar patienterna vanligtvis ett erytem på tungryggen. Angiotensin II-antagonister och ACE-hämmare kan båda orsaka smakförändringar som vid BMS. Det är även vanligt att patienter med underliggande depression, oro för cancer/sexuellt överförd sjukdom eller somatoformt syndrom söker för munsveda.

Noggrann information och behandling för att minska de negativa effekterna av det parafunktionella beteendet kan ge symptomlindring. Detta kan ske med t ex rörelseträning och insättandet av en tunn mjukplastskena som framställs av tandläkare. Efter den medicinska utredningen kan det bli aktuellt med behandling av brist tillstånd eller psykiatrisk konsultation.

### Bruxism

Bruxism, eller patologiskt tandgnisslande eller tandpressning, är ett mycket vanligt fenomen. Detta dysfunktionella beteende kan framkalla många olika problem såsom huvudvärk, nedslitna tänder, käkledsproblem, muskelbesvär och känsliga tandhals-

ar. Den smärta patienten upplever kan vara mycket kraftig och ibland svår att skilja från akut tandvärk. Orsaken till bruxism är ofullständigt känd, men kan betraktas som ett uttryck för ett ökat spänningstillstånd liknande det som orsakar led- och muskelbesvär i andra delar av kroppen.

Behandlingen består oftast av att patienten får en hård bettskena att använda nattetid. Under senare år har även behandling med en mjuk skena visat sig ge god effekt. Fördelen med en mjuk skena är att patienten även kan använda den på dagen. Kognitiv beteendeterapi samt även biofeedback-träning har givit positiva resultat (12). Farmakologiskt inriktad behandling vid myogent betingad värk som en följd av bruxism består av amitriptylin och NSAID (13).

## Tandsjukdomar

### Karies och endodontiska problem

Karies drabbar tandens hårdvävnad pga att bakteriella plack på tandytan ger upphov till syrabildning. Egenvård med daglig tandborstning med fluortandkräm samt undvikande av frekventa mellanmål minskar risken för syraangrepp och därigenom karies (hög evidensgrad) (14). En fluorhalt på 1,0–1,2 mg/L i dricksvattnet har god förebyggande effekt (hög evidensgrad) mot karies utan några kända medicinska biverkningar. Grupper med speciell risk för att utveckla karies rekommenderas fluorbehandling med tabletter, tuggummi, sköljningar eller gel (låg evidensgrad).

Om kariesprocessen progredierar kan den ge upphov till inflammatoriska reaktioner i tandpulpan, s k pulpit. På grund av de omgivande hårdvävnaderna har pulpan mycket små möjligheter att kompensera de tryckökningar som detta leder till. Smärtan uppträder först som intermittenta attacker som kan utlösas av värme eller kyla. Vid progress ökar det pulpala trycket ytterligare, vilket tillsammans med produktionen av inflammatoriska mediatorer ger patienten en konstant och mycket kraftig smärtupplevelse. Positivt perkussionstest är ett diagnostiskt tecken på den tryckökning som är resultaten av en pulpit.

Kausal behandling, eliminering av trycket, kan ske genom rotbehandling (endodon-

tisk behandling). Obehandlad pulpit kan medföra att patienten blir mycket kraftigt smärtpåverkad. I dessa fall ger behandling med paracetamol, ASA eller annat NSAID inte tillräcklig smärtlindring. Man bör då överväga lokalanelestesi, tillägg av tramadol eller morfin/oxikodon alternativt ketobemidon. Smärtan vid en obehandlad pulpit avtar vanligtvis efter några dygn då pulpan nekrotiseras och vävnadstrycket långsamt utjämns. Bakterier som lever i den nekrotiska vävnaden kan dock växa till och orsaka en akut inflammatorisk reaktion under rotspetsen, vilket resulterar i en lokal benresorption som härbärgerar en periapikal parodontit. Den akuta endodontiska behandlingen är, som vid pulpits, inriktad på tryckutjämning genom dränage av pus genom tanden.

Problem med isande tandhalsar är ett resultat av att en bakteriebeläggning gett upphov till demineralisering. Rotcementet blir mjukt och det underliggande dentinet exponeras efter t ex tandborstning. Vätskeströmningar i dentinets kanal till tandpulpan orsakar en nervretning som patienten upplever som en isning vid exponering för temperaturskillnader eller högsmotiska vätskor. Den isande känslan bör försvinna inom någon minut efter att orsaken avlägsnats. Mer ihållande smärta tyder på pulpits. Behandlingen av känsliga tandhalsar bygger på ocklusion av dentinkanalerna med fluorhaltiga preparat eller preparat som kan desensibilisera nerverna i dentinkanalerna.

### Gingivit och parodontit

Odontogena infektioner behöver inte utgå från pulpan utan kan vara orsakade av infektioner i tandens upphängningsapparat (parodontiet). Subgingival tandsten i kombination med bakterieansamlingar kan ge upphov till akuta tillstånd med svullnad av alveolarutskottet som följd. Pus kan tränga upp ur tandköttfickan vid palpation eller vara inkapslad i den parodontala vävnaden. I det senare fallet kan infektionen penetrera slemhinnan varvid en fistelbildning uppstår. Incision är motiverad om abscessen inte tömmer sig via tandköttfickan. Om patienten är allmänpåverkad ges antibiotika. Om akut lokalbehandling hos tandläkare inte kan genomföras ska patienten erhåll-

la penicillin V och metronidazol tillsammans med smärtlindrande medel (15,16).

Gingivit orsakas av bakterieansamling vid tandköttskanten. Om tanden inte blir rengjord kommer ytterligare plack och tandsten att växa ner i tandköttfickan och den inflammatoriska reaktionen bidrar till att tandens parodontium bryts ner och patienten drabbas av tandlossning (parodontit).

Parodontit behandlas med rengöring hos tandhygienist och därefter egenvård i form av tandborstning och andra hjälpmittel som tandtråd och tandsticka. Generell antibiotikabehandling är endast motiverad vid snabbt progredierande parodontit. Olika metoder för att underlätta benregeneration kan användas efter att den parodontala infektionen elimineras.

På senare år har en association mellan parodontit och hjärt-kärlsjukdom konstaterats. Det finns dock inga säkra belägg för att behandling av parodontit kan förebygga utveckling av kranskärlssjukdom.

### Allvarliga odontogena infektioner

Obehandlade infektioner, av den typ som beskrivits ovan, kan leda till allvarliga odontogena infektioner. Dessa infektioner ger inte upphov till någon fistelbildning som tömmer sig i munhålan utan finner andra spridningsvägar. Infektionen kan sprida sig i olika fascieskikt ner till mediastinum och luftvägarna. Indikationer för sjukhusvård är progredierande svullnad i ansikts-, hals- och submandibulärregionen med allmänpåverkan som följd. Patienten ska omgående överföras till ÖNH-klinik där parenteral antibiotikabehandling ges.

Vid infektiöst orsakade svullnader som är begränsade till den orala regionen bör man i första hand skapa dränage genom tanden eller via incision. Antibiotika kan vara en hjälp vid svårare lokala bakterieinfektioner.

### Dentala trauman

Bra information om behandling av dentala trauman finns samlat på webbplatsen The Dental Trauma Guide ([www.dentaltrauma-guide.org](http://www.dentaltrauma-guide.org)).

### Trauma på mjölktynder

Barn med tandtrauma kan ha svårt att samarbeta och behandlingen inriktas i för-

sta hand på smärtlindring. Föräldrarna ska informeras om vikten av analgetika, skonkost och god munhygien. I andra hand sker behandling i syfte att minska skador på permanenta tänder. Extruderade primära täder ska aldrig replaneras då detta kan skada de permanenta tänderna. Mjukdelsskador ska omhändertas enligt beskrivning i nästa avsnitt.

#### *Trauma på permanenta täder*

Var 5:e tonåring drabbas av trauma mot tänderna och hälften av fallen inträffar på tidpunkter som ligger utanför normal arbetstid. Om traumat endast resulterar i att delar av tanden slagits av utan att det kvarvarande fragmentet ändrat position kan man som regel avvaka till dess att tandläkare kan göra en närmare inspektion. Tandfragment bör sparas i fysiologisk koksaltlösning för att tandläkaren i ett senare skede ska kunna ta ställning till om det kan användas vid restaureringen av tanden. Om tanden ändrat position i förhållande till sin alveol (intrusion, extrusion, lateral luxation) bör tandläkare tillkallas i det akuta skedet. Om tanden har en felställning, vilket vanligtvis innebär att tandkronan flyttats posteriort (lateral luxation), kan den oftast reponeras genom att man med fingret trycker i omslagsvecket i höjd med tandrotens.

I de fall där tanden inte kan replaneras omedelbart kan förvaring ske i mjölk eller fysiologisk koksaltlösning. Det viktigaste är att tandens rothinna inte torkar. I nödfall kan tanden läggas under tungan så att den täcks med saliv. Ju fortare tanden replanteras desto bättre förutsättningar har den att växa fast, även om revaskularisering av den dentala pulpan inte sker. Efter replantation bör patienten erhålla antibiotikum (exempelvis penicillin V i 7 dagar) och stelkramps-skyddet kontrolleras.

Vid både replantation och reponering ska de täder som varit utsatta för trauma fixeras. Detta fordrar som regel speciella instrument och material vilket innebär att tandläkare måste tillkallas. Detta gäller även om tänderna frakturerats och uppvisar pulpalbotta.

Vid mjukdelsskador är det viktigt att avlägsna främmande kropp, som grus och asfalsreste, då de kan ge missfärgningar.

Efter noggrann tvätt kan suturering av djupa vävnadsskador vara nödvändig. För att undvika missprydande ärrläkning bör man ha erfarenhet av att suturera traumatiska sår i ansiktsregionen.

Vid tand- och káktrauma ska patienten helst undersökas av oralkirurg. Röntgenologisk undersökning bör alltid göras, inkluderande tandrörtegen. Tänder som varit utsatta för trauma ska undersökas av tandläkare för ställningstagande till vidare behandling efter det akuta skedet.

#### **Avvikande reaktioner mot dentala material**

Kontaktreaktioner mot amalgam (lichenoid kontaktreaktion; LKR) representerar den vanligaste typen av allergiska reaktioner i munhålan. Kliniskt karakteriseras dessa av lokala vita retikulära stråk eller plack. Erytematösa förändringar och sårbildningar kan också förekomma. Förändringen skiljer sig från OLP då den bara finns i kontakt med amalgamfyllningar. LKR och OLP uppvisar samma histopatologiska bild. Epikutantest med kvicksilver (Hg) är av litet diagnostiskt värde eftersom endast 50% av patienterna är positiva för Hg medan > 95% läker då amalgonet ersätts med någon ädelmetall eller porslin.

En del patienter känner oro för att Hg från amalgam orsakar försämrat allmäntillstånd. Något entydigt vetenskapligt stöd för en sådan koppling finns inte. Dessa patienter ska genomgå en noggrann medicinskt utredning för att utesluta somatiska orsaker till besvären. Om patienten upplever orala besvär utan synbar förklaring bör man ha ett parafunktionellt beteende i åtanke (se Bruxism, s 787). Vid bestående oro kan det bli aktuellt med amalgamutbytte. Detta ska då ske som en del av den medicinska rehabiliteringsplan som den medicinskt ansvarige läkaren upprättar för patienten (17,18).

Allergiska reaktioner mot övriga dentala material, såsom kompositer, guldkonstruktioner och metylmetakrylat i proteser, är mycket sällsynta. Vid misstanke om allergiska reaktioner ska patienten remitteras till sjukhusläkare eller annan vårdgivare med oralmedicinsk expertis.

## Omhändertagande av vissa patientgrupper

### Nedsatt immunförsvar

Vid organtransplantation och hematologiska maligniteter rekommenderas att lokala vårdprogram upprättas. Det odontologiska omhändertagandet bör inriktas på att komma in tidigt i behandlingskedjan.

Patienter som blir föremål för immunsuppressiv terapi i samband med organtransplantation har oftast en grundsjukdom, som funnits under lång tid. Den "preoperativa" odontologiska utredningen och behandlingen ska därför genomföras i god tid innan den medicinska behandlingen blir aktuell. Detta medför att den odontologiska behandlingen kan genomföras på ett mer konventionellt sätt och att tid finns för att utvärdera t ex endodontisk och parodontal behandling. Ett bra samarbete mellan sjukvård och tandvård är här av stor betydelse.

Vid hematologisk remissionsinducerande behandling ska oralkirurgiska ingrepp, parodontal och endodontisk behandling tillåtas primärläka innan patienten når för låga granulocyt- och trombocytvärden. I praktkoden innebär detta att behandlingen måste ske senast 10 dagar innan de låga blodvärdena uppnås. Om detta inte är möjligt, såsom vid akuta leukemier, bör man avstå från radikal behandling och endast genomföra lokala åtgärder i syfte att förbättra munhygienen. Resterande dentala behandlingar kan i regel skjutas upp till återhämtningsfasen efter inledande cytostatikabehandling.

Om dentala infektioner skulle uppstå under den inledande behandlingsfasen kan extraktioner i de flesta fall genomföras utan komplikationer. Exkavering av karies genomförs endast om det föreligger risk för endodontiska problem. Endodontisk behandling i detta skede är sällan indicerad och genomförs endast vid akuta infektioner.

Traumaeliminering genom tillslipning av tänder och fyllningsmaterial är okomplicerade åtgärder som förhindrar sår i munslpheminnan med åtföljande risk för bakteriemi.

Inflammatoriska förändringar i den orala slpheminnan, orala mukositer, kan orsakas av kemoterapi och strålbehandling mot huvud- och halsområdet. Vid kemoterapi

som resulterar i ökad blödnings- och infektionsbenägenhet bör lokalt vårdprogram beaktas. Tillgång till sådana program finns alltid på sjukhusstandvårdskliniker vid landets akutsjukhus. Det finns rapporter som visar att klorhexidin och tuggning av is under kemoterapin kan minska utvecklingen av mukositer (19).

I övrigt ska mukositbehandlingen främst inriktas på att upprätthålla en god munhygiene. Detta genomförs morgon och kväll med hjälp av en extra mjuk tandborste och tandkräm utan natriumlaurylsulfat. Patienten ska även skölja med natriumfluorid (NaF)-lösning, 0,05%, 2 gånger/dag. För strålbehandlade patienter rekommenderas NaF-lösning, 0,2%, 1 gång/dag, pga ökad kariesbenägenhet.

Vid symptom från slpheminnan kan 10 ml benzylaminlösning 1,5 mg/ml eller lidokain-hydrokloridlösning 20 mg/ml användas i lokalbedövande syfte. Om patienten har seg och trådig saliv kan man skölja med bromhexin, oral lösning 0,8 mg/ml, 4 ml 3 gånger/dag. Vid svampinfektioner och munorrhettänvisas till avsnittet Orala svampinfektioner, s 786, respektive avsnittet Munorrhett, s 792.

### Diabetes

Parodontit är vanligare vid både typ 1- och typ 2-diabetes. Risken ökar avsevärt vid instabila glukosvärden och rökning. Parodontit kan förmödlig i sin tur orsaka hyperglykemi. Beträffande karies är det däremot tveksamt om diabetes orsakar försämringar. Genom optimering av den orala hygienen kan man minimera de orala komplikationerna vid diabetes. Munhåla och tänder hos en icke välinställd diabetespatient bör regelbundet undersökas.

### Antibiotikaprofylax vid ingrepp i munhålan

Nyttan av antibiotikaprofylax till olika patientgrupper i samband med tandbehandlingar är ständigt debatterad i Sverige och i andra länder och rekommendationerna revideras relativt ofta. Det finns därför anledning att kontinuerligt följa Läkemedelsverkets rekommendationer. Det råder dock konsensus om att god tandhälsa och god

## Terapirekommendationer – Patienter som kan vara aktuella att erhålla antibiotikaprofylax före odontologiska ingrepp (20)

**En helhetsbedömning på individnivå måste alltid göras av patientens behov av antibiotikaprofylax före odontologiska ingrepp**

Patienter med gravt nedsatt immunförsvar <sup>a</sup>	Antibiotikaprofylax rekommenderas vid följande invasiva odontologiska ingrepp: <ul style="list-style-type: none"> <li>• tandextraktion</li> <li>• subgingival depuration ("tandstensskrapning")</li> <li>• dentoalveolär kirurgi.</li> </ul>
Patienter med locus minoris resistantiae	Antibiotikaprofylax rekommenderas vid benskadande odontologiska ingrepp vid följande tillstånd med risk för käkbensnekros: <ul style="list-style-type: none"> <li>• högdosstrålbehandlat käkben</li> <li>• cancerpatienter som behandlas, eller har behandlats, med bisfosfonat intravenöst.</li> </ul>
Patienter som nyligen erhållit ledprotes (inom 3 månader postoperativt) om samtidigt flera andra riskfaktorer föreligger och om ingreppet inte kan skjutas upp	Antibiotikaprofylax kan övervägas inför tandextraktion, subgingival depuration ("tandstensskrapning") och/eller dentoalveolär kirurgi.

a. Med gravt nedsatt immunförsvar avses:

- Lågt antal neutrofila granulocytter,  $< 1,0 \times 10^9/L$ . Patienter med ett mycket lågt antal neutrofila granulocytter ( $< 0,5 \times 10^9/L$ ) bör behandlas av specialisttandläkare/sjukhusläkare.
- Defekt granulocytfunktion, t ex myelodysplastiskt syndrom och ärftlig kronisk granulomatös sjukdom.
- Pågående tung immunsuppressiv behandling.

munhygien minskar risken för hematogen spridning av bakterier från munhålan, vilket är av större betydelse än att använda antibiotika i profylaktiskt syfte. Det stora flertalet individer behöver inte antibiotikaprofylax i samband med tandvård, men för vissa patientgrupper med en ökad risk kan det vara aktuellt, se Terapirekommendationerna. Det är dock den sammanvägda bedömningen av patientens samtliga odontologiska och medicinska riskfaktorer som är avgörande för om antibiotikaprofylax är motiverad (20).

### Käkbensnekroser relaterade till bisfosfonater, biologiska läkemedel och proteinkinashämmare

Det är känt att bisfosfonater kan orsaka käkbensnekroser (ONJ). Dessa uppkommer oftast efter trauma men spontan uppkomst har också rapporterats. ONJ förekommer framför allt hos patienter som får intravenös behandling med bisfosfonater pga myelom, bröstcancer eller annan cancer med skelettkomplikationer. Dessa patientkategorier ska före intravenös behandling med bisfosfonater genomgå tandläkarbedömning ([www.sfhem.se/riktlinjer](http://www.sfhem.se/riktlinjer))

i syfte att eliminera faktorer som senare kan bidra till uppkomsten av ONJ. Bland annat bör infektionsfoci saneras och tandextraktioner utföras vid behov innan behandling inleds. Eventuella extraktionsalveoler ska vara läkta och patienten ska ha besökt tandhygienist för förebyggande behandling. God tandvård rekommenderas under behandlingsperioden.

Även ONJ efter peroral administration har rapporterats men i förhållande till den omfattande användningen av bisfosfonater är detta antal mycket litet och påverkar inte indikationen att sätta in bisfosfonat för att förebygga frakturer. När det gäller patienter med en komplex medicinsk bakgrund (svårinställd diabetes, svår reumatoid artrit, högdos steroider) bör man dock överväga utredning hos tandläkare innan oral administreringen av bisfosfonater påbörjas i syfte att eliminera faktorer som senare kan bidra till uppkomsten av ONJ.

Sällsynta fall av ONJ har även rapporterats i kliniska studier för patienter som medicinerat med denosumab, bevacizumab, sorafenib och sunitinib. Denosumab är en human monoklonal antikropp (IgG2) som hämmar såväl bildningen av osteoklaster som deras funktion och överlevnad, vilket

leder till att benresorptionen minskar i kortikalt och trabekulärt ben. Bevacizumab, sorafenib och sunitinib påverkar angiogenesen. ONJ har rapporterats i kliniska studier hos patienter med framskriden cancer som behandlats med dessa läkemedel. Kända riskfaktorer för ONJ innehåller cancerdiagnos med benlesioner, samtliga behandlingar (t ex kemoterapi, angiogeneshämmande biologiska läkemedel, kortikosteroider, strålbehandling mot huvud och hals), dålig munhygien, tandextraktioner och samtliga sjukdomar (t ex anemi, koagulopati, infektion) och tidigare behandling med bisfosfonater. Före behandling med dessa läkemedel av patienter med samtliga riskfaktorer bör en tandläkarundersökning och lämplig preventiv behandling övervägas.

Se också kapitlet Osteoporos och frakturprevention, avsnittet Bisfosfonater, s 620.

### Blödningsrisk

En ökad fibrinolytisk aktivitet är den vanligaste orsaken till blödning efter oralkirurgiskt ingrepp. Medicinering med ASA och NSAID-preparat kan också förlänga blödningstiden. ASA-preparat i doser om 75 eller 160 mg/dag behöver dock inte seponeras. Noggrann slutning av sårkanter och kompression är de viktigaste åtgärderna för att förhindra blödningsskomplikationer. Andra defekter i hemostasen bör handläggas efter kontakt med koagulationsexpertis.

Vid AVK-behandling med kumarinpreparat eftersträvas bipehållande av den aktuella medicineringen. Okomplicerade tandextraktioner kan genomföras vid INR-värden < 3,0, medan mer komplicerade ingrepp fordrar nivåer < 2,2.

För att främja den sekundära hemostasen är det viktigt att sårområdet tamponeras med koagulationsbefrämjande material som t ex Surgicel, Tissufleece, Lyostypt etc. Sårkanterna ska därefter primärsutureras. Kompression med kompress indränkt i lösning med tranexamsyra (Cyklokron brusstablett, 1 g upplöst i 5 ml vatten) kan med fördel göras initialt – därefter sköljning i 2–3 minuter 4 gånger/dag i minst 2–3 dagar, helst 1 vecka. (Se även kapitlet Venös tromboembolism och medel mot trombos, avsnit-

tet Ingrepp på antikoagulerad patient, s 282.) Vid postoperativ värv bör i första hand paracetamol användas.

### Muntorrhet

Muntorrhet orsakar tand- och slemhinneproblem med nedsatt livskvalitet som följd. Eftersom födointag ger obehag, sveda och en brännande smärta i orala slemhinnor kan följdene bli nedsatt näringssstatus. Med xerostomi avses subjektiv muntorrhet medan hyposalivation avser objektivt verifierad muntorrhet. Muntorrhet används i allmänna ordalag för båda begreppen.

Muntorrhet kan orsakas av förlust av, eller negativ påverkan på, fungerande spottkörtlar. Sjögrens syndrom och strålbehandling är exempel på tillstånd som ger förlust av körtelvävnad medan läkemedel (se Faktaruta 3 s 793), anorexi/bulimi, diabetes mellitus, njursvikt och elektrolyt- och vätskebalansrubbningar kan ge upphov till minskad sekretion från en i övrigt frisk körtel. Det bör framhållas att nyare läkemedel vid urininkontinens, urologiska spasmolytika som t ex oxybutynin, ger muntorrhet som biverkning i ca 10% av fallen. Minskad salivproduktion kan även ses som ett fysiologiskt svar vid adrenergt påslag, t ex vid stress, ångestsyndrom och depression. Munandning och dehydrering är andra orsaker till muntorrhet.

Tandläkare kan undersöka salivsekretionshastigheten. Vilosekretion < 0,1 ml/minut och stimulerad sekretion < 0,7 ml/minut är objektiva fynd på hyposalivation.

Tandvårdsstödet omfattar det tandvårdsbehov som väsentligt ökats till följd av sjukdom som orsakar muntorrhet. Det innebär att behovet väsentligt ska överstiga normalt behov hos en frisk patient i samma ålder och med motsvarande tandstatus. Endast åtgärder som har samband med sjukdomen omfattas och endast tandvårdsbehov som uppstått efter fastställd diagnos.

Muntorrhet är dock patientens subjektiva upplevelse och även vid normal sekretion kan patienten känna sig torr i munnen. Detta kan bero på en ändrad salivsammansättning med ett minskat proteininnehåll.

### Sökord

### Innehåll

**Vanliga orsaker till munorrhett**

**Minskad salivsekretion till följd av strålbehandling**

Kirurgiska ingrepp på spottkörtlarna

Patologiska tillstånd i spottkörtlarna

Stopp i spottkörtelgångarna (infektion, tumör, aplasi)

**Läkemedel**

Det finns flera hundra preparat som kan orsaka munorrhett. De vanligaste preparatgrupperna är

Antikolinergika

Diuretika

Neuroleptika

Tricykliska antidepressiva

Opioider

Läkemedel mot Parkinsons sjukdom

Antiarytmika

**Dehydrering orsakad av**

Anorexi

Diarré

Feber

Oxygenbehandling

Munandning

Kräkningar

Polyuri

Blödningar

Sväljningssvårigheter

**Depression och ångest**

Salivstimulerande- och saliversättningsmedel används vid behandling av munorrhett. Innan sådana medel sätts in bör man överväga en ändrad medicinering och rehydrering. Hos äldre räcker det ofta inte att ta bort ett specifikt läkemedel utan utsättande av flera medel kan behövas. Vid kvarvarande funktion i körtelvävnaden är salivstimulerande medel förstahandsalternativ. Preparat som innehåller bufffrad äppelsyra och fluor har här ett användningsområde. Några studier visar även på bra behandlingseffekt med pilokarpin (Salagen tabletter 5 mg 3–4 gånger/dag i någon månad och därefter utvärdering). Detta gäller även vid munorrhett orsakad av strålbehandling.

I palliativ vård är opioidbehandling vanlig orsak till munorrhett, liksom munandning och dehydrering. Här används även krossad is och sockerfri sur saft (citron). Vid avsaknad av stimulerbar körtelvävnad är

patienten hävvisad till saliversättningsmedel som är baserade på olika typer av växtojor, t ex linfröolja, jordnötsolja, jättenattljusolja och solrosolja. Behandling är särskilt viktig vid strålinducerad munorrhett. Saliversättningsmedel som bl a innehåller natriumfluorid och xylitol finns att tillgå.

Senare artiklar ger inget stöd för att amifostin (licenspreparat) skulle ha någon positiv effekt vid oral mukosit.

**Halitosis**

Uppskattningsvis har 25–30% av världens befolkning dålig andedräkt, halitosis, i varierande grad (21). Att ha dålig andedräkt ger ofta upphov till ett socialt och psykologiskt handikapp. Orsaken till dålig andedräkt återfinns till ca 90% i munhålan (oral halitosis). Anaeroba mikroorganismer metaboliseras födoämnesrester och vid nedbrytningen bildas flyktiga svavelföreningar. Tungans ovansida erbjuder en miljö där mikroorganismerna lätt kan etablera sig och patienter med parodontit uppvisar en högre förekomst av tungbeläggningar jämfört med parodontalt friska patienter. Det finns även ett antal personer som lider av en högt utvecklad rädsla för att de har dålig andedräkt, s k halitofobi. Detta gäller framför allt yngre patienter.

Orsaken till s k extraoral halitosis kan vara sjukdomar i luftvägarna (t ex kronisk sinuit, lunginflammation eller cancer i luftvägarna/lungorna), leversjukdomar eller diabetes. Skillnaden mellan intra- och extraoral halitosis kan avgöras genom att patienten växlande blåser ut andningsluft genom näsan och munnen. Extraoral halitosis bör utredas av allmänläkare.

På marknaden finns idag ett antal sköljlösningar och sugtablettter. Vissa metalljoner, t ex zink, kan effektivt reducera halitosis. Vissa antibakteriella medel, som t ex klorhexidin och cetylpyridinklorid, har också en positiv effekt. Eftersom zinkjoner (ingår i t ex SB12) och antibakteriella agens verkar genom olika mekanismer anses en kombination av dessa komponenter kunna ha en synergistisk effekt mot flyktiga svavelföreningar.

När det gäller halitofobi är det mycket viktigt att visa stor förståelse för patientens

problem. Det kan vara lämpligt att låta någon oberoende person göra dagliga registreringar av patientens andedräkt under någon vecka. De patienter som fortsatt upplever sig ha en besvärande halitosis trots att en sådan inte är objektivt verifierbar bör utredas av psykiatritiker.

### Palliativmedicinska synpunkter

Se även kapitlet Palliativ vård, s 914.

Hos mycket svårt sjuka patienter, kanske nedsövda för IVA-vård, är god mun- och tandvård lika viktigt som t ex dekubitusprofylax. Tendensen idag är ökande enteral nutrition med sonder passerande näsa och svalg. Vid tillfrisknandet behöver patienten i högsta grad sina tänder för rehabiliteringen. Under sjukdomstiden ska infektion via munhåla och tänder förhindras. Tänderna får inte skadas. En svårt sjuk eller döende patient ska inte irriteras av tandbeläggningar. Även vid infektionsrisk eller blödningsrisk ska tänderna rengöras och andra orala beläggningar (t ex på tungan) avlägsnas.

Tandborstning och munrengöring görs minst 2 gånger/dag. Läpparna smörjs med vaselin för att förhindra sprickbildning. Lösa och skadade tänder bör föranleda tandläkarkonsult för temporära åtgärder. Vid munorrhet behövs än mer frekvent munvård, fuktad rumsluft, saliversättningssmedel osv. Vid koagulationsrubbningsar med blodutgjutningar i munhålan bör åtgärder mot grundorsaken insättas. Ibland kan lokalbehandling med tranexamsyralös-

ning på kompresser användas – baddas mot lättblödande område (se under rubriken Blödningsrisk, s 792).

Inom palliativ vård är god funktion i munhåla och tänder viktigt för näringstag den naturliga vägen. Till god livskvalitet hör att kunna njuta av mat och måltider. Ibland kan smakbehov tillfredsställas oralt i sen palliativ fas eller nära döden, särskilt vid demens och slaganfall, genom att via munnen bereda njutning om än bara för en stund. Förlamningstillstånd i ansiktet och halsregionen kan leda till nedsatt motorik varvid matrester och läkemedel blir kvar i munhålan. Kvarvarande tabletter kan leda till fula frätskador, och bitsår kan uppstå pga nedsatt känsel i läppar, tunga och kinder. Omhändertagandet syftar till att optimera välbefinnande och förhindra skador på tänder och slemhinnor. Följande är särskilt viktigt att beakta:

- Håll läppar och munslemhinnor rena, mjuka och intakta
- Ta bort plack och beläggningar minst 2 gånger/dag och efter varje födointag
- Minska obehag och smärta samt öka/ upprätthåll födointaget peroralt
- Se till att protesers funktion optimeras
- Ge fluorprofylax (natriumfluorid 0,2% lösning, 10 ml för sköljning 1–2 gånger/dag)
- Minska psykologisk irritation och social isolering.

### Terapirekommendationer – Sammanfattning

Diagnos	Läkemedel	Kommentar
Recidiverande aftös stomatit (RAS)		Vid RAS bör man ha i åtanke att koppling kan finnas till IBD och Behçets syndrom.
	Tandkräm	Zendum tandkräm, Zendum munskölj med fluor, enzymer och xylitol, Sinaftin tandkräm
	Klortetracyklin pulver	Innehållet i en kapsel (250 mg) löses i 15 ml vatten för munsköljning 1–2 minuter 4 gånger/dag – spotta ut och skölj efter med vatten. Högst 4 dagars användning.
	Klobetasolpropionat munhålepasta Triamcinolon munhålepasta	Appliceras 2 gånger/dag med tops när prodromalsymtom uppstår
	Talidomid	Kan övervägas vid svår aftös stomatit

### Sökord Innehåll

**Terapirekommanderationer – Sammanfattning**

Diagnos	Läkemedel	Kommentar
Oral lichen planus		Icke-symtomgivande förändringar behandlas inte. Amalgam som ligger i kontakt med symtomgivande förändringar bör bytas ut till ädlare material. Symtomgivande förändringar i gingivan genomgår först professionell rengöring.
	Klobetasolpropionat munhålegel  Triamcinolon munhålegel	Vid kvarstående symptom i gingivan eller andra lokaliseringar används klobetasolgel 2–5 ml 2 gånger/dag i 2 veckor. Antimykotisk behandling ska då ges 2 gånger/dag. Behandlingen trappas ned enligt schema (se vidare avsnittet Oral lichen planus, s 784).
Oral slemhinne-pemfigoid		Ögonengagemang ska uteslutas. Förändringar i gingivan genomgår först professionell rengöring.
	Klobetasolpropionat munhålegel  Triamcinolon munhålegel	Vid kvarstående symptom appliceras klobetasolgel och ges antimykotisk profylax på samma sätt som ovan angetts för oral lichen planus.
Orala leukoplakier/erytroplakier		Alltid biopsi för ställningstagande till dysplasigrad. Kirurgiskt avgörs om möjligt. Regelbundna kontroller oavsett resultatet av det kirurgiska ingreppet. Erytroplakier är ett särskilt observandum, pga hög maligniseringssgrad.
Herpetisk gingivo-stomatit	Klorhexidin Lidokain Benzydamin	Primärinfektion av HSV 1. Vanligtvis endast adekvat vätsketillförsel och utspädd klorhexidinlösning för att undanröja sekundärinfektion. Lokalanestetikum för ytanestesi kan vara motiverat.
	Aciklovir	Vid svårare infektioner kan peroral behandling med aciklovir övervägas (8,9). Den första dosen bör tas så tidigt som möjligt i sjukdomsförloppet, helst redan i prodromalstadiet eller då lesioner börjar uppträda. Vuxna och barn > 2 år: 200 mg 5 gånger/dag. Barn 3 månader–2 år: 100 mg 5 gånger/dag. Behandlingen ges i 5–10 dagar beroende på infektionens svårighetsgrad.
Herpes labialis	Aciklovir Penciklovir	Reaktivering av HSV I. Vuxna och barn från 12 år: Krämen appliceras var 4:e timme (aciklovir) alternativt med ca 2 timmars intervall (penciklovir) under den vakna delen av dygnet. Behandlingen ska pågå i 4 dagar och påbörjas så snart som möjligt efter symptomdebut.
	Aciklovir + hydrokortison	Kräm med aciklovir + hydrokortison ska appliceras 5 gånger/dag (ungefärlig var 3–4:e timme), under den vakna delen av dygnet, i 5 dagar.
Herpetisk stomatit och herpes zoster	Aciklovir	Peroral behandling bör sättas in tidigt, inom 72 timmar från den första blåsans uppträdande. Vuxna: 800 mg 5 gånger/dag. Dosen ges var 4:e timme under den vakna delen av dygnet. Behandlingen bör pågå i minst 7 dagar.

**Terapirekommanderationer – Sammanfattning**

Diagnos	Läkemedel	Kommentar
Orala candidosser		Behandling ska inte inledas utan att man först försökt att identifiera den predisponerande faktorn.
	Nystatin oral suspension	Vanlig dos för vuxna, barn och spädbarn är 1–3 ml 4 gånger/dag i 14 dagar. Mixturen hålls kvar i munnen så länge som möjligt innan den sväljs. Till spädbarn kan mixturen ges droppvis eller spädas med lite vatten och penslas i munnen.
	Amfotericin B sugtabletter 10 mg (licenspreparat; Fungizone, Bristol Myers Squibb eller Ampho-moronal, Dermapharm)	Vanlig dos är 1 sugtablett 4 gånger/dag. Låt sugtabletten långsamt smälta i munnen efter måltid och på kvällen. Ska inte ges till muntorra patienter.
	Flukonazol kapslar	Ges i dosen 50 mg 1 gång/dag i 14 dagar. Lämpligt att använda vid hyperplastisk candidos och vid låg fölsamhet till lokal behandling. Obs interaktion med warfarin.
Angulär cheilit		Infektionen drabbar oftast patienter med torr hud som predisponerar för sprickbildning i munvinklarna. Oftast blandinfektion av svamp och stafylokocker. Mjukgörande salva bör användas efter utläkning.
	Hydrokortison + mikonazol	Stryk ut krämen i munvinklarna tunt 2 gånger/dag i 14 dagar med hjälp av tops.
	Retapamulin salva 1%	Ett tunt lager av salvan appliceras på det angripna hudområdet 2 gånger/dag i 5 dagar.
Protes-stomatit		Proteshygien är viktig och speciell protesborste är att rekommendera. Protesen bör inte användas nattetid.
	Nystatin oral suspension	1–3 ml Mycostatin oral suspension 100 000 IU/ml 4 gånger/dag i 14 dagar. Mixturen hålls kvar i munnen så länge som möjligt innan den sväljs. Protesen ska vara uttagen. Alternativt kan suspensionen penslas ut i protesen med tandborste innan insättandet.
Karies		Kariesprevention ska alltid anpassas individuellt och vid förhöjd kariesrisk och/eller aktivitet kombineras med orsaksvtredning.
	Natriumfluorid (NaF)	Basprofylax: Fluortandkräm i samband med tandborstning. Fluorpreparat till barn < 12 år ska förskrivas på recept. Rekommenderad daglig dos: barn 3–6 år: 0,5 mg, 7–12 år: 0,75 mg och barn ≥ 13 år: 1,5 mg.
		Hög kariesaktivitet: Fluortandkräm (5 000 ppm fluorid) i samband med tandborstning efter måltid. Rekommenderad daglig dos barn ≥ 13 år och vuxna: 4 cm tandkräm (6–10 mg fluor) fördelat på 2 tandborstningstillfällen. Efter rekommendation av tandläkare.
Pulpit	NSAID + paracetamol + kodein Morfin, ketobemidon	Analgetika ska användas till dess att odontologisk behandling finns tillgänglig. Vid kraftig smärtpåverkan kan stark opioid övervägas. Lokalanestetika kan också användas för smärtlinndring.

**Sökord      Innehåll**

**Terapirekommanderationer – Sammanfattning**

Diagnos	Läkemedel	Kommentar
Parodontal abscess	Klorhexidin	Klorhexidinspolning av tandkötsfickan samt borttagande av subgingival tandsten och bakterieplack.
	Penicillin V + metronidazol	Vid allmänpåverkan ges penicillin V, 1–1,6 g 3 gånger/dag, i kombination med metronidazol, 500 mg 3 gånger/dag, i 7 dagar.
Parodontit		Egenvård med tandborste, tandsticka och tandtråd kombinerad med professionellt avlägsnande av bakterier och tandsten är förstahandsåtgärd.
	Klorhexidin	Vid eftersatt egenvård är användande av klorhexidinpreparat indicerat.
	Metronidazol + Amoxicillin	Vid snabbt förlöpande parodontit bör systemisk antibiotika sättas in efter mikrobiologisk diagnostik: Metronidazol, 500 mg 3 gånger/dag i 10 dagar, i kombination med amoxicillin, 500 mg 3 gånger/dag i 10 dagar (se aktuellt textavsnitt).
Svåra odontogena infektioner	Penicillin V + Metronidazol	Infektionstillstånd av odontogen ursprung med allmänpåverkan där kirurgisk behandling bör kombineras med antibiotika: Penicillin V 1–1,6 g 3 gånger/dag i kombination med metronidazol 500 mg 3 gånger/dag i 7 dagar.
Antibiotikaprofylax till riskpatienter	Amoxicillin	Peroralt amoxicillin 2 g (50 mg/kg kroppsvikt till barn). Vid penicillinalergi rekommenderas kapslar klindamycin 600 mg (15 mg/kg kroppsvikt till barn). I båda fallen ges behandlingen som engångsdos 60 minuter före ingreppet (20). Se även Terapirekommandationerna – Patienter som kan vara aktuella att erhålla antibiotikaprofylax före odontologiska ingrepp, s 791.
Blödningsbenägenhet vid AVK-behandling	Tranexamsyra	Kompression med tranexamsralösning (brustablett 1 g i 5 ml vatten, alternativt 10 ml oral lösning 100 mg/ml). Lösningen kan även användas för sköljning i 2–3 minuter 4 gånger/dag i minst 2–3 dagar, helst 1 vecka.
Muntorrhett, för salivstimulering	Pilocarpin	Efter strålbehandling vid cancer i huvud-halsområdet: Initial dos för vuxna är 1 tablett 3 gånger/dag. Vid Sjögrens syndrom: Rekommenderad dos för vuxna är 1 tablett 4 gånger/dag.
	Natriumfluorid tuggummi, sugtablett	0,25 mg F, 1 tuggummi 6 gånger/dag till vuxna och barn > 12 år. 0,50 mg F, 1 sugtablett 3 gånger/dag till vuxna och barn > 12 år.
För saliversättning	Natriumfluorid (NaF) Pilocarpin Flera handelsvaror (t ex tuggummi, munspray och tabletter, finns att köpa på t ex apotek) Saliversättningssmedel med natriumfluorid APL, munhålelösning 0,02%	Flera olika preparat finns att få via apoteket. Läpparna bör samtidigt smörjas med mjukgörande preparat.

Rutiner bör finnas för regelbunden undersökning och vård av munhåla och tänder. Enkla medel duger långt: daglig tandborstning med mjuk-medium liten tandborste och tandkräm utan natriumlaurylsulfat.

Proteser rengörs och förvaras över natten i antiseptisk lösning, t ex klorhexidinlösning 1–2%. Vid sänkt medvetandegrad kan rengjorda proteser förvaras under en längre tid i en torr proteskopp. Avmagrade patienter bör särskilt observeras med avseende på protesanpassning. Nystatin i vattenlösning kan frysas och användas som ”iskross” att suga på. Beläggningar tas bort med grundlig rengöring, tungan kan t ex borstas med mjuk tandborste så att beläggningar som inte är orsakade av svampväxt avlägsnas.

### Smärtor

Smärtor kan lindras med lokalbehandling – lidokain spray var 4:e timme. Man kan även prova med suspension av paracetamol (krossad tablett för munsköljning) eller ASA (tabblett krossad och suspenderad i grädde). Benzydamin är ett alternativ utan större smakpåverkan. Evidensgraden är dock låg för dessa behandlingsmetoder.

Vid extremt svår smärta kan opioider krävas, förslagsvis morfintabletter, och vid benmärgstransplantation ges oftast systemisk patientkontrollerad intravenös morfinbehandling kontinuerligt.

### Referenser

- Coli P, Jontell M, Hakeberg M. The effect of a dentifrice in the prevention of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Health Prev Dent.* 2004;2:133–41.
- Fridh G, Koch G. Effect of a mouth rinse containing amyloglucosidase and glucose oxidase on recurrent aphthous ulcers in children and adolescents. *Swed Dent J.* 1999;23:49–57.
- Lo Muzio L, della Valle A, Mignogna MD, et al. The treatment of oral aphthous ulceration or erosive lichen planus with topical clobetasol propionate in three preparations: a clinical and pilot study on 54 patients. *J Oral Pathol Med.* 2001;30:611–7.
- Henricsson V, Axell T. Treatment of recurrent aphthous ulcers with Aureomycin mouth rinse or Zendium dentifrice. *Acta Odontol Scand.* 1985;43:47–52.
- Lynde CB, Bruce AJ, Rogers RS 3rd. Successful treatment of complex aphthosis with colchicine and dapsone. *Arch Dermatol.* 2009;145:273–6.
- Scully C. Clinical practice. Aphthous ulceration. *N Engl J Med.* 2006;355:165–72.
- Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103 Suppl S25 e1–12.
- Brennan M, Migliorati CA, Lockhart PB, et al. Management of oral epithelial dysplasia: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103 Suppl S19 e1–12.
- Ducoulombier H, Cousin J, Dewilde A, et al. [Herpetic stomatitis-gingivitis in children: controlled trial of acyclovir versus placebo]. *Ann Pediatr (Paris).* 1988;35:212–6.
- Amir J, Harel L, Smetana Z, et al. Treatment of herpes simplex gingivostomatitis with aciclovir in children: a randomised double blind placebo controlled study. *BMJ.* 1997;314:1800–3.
- Zakrzewska JM, Forssell H, Glenny AM. Interventions for the treatment of burning mouth syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;1:CD002779.
- Orlando B, Manfredini D, Salvetti G, Bosco M. Evaluation of the effectiveness of biobehavioral therapy in the treatment of temporomandibular disorders: a literature review. *Behav Med.* 2007;33:101–18.

- 13.Lupoli TA, Lockey RF. Temporomandibular dysfunction: an often overlooked cause of chronic headaches.  
*Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99:314–8.
- 14.Att förebygga karies (2002). Report No.: 161: SBU.  
[www.sbu.se](http://www.sbu.se)
- 15.Bascones MA, Aguirre UJM, Bermejo FA, Blanco CA, Gay-Escoda C, González-Moles MA, et al. Consensus statement on antimicrobial treatment of odontogenic bacterial infections. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2004;9:369–76, 363–9.
- 16.Ylijoki S, Suuronen R, Jousimies-Somer H, et al. Differences between patients with or without the need for intensive care due to severe odontogenic infections. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001;59:867–72; discussion 872–3.
- 17.Tandvårdsförordning – SFS-nummer 1998:1338. 1998. <http://lagen.nu/1998:1338>.
- 18.Besvär relaterade till amalgam. Stockholms läns landsting. [www.viss.nu](http://www.viss.nu)
- 19.Sorensen JB, Skovgaard T, Bork E, Damstrup L, Ingeberg S. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of chlorhexidine prophylaxis for 5-fluorouracil-based chemotherapy-induced oral mucositis with nonblinded randomized comparison to oral cooling (cryotherapy) in gastrointestinal malignancies. *Cancer.* 2008;112:1600–6.
- 20.Indikationer för antibiotikaprofylax i tandvården – ny rekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2012:(23)5.  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
- 21.Zalewska A, Zatonski M, Jablonka-Strom A, Paradowska A, Kawala B, Litwin A. Halitosis – a common medical and social problem. A review on pathology, diagnosis and treatment.  
*Acta Gastroenterol Belg.* 2012;75:300–9.

#### För vidare läsning

- 22.Nationella riktlinjer för vuxentandvård 2011 – stöd för styrning och ledning. Socialstyrelsen. 2011. Artikelnummer: 2011-5-1.  
[www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
- 23.Förebyggande behandling av inflammationer i munnen (oral mukosit) vid cancerbehandling. SBU. Publicerad 2012-02-21. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)



# Ögonsjukdomar

Tobias Busch Ögonkliniken,  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Mölndal

## Inledning

Detta kapitel ska vara en hjälp för att diagnostisera och handlägga vanliga ögonåkommor utanför specialistvården. En målinriktad anamnes, synskärpetest samt en ytter inspektion med ficklampa kan redan ge stor diagnostisk säkerhet. Man ska också kunna känna igen de tillstånd som kräver omhändertagande av en ögonspecialist. Rätt vårdnivå för olika ögonsjukdomar finns i Tabell 4, s 817.

Kapitlets upplägg är efter den symtombild som patienten presenterar: det inflammade ögat, ögonirritation, synnedsättning, synförnimmelser och ögontrauma. Därefter kommer ett avsnitt om graviditet och amning, biverkningar av ögondroppar, ögonbiverkningar vid andra läkemedelsbehandlingar samt barnoftalmologi.

## Inflammationstillstånd i ögats främre delar – "det röda ögat"

Lokaliseringen av inflammation är avgörande för handläggningen. Inflammation i ögonlock och konjunktiva kan nästan alltid handläggas av icke-oftalmolog, medan engagemang av kornea bör föranleda omedelbar kontakt med ögonspecialist.

### Ögonlock

De vanligaste orsakerna till ögonlocksinflammation är allergi (lokal kontaktallergi eller systemisk) samt vagel. Mindre vanligt är infektioner med virus eller bakterier,

### Sökord

dakryoadenit, dakryocystit och orbital cellulit/etmoidit. För behandling av dakryocystit, se avsnittet Torra/rinnande ögon s 806.

Ögonlocksvullnad kan också förekomma vid icke-infektiösa tillstånd som endokrin orbitopati och orbital fettprolaps.

### Blefarit

Vid blefarit ser man en rodnad, svullnad och eventuellt krustor vid ögonlockskanten. Blefarit kan ha sitt ursprung i allergier, infektioner (vanligast stafylokokker) eller dermatiter som seborroiskt eksem eller rosacea. Allergiska reaktioner kan vara ensidiga, om allergenet enbart har tillfört ensidigt genom exempelvis kontaminerat finger.

Behandlingen av infektiös blefarit kan i lindrigare fall bestå av enbart rengöring med vatten och kompresser, i svårare fall av några dagars kur med ögonsalva innehållande antibiotikum (fusidinsyra, kloramfenikol), ibland med tillägg av en glukokortikoid (Terracortril med Polymyxin B).

För dermatologisk behandling av eksem används 0,5-procentig ögonsalva med hydrokortison (Ficortril). Observera att koncentrationen i andra vanligt förekommande hydrokortisonsalvor oftast är högre än 0,5%.

Vid seborroiskt eksem ger behandling med ketokonazolschampo i hårbotten mycket god bieffekt på blefariten.

### Vagel

Vaglar debuterar i regel som en lokaliseras inflammation i ögonlocks talgkörtlar. Svullnaden blockerar sedan körtelns öppning vid ögonlockskanten så att talg och var

### Innehåll

bildar ett granulom. Vageln läker vanligen utan behandling. Det är oklart om lokala antibiotika gör säkerställd nytta. En mycket stor vagel kan läka snabbare om man använder kombinationsbehandling med antibiotikum och glukokortikoid under 1–2 veckor, exempelvis Terracortril med Polymyxin B. Salvan appliceras i ögat; överskottet kan användas för att strykas tunt på vagelns utsida. Vid utebliven läkning efter ett halvår och kvarvarande besvärs (kosmetiskt störande eller tryck på ögat med inducerad astigmatism) kan en operation undantagsvis bli aktuell.

#### *Herpes zoster*

Herpes zoster i ansiktet ger typiska efflorescenser med blåsor begränsade till ett dermatom tillhörande trigeminusnerven. Vid ögonlocksengagemang kan även kornea involveras. Om nästippen är angripen, finns risk för djupare ögonengagemang via nervus nasociliaris. Förutom blefarit och keratit kan även irit (med tryckstegringar), optikusneurit eller ögonmuskelengagemang förekomma. Diagnosen kan i regel ställas kliniskt, men det går att PCR-testa vätska från hudblåsor eller tårvätska.

Behandling ges med aciklovir 800 mg 5 gånger/dag, famciklovir 500 mg 3 gånger/dag eller valaciclovir 1 g 3 gånger/dag i 7 dagar, insatt inom 72 timmar efter blåsdebuten (hög evidensgrad) (1). Aciklovir ögonsalva som alternativ till den perorala behandlingen rekommenderas inte (måttlig evidensgrad). Aciklovir ögonsalva som tilllägg till den perorala behandlingen är inte utvärderad men torde ha begränsat värde enligt Läkemedelsverkets bedömning (1). Se även kapitlet Hudsjukdomar, avsnittet Herpes zoster (bältros), s 418.

#### *Allergier*

Allergier kännetecknas av klåda som dominerande symtom. För vidare handläggning se allergisk konjunktivit nedan.

#### **Konjunktivit**

Rödnad av ögonvitana, gruskänsla, sekretion samt ödem är klassiska tecken på konjunktivit. Orsaken kan vara virus, bakterier eller allergi. Synpåverkan eller värksaknas eller är lindrig.

Varig sekretion brukar tyda på bakterier medan vattnig sekretion brukar tyda på virus. Ofta brukar ett öga drabbas först, men det andra ögat kan smittas efter något dygn med något lindrigare symtombild. Behandlingen kan oftast begränsas till regelbunden rengöring med koksaltlösning eller vatten. Självläkning sker i regel efter en vecka. Rutinmässig antibiotikabehandling ger ingen evidensbaserad bättre effekt. Hygienråd är handtvätt och att inte dela handduk med andra personer. Vid utebliven läkning eller mycket uttalade besvärs ges antibiotikasalva i 1 vecka (fusidinsyra eller kloramfenikol).

Vid viral genes ger antibiotika ingen terapeutisk effekt alls, och bidrar till ökad risk för antibiotikaresistens. Lubricerande terapi med tårsustitut kan lindra lokal skavkänsla. Endast hos mycket infektionsbenägna patienter kan lokala antibiotika övervägas vid viral konjunktivit som skydd mot bakteriell superinfektion (2).

Vid terapisvikt bör sällsynta orsaker som klamydia eller gonokocker övervägas. Förvärras tillståndet vid en blefarokonjunktivit under pågående behandling kan allergi mot ögonsalvan vara en möjlig orsak.

#### *Klamydiakonjunktivit*

Klamydiakonjunktivit hos vuxna är en sexuellt överförd sjukdom (infektion via simbasängsvatten eller kosmetika är en raritet) som enligt smittskyddslagen är anmälningspliktig. Inkubationstiden är 1–2 veckor. Man kan utgå ifrån att de flesta ögonsmittade patienter också har en urogenital infektion. Symtomen kan vara som vid en vanlig konjunktivit, dock långvarig och terapiresistent mot vanlig lokalbehandling. Konjunktivtan uppvisar follikulär svullnad, särskilt i nedre fornix där det även kan finnas fastsittande membraner. Vid kornealt engagemang (infiltrat) tillkommer ljuskänslighet och skavkänsla. En hornhinnepannus kan bildas vid övre limbus.

Provtagning görs med en speciell bomulls-pinne som ska gnuggas hårt mot konjunktivtan för att få med infekterade celler. Odling tar tre dagar, med PCR-prov går det betydligt snabbare.

Vid positivt provsvar ska behandling/ smittspårning ske, se kapitlet Sexuellt överförbara sjukdomar, avsnittet Gonorré-

#### Sökord

#### Innehåll

**Terapirekommanderationer – Läkemedelsbehandling av det ”röda ögat”**

Ögonsjukdom	Behandling och kommentarer
Allergisk konjunktivit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Natriumkromoglikat<sup>a</sup> ögondroppar. Förstahandsmedel (receptfritt). Ges 2 gånger/dag till symtomfrihet.</li> <li>Nedokromil<sup>b</sup> ögondroppar (receptfritt)</li> </ul> <p>Antihistaminer om receptfria natriumkromoglikatpreparat inte ger tillräcklig effekt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Emedastin<sup>c</sup></li> <li>Ketotifend<sup>d</sup></li> <li>Azelastin<sup>e</sup></li> <li>Olopatadine<sup>e</sup></li> </ul>
Bakteriell konjunktivit och keratit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kloramfenikol<sup>f</sup> ögonsalva, ögondroppar. Förstahandsmedel. Brett spektrum, men begränsad effekt på pseudomonas. Ges 4–6 gånger/dag. Behandlingen avslutas 2–3 dagar efter symtomfrihet.</li> <li>Fusidinsyra<sup>g</sup> ögonsalva. Förstahandsmedel. Effekt på stafylokocker, men inte på pseudomonas. Ges 2 gånger/dag. Behandlingen avslutas 2–3 dagar efter symtomfrihet.</li> </ul> <p>Följande preparat förbehålls komplicerade fall och bör endast ordinaras av, eller i samråd med, ögonläkare:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Levofloxacin<sup>h</sup> ögondroppar</li> <li>Ciprofloxacin<sup>h</sup> ögondroppar</li> <li>Moxifloxacina<sup>a</sup> ögondroppar</li> <li>Tobramycin<sup>a</sup> ögondroppar</li> </ul>
Herpes simplex-keratit	Aciklovir <sup>i</sup> ögonsalva. Ges 5 gånger/dag i 10–12 dagar, minst 3 dagar efter symtomfrihet.
Herpes zoster ophthalmicus	Aciklovir <sup>j</sup> tablett 800 mg x 5, famciklovir <sup>k</sup> tablett 500 mg x 3 eller valaciklovir <sup>l</sup> 1 g x 3 i 7 dagar.
Marginalkeratit Kronisk blefarokonjunktivit	Kombinerad antibiotika-kortison <sup>m</sup> ögonsalva eller ögondroppar (Terracortril med Polymyxin B).
Irit	<p>Behandlingen bör skötas av ögonspecialist</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Antikolinerga<sup>e</sup> ögondroppar (pupillvidgande)</li> <li>Glukokortikoider<sup>n</sup> i ögondroppar eller salva</li> </ul>
Episklerit	Episklerit är i regel inte behandlingskrävande. I svåra fall ges glukokortikoider ögondroppar 3 gånger/dag, i nedtrappande dosering under 1–2 veckor.
Svetsblänk	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lokalbedövning (cinkokain<sup>a</sup> ögonsalva) i högst 1 dag</li> <li>Antibiotikasalva (fusidinsyra<sup>a</sup>, kloramfenikol<sup>f</sup>) tills besvären klingat av (i regel någon enstaka dag).</li> </ul>

- a. Kan användas under graviditet och amning.
- b. Begränsad erfarenhet under graviditet men djurdata talar ej för ökad risk för fosterskada. Under amning är det osannolikt med påverkan på barnet.
- c. Kan användas under graviditet, men med försiktighet under amning eftersom det är otillräckligt studerat.
- d. Försiktighet under graviditet eftersom det är otillräckligt studerat. Kan användas under amning.
- e. Försiktighet under graviditet eftersom det är otillräckligt studerat. Bör inte ges under amning.
- f. Inte studerat under graviditet eller amning.
- g. Inga kända risker under graviditet och amning.
- h. Ottillräckligt studerat under graviditet och amning. Används restriktivt.
- i. Aciklovir lokalt kan användas under graviditet och amning.
- j. Aciklovir peroralt eller intravenöst ska ej användas under graviditet annat än efter särskilt övervägande. Under amning är det osannolikt med påverkan på barnet.
- k. Begränsad erfarenhet under graviditet, hittills inga kända risker. Övergår till bröstmjölk åtminstone hos djur, överväg att avbryta amningen.
- l. Begränsad erfarenhet under graviditet, inga kända risker. Övergår endast i låg koncentration till modersmjölken, osannolikt med påverkan på barnet.
- m. Försiktighet under graviditet och amning, men systemisk absorption borde vara låg.
- n. Topikala steroider har i djurforsök, men inte hos mänskliga, orsakat abnormaliteter hos fostret. Används under graviditet och amning endast om nyttan överväger riskerna.

Graviditets-/amningsinformation från produktresumé/Fass för respektive substans.

och klamydiainfektion s 483. Behandlingen består av peroral behandling med erytromycin eller tetracyklin.

#### Gonokockinfektion

Gonokockinfektion är ett fruktat tillstånd eftersom de gramnegativa kockerna kan penetrera intakt epitel, och i 10% av fallen sprids infektionen från konjunktivin till kornean. Det bildas extremt mycket varigt och skummigt sekret. Odling med bomulls- pinne i speciellt näringssmedium ska alltid kompletteras med direktmikroskop. Behandling bör ske enligt resistensmönstret i samråd med venereolog; det förekommer en hel del resistenta stammar. Smittan är anmälningspliktig.

Även vid konjunktivit hos spädbarn måste man tänka på gonokocker och klamydia, se avsnittet om barn, s 818.

#### Allergisk konjunktivit

Vid allergisk konjunktivit domineras klådan. Vid evertering av ögonlocken ses papillära svullnader, i extrema fall i kullerstensmönster. Vanliga utlösande allergener är pollen, pälsdjur och krukväxter. Anamnesen är viktigare än allergitest. Om möjligt ska allergenet undvikas. Symtomförändring erhålls med ögondroppar med natriumkromoglikat i första hand och med antihistamin i andra hand. Glukokortikoiddroppar kan vara nödvändigt i mycket svåra fall som exempelvis vernaliskonjunktivit hos barn, men bör förbehållas, eller ske i samråd med, ögonspecialist.

**Hyposfagma – subkonjunktivalt hematom**  
 Som differentialdiagnos till konjunktivit finns en spontan blodutgjutning (hyposfagma). Där är rodnaden homogen till skillnad från hyperemiska kärl vid inflammationer. Hyposfagma beror på att kärlen i konjunktivin är utsatta för stora rörelser och kan brista pga mekanisk påfrestning. Patienten kan dock bli skrämd av att tillståndet ser dramatiskt ut. Någon specifik utredning angående koagulationsrubbningar eller ökad blödningsrisk är inte meningsfull. Hematomet brukar resorberas spontant inom 1–2 veckor.

#### Keratit

Symtombilden kan likna konjunktivit, men besvären brukar vara mycket mer omfattande med mer fotofobi samt varierande grad av synnedsättning och värv. Vid noggrann inspektion kan man iaktta ett eller flera gråaktiga infiltrat i kornean. Epiteldefekter kan vara svåra att upptäcka utan ögonmikroskop, men är färgbara med fluorescein (finns som droppar eller testremsor). Såret färgas då grönt vid belysning med blått ljus. Kontaktlinsanvändning och trauma mot ögat (främmande kropp) ökar risken för keratit. Alla keratiter, även misstänkta fall, ska omhändertas av ögonläkare akut. Sjukdomen kan progrediera raskt med bestående synnedsättning och i värsta fall kornealperforation som följd. Undvik att inleda behandling med antibiotika! Detta förstör nämligen möjligheten för specialisten att odla (direktutstryk, knivskrapning från keratitranden). Behandlingen består av lokala antibiotika, ofta i kombination, för att täcka ett brett spektrum.

En specialform av keratit kallas marginalkeratit och kännetecknas av begränsade infiltrat i kornean längs limbus. Dessa relaterar till kronisk blefarit med stafylokokker. Vid denna specialvariant kan lokal salva med kortison och antibiotika (Terracortril med Polymyxin B) användas, som ger snabb läkning i motsats till andra former av infektionskeratit.

Keratit kan förutom bakterier även förorsakas av protozoer (akantamöba), svamp eller virus, särskilt herpesvirus. Vid herpeskeratit skiljer man en epithelial form, som kan ge grenformade epithellesioner ("herpes dendritika"), från en djupare infektion i hornhinnestromat. Recidiv är vanliga. Behandling ges med antiviral salva, eventuellt kombinerad med peroral behandling.

#### Svetsblänkt

Keratit kan också orsakas av UV-ljus från svets, solarium eller sol ("svetsblänkt", "snöblindhet"). Tillståndet brukar debutera några timmar efter exponeringen med kraftig dubbelsidig smärta och fotofobi. Kornea blir diffust prickigt färgtagande vid fluoresceinfärgning. Detta är det enda undantagsfallet bland alla yttre ögonaffektioner där det är tillåtet att ge lokala anestetika (cinkokain)

#### Sökord

#### Innehåll

Tabell 1. Differentialdiagnoser vid röda ögon

	Bakteriell konjunktivit	Viral konjunktivit	Allergisk konjunktivit	Keratit	Irit	Akut glaukom
Visus	Normal	Normal	Normal	Nedsatt	Eventuellt nedsatt	Nedsatt, halo
Huvudsymtom	Varig sekretion	Vattnig sekretion	Klåda	Värk, skav, ljuskänslighet	Värk, ljuskänslighet	Illamående, kräckning, värv
Pupill	Normal	Normal	Normal	Normal/liten	Liten, synekier	Stor, ljusstel
Ögontryck	Normalt	Normalt	Normalt	Normalt	Normalt till lågt	Högt
Annat		Folliklar i konjunktiva vid evertering	Papiller i konjunktiva vid evertering	Infiltrat i kornea		Grund främre kammare

under ett halvt dygn i smärtstillande syfte. Lindriga fall klarar sig med endast smörjande antibiotikasalva. Bästa profylax är passande skyddsglasögon.

Observera att symtomen ska vara dubbelsidiga, ensidig svetsblänkt existerar inte. Vid symptom i enbart ett öga, bör främmande kropp misstänkas, se avsnittet Främmande kropp, s 814.

### Episklerit/sklerit

En inflammation av episkleral bindvävnad ger en lokalisering rodnad begränsad till en sektor av ögonvitran. Området är palpationsömt. Genesen är immunologisk; andra inflammationer i kroppen kan utlösa en episklerit. Tillståndet är dock i regel självläkande inom 1 vecka, men läkningen kan påskyndas genom kortvarig behandling med kortisonögondroppar.

Sklerit är ett mycket sällsynt tillstånd. Inflammationen är djupare i skleralvävnaden och symptomen betydligt aggressivare än vid episklerit. Remiss till ögonspecialist behövs, då tillståndet i svåra fall kan leda till bulbperforation.

### Uveit

Uvea är samlingsbegreppet för iris (regnbågshinnan), corpus ciliare (strålkroppen) och koroidea (åderhinnan). Alla delar har gemensamt embryonalt ursprung och kan inflammeras av samma orsaker. Vanligast är främre uveit (irit, iridocyclit). Genesen kan vara infektiös eller immunologisk (se Faktaruta 1, s 806), men hos mer än hälften

av alla patienter kan orsaken inte fastställas (idiopatisk).

Symtomen vid irit/iridocyclit är ett smärtsamt rött öga, dimsyn, uttalad fotofobi och retningsbetingad mios. Då tillståndet i regel är ensidigt, är den relativa mioseen jämfört med det friska ögat oftast diagnostiskt vägledande (se Tabell 1 om differentialdiagnoser vid röda ögon). Andra tecken, som ljuväg och inflammationsceller i ögats främre kammare, pupillsynekier och kornealprecipitat, brukar vara omöjliga att se utan mikroskop.

Koroiditer kan endast diagnostiseras genom oftalmoskopi. Symtomen kan variera mycket beroende på vilken del av näthinna som är drabbad (centralt/perifert) och hur omfattande inflammationen är. Oftast är det en synnedsättning i samband med en för övrigt tydlig inflammation som leder patienten till läkaren.

Samtliga uveiter bör handläggas av ögonspecialist. En okomplicerad främre uveit hos en för övrigt frisk patient behöver inte utredas. Vid recidiverande, dubbelsidig eller bakre uveit, samt vid debut hos unga barn eller äldre, bör dock orsaken utredas enligt ovan. Då antalet möjliga orsaker är stort och det lokala fyndet kan ge värdefulla ledtrådar, bör en ögonspecialist individualisera utredningen.

Behandlingen består av lokala steroiddroppar, eventuellt i kombination med pupillförstorande droppar, för att förhindra pupillsynekier. Eventuellt bakomliggande systemsjukdom ska också behandlas.

### Akut glaukom

Akut tryckstegring i ett öga kan uppkomma när irisvävnad blockerar trabekelverket i ögats kammarvinkel. Riskfaktorer för att ett sådant tillstånd uppkommer är hyperopi (översyntet med relativt kort ögonbulb), hög ålder (förtjockad lins) samt omständigheter som ger pupillförstöring (mörker, sympatikustonus). Av denna anledning kan sympathikomimetika eller parasympatolytika ge ett akut glaukomanfall som biverkning. Besvären debuterar plötsligt med kraftig ensidig värv, stasade episklerala blodkärl i ögat, illamående och dimsyn pga disig hornhinna. De allmänna symptomen kan ibland förväxlas med akut buk eller hjärtinfarkt. Patognomoniskt fynd, som är den medelvida, ljusstela pupillen, gör att differentialdiagnosens mot akut irit är lätt att ställa. Ögontrycket är massivt förhöjt, vilket kan palperas genom ögonlocket i jämförelse med det friska ögat (bilaterala fall är mycket ovanliga).

Behandlingen ska skötas akut av en ögonspecialist dag- som nattetid. Som behandling görs en perifer iridektomi med YAG-laser. Detta bryter blockeringen av kammarvinkeln och förhindrar återfall. I det akuta skedet kan det vara svårt att utföra behandlingen pga patientens illamående och den disiga hornhinnan. Därför ges initialt intravenöst 500–1 000 mg acetazolamid, som minskar kammarvattenproduktionen kraftigt. Effekten kan förstärkas genom infusion av mannitol 150 mg/ml (250 ml inom 15 minuter, sedan 250 ml inom 2–3 timmar). Medlet dehydrerar glaskroppen genom hög osmolaritet. Därefter kan man övergå att ge pilokarpin ögondroppar tills iridektomin är utförd. Pilokarpin förhindrar pupilldilatation och därmed nya anfall, men har ingen bra effekt under ett pågående anfall då pupillen inte reagerar så länge som trycket är massivt förhöjt.

### Ögonirritation (sveda, värv, tårflöde)

Många, framför allt äldre patienter, söker läkare pga ögonirritation i form av sveda, värv eller tårflöde, utan att någon ögoninflammation föreligger. Till de vanligaste orsakerna hör okorrigerat refraktionsfel/presbyopi, ögontorrhett samt felställningar av

### Möjliga orsaker till uveit

#### Infektiös

- Sarkoidos (vanligt)
- Toxoplasmos
- Cytomegalovirus
- Herpes simplex-virus
- Hiv
- Syfilis
- Histoplasmos
- Tuberkulos

#### Immunologisk

- Bechterews sjukdom (vanligt)
- Juvenil idiopatisk artrit
- Crohns sjukdom
- Ulcerös kolit
- Behçets sjukdom
- Multipel skleros
- Psoriasis
- Reiters syndrom
- Seronegativ spondylartrit

ögonlocken. Ibland kan det vara svårt att dra gränsen mellan patologiska tillstånd och fysiologiska reaktioner, t ex ögonirritation vid längre synkravande arbete, eller tårflöde i blåsigt väder.

### Refraktionsfel

Undersökningen bör omfatta ett enkelt synskärpetest med befintliga glasögon. Uppnås inte fullgod funktion bör man i första hand hänvisa till en optiker. Vissa refraktionsfel (översyntet) kan länge kompenseras genom att patienten ackommoderar. Symtomen kan bli ökande värv och tryckkänsla bakom ögonen, men även sveda och ögonrodnad kan förekomma efter längre tid. Med stigande ålder minskar ackommodationsförmågan och symptomet förvärras. Man kan räkna med att läsglasögon blir nödvändiga för alla mäniskor efter 45–50 års ålder.

### Torra/rinnande ögon

Tårflöde kan bero på ökad tårproduktion och/eller försämrat avflöde. Tårvätskan dränaras i övre och nedre tårkanalen i mediale ögonvrån genom ett slags pumpmekanism. För dess funktion är det nödvändigt att ögonlockskanten ligger an mot ögonbulben, att tårkanalen är öppen och att ögonlocken har tillräcklig spänst, så att en liten mängd vätska kan sugas in i kanalen vid varje

### Sökord

### Innehåll

**Tabell 2.** Differentialdiagnoser vid olika typer av synfältsdefekter

Defekttyp	Möjliga orsaker
Horisontell begränsad skotom	AION (ischemisk optikusneuropati), trombos eller emboli i motsvarande retinal kärlgren, näthinneavlossning, glaukom
Bågformig skotom	Glaukom, grav myopi, ischemisk optikusneuropati
Binasal defekt	Bilateral glaukom, retinitis pigmentosa, bilateral optikuskompression (aneurysm, tumör)
Bitemporal hemianopsi	Chiasmakompression (hypofystumör, andra intracerebraла tumörer, aneurysm)
Förstorad blind fläck	Papillödem, staspapill, myopi, drusen i synnerven, myeliniserade nervfibrer
Centralskotom	Makuladegeneration, toxisk eller metabolisk optikusneuropati, optikusatrofi
Homonym hemianopsi	Stroke, cerebraла tumörer
Perifer synfältskonstriktion	Glaukom, retinitis pigmentosa, centralartäremboli med bevarad centralet cilioretinalt kärl, funktionella störningar

blinkning. Vid felställning av ögonlocken kan detta åtgärdas operativt. Vid ensidigt tårflöde kan en stenosering av tårkanalen föreligga. Passagen kan testas genom spoling med en speciellt utformad kanyl.

Vid komplett tårkanalstenos är tårflödet (epifora) kontinuerligt. Risken för tärsäcksinflammation (dakryocystit) ökar. I så fall uppstår en smärtsam abscessbildning i mediala ögonvrån. Det handlar om en allvarlig infektion i mellanansiktet. Primärvårdsläkare eller ögonläkare bör ordnera systemiska antibiotika, exempelvis flukloxacillin eller vid pc-allergi doxycyklin. Är smärtan och svullnaden uttalad kan det bli nödvändigt med punktion av abscessen. Remittera till ögonläkare akut.

Stenosen kan senare, i lugnt skede, opereras med dakryocystorinostomi.

Allra vanligaste orsaken till tårflöde är dock en försämring av tårvätskans sammansättning. Hos den åldrande människan rubbas ofta balansen mellan slem-, fett- och vätskekomponenten i tårfilmen. Ögats känsliga yta hålls därfor inte jämt fuktig, vilket ger skavkänsla, ökad blinkfrekvens och allmän ögonirritation. Irritationen i sin tur kan leda till ökad sekretion av den vattniga tårkomponenten, vilket präglat begreppet "det torra rinnande ögat".

Tillståndet är svårt att behandla. Inspektera ögonlocken för att utesluta felställningar (ek tropion eller entropion med trikiasis (= skavande ögoncilier)). Det finns receptfria tårersättningsmedel, lösning och gel,

som kan lindra besvären; dock krävs ofta rätt frekvent användning och man erhåller sällan full besvärsfrihet. Preparat utan konserveringsmedel i engångspipetter är att föredra vid långtidsanvändning.

Misstänks Sjögrens syndrom, med uttalad torrhets i ögon och mun samt uttalad trötthet som huvudsymtom, finns specifika diagnoskriterier att uppfylla. Remittera i så fall till ögonläkare för test av tårvätskeproduktionen (Schirmers test), tårfilmsstabiliteten ("BUT = break-up time") och uttorkningar på ögonytan ("RBS = rose-bengal score") samt till tandläkare för spottkörtelbiopsi och mätning av salivproduktionen.

## Synnedsättning

Synnedsättning kan vara akut påkommen eller gradvis ökande. Den kan också vara partiell (synfältsdefekter, se Tabell 2) eller generell. Principiellt bör en akut synnedsättning föranleda konsultation hos/samråd med ögonspecialist akut, medan en smygande synnedsättning i första hand kan hänvisas till en optiker. Om optikern inte kan få full visus genom refraktionering är denne skyldig att remittera till ögonläkare.

Akut debut kan bero på venös trombos, arteriell emboli/trombos inklusive stroke, TIA (amaurosis fugax) och temporalarterit, optikusneurit, optikusneuropati, glaskroppsblödning, näthinneavlossning, våt makuladegeneration, akut glaukom, stroke, TIA (amaurosis fugax) eller funktionella stör-

ningar (simulering, aggravation, neuroser). I bland kan en plötsligt upptäckt synnedsättning i själva verket vara successivt på kommen utan att patienten lagt märke till den, förrän det friska ögat överläckts.

Gradvisökande synnedsättning kan orsakas av ändrad refraktion, katarakt, glaukom, diabetisk retinopati eller torr makuladegeneration.

Undersökningen ska förutom anamnesen omfatta visustest av vardera ögat med patientens egna glas/kontaktslinser, test av pupillreaktioner (direkt och indirekt ljusreaktion, swinging flashlight-test (se [www.eye.se](http://www.eye.se) för undersökningstekniken) och synfältstest enligt Donders (fingerperimetri).

Uppnås inte fullgod synskärpa kan man testa visus även genom ett s k stenopeiskt hål, ett knappt 1–2 mm stort hål i en pappskiva. Betydligt förbättrad visus i detta test tyder på en optiskt betingad synnedsättning, t ex refraktionsfel eller katarakt. Patienten kan då hävvisas till en optiker i första hand. Att testa visus på långt och nära håll ger ytterligare information. Exempelvis ger katarakt mer påverkan på distansvisus än närviusus, medan dålig närviusus talar för en annan orsak, t ex makuladegeneration. Observera att patienter > 40 års ålder ska bära närrörrektionsglas vid läsning på nära håll pga sin presbyopi.

Upptäcks en afferent pupilldefekt, dvs en sämre relativ pupillkonstriktion i det drabbade ögat, talar det i första hand för skadelokalisering i n. opticus eller ischemi i näthinnan.

### Katarakt

Grumlingar i ögats lins är den vanligaste orsaken till smygande synnedsättning hos äldre. Den största riskfaktorn är åldern. Andra riskfaktorer är hereditet, metabola sjukdomar (diabetes mellitus), infaröd strålning, trauma, rökning, uveit, grav myopi och långtidsbehandling med kortikosteroider.

Undersökning i tillbakafallande ljus visar mörkare områden i den normalt röda pupillreflexen. Operationsindikation föreligger om synnedsättningen blir till ett handikapp, t ex om man inte kan sköta sina vardagssysslor, inte kan köra bil, inte känner igen folk eller blir starkt bländad av mot-

ljus. Typiskt är att synskärpan på långt håll är mer påverkad än läsförstågan på nära håll. Varje år opereras ca 0,8% av befolkningen i Sverige för katarakt. Vid behov av operation remitteras patienten till opererande ögonläkare med uppgift om synskärpa och den graden av synhandikapp.

Medikamentell behandling eller profylax finns inte, utan det krävs ett polikliniskt ingrepp i lokalanelestesi för att ersätta den naturliga linsen med en konstgjord. Operationen ger i regel en snabb restitution av synförmågan, om ingen annan ögonpatologi föreligger.

Postoperativa besvärs i form av ökande värk, utebliven synförbättring och ökande rodnad kan tyda på sällsynta komplikationer som infektiös endoftalmi, tryckstegring eller uveit, och bör föranleda omedelbar kontakt med ögonspecialist. Visusförsläring efter en längre tid (månader till år) efter operationen kan ofta bero på efterstarr, som kan åtgärdas med laserbehandling. Efterstaren syns tydligt genom att den annars klarröda reflexen från pupillen blir ”smutsig” vid undersökning i tillbakafallande ljus.

### Näthinneavlossning

Amotio retinae är en förhållandevärs sällsynt komplikation till den vanliga glaskroppsavlossningen (se Synfornimmelser, s 812 ).

### Makuladegeneration

Äldersförändringar i gula fläcken (AMD, age related macular degeneration) är den vanligaste orsaken till betydande synnedsättning hos äldre mäniskor. Riskfaktorer är hereditet, rökning och arteriell hypertension. I ca 90% av fallen handlar det om den s k torra formen som kännetecknas av störningar i pigmentepitelet samt degenerativa inlageringar och atrofier i den centrala näthinnan.

I 10% av fallen rör det sig om den våta, exsudativa formen, som utöver ovannämnda förändringar även uppvisar exsudation från nybildade blodkärl som växer in under näthinnan. Vid makuladegeneration upplever patienterna nedsatt läsförståga, längre tid för mörkeradaptation och större behov av bra belysning. Den våta formen yttrar sig

### Sökord

### Innehåll

dessutom i form av metamorfopsier (krokigt, vägigt seende) med relativt snabb debut.

Det finns ingen etablerad behandling mot torr makuladegeneration.

Sedan några år tillbaka ges i lämpliga fall vid våt makuladegeneration injektioner av kärlhämmande substanser (ranibizumab, pegaptanib) i glaskroppen (3). Initialt ges 1 injektion/månad under 3 månader, därefter individuellt. Urvalet av lämpliga patienter är särskilt viktigt, då behandlingen är mycket resurskrävande. Läkemedelskostnaden är hög, och injektionerna måste ges under sterila förhållanden på en operationsavdelning. Endast färsk förförändringar (< 3–6 månader) svarar gynnsamt, i bästa fall med tydlig visusförbättring (hög evidensgrad). Vid längre duration uppkommer fibrotiska och ärriga omvandlingar i näthinnan som begränsar framgången. Ögonspecialisten kan medels optisk tomografi av näthinnan och angiografi avgöra vilka patienter som har störst nytta av behandlingen.

Potentiella komplikationer kan vara förknippade med själva injektionsprocedturen, t ex näthinneskador, traumatisk katarakt och endoftalmit. Övriga biverkningar omfattar vanligtvis huvudvärk, övergående ögontrycksstegring och uveit. Det finns en teoretisk risk för systemiska biverkningar i form av tromboembolihändelser, men i de kliniska studierna har ingen sådan riskökning kunnat bekräftas.

I en jämförande studie har visats att cancerläkemedlet bevacizumab inte har sämre effekt än ranibizumab (4). Flera landsting i Sverige har därför övergått till denna substans av kostnadsskäl. Det handlar om en kontroversiell och diskuterad off-label-användning. Noggrann och systematisk uppföljning av säkerheten av sådan användning är viktig. Läkemedelsverket anser att godkända preparat ska användas när sådana finns tillgängliga, se Läkemedelsverkets webbplats, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

Ytterligare ett kärlhämmande preparat som injiceras i glaskroppen har godkänts under 2013, nämligen aflibercept som verkar genom hämning av tillväxtfaktorn VEGF. Studier tyder på jämförbara effekter och biverkningar som ranibizumab, medan man förväntar sig något större applikationsintervaller.

## Akut glaukom

Akut glaukom ger en akut smärtsam synnedsättning. Se vidare avsnittet Synnedsättning, s 807.

## Kroniskt öppenvinkelglaukom

Grön starr är en kronisk progredierande synnervssjukdom, som leder till optikusatrofi (papillekavitation) och konsekutiva synfältsdefekter (5). Sjukdomen är som regel förknippad med högt ögontryck, men det finns även s k normaltrycksglaukom. Alla patienter med förhöjt ögontryck utvecklar inte heller sjukdomen ("okulär hypertension"), varför enbart ögontrycksmätning inte fungerar som screeningmetod. Sjukdomen har ingenting gemensamt med akut glaukom, subjektiva symtom saknas länge. Förhöjt ögontryck är inte smärtsamt för patienten, den centrala synskärpan förblir länge opåverkad och ögat ser normalt ut vid yttrainspektion.

Diagnosen bygger på en samlad bedömning av synnervsexkavation, synfältsundersökning och ögontryck.

Synfältsdefekter börjar som paracentrala bortfall, som utvecklar sig som bågformiga skotom. Ytter synfältet krymper. Det centrala synfältet är oftast det sista som försvinner. Märker således patienten en synnedsättning, kan sjukdomen redan vara i sin slutfas. Hereditet för glaukom ökar risken för glaukom mångdubbelt, varför screening vart 5:e år från 40 års ålder rekommenderas vid genetisk belastning.

Behandlingsmålet är att sänka trycket till en individuell nivå som tar hänsyn till utgångstrycket, graden av skada, graden av progress och förväntad återstående livslängd. Uppkomna synfältsdefekter kan inte återställas. Förstahandsbehandling sker med ögondroppar i mono- eller kombinationsterapi, se Tabell 3, s 810. Lasertrabekuloplastik kan användas primärt eller som komplement till droppbehandling för att förbättra avflödet av kammarvätska. Vid otillräcklig trycksänkning eller när ögondropsbehandling inte tolereras (allergi) kan i sista hand en filtrerande operation eller cyklodestruktiv diodlaserbehandling genomföras.

Vid refraktärt makulaödem har intravitreala injektioner med steroid (triamicino-

**Tabell 3.** Läkemedel vid glaukom

Substansgrupp	Anmärkningar
Betareceptorblockerare (timolol, betaxolol) <sup>a</sup>	Kan ge pulmonella och kardiella biverkningar (försämring av astma, lägre maxpuls, arytmier). Timosan är depåögondroppar med låg koncentration av timolol, 1 mg/ml, som doseras 1 gång/dag men med likvärdig trycksänkande effekt som "vanliga" ögondroppar med betablockerare – kan fungera även vid ovan nämnda riskfaktorer.
Prostaglandiner (latanoprost, bimatoprost, travoprost, tafluprost) <sup>a</sup>	Generellt vältolererade. Biverkningar är mörkare irisfärg, förlängda och mörkare ögonfransar och ögonrodnad.
Karbanhydraphämmare (ögondroppar <sup>a</sup> : dorzolamid, brinzolamid tabletter <sup>b</sup> : acetazolamid)	Peroral behandling: Diamox (acetazolamid). Indicerat som korttidsbehandling av postoperativa trycktoppar. Förstahandsval vid akut glaukomattack. Elektrolytrubbningar och parestesier kan ses. Kaliumsubstitution kan behövas vid långtidsanvändning. Kontraindicerat vid sulfonamidallergi. Andrahandsval vid kroniskt glaukom när operation anses olämplig.
Sympatomimetika <sup>a</sup> (brimonidin, dipivefrin, apraklonidin)	Kontraindicerade vid behandling med MAO-hämmare eller tricykliska antidepressiva.
Parasympatomimetika <sup>c</sup> (pilocarpin)	Försämrat mörkerseende pga mios. "Gammaldags" preparat som numera sällan används.

a. Inte studerat under graviditet och amning. En rekommendation är att komprimera tårkanalen i mediala ögonvrån genom tryck med fingret i någon minut efter applikation för att minska systemisk absorption.

b. Ger elektrolytrubbningar på fostret och är teratogen i djurförstud. Ges därför endast om absolut nödvändigt. Amning bör avbrytas.

c. Kan användas under graviditet och amning.

lon) studerats. Reduktionen av ödemet brukar vara signifikant men resultatet är inte varaktigt, varför denna behandling inte är kliniskt etablerad. Huruvida steroidinjektioner kan spela en roll som adjuvant behandling tillsammans med laserkoagulation är fortfarande kontroversiellt.

Behandlingen sköts helt av ögonspecialist, men det kan vara bra att andra läkare känner till de vanligaste läkemedlen och deras biverkningar enligt Tabell 3.

### Diabetesretinopati

Ögonbotten är det enda stället i kroppen där blodkärl kan undersökas direkt visuellt genom oftalmoskop (och angiografi). Fundusfotografering är en väl etablerad screeningmetod för alla diabetiker i Sverige. Alla nydiagnostiserade diabetiker ska remitteras till ögonläkare för detta. Kontrollintervall bestäms sedan av diabetestypen samt graden av retinopati. För gravida diabetiker gäller andra regler och ny remiss behövs när graviditeten är fastställd.

Man skiljer mellan makulopati, icke proliferativ, preproliferativ och proliferativ retinopati.

- Makulopati yttrar sig som synnedsättning pga exsudation av vätska och fettsubstanser i den centrala näthinnan.
- Icke proliferativ ("simplex") retinopati kännetecknas av enstaka retinala blödningar och mikroaneurysm.
- Preproliferativ retinopati uppvisar multipla blödningar, exsudativa förändringar samt kaliberväxlingar i blodkärlen.
- Proliferativ retinopati utvecklar kärlnybildningar som utgår från iris, synnenven eller näthinnan och som kan ge upphov till komplikationer i form av blödningar i glaskroppen, tryckstegringar och traktionsbetingad näthinneavlossning.

Behandlingen består i första hand av laserkoagulation vid makulopati och (pre-)proliferativ retinopati. Risken för synnedsättning minskar signifikant och är kliniskt väl bevisad. Att behandla profylaktiskt eller vid avsaknad av kliniskt signifikant makulaödem är däremot inte säkert fördelaktigt.

Intravitreala injektioner med ranibizumab, ett antikroppsfragment mot tillväxtfaktorn VEGF, har 2011 godkänts för behandling av diabetiska makulaödem (utöver

tidigare indikation exsudativ makuladegeneration). Behandlingen förefaller vara överlägsen laserkoagulation beträffande förbättring av synskärpan men måste upprepas med månadsintervall under en längre tid (6). Långtidserfarenhet, flera år, saknas.

Sedan ca 10 år tillbaka har man särskilt vid refraktärt makulaödem studerat intravitreala injektioner med triamcinolon. Reduktionen av ödemet brukar vara signifikant men resultatet är inte varaktigt. Huruvida triamcinoloninjektioner kan spela en roll som adjuvant behandling tillsammans med laserkoagulation är fortfarande kontroversiellt.

Vid glaskroppsblödning är operativ borttagning av glaskroppen (vitrectomi) en beprövad behandlingsmetod.

### **Retinal ventrombos**

Venös trombos uppträder mest ensidigt i den centrala retinala venen eller i en förgrening av denna, oftast övre eller nedre venstammen, som försörjer övre respektive nedre hemisfären. Symtomen är en under några timmar tilltagande funktionsnedslättning motsvarande det drabbade kärllets försörjningsområde. Graden av funktionsnedslättning varierar från måttlig (visus > 0,5) till mycket svår (visus < 0,1).

Vid undersökningen ses disseminerade flamformiga blödningar på näthinnan vid oftalmoskopi.

Prognosen beror på om sjukdomen tar ett ischemiskt (20–35%) eller icke-ischemiskt förlopp. Vid det sistnämnda kommer cirkulationen igång igen så pass tidigt att till och med full restitution av synskärpan är möjlig. Vid ischemiskt förlopp finns en relativ afferent pupilldefekt, dvs swinging flashlight-test utfaller patologiskt. Detta enkla test ger alltså en viss vägledning om den framtida utvecklingen. Vid ischemi utvecklas ofta sekundära hemorragiska komplikationer som kärlnybildningar på näthinnan och iris, tryckstegring, kronisk inflammation och glaskroppsblödningar.

Traditionellt har behandling med laser givits panretinalt vid ischemisk central ventrombos samt fokalt mot makulaödem vid grenventrombos. Våren 2011 godkändes intravitreala injektioner med ett steroidladdat (dexametason) implantat (Ozurdex)

på indikationen makulaödem vid ventrombos. Implantatet avger dexametason i glaskroppsrummet i upp till 6 månader. I studier förbättrades visus signifikant jämfört med laserkoagulation eller naturalförloppet. Behandlingen måste upprepas för att bibehålla effekten. Långtidserfarenhet saknas. Ytterligare terapialternativ vid makulaödem är intravitreala injektioner med ranibizumab, som även är godkänt för behandling av våt makuladegeneration och diabetiskt makulaödem, se avsnitten Makuladegeneration, s 808, och Diabetesretinopati, s 810, för kompletterande information.

Riskfaktorer är förekomst av okulär hypertension/glaukom samt systemiska vaskulära riskfaktorer som förhöjd blodviskositet, koagulationsstörningar, arteriell hypertoni, arterioskleros, diabetes mellitus, hyperlipidemi, dys- och paraproteinemi, (hos unga) orala antikonceptionsmedel, migrän m m. Utredningen av kardiovaskulära riskfaktorer riktar sig mot de kända åkommor patienten redan har. Ögonläkaren ansvarar för uppföljning och behandling av ögonsymtom samt remitterar för vidare medicinsk utredning vid behov.

### **Amaurosis fugax och retinal artäremboli**

Amaurosis fugax är en beteckning för övergående blindhet eller kraftig synnedslättning med några sekunder eller minuters duration. Bakomliggande mekanism är en övergående embolisering av en artär i retinan/n. opticus (ensidiga symptom) eller i CNS (dubbelsidiga symptom). Orsaken är oftast vaskulit (temporalarterit), vasospasm eller mikroembolier, vars vanligaste källor är aterosklerotiska plack i karotisartären eller förmaksflimmer. Tillståndet kan vara föregångare till en manifest emboli och bör därför handläggas omgående som en TIA.

Vid den typiska anamnesen för amaurosis fugax och retinal artäremboli bör en "basutredning" med SR samt auskultation av a. carotis och hjärtat göras för att utesluta temporalarterit och de vanligaste embolikällorna. Det är ytterst viktigt att utesluta temporalarterit! Palpationsömhethet i tinningen, tuggklaudikation, viktnedgång, muskelsmärkor, allmän sjukdomskänsla, feber och förhöjd sänka är klassiska tecken

på arterit, men det finns kliniskt helt tysta fall där enbart biopsi av temporalisartären kan ge rätt diagnos. Redan vid misstanke om arterit bör systemiska kortikosteroider ordinaras tills diagnosen är definitivt utesluten, för att skydda det kontralaterala ögat, se vidare kapitlet Reumatiska sjukdomar, avsnittet Polymyalgia rheumatica och temporalarterit, s 853.

#### *Vidare handläggning*

Vidare handläggning efter basutredning görs som för andra TIA-attacker, alltså akut remiss för utredning av hjärt-/kärlstatus (EKG, doppler karotis, ekokardiografi) och ställningstagande till antikoagulationsbehandling (warfarin) och behandling av andra kardiovaskulära sjukdomar. Hämmare av trombocytaggregationen (ASA) kan bli aktuellt. Endast om synnedsättningen är bestående är det aktuellt med utredning på ögonklinik.

#### **Optikusinfarkt**

En infarkt i n. opticus yttrar sig som plötslig smärtfri synnedsättning med synfältsbortfall motsvarande de engagerande synnervsbanorna. Man skiljer på en arteritisk ("AION" = anterior ischemic optic neuropathy pga temporalarterit) och en icke-arteritisk variant ("NAION" = non-arteritic AION pga ateroskleros). Människor i 60–70-årsåldern drabbas oftast.

Undersökningen av patienten ska inbegripa anamnes, symptom på temporalarterit och polymyalgi, pupillreaktioner, oftalmoskopie där man ser en blek papillsvullnad, och laboratorieprover (SR, CRP, blodfetter, glukos).

Målet med behandlingen är att begränsa skadan, men framför allt att förhindra att det andra ögat drabbas. Ca 19% drabbas på det kontralaterala ögat inom 5 år. Utredningen bör därför göras skyndsamt – handläggning som stroke i centrala nervsystemet. Redan vid klinisk misstanke om temporalarterit ska systemisk prednisolonbehandling inledas i samarbete med internist.

#### **Optikusneurit, retrobulbärneurit**

Plötslig ensidig synnedsättning med afferent pupilldefekt och rörelsesmärta vid blickänd-

ringar tyder på retrobulbärneurit. Ofta drabbas unga mäniskor < 40 års ålder.

Det uppkommer ett relativt (= partiell nedsättning) centralskotom. Visus är i regel 0,1–0,5, sällan sämre, och ibland är visusnedsättningen knappt mätbar. Oftalmoskopin utfaller helt utan synlig patologi i det akuta skedet. Först efter flera veckor syns en relativ optikusatrofi. Pupillreaktionen är patologisk vid swinging flash-light-test (afferent pupilldefekt), vilket är ett mycket känsligt test även vid minimal synnedsättning. Retrobulbärneurit är associerad med en del systemsjukdomar, som multipel skleros och sarkoidos. Ögonläkare bör se patienten inom några dagar. Vid anamnestisk misstanke om bakomliggande åkomma rekommenderas neurologisk utredning/remiss till neurolog.

Sjukdomen brukar vara självläkande inom några veckor. Läkningen kan påskyndas genom systemiskt kortison i megados (1 g methylprednisolon intravenöst/dag i 3 dagar följt av prednisolon 1 mg/kg kroppsvikt/dag i 11 dagar (7)). Kortisonbehandling i lägre doser är kontraindicerat, då studier visat en ökad recidivrisk (7). Patienter kan uppvisa s k Uhthoffs fenomen efter en optikusneurit, vilket är beteckningen för tillfälligt visusnedsättning vid förhöjd kroppstemperatur, t ex i samband med varmt bad eller fysisk ansträngning.

#### **Synförmimmelser**

De två vanligaste synförmimmelserna som en patient kan uppleva är svarta prickar samt ljusblixtar. Prickar i synfältet är vanligtvis glaskroppsdegenerationer, som blir mer iögonfallande när glaskroppen lossnar från näthinnan och blir mer rörlig inuti ögongloben. Samtidigt kan ljusblixtar uppträda. Viktigaste differentialdiagnos är ögonmigrän(-aura), som ger snabbt övergående en- eller dubbelsidiga symptom.

#### **Glaskroppsavlossning**

Glaskroppen är en gelformad massa som fyller hela ögongloben. Efter 40 års ålder brukar degenerationer uppträda, som yttrar sig i "flygande mygg" och olika formade små skuggor eller spindelnätsliknande synförmimmelser, som rör sig med blicken.

Glaskroppsmembranet lossnar också från sin nära kontakt med den perifera näthinnan, vilket ger upphov till fotopsier (ljusblixtar), särskilt vid ögonrörelser. Synskärpan brukar inte vara påverkad. Dessa besvär kan bestå i flera månader men brukar avta efterhand.

Patienter med symptom på glaskroppsavlossning ska oftalmoskoperas av specialist inom 1 vecka. I sällsynta fall utlöser dragningar av glaskroppsmembranet små bristningar i näthinnan (rupturer). Små näthinnerupturer försegglas med laserkoagulation för att förhindra att en näthinneavlossning tillstöter.

### Näthinneavlossning

När nähinnan rupturerar genom glaskroppstraktion kan eventuellt blödningar uppkomma, vilka patienten upplever som "sotregn", dvs massor med små nyttillskott. Genom rupturen kan sedan glaskroppsvätska tränga in under retinan och framkalla en näthinneavlossning. Patienten kan då iaktta en mörk skugga motsvarande den avlossade delen av nähinnan. Skuggorna vid en glaskroppsavlossning är alltså små och rörliga, medan de vid en näthinneavlossning är kompakta och ogenomskinliga som en ridå eller uppstigande mur.

En misstänkt nähinneavlossning ska undersökas av oftalmolog akut dagtid. Prognosens för en tidigt upptäckt perifer nähinneavlossning med bevarad central synskärpa är god efter en operation, medan avlossningar med centralt engagemang (avlossning av gula fläcken) är betydligt sämre, då gula fläcken trots anatomisk läkning oftast uppvisar bestående skador.

### Ögonmigräaura

Besvärsbilden vid ögonmigräaura omfattar ljusa sicksacklinjer eller blixtar ("positiva skotom"), som vandrar koncentriskt genom synfältet, oförmåga att fokusera blicken och varierande grad av upplevd synfältspåverkan. Symtomen kan vara ensidiga (retinal genes) eller dubbelsidiga (cerebral genes). Efterföljande huvudvärk kan förekomma men är inte obligatorisk. Durationen överstiger inte 30 minuter. Tillståndet är godartat, ofta utlöst av någon ytter triggerfaktor.

Diagnosen ställs på anamnesen, viktigaste differentialdiagnoserna amaurosis fugax (negativa skotom) eller ljusblixtar vid glaskroppsavlossning (endast sekundlängda) går då säkert att utesluta. Någon neurologisk eller oftalmologisk utredning är inte indicerad. Skulle dock anfallsfrekvensen öka påtagligt, bör neurologisk utredning övervägas för att utesluta intracerebral patologi.

### Dubbelseende (diplopi)

Man skiljer mellan monokulärt och binokulärt dubbelseende (diplopi). Monokulärt dubbelseende beror på brytningsfel och yttrar sig snarare som dubbelkonturer runt föremål än en verlig diplopi. Det förekommer även mångdubbelt seende vid komplicerade brytningsfel, t ex vid keratoconus, dislokering lins eller katarakt. Hänsvisa till en optiker i första hand.

Nytillkommen binokulär diplopi orsakas av att båda ögonens bilder inte kan fusioneras till en stereobild. Detta beror på skelning, antingen dekompenserad latent skelning (fori), mekaniska orsaker (t ex endokrin orbitopati, intraorbital expansivitet) eller ögonmuskelpares. Dubbelseendet försvinner vid ocklusion av varje öga för sig.

Ögonmotiliteten styrs av 6 externa ögonmuskler per öga, vars funktion kan undersökas genom motilitetstest i H-konfiguration (lateralt/medialt, uppåt/neråt), cover- samt konvergenstest. Vanligaste orsakerna till pareser är ischemi, stroke och inflammation (t ex borrelios). Tänk även på myasteni.

Det är viktigt att även undersöka funktionen av övriga hjärnnerver inkusive ögonlocksmotiliteten och pupillreaktionen. En akut påkommens okulomotoriuspares (ögat står i abduktion, kan inte adduceras över medellinjen) med engagemang av pupillen (vidgad) bör remitteras akut till neurokirurg! (Misstänkt aneurysm i sinus cavernosus.) Utredningen kan efter behov behöva utvidgas med CT/MR orbita och hjärna samt blodprov för tyreoideadysfunktion och/eller diabetes mellitus.

Behandlingen inriktas mot den underligande orsaken.

### Ögontrauma

För svetsblänkt, se rubrik Svetsblänkt, s 804.

### Främmende kropp

Vanligast förekommande ögontrauma är sannolikt en främmende kropp i ögat. Anamnesen är oftast entydig. Man bör tänka på risken för penetrerande skada med intraokulärt främmende material vid arbeta med hammare, mejsel eller roterande stålborste. Små penetrationsöppningar kan spontant sluta sig, varför patienten kan vara i det närmaste obesvärad. Större penetrationer bör misstänkas om ögontrycket är lågt, främre kammaren upphävd, pupillen utdragen eller mörk intraokulär vävnad framfallen. För handläggning, se avsnittet Våld mot bulben, s 815. Risken för bulbepenetration är däremot osannolik vid arbeta med vinkelclip.

Har patienten svårt att hålla ögat öppet överhuvudtaget och vill hålla handen för ögonlocket är det mycket sannolikt att materialet sitter under ögonlocket och skaver vid varje rörelse. Sitter substansen på hornhinnan i stället, brukar besvärsbilden vara något lindrigare. Vid metalliska främmende kroppar finns oftast en latenstid på några timmar mellan skadan och insättandet av successivt ökande besvär, då rost utlöser en inflammatorisk reaktion.

Undersökningen underlättas avsevärt efter 1–2 droppar lokalanestesilösning (tetrakain). Organiskt material, som träsprån eller glas och genomskinlig plast, kan vara svårt att upptäcka. Färgning med fluorescein och undersökning med blått ljus avslöjar den främmende kroppen genom färgansamling vid dess rand. Ytliga främmande kroppar avlägsnas i lokalanestesi (tetrakain ögondroppar) med fuktad bomullsspinne eller främmende kroppsinstrument. Djupt sittande material och rostig missfärgad sårbödd överläts till ögonläkare för borttagning. Efteråt ges lokal antibiotikasalva tills såret har läkt (i första hand kloramfenikol eller fusidinsyra, se Terapirekommendationerna, s 803, avsnittet om bakteriell konjunktivit). Lokala bedövningsmedel används vid undersökning och borttagning, men är olämpliga som smärtbehandling, då de hämmar läkningen och kan maskera symtom på sekundär infektion.

### Erosion

Ett epitelsår kan lätt uppträda efter bagatelltrauma. Djupare kornealskador är däremot ovanliga då det krävs stora krafter att penetrera det ytterst robusta stromat. Ett sår utan kvarvarande främmende kropp kan känna som om materialet satt kvar; fluoresceinfärgning av erosionen hjälper vid undersökningen i sådana fall.

Även om tillståndet är tämligen smärtssamt brukar det läka utan bestående ärrbildning inom några få dagar, beroende på sårets storlek. Under läkningen ges salva med antibiotikum (fusidinsyra, kloramfenikol) för att förhindra bakteriell infektion och lindra skavkänslan. Monokulärt förband kan upplevas behagligt av en del patienter. Smärtan är i övrigt inte möjlig att behandla. Lokalanestetika är kontraindicade då läkningen försämrar av sådana preparat.

Ibland kan såret spontant brista igen även lång tid efter det initiala traumat. Detta sker ofta under natten, när ögonytan är torr och fastnar mot ögonlocket, eller vid gnuggning. Detta kallas recidiverande erosioner. Eventuellt föreligger en epitel-dystrofi hos sådana patienter, där förbindelsen mellan epitelet och basalmembranet är försvagat. Behandlingen består i förlängd användning av smörjande salva, t ex karboner, paraffin + vaselin (Oculentum simplex). Alternativa behandlingsmetoder med bandagelins, basalmembranpunktion och epitelabrasio kan prövas vid otillräcklig framgång med salvterapi (specialistremiss).

### Kemiska skador

Oavsett vilken substans som träffat ögat är ymnig spolning den viktigaste akutåtgärden. Undersökning och närmare anamnes får vänta.

Syra och alkaliska substanser framkallar frätskador. Härvid är alkaliska substanser som lut, ammoniak och bränd kalk särskilt fruktade då skadorna blir mer djupgående. Om hornhinnan och ögonvitran är kritvita är det ett tecken på omfattande frätning. Hyperemiska kärl på ögonvitran är således ett gott tecken! Försök att neutralisera en alkalisk substans med syra eller vice versa är inte att rekommendera.

Sköljningen ska pågå i minst 15 minuter och kan utföras med bästa tillgängliga vätska: steril koksaltlösning, kranvatten, läsk m m eller på vårdenhets spoldropp. Vid lindrig skada och bevarad synskärpa kan vidare behandling bestå av antibiotikasalva (fusidinsyra, kloramfenikol), eventuellt med tillägg av smörjande substanser (karbomer) och/eller lokal steroid (hydrokortison 0,5% ögonsalva).

Vid misstanke om allvarligare skada remitteras patienten akut vidare till ögonläkare, dag- som nattetid. Uppgift om vilken kemisk substans det handlar om är viktig. Om det är frågan om en kommersiell produkt, kontakta Giftinformationscentralen. Sänd med patienten information om burkar förpackningar etc.

### Våld mot bulben

Trubbigt våld mot ögat kan ge multipla skador intra- och extraokulärt: hematom i ögonlocken och subkonjunktivalt, kornealerosion, främre kammarblödning, tryckstegring, skador i pupillsfinktern, linsluxation, katarakt, glaskroppsblödning, näthinneödem, näthinneruptur, näthinnevavlossning, bulruptur, framfall av intraokulär vävnad, orbitabottenfraktur, ögonmuskelinklämning, enoftalmus, motilitetsinskränkning med dubbelseende och kvarvarande främmande material.

Så länge synskärpan är bra och dubbelseende saknas är det osannolikt med allvarliga skador. Patienten remitteras till ögonläkare om allvarligare trauma än hematom eller erosion misstänks. Vid misstanke om främmande material rekommenderas CT orbita. Vid bulruptur, perforation eller penetration täcks ögat med förband och systemiska antibiotika ges snarast. Vanligast ges cefuroxim 1,5 g 3 gånger/dag i 3 dagar intravenöst (8).

Om det inträffar en intraokulär infektion (endoftalmitt) ges en kombination av intravitreala och lokala antibiotika, eventuellt kombinerat med operativ borttagning av glaskroppen (vitrectomi). För antibiotikaval se [www.swedeye.org](http://www.swedeye.org), kliniska riktlinjer – endoftalmitt.

### För- och nackdelar med ögonsalva respektive -droppar

Ögonsalva har generellt två fördelar jämfört med ögondroppar: salvan stannar kvar längre på ögontan så att man ofta får en mer långvarig effekt, samt att den inflammerade ögontan smörjs bättre, vilket upplevs som smärtlindrande. En nackdel med salva är dimmig syn ett tag efter applikationen.

### Graviditet och amning

Generellt har de flesta lokala ögonläkemedlen inte studerats specifikt under graviditet och amning. Vid lokal administration absorberas endast mycket små mängder läkemedel systemiskt. Absorptionen kan minska ytterligare genom tryck med fingret på tårkanalen i mediale ögonvrån i någon minut efter applikation. Det är därför osannolikt med påverkan på barnet. Osäkerheten beträffande eventuella risker ska dock vägas mot förväntad nyttा med behandlingen.

För enskilda ögonläkemedels lämplighet under graviditet och amning se Tabell 3, s 810, och Terapirekommendationen, s 803.

### Biverkningar av ögondroppar

Biverkningar av ögondroppar är i regel lokaliseraade till ögat och närmaste omgivningen, t ex rodnad konjunktiva och kortvarig lokal irritation. Detta kan bero på beredningsformen, t ex att substansen kräver ett visst pH-värde. Allergi kan förekomma i form av rodnad konjunktiva, rodnade ögonlock, svullnad, eksem och klåda. Allergin kan vara betingad av det verksamma ämnet, beredningen eller inte sällan av konserveringsmedlet. Beredningar utan konserveringsmedel finns för de vanligaste indikationerna i form av engångspipetter.

Konserveringsmedlen kan missfärga mjuka kontaktlinser, varför linser inte får användas i direkt samband med droppapplikationen.

### Betablockerare

Betablockerare används frekvent som glaukomläkemedel. Tillräckligt stora substansmängder kan resorberas för att kunna ge systemiska biverkningar, framför allt ned-

satt puls, arytmia och förvärrad astma. Det finns depågondroppar av betablockerare (Timosan, Blocadren Depot) som doseras 1 gång/dag med låg koncentration av timolol, 1 mg/ml, vilket är gynnsamt ur biverkningssympunkt.

### Glaukomläkemedel

Glaukomläkemedel med effekt på det vegetativa nervsystemet (parasympatomimetika, sympathomimetika) kan ge huvudvärk. Parasympatomimetika ökar risken för konfusion hos äldre vid predisposition.

### Prostaglandinpreparat

Prostaglandinpreparat mot glaukom kan ge längre och mörkare ögonfransar samt ökad pigmentering av iris. Vissa preparat kan ibland ge rätt framträdande konjunktival hyperemi, utan att någon inflammation föreligger.

### Ögonbiverkningar vid andra läkemedelsbehandlingar

#### Antikolinerga läkemedel

Antikolinerga läkemedel inklusive tri- och tetracykliska antidepressiva med antikolinerg verkan kan ge minskat tårflöde och mydriasis. Hos predisponerade patienter med trång kammarvinkel kan därmed ett akut glaukom utlösas.

#### Klorokinfosfat/hydroxiklorokin

Irreversibla skador i gula fläcken kan uppkomma vid denna medicinering. Toxiciteten är troligtvis beroende av dygnsdosen snarare än den kumulativa dosen. Inga rutinemässiga ögonkontroller behövs om dosen inte överstiger 3 mg för klorokinfosfat och 6,5 mg för hydroxiklorokin per dag och kg idealkroppsvikt (längd i cm minus 100 minus 10% för män respektive längd i cm minus 100 minus 15% för kvinnor) samt om patienten inte har nedsatt njurfunktion. För en 180 cm lång man är idealkroppsvikten således 180 minus 100 minus 10% = 72 kg. Gränsen för screening går därmed vid ca 210 mg klorokinfosfat/dag respektive ca 470 mg hydroxiklorokin/dag. Om patienten rapporterar synrubbningar skickas dock remiss till ögonläkare för bedömning och ställningstagande till fortsatt behandling.

Uppkomna skador är inte reversibla. Se även kapitlet Reumatiska sjukdomar, avsnittet DMARD, s 859.

För patienter som överskrider doserna enligt ovan ska ögonkontroller utföras före behandlingsstart och sedan 1 gång/år. Kontrollen ska omfatta synskärpa på långt och nära håll, centralet synfält med datorperimetri samt färgsinnestest med isokromatiska taylor.

Dessa rekommendationer bygger på konsensus mellan Sveriges Ögonläkarförening och Svensk Reumatologisk Förening från 2001 ([www.svenskreumatologi.se](http://www.svenskreumatologi.se)).

### Vigabatrin

Vigabatrin (Sabrilix) är ett antiepileptikum som hos ca en tredjedel av patienterna ger perifera koncentriska synfältsdefekter med bevarat centralt synfält och bevarad synskärpa. Defekterna upptäcks därför sällan av patienterna själva, utan det krävs regelbunden statisk perimetri var 6:e månad under pågående behandling. Uppkomna synfältsdefekter är irreversibla även efter utsättandet. Om patienten pga ålder (< 9 år) eller bristande samarbete inte kan medverka vid perimetriundersökning kan elektrofysiologiska metoder som ERG eller VEP användas för att detektera eventuella skador. Vigabatrin ska inte användas samtidigt med andra potentiella retinatoxiska läkemedel eller av patienter med kända synfältsdefekter av annan genes.

### Karbamazepin

Karbamazepin är ett antiepileptikum som ofta ger ackommodationsstörningar och diplopi.

### Prednisolon

Långtidsanvändning (> 1 år) med prednisolon ökar risken för katarakt och glaukom.

### Digitalis

Digitalis ger synrubbningar i form av stört färgseende (gulgrön-seende) och dimsyn.

### Betablockerare

Betablockerare reducerar tårflödet och kan därmed utlösa eller förvärra conjunctivitis sicca.

### Innehåll

### Sökord

**Tabell 4.** Översikt av rätt vårdnivå för patienter med ögonrelaterade besvär

Problem	Vårdnivå
<ul style="list-style-type: none"> <li>Attackvis övergående synnedsättning.             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Amaurosis fugax</li> <li>2. Båda ögonen: TIA</li> <li>3. Obskurationer som tecken på staspapill</li> <li>4. Nydebuterat binokulärt dubbelseende med eller utan smärta</li> </ol> </li> </ul>	Ögonsymtom som inte beror på ögonsjukdom – överväg akutemiss till internmedicinare. Det förekommer att ögonläkare också undersöker dessa patienter som konsult åt internmedicin. Men patienterna ska för att undvika födröjd handläggning remitteras till medicinklinik.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sicksackfenomen eller andra formade fenomen (t ex ringar): centralt utlöst migränaaura, ofta hos yngre. Vanligen av yttrre faktorer eller stressutlöst med eller utan huvudvärk. Om debut hos äldre – tumör?</li> </ul>	Tillstånd som kan behandlas i primärvården
<ul style="list-style-type: none"> <li>Plötsligt krokseende (metamorfopsier) som kan vara tecken på svullnad i gula fläcken.</li> <li>Nytillkomna glaskroppssymtom med massiva rörliga "prickar/flugor" i synfältet som kan tyda på glaskropsavlossning eller -blödning.</li> </ul>	Ögonläkare inom en vecka, dagtid
<ul style="list-style-type: none"> <li>Plötsligt uppkommet ridåfenomen i ena ögats synfält vilket inger misstanke om näthinneavlossning med eller utan glaskroppssymtom (enligt punkten ovan).</li> <li>Central främmande kropp på kornea i optiska zonen</li> <li>Keratit</li> <li>Plötslig synnedsättning i del av ett ögas synfält</li> </ul>	Ögonläkare akut dagtid
<ul style="list-style-type: none"> <li>Lut och starka syraskador som dock kräver omedelbar handläggning på skadeplatsen</li> <li>Misstänkt perforation</li> <li>Kraftigt, trubbigt väld mot ögat</li> <li>Ensidigt rött öga med smärta och kraftig synnedsättning (misstänkt akut glaukom)</li> </ul>	Ögonläkare akut dag + natt
<ul style="list-style-type: none"> <li>Akut konjunktivit</li> <li>Allergisk konjunktivit</li> <li>Akut vagel</li> <li>Lätt till mätlig blefarit</li> <li>Sicksackfenomen eller andra formade fenomen (t ex ringar): centralt utlöst migränaaura, ofta hos yngre. Vanligen av yttrre faktorer eller stressutlöst med eller utan huvudvärk. Om debut hos äldre – tumör?</li> <li>Enkla kemiska konjunktiviter (lösningsmedel/svaga alkaliska lösningar/svaga syror)</li> <li>Främmande kropp i konjunktiva och fornices</li> <li>Främmande kropp på kornea, förutom helt centralt, inom pupillen belägen, djupt sittande grad</li> <li>Torra ögon. Lätta och mätliga besvär</li> <li>Lätt till mätligt trubbigt väld mot ögat</li> <li>Rinnande ögon</li> <li>Ytliga skador inklusive kornealerosion</li> </ul>	Tillstånd som kan behandlas i primärvården
<ul style="list-style-type: none"> <li>Långsam synnedsättning. Optikern skickar remiss till ögonkliniken om inte tillräcklig synskärpa uppnås.</li> <li>Brytningsfel (myopi, hyperopi, astigmatism) hos patienter som fyllt 18 år.</li> <li>Kontaktlinsproblem – hänvisa till kontaktlinsbehörig optiker!</li> <li>Monokulär diplopi. Dubbelseende eller -kontur när patienten bara tittar med ett öga.</li> <li>Optiker kan även kontrollera ögontrycket (luftpuff) på patienter med viss ärftlighet för grön starr eller som önskar kontroll.</li> </ul>	Patienter som kan hänvisas till optiker

**Etambutol**

Etambutol är ett tuberkulosläkemedel med potentiella biverkningar såsom optikusneurit och färgsinnesdefekter. Ögonundersökning bör göras före behandlingsstart och sedan minst 1 gång/månad. Förändring i synskärpan kan vara uni- eller bilateral och därför måste ögonen testas var för sig. Synundersökan ska omfatta synskärpa, färgseende, perimetri och oftalmoskopi. Vid säkerställd försämring av synskärpan ska behandlingen avslutas.

**Barn****Undersökningsmetoder**

Så länge som barnet inte har ett eget språk är många undersökningsmetoder som kräver aktivt samarbete (visus, motilitet, synfält m m) inte tillämpliga. I stället finns metoderna enligt nedan att tillgå.

*Synskärpan*

Synskärpan kan uppskattas via barnets naturliga intresse för rörliga, ljusa objekt och ansikten ("preferential looking"). Vid ca 8 veckors ålder borde ett barn kunna etablera synkontakt. Skulle ett barn visa påtaglig sidoskillnad i reaktion vid överläckning av ett öga jämfört med det andra, kan det tyda på ensidig synnedsättning.

*Optiska medier*

De optiska medierna i ögat kan undersökas genom betraktning av den röda pupillreflexen i tillbakafallande ljus, alltså när ögat belyses med ljus från samma håll som det betraktas (ficklampa, kamera med blixt). Grumlingar i de optiska medierna (kornea, lins, glaskropp) ger mörkare partier i den röda reflexen. I så fall krävs snabb specialistbedömning eftersom det finns risk för amblyopiutveckling. Hos mörkpigmenterade individer är även reflexen betydligt mörkare, vilket gör den svår att bedöma ibland. En vit pupillreflex kan tyda på neoplasier (retinoblastom).

*Hornhinnan*

Hornhinnan kan bli större än normalt vid kongenitalt glaukom. Ögongloben expanderas till följd av det förhöjda ögontrycket (buftalmus). Hornhinnan kan även bli disig

pga ödem hos dessa patienter. Remittera för specialistbedömning redan vid misstanke.

*Pupillen*

Pupillen kan vara ojämn vid iriskolobom eller bakre synekier (sammanväxningar mellan iris och lins) vid irit.

**Tårflöde**

Tårflöde (epifora) och kronisk varig sekretion men blekt öga sedan födseln beror på kongenital tårvägsstenos. Uteslut andra orsaker till tårflöde som trikiasis genom felväxande cilier eller kongenitalt entropion. Majoriteten öppnar sig spontant under första levnadsåret. Man kan försöka påskynda detta genom daglig digital massage över tärsäcken intill näsroten. Skulle problemet kvarstå i mer än 1 år rekommenderas remiss till specialist för sondering och spolning i narkos.

**Skelning**

Tillfällig skelning under barnets första levnadsveckor är inte ovanligt och kan bero på fysiologiska problem, men bör inte finnas konstant eller efter 3 månaders ålder. Ensigd skelning medför risk för ofullständig synutveckling (amblyopi). Remittera till ögonspecialist/ortoptist.

Behandlingen består av korrektion av eventuella refraktionsfel med glasögon och ocklusion av det icke-skelande ögat enligt ett individuellt schema. Målet är att båda ögonen ska användas likvärdigt. Operation kan sedan bli aktuell vid kvarvarande skelning före skolåldern. Efter ca 8 års ålder är synutvecklingen i stort sett avslutad. Amblyopibehandling efter detta har ingen utsikt till framgång.

**Klamydiakonjunktivit hos barn**

Klamydia är en anmälningspliktig infektionssjukdom som omfattas av smittskyddslagen. Barnet smittas under förlossningen. Inkubationstiden är minst 5 dagar: en konjunktivit med kortare insjukningstid kan i princip inte vara klamydiautlöst. Man brukar se purulent sekret och ibland membranbildningar på konjunktivan.

Då även andra organ (lungor, öron) kan vara engagerade rekommenderas systemisk behandling trots att konjunktiviten

**Sökord****Innehåll**

svarar bra på lokala antibiotika. Behandlingen ges i form av peroralt erytromycin och smittspärning ska ske.

### Gonokockinfektion hos barn

Nyfödda barn kan bli smittade under förlossningen, om modern har gonorré. Då sjukdomen numera är sällsynt i Sverige, ett par hundra fall totalt per år, ges inte längre någon profylax i form av silvernitrat (Credés profylax). Infektionen börjar tidigt, ofta redan ett dygn efter förlossningen, och kännetecknas av konjunktivit och keratit med intensiv varig sekretion. Vid obehandlad infektion finns risk för blindhet. Utför odling av konjunktivalsekret med resistensbestämning, och vid misstanke om generaliserad infektion även av likvor, blod och ledvätska, beroende på den kliniska bilden. Smittspärning och anmälan ska ske. Barn behandlas med cefalosporin (ceftriaxon) intravenöst. Dessutom spolas ögat med koksaltlösning tills sekretet är klart.

7. Kliniska riktlinjer – optikusneurit. Sveriges ögonläkarförening. 2001. version 5.  
<http://swedeye.org>
8. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland DJ. Cornea. 2nd ed. Vol. 1, Fundamentals, diagnosis and management. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.

### För vidare läsning

9. [www.eye.se](http://www.eye.se)  
Fullständig lärobok online om ögonundersökningar. Författare Rudolph Hahnenberger.
10. Kliniska riktlinjer publicerade av Sveriges Ögonläkarförening,  
<http://swedeye.org/sota/kliniska-riktlinjer>
11. [www.internetmedicin.se](http://www.internetmedicin.se)
12. Databas med oftalmologiska bilder.  
[www.eyeatlas.com](http://www.eyeatlas.com)
13. Behandlingsriktlinjer/experträdsutslåtande av Läksaks expertgrupp för ögonsjukdomar i SLL  
[www.janusinfo.se](http://www.janusinfo.se)
14. Ett antal rekommendationer som berör ögonsjukdomar exempelvis hud- och mjukdelsinfektioner, Borrelia och migrän.  
[www.lakemedelsverket.se](http://lakemedelsverket.se)

---

## Referenser

---

1. Farmakoterapi vid herpes simplex, varicella och herpes zosterinfektioner – Behandlingsrekommendationer. *Läkemedelsverket*. 2005;(16)4.
2. Scott IU, Luu K. Conjunctivitis, Viral: Treatment & Medication. <http://emedicine.medscape.com/article/1191370-treatment>
3. SBU. Ranibizumab för behandling av åldersförändringar i näthinnans gula fläck. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2008. SBU Alert-rapport nr 2008-03. ISSN 1652-7151. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
4. CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364:1897–908.
5. SBU. Öppenvinkelglaukom (grön starr) – diagnostik, uppföljning och behandling. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2008. *SBU-rapport nr 190*. ISBN 978-91-85413-26-3.
6. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatef E, Do DV, et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2010;117:2146–51.



# Allergiska och immunologiska tillstånd

Lennart Truedsson, Klinisk immunologi  
och transfusionsmedicin, Labmedicin Skåne  
Leif Bjermer och Sonja Werner, Lung- och allergikliniken,  
Ola Nived och Gunnar Sturfelt, Reumatologiska kliniken,  
Skånes universitetssjukhus, Lund

## Inledning

Vid allergiska och immunologiska sjukdomstillstånd beror symptom och vävnads-skador på att immunreaktionerna mot ytter-faktorer blir skadliga, som vid allergi och celiaki, eller på att immunreaktionerna riktas mot egen vävnad, som vid autoim-muna sjukdomar.

Detta kapitel inleds med en beskrivning av immunsystemets uppbyggnad och olika immunreaktioner vid immunologiskt be-tingade sjukliga tillstånd. Därefter följer en redogörelse för patofysiologi, diagnostik och behandling vid allergiska tillstånd och i ett avslutande avsnitt beskrivs autoimmuna sjukdomar samt verkningsmekanismerna för läkemedel som hämmar immunologiska reaktioner mot egna vävnader.

## Immunsystemet och immunologiskt betingade sjukdomar

Immunsystemet har som främsta uppgift att skydda mot infektioner, men immunsystemets reaktioner kan också på olika sätt bidra till eller orsaka sjukdomar. Man skiljer mellan naturlig eller medfödd immunitet (innate immunity) och specifik eller för-värvad immunitet (adaptive immunity). Den medfödda immuniteten utgör ett första linjens försvar som kan fungera direkt mot allehanda smittämnen och andra skadliga ämnen.

Förvärvad immunitet måste däremot ut-vecklas och kräver upprepad kontakt med

## Immunsystemet – celler och lösliga faktorer

### Celler

- Lymfociter
  - B-cellor
  - T-cellor
    - T-hjälparceller (CD4<sup>+</sup>)
    - T-cytotoxiska celler (CD8<sup>+</sup>)
    - Regulatoriska T-cellor
  - NK-cellor
- Monocyt/makrofager/dendritiska celler
- Granulocyt
  - Neutrofila
  - Basofila
  - Eosinofila

### Faktorer

- Antikroppar
- Komplement
- Cytokiner

antigen för att nå full kapacitet. Den förvärvade immuniteten karakteriseras förutom av att den i hög grad är specifik, dvs riktad mot enbart det aktuella ämnet, också av ett minne, dvs reaktionsförmågan kvarstår un-der många år eller resten livet.

## Immunsystemets uppbyggnad

Immunsystemet består av olika celler och lösliga faktorer (Faktaruta 1) (1,2). Immun-cellер finns koncentrerade i lymfoida organ, men många finns också i blodet och andra organsystem. Man skiljer mellan primära och sekundära lymfoida organ. I de primära (benmärg och tymus) sker nybildning och

utmognad av lymfocyter. I de sekundära lymfoida organen (t ex lymfkörtlar och tonsiller) sker vid kontakt med antigen en stimulering av lymfocyter som leder till att specifika B- och T-celler bildas i stor mängd.

### Den normala immunreaktionen

Vid en infektion aktiveras immunsystemet för att oskadliggöra den angripande mikroorganismen. Beroende på vilken mikroorganism eller främmande antigen som reaktionen är riktad mot, kan olika mekanismer aktiveras. Här beskrivs översiktligt skeendet vid infektion med bakterier eller virus.

#### *Medfödd immunitet*

Ett första linjens försvar utgörs av fagocyterande celler, dvs neutrofila granulocyter och makrofager. När mikroorganismer tas upp i granulocyter sker en aktivering av cellen som leder till att mikroorganismen som regel bryts ner och oskadliggörs. Neutrofila granulocyter kan också, via en nyligen beskriven mekanism, i samband med att de dör lägga ut trådar av nukleosomer som fällor för mikroorganismer, s k neutrophil extracellular traps (NETs), och på så sätt oskadliggöra dessa. Upptag av mikroorganismer och främmande partiklar kan också ske i makrofager. Dessa finns ute i olika vävnader som dendritiska celler i huden, Kupffer-cellér i levern, mikroglia i centrala nervsystemet etc.

De fagocyterande cellerna har ingen antigenspecifik igenkänning, men de har en specificitet som gör att de skiljer mellan kroppseget och främmande. Detta sker genom att dessa celler har förmåga att känna igen vissa molekylkombinationer som finns på patogena mikroorganismer, s k PAMPs (pathogen-associated molecular patterns), där kolhydrater utgör en viktig komponent. Det finns ett antal receptorer för PAMPs som betecknas TLRs (toll-like receptors) och dessa har viktiga funktioner för den medfödda immuniteten.

Komplementsystemet, som består av ett 30-tal proteiner, utgör också en del av den medfödda immuniteten. En del mikroorganismer har ytstrukturer som gör att inbindning av mannan-bindande lektin (MBL) eller fragment av komplementfaktor C3 (C3b) kan ske och leda till aktivering av komple-

### Komplement

Komplementsystemet utgör en del av det medfödda immunförsvaret, men är också viktigt vid förvärvad immunitet främst genom samverkan med specifika antikroppar. Aktivering sker huvudsakligen via tre vägar som alla leder fram till aktivering av faktor C3 och sedan via en gemensam terminal sekvens till bildning av ett membranattackkomplex (C5b–C9).

#### Tre aktiveringsvägar

1. Den klassiska vägen (C1, C4, C2) aktiveras av antikroppar när de är bundna till sina respektive antigen.
2. Lektinvägen (MBL-MASP1, 2, 3, C4, C2) aktiveras genom inbindning av MBL till vissa kolhydrater som kan finnas främst på mikroorganismer.
3. Den alternativa vägen (faktor D, faktor B, properdin, C3) aktiveras genom inbindning av C3-fragmentet C3b till vissa strukturer eller molekyler, t ex lipopolysackarider från bakterier.

ment (Faktaruta 2). Aktivering ledar till ökad deponering av främst C3-fragment på mikroorganismen, vilket underlättar fagocytos via receptorer på fagocyterna. I samband med aktiveringens frisättas också små komplementfragment (C3a, C5a) som medför degradering av mastceller och basofila granulocyter med histaminfrisättning som följd.

C5a är också en potent kemotaktisk faktor för fagocyter. Bildning av C5b inleder tillkomst av ett membranattackkomplex, vilket kan resultera i en skada (porbildning) i cellmembranet. Dessa mekanismer samverkar till att eliminera mikroorganismen.

Viktiga i detta sammanhang är också cytokinerna (Faktaruta 3, s 823). Frisättning av proinflammatoriska cytokiner, som IL (interleukin)-1beta, IL-6 och TNF (tumor necrosis factor), bidrar till försvaret. Utvandring av neutrofila granulocyt från blodbanan styrs också av IL-8, som är ett viktigt kemotaktiskt cytokin och utvandringen av monocyte styrs av MCP (macrophage chemoattractant protein)-1, se Faktaruta 3, s 823.

#### *Förvärvad immunitet*

Efter upptag av antigen i makrofager, dendritiska celler eller B-celler finns förutsätt-

### Sökord

**Cytoteknologi**

Cytoteknologi är proteiner som bildas av celler och påverkar andra celler. Många cytokiner har flera olika effekter och kan verka på flera olika celltyper. Ett stort antal cytokiner finns beskrivna. Nedan anges några biologiska effekter och exempel på cytokiner.

- Medfödd immunitet:
  - Proinflammatoriska: IL-1 beta, IL-6, TNF
  - Antiinflammatoriska: IL-10
- Lymfocytaktivering: IL-2, IL-4, IL-17, TGF (transforming growth factor)-beta
- Aktivering av immunologiska effektorceller: Interferon-gamma, IL-5, IL-12
- Leukocytmognad: IL-3, IL-7, kolonistimulerande faktorer
- Kemotaktiska cytokiner (kemokiner): IL-8, MCP-1

**HLA-antigen**

Ett stort antal olika varianter av HLA-antigen finns i populationen.

- Klass I: HLA-A, HLA-B, HLA-C
  - Dessa finns på de flesta kärnförande celler.
  - En individ har 3–6 olika klass I-antigen.
- Klass II: HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ
  - Dessa finns främst på makrofager/dendritiska celler och B-cell. En individ har upp till 10–20 olika klass II-antigen.

ning för utvecklandet av specifik immunitet. I dessa celler sker en nedbrytning av proteinantigen (T-beroende antigen) till små peptider. Dessa peptider binds intracellulärt till s k MHC-molekyler (major histocompatibility complex) som sedan kommer att expoleras på cellytan med peptiderna inbundna. MHC-molekylerna betecknas också HLA-antigen (human leukocyte antigen), se Faktablatt 4.

HLA-antigen bestämmer s k vävnadstyp och är viktiga för det immunologiska igenkännandet mellan celler och därmed vid transplantationer. HLA-molekyler indelas i klass I (HLA-A, -B och -C) och klass II (HLA-DR, -DP och -DQ). Peptider från antigen som tas upp i makrofager (t ex från bakterier) binds till MHC klass II-molekyler, medan intracellulära antigen (t ex vid virusinfektion) binds till MHC klass I-molekyler. Endast T-celler med receptorer av rätt specificitet binder till de抗原er som finns presenterade som peptider via MHC-molekyler på cellerna. För att klara detta gallras, under utmognaden av immunsystemet, T-celler bort i tymus via olika mekanismer. De celler som inte alls binder HLA-molekyler och också T-celler som binder HLA-molekyler alltför starkt går under och dör genom s k apoptosis. Bara en liten andel av de omogna T-cellerna (tymocyterna) som kommit till tymus släpps ut igen i blodbanan. Denna gallring i tymus kallas för central tolerans.

T-celler som lämnat tymus och ändå skulle kunna reagera mot kroppsegna antigen hindras också via andra mekanismer, s k perifer tolerans.

T-hjälparceller, som på sin yta har ett antigen betecknat CD4, binder till celler med en peptid bunden till MHC klass II-molekylerna. Detta ger upphov till proliferation av T-celler med denna specificitet och frisättning av cytokiner, bl a IL-2. Också andra molekyler deltar i aktiveringens av T-celler. På T-celler finns bl a molekyler betecknade CD28 respektive CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4) som båda kan binda till B7-molekyler på antigenpresenterande celler. Inbindning av CD28 medför ökad aktivering av T-celler medan inbindning av CTLA-4 medför en hämning. Vidare sker genom stimulering av B-cellernas proliferation av de B-cellernas som har ytbundna antikroppar med denna specificitet och där efter en utmognad av dessa till antikroppsproducerande plasmaceller. Generna för T-cellsreceptorer och antikroppar är organiseras så att T-celler och antikroppar med ett mycket stort antal ( $10^9$ ) olika specificiteter kan bildas.

T-hjälparceller kan vara av olika typer där man nu särskiljer Th1, Th2 och Th17. Th1-cellernas utsöndrar IL-2 och interferon-gamma och aktiverar cytotoxiska T-celler och makrofager och stärker därmed det cellulära försvaret mot mikroorganismar. Th2-cellernas aktiverar framför allt B-cellernas bl a genom att utsöndra IL-4 och stimulerar därmed antikropps bildning vilket har särskild betydelse för IgE-bildningen och allergiska reaktioner (se nedan). Den tredje typen av T-hjälparceller, som betecknas Th17-cell, har fått sitt namn av sin förmåga att producera en grupp av cytokiner där IL-17 ingår. Dessa celler fö-

**Tabell 1.** Antikroppar – Ig-klasser och egenskaper

Ig-klass	Plasmakonc vuxna (g/L)	Egenskaper
IgM	0,3–2,1	Receptor på omogen B-cell. Komplementaktivering via den klassiska vägen.
IgG	6,7–14,5	Opsonisering. Neutralisation av mikroorganismer och toxiska ämnen. Komplementaktivering via den klassiska vägen. Transporteras över placenta-barriären.
IgA	0,9–4,5	Immunförsvar på slemhinnor, aktiv utsöndring.
IgD	0,003–0,5	Receptor på omogen B-cell.
IgE	< 0,0003	Medierar typ I-allergi, degranulering av mastceller.

refaller ha stor betydelse för utvecklandet av vävnadsskada vid autoimmun sjukdom, men bidrar liksom andra T-hjälparceller också till försvaret mot infektioner.

Vid aktivering av immunsystemet mot ett antigen bildas också minnes-T-celler. Dessa celler lever mycket länge och kan snabbt delta i immunreaktionen vid ett förrynt möte med antigenet. Eftersom T-celler samverkar med B-celler är dessa T-celler viktiga också för ett effektivt, sekundärt antikroppssvar.

T-celler som uttrycker antigenet CD8 är s k T-cytotoxiska celler och kan via inbindning döda celler som presenterar peptider via MHC klass I. Speciella cytolytiska proteiner, s k perforiner, utsöndras och skadar cellmembranet på målcellen.

Plasmacellerna kan bilda antikroppar av olika Ig-klasser (Tabell 1). Vid en immunisering bildas först IgM-antikroppar som når högst koncentration efter ca en vecka. Något senare i förloppet bildas antikroppar av IgG- och IgA-klass, vilka når högre koncentrationer vid upprepad antigenstimulering. De flesta protein- och kolhydratmolekyler som immunförsvaret reagerar på har flera s k antigena epitoper, som vardera kan ge upphov till antikroppssvar. Detta medför att som regel aktiveras flera cellkloner vid en antigenstimulering och det blir ett s k polyklonalt svar. Vid antikroppsbildning mot kolhydratantigen (T-oberoende antigen) är

varaktigheten i antikroppssvaret kortare och upprepad stimulering ger inte ökad antikroppsbildning. I blodet är koncentrationen av IgG högst, medan det totalt sett bildas mest IgA som främst finns på kroppegens slemhinnor och i mag-tarmkanalen. IgD finns som receptor på omogna B-lymfocyter samt, liksom IgE, i låg koncentration i blodet. Vid en allergisk reaktion av typ I återfinns IgE i en ökad koncentration.

Antikropparna utövar sin funktion genom att neutralisera, binda samman och via sin icke-antigenbindande del (Fc-del) också binda in antigen till receptorer på fagocyterande celler. Antikroppar av IgM- och IgG-klass som bundits till antigen aktiverar komplement via den klassiska vägen, vilket medför ”utlädning” av antigen med C4- och C3-fragment, som i sin tur binder till komplementreceptorer på fagocyterande celler och B-celler, se Faktaruta 2, s 822.

### Immunreaktion vid immunologiskt betingade sjukdomar

Immunologiskt betingade sjukdomar kan vara orsakade av yttrre faktorer där immunreaktionen blir skadlig, vilket är fallet vid allergi och celiaki. I andra fall ses en immunreaktion riktad mot egen vävnad, där orsaken som regel är okänd, såsom vid autoimmuna sjukdomar.

Man skiljer mellan olika immunologiska reaktionssätt (Faktaruta 5, s 825). Vid typ I-allergi sker en ökad produktion av IgE-antikroppar mot ett eller flera antigen som i detta sammanhang kallas allergener. IgE finns förutom i blod också bundet via IgE Fc-receptorer till mastceller ute i vävnader. Symtomen uppkommer när allergen kommer i kontakt med cellbundet IgE så att degranulering med frisättning av mediatorer som histamin kan ske.

Vid autoimmuna sjukdomar är det främst typ II- och typ III-reaktioner som bidrar till symtomen. Av oklar orsak uppkommer en immunreaktion riktad mot antigen i egen vävnader. Nedsatt förmåga att eliminera apoptotiska celler medför att immunsystemet exponeras för cellulära antigen i ökad grad vilket anses spela roll för uppkomsten av autoimmun sjukdom, främst systemisk lupus erythematosus (SLE). Man skiljer mellan organspecifika autoimmuna sjuk-

**Immunologiska typ-reaktioner**

5

**Typ I**

Allergisk reaktion där IgE bundet till mastceller vid kontakt med specifikt allergen ger upphov till degranulering och frisättning av bl a histamin.

**Typ II**

IgG och IgM som bundits till antigen på celler ger komplementmedierad skada. IgG kan via inbindning till Fc-receptorer orsaka cellmedierad cytotoxicitet. Antikroppar kan också påverka cellfunktioner, t ex via hormonreceptorer.

**Typ III**

IgG bundet till lösligt antigen bildar immunkomplex som aktiverar komplement. Deponering av immunkomplex i vävnad ger inflammation och kan ge vävnadsskada.

**Typ IV**

Cellmedierad reaktion (fördröjd överkänslighetsreaktion) där vävnadsskada orsakas av makrofager som aktiverats av cytokiner från T-hjälparceller eller är orsakad av cytotoxiska T-cell.

immunisering sker med uppkomst av specifika T-celler och antikroppar. Detta leder till en immunreaktion mot transplantatet och följen blir en avstötningsreaktion. Se även kapitlet Transplantationsimmunologi och organtransplantationer, avsnittet Transplantationsimmunologi, s 839.

Vid Rh-oförenlighet, när en kvinna med Rh-negativ blodgrupp blir gravid med ett Rh-positivt foster, kan en immunreaktion mot fostrets erytrocyter uppkomma. En förutsättning är att kvinnan också blivit immuniserad (t ex vid en tidigare graviditet) så att IgG-antikroppar mot Rh-antigen bildats. Dessa IgG-antikroppar kan då passera över placentabariären och angripa fostrets erytrocyter. Genom tillförsel av anti-Rh-antikroppar till den Rh-negativa mamman efter förlossningen, s k Rh-profilax, förhindras immunisering mot Rh-antigen.

**Allergi****Definition – patogenes**

Allergi innebär en onormal reaktionsbenägenhet utlöst av yttre, i regel proteininnehållande agens såsom pollen, födoämnen och andra för de flesta människor ofarliga substanser. Reaktionen förmedlas av immunsystemet (se ovan) och indelas i IgE-medierad allergi, typ I, och icke-IgE-medierad, typ II–IV. Vanligast bland de sistnämnda är kontaktallergiskt eksem (typ IV).

I detta avsnitt berörs i huvudsak den IgE-medierade allergin, vilken oftast yttrar sig som allergisk rinit, astma, atopiskt eksem, urtikaria eller anafylaxi. Mestadels uppstår typ I-allergi hos särskilt disponerade individer, som reagerar på små mängder allergen. Man säger att de har atopisk disposition.

Den IgE-förmedlade allergiska reaktionen kan utvecklas snabbt med symtom inom några minuter efter exponering. IgE-antikroppar på ytan av mastceller och basofiler korsbinder till allergener, vilket utlöser en momentan frisättning av mediatorer, däribland histamin, eikosanoïder (prostaglandiner och leukotriener) samt proinflammatoriska cytokiner. De senare kan dessutom ge en inflammatorisk senreaktion, som många gånger domineras den kliniska bilden, t ex vid kronisk astma.

domar, där specifika T-cell och autoantikroppar är riktade mot bara ett eller ett fåtal organ, och icke-organspecifika (systemiska) där många organ och celler är inblandade. Typiska exempel är autoimmun tyroidit respektive SLE.

Den autoimmuna reaktionen är i princip densamma som den vid en infektion, men eftersom antigenet inte kan elimineras blir reaktionen kronisk. I kombination med någon utlösande omgivningsfaktor, som kan vara t ex en infektion, spelar genetiska faktorer stor roll när det gäller risken att utveckla en autoimmun sjukdom. Samband mellan autoimmuna sjukdomar som SLE och reumatoid artrit och vissa HLA-antigen är sedan länge kända.

**Andra immunologiskt betingade tillstånd**

Den genetiskt bestämda vävnadstypen bestämmer i hög grad möjligheten att transplantera organ från en individ till en annan. När det inte är en fullständig överensstämmelse inom MHC/HLA uppkommer en immunologisk avstötningsreaktion. Mottagarens immunsystem uppfattar då det transplanterade organet som främmande och en

IgE-medierad allergi kan också uppstå trots avsaknad av atopisk disposition. Exempel på detta är insektsallergi och vissa former av läkemedelsallergi och här är som regel nivåerna av allergen betydligt högre för att sensibilisering ska ske/allergi ska utvecklas.

Ett vidare begrepp än allergi är överkänslighet. Med överkänslighet menas en reaktionsbenägenhet utöver den normala, utlöst av olika faktorer i omgivningen. Allergi är en undergrupp, nämligen immunologiskt medierad överkänslighet. Resten benämns ”icke-allergisk” eller ”ospecifik” överkänslighet och ett exempel på detta är doftöverkänslighet.

En ordlista med förklaringar till vanligt förekommande begrepp inom området finns i Faktaruta 6.

### Prevalens och prevention

Allergisjukdomarna har ökat kraftigt sedan 60-talet och upp emot 30% av barn och ungdomar har nu någon form av allergi. Orsaken till ökningen är inte helt fastställd. Förutom miljöfaktorer såsom allergenförekomst och luftföroreningar, finns hållpunkter för den s k hygienhypotesen, enligt vilken immunsystemet tidigt i livet blir understimulerat och utvecklar en benägenhet att reagera allergiskt mot icke relevanta agens i stället för motstånd mot mikroorganismer (3).

Nya rön inom forskningen gör att tidigare råd om primärpreventiva åtgärder såsom noggrann städning och husdjursförbud inte gäller längre; dock är man överens om att cigarettrök har skadlig inverkan. Fukt och mögel bör också undvikas, då sådana problem kan öka risken för hosta och astmaliktande besvär samt kvalstersensibilisering, men det saknas stöd för ett samband mellan fukt och annan allergiutveckling. Amning rekommenderas eftersom bröstmjölk ger visst skydd mot infektioner, och därmed minskad risk för infektionsutlösta luftrörsbesvär av astmatyp. Amning har dock inte visats minska risken för utveckling av allergisk sjukdom eller sensibilisering (3).

### Utredning

Utredning är viktig för att identifiera allergen, som därigenom kan undvikas. Diagnos ställs med sjukhistoria kombinerad med

### Ordlista

**ASIT** – Allergenspecifik immunterapi

**Atopi** – Konstitutionell benägenhet för IgE-antikroppsproduktion

**Hyposensibilisering** – Tidigare benämning på ASIT

**Immuno-CAP** – Test avseende allergenspecifika IgE-antikroppar i serum. Se även RAST.

**Perenn allergi** – Allergi året om

**RAST (Radioallergosorbent test)** – Klassisk, i Sverige ej längre använd metod för påvisande av allergenspecifika IgE-antikroppar i serum. Ordet RAST används fortfarande i kliniken som benämning på analys av dyliga antikroppar.

**Sensibilisering** – Utveckling av specifika IgE-antikroppar

pricktest och/eller blodprov för påvisande av specifika IgE-antikroppar. I utvalda fall utförs provokation.

### Anamnes

Noggrann anamnes utgör grunden – fråga efter möjlig exponering för potentiella allergen (beträffande vanligast förekommande inhalationsallergen se Faktaruta 7, s 827). Värdegra hem-, arbets- och fritidsmiljö. Föreligger tidssamband med pollenförekomst eller exponering för pälsdjur, inklusive gnagare? Finns förutsättningar för kvalster i bostaden pga dålig ventilation och fuktproblem? Misstänks födoämneshistaminkväddar, inklusive korsallergi (Faktaruta 7, s 827)? Har typiska allergisymtom som vid anafylaxi, allergisk rinokinjunktivit, astma, urtikaria förelegat? Se även respektive organkapitel i denna bok.

### Pricktest

Pricktest utförs med standardiserade allergenextrakt och med positiv (histamin 10 mg/ml) och negativ kontroll; det första för att avslöja areaktiv hud, det senare för att avslöja ospecifik hyperreaktivitet. En reaktion lika stor som histaminkväddeln graderas som 3+, halva storleken som 2+, dubbla som 4+ osv. Ett alternativ är att ange diametern i mm,  $\geq 3$  mm anses som ett positivt resultat. Antihistaminbehandling måste seponeras 3–5 dagar före testet eftersom hudreaktionen annars kan blockeras. Vissa antidepressiva, framförallt de äldre tricykliska medlen, kan också dämpa pricktestre-

### Sökord

### Innehåll

**Inhalationsallergen i standardpricktest och Phadiatop**

- Björk
- Timotej
- Gråbo
- Häst
- Hund
- Katt
- Cladosporium (mögel)
- Dermatophagoïdes pteronyssinus (kvalster)
- Dermatophagoïdes farinae (kvalster)

**Korsallergier mellan luftburna allergen och födoämnen**

- Björk
  - Nötter (hasselnöt, paranöt, valnöt, cashewnöt m fl trädnötter)
  - Äpple
  - Kiwi
  - Stenfrukter (persika, körsbär, plommon, nektarin m fl)
  - Rotfrukter
  - Mandel
- Gråbo
  - Selleri
  - Morot
  - Persilja
  - Paprika
  - Örtkryddor
  - Solrosfrö

**Starka födoämnescallogen**

- Nötter (trädnötter)
- Jordnöt och övriga baljväxter
- Fröer (vallmo-, sesam-, solrosfrön)
- Skaldjur
- Fisk

**Korsallergi bland födoämnen, exempel på**

- Baljväxter
  - Jordnöt
  - Ärtor
  - Bönor
  - Linser
  - Kikärtor
  - Lupin

aktionen, vilket illustrerar värdet av histaminkontrollen.

En fördel med pricktest är att resultaget är klart efter 15 minuter och att det är tydligt även för patienten.

**Specifika IgE-antikroppar i serum, "RAST"**

Ett alternativ till hudtestning är analys av cirkulerande specifika IgE-antikroppar. Den

**Allergena komponenter**

Enskilda allergena proteingrupper, specifika eller korsreagerande, namnges efter latinsk benämning med nummer efter upptäcktsordning.

**Exempel:**

Bet v 1 – korsreagerar med Ara h 8

Bet v 2 – korsreagerar med Cor a 1

Bet v = Betula verrucosa = Björk

Ara h = Arachis hypogaea = Jordnöt

Cor a = Corylus avellana = Hassel(nöt)

vanligaste metoden är Immuno-CAP. Utfallet kan indelas i klasser (klass 0–6), där klass 2 eller högre brukar anses vara signifikant positivt, dvs tyder på klinisk allergi (nedre gränsen för klass 2 är 0,7 kU/L).

Metoden har dock varierande diagnostisk precision med avseende på kliniskt manifesterat sjukdom. Den är lägst för födoämnescallogen av två skäl. Dels kan klinisk tolerans föreligga trots förekomst av specifika IgE-antikroppar (låg specificitet), dels är relevanta allergen inte alltid representerade i testet och missas alltså (låg sensitivitet). Den negativa prediktiviteten är dock hög för de vanligaste allergierna, dvs negativt utfall utesluter med hög sannolikhet klinisk allergi mot de testade ämnena.

Screeningtestet Phadiatop, och motsvarande tester, undersöker om antikroppar finns mot något ämne i en panel av inhalationsallergen, samma som i standardpricktest, se Faktaruta 7. Testen används med fördel i primärvården som första steg, och vid positivt utfall kan man gå vidare med pricktest eller specifikt IgE-test. Om flera allergier misstänks kan det vara en fördel ur kostnadssynpunkt att göra pricktest direkt.

Ett kvalitativt snabbtest avsett för patientnära diagnostik, Immuno-CAP Rapid, ger svar inom 20 minuter. Det kan ibland vara svåravläst och sensitiviteten är lägre, särskilt för vissa allergen. Dessutom saknas standardallergenen häst och kvalstret D. farinae. Kliniskt relevant allergi kan alltså missas.

Analys av specifika IgE-antikroppar riktade mot enskilda, oftast rekombinant fram-

ställda allergenkomponenter är numera möjligt och ger bl a insikt om den molekylära basen för korsallergier. Denna s k komponentanalys kan också vara till hjälp i specialistens riskbedömning, särskilt vid födoämnessensibilisering, i synnerhet mot jordnöt. Se Faktaruta 8, s 827 (4).

#### Allergenprovokation

Provokation med luftburna allergen, konjunktivalt, nasalt eller bronkiellt, används numera sällan i klinisk praxis eftersom anamnes, pricktest och blodprovsanalyser i regel leder fram till diagnos. Faststället av allergi mot födoämnen och läkemedel kan däremot vara knepigare och provokation, helst dubbelblind, kan behöva göras för en säker diagnos. Ett nytt laboratorietest som undersöker basofilers känslighet för allergen in vitro (CD-sens) har visat sig korrelera väl till grad av känslighet vid inhalerad allergenprovokation. Sannolikt kommer detta test att få en större betydelse även för utredning av födoämnesallergi i framtiden.

Ovanstående tester utförs oftast hos specialist på allergimottagning.

#### Kliniska tillstånd

Se i första hand respektive organkapitel i denna bok. Nedan finns några kompletterande kommentarer.

#### Allergisk luftvägssjukdom

Allergisk rinokonjunktivit och allergisk astma har en stark koppling: i stort sett har alla med allergisk astma även inflammerade slemhinnor i de övre luftvägarna. Övre och nedre luftvägar bör därför betraktas som en sammanhängande entitet och vid samtidig symptomgivande astma och rinit är det viktigt att båda behandlas. Näsan har en viktig roll som filter och som konditionerare av inandningsluften. Det är därför värdefullt att behandla en samtidig rinit, inte bara för att påverka denna utan även för att förbättra astmakontrollen.

#### Urtikaria och angioödem

Akut urtikaria och angioödem kan vara orsakade av allergi och om de uppträder tillsammans med andra allergimisstänkta symptom, t ex från luftvägar och mag-tarmkanal,

talar detta starkt för allergi. Utlösande orsaker är i första hand födoämnen och läkemedel. Kroniskt återkommande urtikaria och angioödem är däremot sällan av allergisk genetisk natur. Klåda är en förutsättning för diagnosen urtikaria.

Isolerat angioödem kan vara av allergisk genetisk natur men också av idiopatisk natur, särskilt vid recidiverande attacker. Det kan också röra sig om hereditärt angioödem, en ovanlig sjukdom som beror på brist på komplementfaktorn C1-esterasinhibrator (C1INH). Obehandlad har sjukdomen betydande mortalitet pga larynxödem. Förebyggande behandling kan ges med svag androgen, t ex danazol (licenspreparat, t ex Danol Sanofi Aventis, kapslar 100 mg och 200 mg). Svåra attacker kan hävas genom intravenös substitution med C1-INH (Berinert) alternativt subkutan injektion med ikatibant, en bradykininreceptorantagonist. Dessa läkemedel kan vara livräddande och ett av dem bör finnas tillgängligt, antingen hos patienten eller på närliggande akutmottagning.

ACE-hämmare kan ge en för läkemedelsgruppen specifik biverkning med angioödem i mun och svalg. Attackerna kan vara livshotande, komma oregelbundet och kan ibland debutera först efter flerårig behandling. Mediatorn förefaller även här vara bradykinin.

#### Födoämnesallergi

Födoämnesallergi är vanligast i barndomen, men finns också hos vuxna (ca 2%) och kan även nydebutera i vuxen ålder. Det är viktigt med korrekt diagnostik för att kunna ge rätt behandling i form av kostelimination. IgE-förmittlad födoämnesallergi kan vara uttalad och ge upphov till anafylaxi och är en av de vanligaste orsakerna därtill.

Diagnostik och handläggning av multipel respektive kraftig födoämnesallergi bör ske hos, eller i samråd med, allergispecialist medan lindrigare former kan omhändertas i primärvården.

Det kan vara bra att känna till de typiska korsreaktionerna (Faktaruta 7, s 827). Många patienter med björkpollenallergi får lindriga s k oralallergiska symptom av nötter och stenfrukter med begränsad klåda i läppar, mun och svalg. Andra kan ha en stark

#### Sökord

#### Innehåll

**Terapirekommanderationer – Praktisk handläggning av penicillinreaktioner**

Begränsade utslag utan klåda. Magbesvär med illamående/ diarré	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fortsätt om möjligt pågående behandling. Ingen utredning krävs. Penicillin kan åter ges vid behov.</li> </ul>
Utslag med klåda eller lindrig urtikaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>Avbryt behandlingen. Ompröva indikationen för fortsatt antibiotikaterapi.</li> <li>Finns indikation, ge alternativt antibiotikum.</li> <li>Om symptom uppstår under de första behandlingsdygnen, utredning på specialistmottagning. Vid reaktion senare kan patienten utredas i primär-vården med peroral endosprovokation. Om ingen reaktion uppstår då, kan penicillin ges framgent.</li> <li>Om patienten reagerar vid förrnyad penicillinkur, bör remiss för specialistbedömning utfärdas.</li> </ul>
Uttalad urtikaria samt led- och ansiktssvullnad	<ul style="list-style-type: none"> <li>Avbryt behandlingen. Stor recidivrisk föreligger, varför penicillin bör undvikas i fortsättningen.</li> <li>Varningsmärkning och biverkningsanmälan!</li> </ul>
Anafylaxi, mukokutant syndrom eller annan intensiv hudåkomma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Avbryt behandlingen. Akutremiss till sjukhus. Patienten ska framgent inte ha penicillin eller andra betalaktamantibiotika.</li> <li>Varningsmärkning och biverkningsanmälan! Varningskort till patienten!</li> </ul>

allergi mot dessa födoämnen – anamnes och testresultat avgör vilket det rör sig om.

Utredning avseende födoämnesallergi leder ibland fram till en friande diagnos. Kan man förvissa en patient som haft en felaktig förmodan om födoämnesöverkänslighet att sådan inte föreligger är mycket vunnet. Ibland behövs en dubbelblind provokation för detta.

**Insektsallergi**

Stick av bi och geting ger oss alla en större eller mindre lokalreaktion men kan också orsaka allergiska systemreaktioner inklusive fatal anafylaxi – risken för dödsfall ökar med åldern, den är nästan obefintlig i barndomen.

Hur ska man skilja på bi och geting? Ett kännetecken för bistick är att gadden är hullingförsedd och sitter kvar efter ett stick. Endast getingstick sker oprovokerat och har patienten fått allergiska symptom är geting-allergi mest sannolik eftersom den är vanligast.

Utredning med sikte på allergenspecifik immunterapi (ASIT) sker med pricktest och specifikt IgE. När pricktest eller RAST är positivt för både bi och geting och där anamnes talar emot, kan det föreligga en ospecifik korsreaktivitet mot kolhydratdeterminanter (CCD, eng). Då föreslås kompletterande testing mot rekombinanta kolhydratfria komponenter. ASIT, som beskrivs nedan, är en-

dast berättigad efter svår reaktion av insektsstick med anafylaxi hos vuxen. Enbart urtikaria är inte ett skäl och för barn är ASIT sällan aktuell, eftersom prognosen är god hos dessa.

**Läkemedelsallergi**

Se även kapitlet Läkemedelsbiverkningar, avsnittet Typ B-biverkningar, s 1242. Överkänslighetsreaktioner kan inträffa mot så gott som alla läkemedel, men är vanligast mot penicillin (pc) och andra betalaktamantibiotika samt mot analgetika som ASA och NSAID.

En del av pc-reaktionerna är IgE-medierade, vilket kan påvisas med blodprov, specifikt IgE, och hudtest. Specifikt IgE finns dock standardiserat endast för penicilloyl-metaboliter, varför sensibilisering mot andra metaboliter kan missas. Vid negativt blodprov måste man därför gå vidare med hudtest och/eller provokation för att kunna säkerställa eller utesluta allergi. Undantag är anafylaxi och andra svåra reaktioner, då provokation i sig kan vara farlig.

Majoriteten av pc-reaktionerna är inte allergiska. Se Terapirekommanderationerna, s 829, angående handläggning!

De överkänslighetsreaktioner som ASA och NSAID-preparat kan ge är inte immunologiskt medierade. Det finns därför inget annat test än provokation, som oftast utförs hos allergispecialist, om patienten har fort-

### Terapirekommanderationer – Indikationer för allergenspecifik immunterapi (hyposensibilisering)

Pollenallergi	<ul style="list-style-type: none"><li>Rinokonjunktivitsymtom trots optimal medicinering med antihistaminer, nasala steroider och ögondroppar.</li><li>Lång symtomgivande säsong, t ex vid allergi mot både björk, gräs och eventuellt gråbo.</li><li>Trötthetssymtom.</li><li>Tecken på begynnande astma med symtom från de nedre luftvägarna under säsong.</li><li>Enbart biverkningar av medicineringen, t ex huvudvärk och trötthet.</li></ul>
Pälsdjursallergi/ kvalsterallergi	<ul style="list-style-type: none"><li>Besvär av indirekt pälsdjursexponering i yrkesmiljö, offentliga miljöer eller hos bekanta.</li><li>Besvär av kvalster trots medicinering och utförda miljöåtgärder.</li></ul>
Insektsallergi	<ul style="list-style-type: none"><li>Efter anafylaktisk reaktion på bi- eller getinggift hos vuxen.</li></ul>

#### Åtgärder för kvalstersanering

- Håll den relativa luftfuktigheten under 50% genom bra ventilation
- Åtgärda fuktskador
- Använd kvalstertäta bäddskydd
- Skifta sängkläder ofta, 3–4 gånger/månad rekommenderas

satt behov av sin medicin. Testet måste i så fall ske med relevant preparat och dos. Lågdos ASA kan t ex tolereras av patienter som reagerat på normaldos. Även COX-2-hämmare tolereras ofta även om patienten haft en dokumenterad reaktion på ASA/NSAID. Huvudregeln är förstås att läkemedelsgruppen ska undvikas om patienten reagerat med anafylaxi eller astma.

Efter alla allvarliga reaktioner ska journalen varningsmärkas, patienten utrustas med varningskort och biverkningsanmälaren skickas till Läkemedelsverket via e-tjänst eller post (se vidare [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)). Det senare försummas tyvärr ofta. Varningsmärkningen ska åtföljas av utförlig journalanteckning: reaktion mot vad, när, hur samt efter hur lång tids behandling.

#### Behandling

Behandlingen vid allergi kan delas upp i tre huvudkategorier: miljöåtgärder, medikamentell behandling och allergenspecifik immunterapi (se Terapirekommandationerna ovan).

#### Miljöåtgärder

Vid konstaterad allergi ska man alltid eftersträva elimination eller kraftig reduktion av allergenexponering, vilket är svårt med pol-

len. Pälsdjur ska avlägsnas från hemmet. Vid kvalsterallergi är det viktigt med god ventilation, vilket leder till minskad luftfuktighet och sämre betingelser för kvalster. Kvalstertäta bäddskydd rekommenderas också, men är inte en tillräcklig åtgärd (se Faktaruta 9).

En form av luftdusch som ger mycket ren luft inom ett begränsat område, Airsonetts Protexo, har godkänts som hjälpmittel. Indikationen är svårkontrollerad astma med perenn allergi, där man inte uppnår kontroll trots övriga miljöåtgärder samt optimal medicinering.

Vid födoämneartergi kan dietisthjälp behövas för att uppnå en säker och samtidigt näringssiktig eliminationskost.

#### Farmakologisk behandling

Farmakologisk behandling diskuteras i samband med astma, s 705, allergisk rinit, s 773, allergisk konjunktivit, s 804 respektive anafylaxi, s 22.

Vid symptom från mer än ett organ är det ofta indicerat att behandla systemiskt. Kominationen antihistamin och antileukotrien kan ha god effekt vid astma med samtidig rinit och rekommenderas om lokala steroider, inhalerade och/eller givna nasalt, haft otillräcklig effekt. Vid svårare besvär, trots optimal medikamentell behandling, kan man använda sig av en kortare peroral steroidkur. Steroidbelastning måste dock beaktas. Tablåttbehandling är att föredra framför depåsteroid då den är lättare att styra. Depåsteroid ska inte ges slentrianmässigt mot pollenallergi.

Efter svåra allergiereaktioner ska patienten vara utrustad med akutmediciner: adrenalin, kortisontabletter samt antihis-

tamin, som vid förnyad akut reaktion ska tillföras i nämnd ordning, se vidare kapitlet Anafylaxi, avsnittet Uppföljning, s 25. Ofta föreligger osäkerhet angående signifikansen av begynnande symptom och man kan då ta läkemedlen i omvänt ordning, dvs börja med antihistamin. Adrenalin ges intramuskulärt i lärets utsida vid uppenbart behov och har kort tillslagstid. Se även kapitlet Anafylaxi, avsnittet Behandling, s 22.

#### *Allergenspecifik*

##### *immunterapi (hyposensibilisering)*

Allergenspecifik immunterapi (ASIT) ska övervägas när effekten av farmakologisk behandling är otillräcklig eller förenad med biverkningar. Indikationen för ASIT stärks vid allmänsymtom såsom trötthet vilken är svår att behandla farmakologiskt (5). Vid rinokonjunktivit med början till astmautveckling finns hållpunkter för att ASIT kan stoppa upp utvecklingen av astma. Studier talar också för att ASIT motverkar nya sensibiliseringar (5). Däremot ska stor försiktighet iakttas hos personer med manifest, särskilt svår och labil astma, då ASIT hos denna grupp är förenad med risk för anafylaktisk astmareaktion.

ASIT ges vanligen som subkutana injektioner var 6:e vecka under 3 års tid efter att man uppnått underhållsdos. Den långa behandlingstiden kräver att patienten är välmotiverad. Det är också viktigt att samtidig allergenexponering undviks under dosökningfasen. Vid björkallergi bör man därför starta tidigt på hösten, så att man kommer upp i underhållsdos före vårens trädpollensäsong. I landets södra delar börjar denna redan i januari–februari med al och hassel som korsreagerar med björk.

Före behandling av kvalsterallergi bör man genomföra miljösanering.

ASIT vid pälsdjursallergi är mest framgångsrik mot katt.

ASIT ska alltid initieras av specialist med adekvata resurser att hantera en anafylaxireaktion.

Ett alternativ till subkutan behandling (SCIT, eng) är sublingual immunterapi, SLIT (6). För närvarande finns endast gräs (Phleum pratense, timotej) registrerat, Grazax, men ytterligare allergen torde tillkomma. Behandlingsformen förefaller medföra mind-

re risk för anafylaxi än konventionell ASIT, men bör liksom denna initieras av specialist. Diagnosen IgE-förmeldad gräsallergi ska vara säkerställd och bästa möjliga farmakologiska behandling ska ha provats under minst en pollensäsong före ställningstagande till SLIT, som pga hög allergenåtgång är kostsamt.

Se även kapitlet Astma och KOL, avsnittet Specifik immunterapi, s 713.

#### *Anti-IgE-behandling*

Den teoretiskt tilltalande behandlingen med monoklonal anti-IgE-antikropp (omalizumab) är i dag, av kostnadsskäl, reserverad för patienter med mycket svår astma med perenn allergi där effekten av konventionell medikamentell behandling och miljökontroll varit otillräcklig. Signifikant IgE-medierad allergi ska vara påvisad.

Behandlingen ges som subkutana injektioner varannan till var fjärde vecka. Preparatet doseras efter vikt och specifik IgE-nivå, maximalt ges 600 mg varannan vecka (medför en årskostnad om ca 370 000 kr). Indikation finns från 6 års ålder. Se även kapitlet Astma och KOL, avsnittet Omalizumab, s 713.

#### **Autoimmunitet**

När immunologiska celler, framför allt lymfocyter, utvecklas åtföljs detta av en process som benämns tolerans, som medför att det adaptiva immunsystemet kan skilja mellan egen vävnad ("själv") och "icke själv". Detta innebär att immunsystemet normalt endast reagerar obetydligt på autoantigen, dvs antigen från egen vävnad. Emellertid utvecklas och mognar trots detta en del auto-reaktiva lymfocyter och vid aktivering kan sådana lymfocyter reagera mot autoantigen och någon gång orsaka autoimmun sjukdom. Flera mekanismer eller nivåer av kontroll samverkar i skyddet mot autoimmunitet.

Man kan grovt indela autoimmuna sjukdomstillstånd i organspecifika och systemiska autoimmuna sjukdomar. Exempel på de förra är den autoimmuna tyreoiditen (Hashimoto) samt tyreotoxikos (Graves sjukdom), se s 638, där man finner antikroppar mot TSH-receptorn, vilket har patogenetisk betydelse. SLE (systemisk lupus erythe-

matosus) är ett exempel på en sjukdom där man finner antikroppar mot en rad autoantigen, bland vilka kan nämnas antigen (t ex nukleosomer) som uppträder i apoptotiska celler.

I Faktaruta 10 finns exempel på autoimmuna sjukdomar av organspecifik och systemisk natur.

Vid organspecifik autoimmun sjukdom är den immunologiska processen och därmed den sammanhängande inflammatoriska reaktionen vanligen subklinisk och manifesteras först när celldestruktionen i organet nått sådan omfattning att organets funktion sviktar. Även om viss effekt på organfunktionen kan ses med immunologisk terapi i tidigt skede, exempelvis vid typ 1-diabetes och perniciös anemi, är terapin i princip ”icke-immunologisk” och inriktad på att kompensera för organsvikten.

Vid systemiska autoimmuna sjukdomar, t ex SLE, kan vissa cytokiner, framför allt typ 1-interferoner producerade av främst plasmacytoida dendritiska celler, driva på den autoimmuna processen med ökad抗genpresentation och aktivering av B- och T-lymfocyter som följd. De autoimmunologiska och därmed de sammanhängande inflammatoriska reaktionerna är i fokus vid dessa sjukdomstillstånd och olika former av anti-inflammatoriska och immunologiska terapier utnyttjas för att lindra symptom och minimera organskador. Denna typ av terapi fick sitt genombrott strax efter andra världskriget sedan Philip Hench demonstrerat den dramatiska effekten kortison kan ha vid reumatoid artrit.

Glukokortikoiderna påverkar så gott som alla processer, såväl specifikt immunologiska som inflammatoriska, involverade i autoimmuna reaktioner. Glukokortikoidernas breda effekt på kroppens immunförsvar, läkningsprocesser och andra organ, t ex benvävnad, begränsar dock deras terapeutiska användning, särskilt under längre tider.

Glukokortikoidernas cytotoxiska effekter på lymfocyter medförde att de kom att användas och fortfarande används med god effekt vid behandling av maligna lymfocyt-sjukdomar, dvs leukemier och lymfom. Vid leukemi/lymfom rör det sig om en monoklonal rubbning hos lymfocyterna, medan det vid autoimmunitet föreligger en rubbning

## Exempel på organspecifik respektive systemisk autoimmun sjukdom

### Organspecifika autoimmuna sjukdomar

- Typ 1-diabetes
- Graves sjukdom
- Hashimototyreoidit
- Perniciös anemi
- Addisons sjukdom
- Myasthenia gravis

### Systemiska autoimmuna sjukdomar

- Reumatoid artrit
- Primärt Sjögrens syndrom
- Systemisk lupus erythematosus
- Poly-/dermatomyosit
- Systemisk skleros

10

av polyklonal karaktär. Vid de monoklonala lymfocyt-sjukdomarna förekommer emeller-tid i ökad frekvens autoimmuna reaktioner, t ex mot erytrocyter och trombocyter. Dessa kan betingas av en monoklonal lymfocyt-pulation, men oftast är de autoimmuna lymfocyterna även i dessa fall polyklonala.

Läkemedel, som tagits fram för behandling av maligna sjukdomar, inklusive leukemi/lymfom, kom därfor också att prövas vid olika autoimmuna reaktioner och sjukdoms-tillstånd. Vissa av dessa läkemedel ingår i den terapeutiska arsenalen vid autoimmuna sjukdomar, liksom vid behandling av immunologiskt betingade avstötningsreaktioner i samband med och efter organtransplantationer. Alkylerande cytostatika (cyklofosfamid och klorambucil) och antimetaboliter (metotrexat och azatioprin/mercaptopurin) utgör exempel på sådana medel som används för sin ospecifikt hämmande effekt på immunsystemets lymfocyter.

Inom transplantationsmedicinen har utvecklingen av immunsuppressiva medel med alltmer selektiv verkan på lymfocytstemmet, t ex kalcineurinhämmaren ciklosporin (se nedan), inneburit förbättrade möjligheter att behandla de immunologiska avstötningsreaktionerna. Utifrån erfarenheterna från transplantationsmedicinen har sådana mer selektivt verkande medel sedan kunnat införlivas i terapiarsenalens vid autoimmuna sjukdomar. Se även avsnittet om immunsuppressiva läkemedel i kapitlet

Transplantationsimmunologi och organtransplantationer, s 842).

### Verkningsmekanismer för några immunsuppressiva läkemedel

Under senare år har man vid forskning kring autoimmuna sjukdomar kartlagt ett stort antal molekylära mekanismer och gener av patogenetisk betydelse. Dessa kunskaper har väsentligt ökat förståelsen av sjukdomsmekanismerna och de molekylära mekanismerna ansvariga för effekten av immunsuppressiva medel vid autoimmuna sjukdomar och inom transplantationsmedicinen. Samtidigt har nya mål för specifik biologisk behandling blottlagts (se nedan).

Glukokortikoidernas effekter medieras huvudsakligen via påverkan på transkriptionen av specifika gener av betydelse för immunologiska och inflammatoriska reaktioner, vilket förklarar en fördöjd effekt vid kortikosteroidterapi. De fysiologiska effekterna inkluderar minskad cytokin- och prostaglandininducerad inflammation, reducerad migration av leukocyter från blodkärl samt induktion av apoptosis i lymfocyter och eosinofila celler.

Med alkylerande immunsuppressiva medel som cyklofosfamid och klorambucil, med mykofenolat samt med antimetaboliter som metotrexat och azatioprin/merkaptopurin erhålls den ovan nämnda ospecifikt hämmande effekten på immunsystemet genom minskad lymfocytproliferation och ökad apoptosis. Alkylerare har en ogyngksam biverkningsprofil, bl a en ökad leukemisk risk, och användningen har begränsats till vissa svåra autoimmuna sjukdomstillstånd.

Mykofenolat hämmar nysyntes av guanosinnukleotider. Då både T- och B-lymfocyter till skillnad från andra celltyper är beroende av denna primära syntesväg är den cytostatiska effekten starkare på lymfocyter än på andra celltyper.

Azatioprin, en prodrug till merkaptopurin, har pga sin gynnsammare biverkningsprofil fått en utbredd användning vid behandling av autoimmuna sjukdomar, ofta i kombination med kortikosteroider (vilkas doser därvid kunnat reduceras), och inom transplantationsmedicinen.

Metotrexat har även i låga doser en snabbt insättande effekt, som ansetts tala för en mer

direkt antiinflammatorisk effekt. In vitro har hämning påvisats av neutrofila leukocyters kemotaxi, superoxidproduktion samt cytokin- och prostaglandinmedierade reaktioner som möjliga mekanismer bakom en specifik antiinflammatorisk effekt hos metotrexat.

Verkningsmekanismen för kalcineurinhämmarna ciklosporin och takrolimus samt för mTOR-hämmarna everolimus och sirolimus beskrivs i kapitlet Transplantationsimmunologi och organtransplantationer, avsnittet Immunsuppressiva läkemedel, s 842. Se även avsnittet om läkemedel i kapitlet Reumatiska sjukdomar, s 859.

### Biologiska läkemedel

Användningen av monoklonala och polyclonala antikroppar inom transplantationsmedicinen är närmare beskriven i avsnittet om immunsuppressiva läkemedel i kapitlet Transplantationsimmunologi och organtransplantationer, s 842.

Immunglobuliner intravenöst i hög dos är sedan länge en etablerad akutbehandling vid ITP, idiopatisk (immunmedierad) trombocytopeni. Blockering av makrofagers Fc-receptorer är en av de verkningsmekanismer som föreslagits (se vidare i avsnittet om primär hemostasrubbning i kapitlet Blödningstillstånd, s 288). Andra etablerade indikationer är Guillain-Barrés syndrom och Kawasakis sjukdom.

Specifik hämning av proinflammatoriska cytokiner som TNF-alfa och interleukin 1 (IL-1) har inneburit ett betydande framsteg vid behandling av symptom och förebyggande av organskada vid reumatoid artrit (RA) och flera andra autoimmuna sjukdomar.

Behandling som neutralisrar TNF-alfa har visats vara mycket framgångsrik vid RA och andra reumatiska sjukdomar som ankyloserande spondylit och psoriasisartrit och även Crohns sjukdom. TNF-alfa-antagonistisk behandling kan ges som humaniserade monoklonala antikroppar (infliximab, adalimumab, certolizumabpegol eller golimumab) eller rekombinant TNF-receptor (TNFR)-fusionsprotein (etanercept) som binder TNF-alfa, varvid dess effekt neutraliseras.

IL-1-receptorantagonisten IL-1-Ra är den naturliga hämmaren av IL-1. Ett rekombinant IL-1-Ra-protein finns tillgängligt (anakinra) och har dokumenterats ha effekt

vid RA och vissa febersyndrom. Tocilizumab är en interleukin-6 (IL-6)-hämmande monoklonal antikropp riktad mot IL-6-recepterorna. Tocilizumab har effekt vid RA.

Destruktion av maligna B-lymfocyter med monoklonala antikroppar mot specifika ytantigen, CD20 (rituximab) är en framgångsrik behandling vid olika lymfom (se kapitlet Hematologiska maligniteter, avsnitten Kronisk lymfatisk leukemi, s 567 och Lymfom, s 568). Samma monoklonala antikroppar har utnyttjats för att också reducera de autoimmuna, polyklonala B-lymfocyternas antal och funktioner vid reumatologiska sjukdomstillstånd som t ex RA. Belimumab är en IgG1 monoklonal antikropp mot B-lymfocytstimulatorn (anti-BLyS) som blockerar inbindningen av BLyS till dess receptor på B-lymfocyter. Belimumab har godkänts som tilläggsbehandling vid svårbehandlad serologiskt och kliniskt aktiv SLE.

Med proteiner framställda med hybrid-DNA-teknik har man lyckats mer specifikt påverka de viktiga molekyler på ytan av immunsystemets celler som deltar i reaktioner mellan antigenpresenterande celler och T-cell, de så kallade co-stimulerande molekylna. Abatacept är ett fusionsprotein mellan den extracellulära delen av CTLA-4 och Fc-delen av IgG1. Abatacept binder till B7 på antigenpresenterande celler och blockerar härigenom interaktionen mellan antigenpresenterande celler och T-cell och har visats ha effekt vid RA. Se även avsnittet om biologiska läkemedel i kapitlet Reumatiska sjukdomar, s 859.

## Referenser

1. Basic immunology. Functions and disorders of the immune system. Abbas AK, Lichtman AH. 4:e uppl. Saunders; 2012. ISBN 9781455707072.
2. Klinisk immunologi. Truedsson L, red. Lund: Studentlitteratur AB; 2012. ISBN 9789144074269.
3. Faktorer av betydelse för uppkomsten av astma och allergisjukdom hos barn. [www.barnallergisektionen.se](http://www.barnallergisektionen.se)
4. Borres M, Ebisawa M, Eigenmann PA. Use of allergen components begins a new era in pediatric allergology. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22:454–61.
5. Allergenspecifik immunterapi. Rekomendationer för läkare och sjuksköterskor. Svensk förening för allergologi. [www.sffa.nu](http://www.sffa.nu)
6. Frew AJ. Allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:306–13.

## För vidare läsning

7. Reumatologi. Klareskog L, Saxne T, Enman Y, red. 2:a uppl. Lund: Studentlitteratur AB; 2011. ISBN 9789144055329.
8. Allergi och astma. Hedlin G, Larsson K, red. Lund: Studentlitteratur AB; 2009. ISBN 9789144029962.

# Transplantationsimmunologi och organtransplantationer

Dragan Bućin, Ragnar Källén och Nils H Persson,  
Transplantationsenheten,  
Skånes universitetssjukhus, Malmö

## Inledning

Syftet med detta kapitel är att ge kännedom om förutsättningarna för organtransplantation, vilket regelverk som gäller, vem som kan bli donator, vem som kan bli transplanterad, den immunologiska bakgrundsen och hur man behandlar patienter som är transplanterade. Omhändertagande av transplanterade patienter bör alltid ske i samråd med den eller de läkare som följer upp patienten.

Organtransplantation är idag etablerad sjukvård. I Sverige lever nästan 5 000 patienter med ett fungerande njurtransplantat, ca 500 tack vare ett transplanterat hjärta, bortåt 1 400 med en transplanterad lever och över 300 med en transplanterad lunga. Några av de njurtransplanterade patienterna har också med ett pankreastransplantat blivit av med sin diabetes. Enstaka patienter får sin nutrition tack vare ett tarmtransplantat. De transplanterade patienterna kan dyka upp var som helst inom sjukvården och för att inte riskera transplantatsförlust kräver de särskild uppmärksamhet. Med transplanterade patienter avser vi här patienter som är transplanterade med ett vaskulariserat organ och som är beroende av kontinuerlig immunsänkande behandling för att transplantatet inte ska stötas bort. Däremot berörs inte cell- eller vävnadstransplantation, dvs patienter som genomgått transplantation av t ex insulinproducerande ö-celler, benmärg, hornhinna eller hjärtklaffar.

## Allmänt om organtransplantation

### Lagstiftning

De lagar som främst reglerar förutsättningarna för organtransplantation är Lagen om kriterier för att bestämma en människas död (1987:269) och Transplantationslagen (1995:831). Dessutom finns Socialstyrelsens föreskrifter om donation och tillvaratagande av organ, vävnader och celler (SOSFS 2009:30 daterad 2010-04-01) och föreskrifter om hantering av mänskliga organ avsedda för transplantation (SOSFS 2012:14 daterad 2012-08-27) ([www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)). Dessa föreskrifter bygger på alla de lagar som berör transplantationsverksamheten och ersätter de olika allmänna råd och föreskrifter som tidigare reglerat verksamheten. Innebördens av föreskrifterna och respektive lagar tas upp nedan i anslutning till de avsnitt de berör.

### Organisation

Organtransplantationer utförs vid fyra sjukhus i Sverige (se Tabell 1, s 836). Transplantationsenheterna har också ansvar för att organisera och utföra organdonationsoperationer när det finns en avliden donator. För donatorer är landet indelat så att Skånes universitetssjukhus har ansvar för södra sjukvårdsregionen och Göteborg har ansvar för västra, sydöstra och norra sjukvårdsregionerna medan Uppsala och Huddinge samverkar i OFO Mellansverige (Organisationen för organdonation i Mellansverige) med ansvar för resten av landet.

Vid alla fyra sjukhus som utför organtransplantationer finns det jourverksamhet

Tabell 1. Organtransplantationer vid olika sjukhus

Sjukhus	Organ som transplanteras
Karolinska Universitetssjukhuset	Lever, njure, pankreas
Sahlgrenska Universitetssjukhuset	Hjärta, lunga, lever, njure, pankreas, tarm
Skånes universitetssjukhus	Hjärta, lunga, njure
Akademiska sjukhuset	Njure, pankreas

för vävnadstypning och korstest samt för akut virusdiagnostik inriktad på hepatit B och C, syfilis och hiv.

#### *Scandiatransplant*

Samtliga svenska transplantationsenheter ingår i Scandiatransplant tillsammans med motsvarande enheter i Danmark, Finland, Island och Norge ([www.scandiatransplant.org](http://www.scandiatransplant.org)). Scandiatransplant är de nordiska ländernas organutbytesorganisation och står för ett vidare samarbete med andra motsvarande organisationer i Europa såsom Eurotransplant, UK-transplant och ONT i Spanien. Alla avlidna donatorer registreras i Scandiatransplant och man har gemensamma regler som föreskriver när ett organ ska erbjudas en patient vid en annan enhet.

För njurar ges förtur till patienter som har full överensstämmelse i vävnadstyp (HLA, Human Leukocyte Antigen). Samarbetet är också inriktat på patienter som utvecklat anti-HLA-antikroppar och för vilka man därmed har svårt att finna en passande donator. Med Nordens samlade population på ca 24 miljoner invånare ökar möjligheterna markant. Även barn får en viss prioritet. Patienter som väntar på transplantation av hjärta eller lever kan komma i en direkt livshotande situation och kan då ges högsta prioritet så fort det finns ett passande organ tillgängligt. Scandiatransplant står också för spårbarhet och gemensamma register för uppföljning.

#### *Donationsrådet*

År 2005 bildades Donationsrådet, vars ledamöter utses av regeringen. Dess uppgift är att ge stöd och vara rådgivande i Socialstyrelsens donationsfrämjande arbete. Till sammans med Socialstyrelsen ska Donationsrådet verka för att utveckla arbetet med donation av organ och vävnader. Målet

är att förbättra donationsfrekvensen i Sverige. Rådet ska följa utvecklingen inom området och vara ett stöd för donationsansvariga läkare och sjukskötterskor. På [www.donationsradet.se](http://www.donationsradet.se) kan man anmäla sig till Donationsregistret och/eller fylla i ett donationskort. På webbsidan finns lättillgänglig information om förutsättningarna för donation av organ och vävnader samt aktuell statistik.

Donationsrådet har upprättat en rekommendation om donationsansvariga läkare (DAL) och donationsansvariga sjukskötterskor (DAS), funktioner som ska finnas vid varje sjukhus där det kan bli aktuellt med organdonation. Denna rekommendation är nu införlivad i Socialstyrelsens föreskrifter, se ovan. Här föreskrivs också att det för samarbetet inom de olika regionerna dessutom ska finnas en regional DAL och en regional DAS. De lokalt och regionalt donationsansvariga arbetar i nära samverkan med respektive transplantationsenhet och där särskilt med transplantationskoordinatorna. I skarpt läge, då det finns en donator tillgänglig, är det jourhavande transplantationskoordinator som organiserar och samordnar alla de olika aktiviteterna.

#### *Avlidna donatorer*

År 1988 kom lagen om hjärnrelaterade dödsriterier (1987:269). Den föreskriver att en människa är död när samtliga hjärnfunktioner är totalt och oåterkalleligt utslagen. Vid *hjärtstillestånd* kan döden fastställas med *indirekta kriterier*, dvs vid ett varaktigt totalt cirkulationsstillestånd är det uppenbart att också hjärnan är utan blodförsörjning.

Under pågående intensivvård kan svår hjärnskada leda till total hjärninfarkt med intakt perifer cirkulation. Döden fastställs då med *direkta kriterier* varvid man påvisar utsläckning av samtliga kranialnervsreflexer samt totalt upphörd spontanandning.

#### Sökord

#### Innehåll

Diagnostiken görs enligt en särskild checklista och måste upprepas efter minst två timmar innan döden kan fastställas. Om orsaken till hjärnskadan är oklar, om kroppen är nedkyld eller om den kan vara under påverkan av sedativa eller vid metabol störning måste den totala hjärninfarkten fastställas med cerebral angiografi. Kontrast injiceras då i aortabågen och bilderna ska visa att kontrasten går upp i halspulsådern men stannar där vid ingången till skallkaviten. Även denna undersökning måste göras vid två tillfällen, här med minst 30 minuters mellanrum.

Det finns ingen åldersgräns för organdonation, varken nedåt eller uppåt. Det finns få absoluta kontraindikationer, men vid obehandlad sepsis eller malignitet med spridningsrisk måste man avstå från organdonation. Däremot behöver svikt av ett eller flera organ inte utgöra hinder; för varje potentiell donator värderas vilket eller vilka organ som kan vara tillräckligt livsdugligt för att tas tillvara för transplantation. En hjärttransplanterad dialyspatient som dör i stroke kan t ex vara en bra leverdonator.

### *Samtycke*

För att organdonation ska kunna komma till stånd är det inte enbart medicinska förutsättningar som ska vara uppfyllda utan det krävs också samtycke enligt transplantationslagen. Lagen utgår från den avlidnes egen inställning. Om den kan klärläggas på något sätt så är det den som gäller. Man kan ange sin inställning till organdonation i Donationsregistret, bära med sig ett donationskort och/eller meddela sina närliggande. Efter det att döden konstaterats och innan det kan bli aktuellt att genomföra en organdonation kontrollerar jourhavande transplantationskoordinator om den potentiella donatoren har meddelat sin inställning till Donationsregistret. Om det finns klara uppgifter informeras de närliggande.

Om det inte finns några uppgifter i registret och de närliggande inte känner till den avlidnes inställning gäller s k förutsatt samtycke. Det betyder att organ får tas tillvara såvida inte de närliggande motsätter sig det. När den avlidnes inställning är okänd har de närliggande således vettarätt

och sjukvården har informationsplikt om denna vettarätt. Om det framkommer motstridiga uppgifter är det de senast lämnade som gäller, dvs om man för flera år sedan registrerat sig som negativ till organdonation men senare i samtal med sina närliggande uttalat sig positivt och för organdonation innebär det att samtycke gäller och organdonation kan genomföras.

Inte sällan kommer frågan om organdonation upp redan när de närliggande fått klart för sig om den dåliga prognosens. Uppgifter från donationsregistret får dock inhämtas först efter det att patienten blivit dödförklarad.

### *Operation*

Operationen där de organ som ska transplanteras tas tillvara sker på det sjukhus där den avlidne vårdats. Det är ett stort ingrepp som utförs av tillresta transplantationskirurger, ofta flera team som samverkar. Operationen inleds med full assistans av anestesipersonal som ger den avlidne fortsatt andningsstöd och övervakar vätske-tillförsel m m. Det är viktigt att de organ som ska tas tillvara inte tar skada och att operationen utförs i lugn och ro. När organen är fridisekerade stängs respiratorn av och organen genomspolas med en speciell perfusionsvätska för att snabbt kylas och för att befridas från blod.

I väntan på att organen ska transplanteras förvaras de nedkylda i speciella transportbehållare. Ett hjärta bör vara på plats hos mottagande patient inom 4 timmar vilket kräver en perfekt logistik och snabba transporter. Även för övriga organ är det bra att hålla den kalla ischemitiden kort. För lever och lunga kan man acceptera tider på upp till 12 timmar och för njurar 24 timmar eller ännu längre under speciella omständigheter. Ju längre tid som går desto större är risken att det transplanterade organet ska ta skada och eventuellt aldrig uppnå acceptabel funktion.

### *Donatorer i Sverige*

Det årliga antalet avlidna donatorer i Sverige har under de senaste 30 åren pendlat mellan 100 och 150. Vid sekelskiftet låg det på drygt 100 för att i början av 2000-talet ha ökat successivt till 152 rekordåret 2008 för att däreft-

ter minska något (se statistik: [www.svensktransplantationsforening.se](http://www.svensktransplantationsforening.se)). Relaterat till befolkningsmängden är det ur ett internationellt perspektiv en låg siffra. Det är emellertid många faktorer som spelar in och siffran bör snarare ställas i relation till antalet dödsfall där döden konstateras med direkta kriterier under pågående intensivvård. Med detta betraktelsesätt har Sverige ändå en relativt hög andel avlidna organdonatorer. Stora ansträngningar görs också både för att man inom sjukvården alltid ska uppmärksamma möjligheten av organdonation och för att allmänheten ska vara väl informerad om de förutsättningar som råder och om den nytta man kan göra genom att ställa sig positiv till organdonation.

#### **Levande donatorer**

En person med två friska njurar har en betydande överkapacitet vad gäller njurfunktion. Även om den ena njuren slutar fungera eller tas bort är den kvarvarande njurfunktionen fullt tillräcklig för ett helt normalt fortsatt liv. Det är bakgrunden till att njurtransplantation också kan göras med njure från en levande givare.

#### **Levertransplantation**

Av övriga organ som transplanteras är det bara levertransplantation som under vissa omständigheter kan göras med levande givare. Det gäller då transplantation främst till livshotade barn där föräldrarna eller någon annan vuxen kan genomgå en leveroperation så att vänster leverlob reseceras och transplanteras. Det utförs endast några enstaka sådana operationer per år i Sverige och levertransplantation med levande donator behandlas inte ytterligare här.

#### **Njurtransplantation**

Alltsedan man började genomföra njurtransplantationer har en väsentlig del av transplantationerna gjorts med njure som donerats av en levande givare. En stor fördel med detta förfarande är att transplantationen kan planeras så att förutsättningarna blir optimala. Man kan i god tid förvissa sig om att donatorns båda njurar har en fullgod funktion, operationen sker dagtid med all expertis tillgänglig, eventuella immunologiska svårigheter kan förebyggas och den

kalla ischemitiden kan hållas mycket kort. Allt detta gör att resultaten efter njurtransplantation med levande givare är något bättre både på kort och lång sikt jämfört med då man har fått en njure från en avlidne givare. Ytterligare en fördel är att operationen kan planeras utan längre väntetid och ofta så att en mottagare med långsamt tilltagande njursvikt aldrig behöver påbörja någon dialysbehandling.

#### *Utredning inför och förutsättningar för njurdonation*

Enligt transplantationslagen får njurdonation endast genomföras om ingreppet inte kan antas medföra allvarlig risk för givarens liv eller hälsa. För att om möjligt säkerställa detta genomgår en potentiell donator en mycket grundlig utredning, se nationellt dokument framtaget av Svensk transplantationsförening, länk till utredningsprotokollet finns på [www.svensktransplantationsforening.se](http://www.svensktransplantationsforening.se).

Utredningen inriktas dels på den kardiovaskulära hälsan, dels på njurfunktionen hos donatorn. En viktig del är också att säkerställa att donationen sker av fri vilja. Utredningen genomförs vid njurmedicinska specialistmottagningar, och där av en erfaren nefrolog, ofta tillsammans med en specialinriktad mottagningssjuksköterska. I utredningen ingår också kontakt med kurator dels för att klargöra de ekonomiska förutsättningarna, dels för att ytterligare säkerställa donatorns fria vilja. I Sverige föreligger inget krav på psykologisk eller psykiatrisk bedömning av donatorn, men i de fall donatorn inte är nära anhörig till mottagaren kompletterar man ofta med en sådan bedömning.

Lagen föreskriver att njurdonation endast får göras om donatorn är släkt med den tilltänkta mottagaren eller på annat sätt står mottagaren särskilt nära. Men det finns ett tillägg som säger att om det föreligger särskilda skäl kan även någon annan person komma ifråga. I den tidiga transplantationseran strävade man efter en god överensstämmelse i vävnadstyp mellan donator och mottagare och det innebar att transplantation främst utfördes mellan syskon eller från föräldrar till barn. Med förbättrad immunsänkande behandling har betydelsen av biologiskt släktskap reduce-

rats och idag görs en stor del av transplantationerna mellan äkta makar, registrerade partners, sambor eller goda vänner.

Kravet på en nära relation har successivt reducerats och transplantation förekommer även mellan arbetskamrater och alla de fyra transplantationsenheterna har också i begränsad omfattning genomfört njurtransplantation från en donator som erbjudit sig att anonymt donera en njure till någon på väntelistan. I ett sådant fall väljer transplantationsenheten ut en passande mottagare och både mottagare och donator förblir okända för varandra. Egentligen är det endast i sådana fall som man verkligen kan vara säker på att det inte föreligger någon påtryckning från mottagaren på donatorn.

Fram till början av 2000-talet har man haft blodgruppsförenlighet som ett absolut krav för att genomföra en njurtransplantation med levande givare. Det innebar att kretsen av möjliga donatorer snabbt reducerades, särskilt om mottagaren hade blodgrupp 0. Med modern immunsänkande behandling och ny teknik för att rensa mottagarens blod från blodgruppsantikroppar kan man nu oftast även acceptera blodgrupsinkompatibla donatorer. Detta har starkt bidragit till de senaste årens ökning av njurtransplantationer med levande givare, se [www.svensktransplantationsforening.se](http://www.svensktransplantationsforening.se). Ytterligare en faktor som kan ha bidragit till ökningen är att nefrektomin på donator numera kan utföras med laparoskopisk teknik och därmed ge en snabbare rehabilitering och endast efterlämna små ärr.

### Vem kan bli transplanterad?

Förutsättningen för organtransplantation är väsentligen att man har en livshotande svikt i något eller några av de organ som kan transplanteras. Ytterligare en grundförutsättning är att man inte är alltför sjuk generellt för att kunna genomgå den operation och den behandling som en transplantation kräver. Detta är orsaken till att endast ca 20% av alla de patienter som har kronisk dialysbehandling står på väntelista för njurtransplantation och att endast ett fätal av patienter med hjärtsvikt är aktuella för hjärttransplantation.

Det finns inga åldersgränser, men hög ålder innehåller ökad risk och patientens ålder

måste därför vägas in vid den individuella bedömningen. I utredningen inför organtransplantation ingår en noggrann kardiovaskulär riskbedömning och en prognosvärdning. Likaså måste man värdera patientens möjligheter att följa de kontroller och den behandling som krävs efter en organtransplantation.

Bristen på organ för transplantation utgör tyvärr en begränsande faktor för hur många patienter som kan behandlas med organtransplantation. Det innebär att en del patienter på väntelistan hinner avlida innan de erbjuds ett transplantat. Sannolikt har också organbristen en begränsande effekt när det gäller att acceptera patienter till väntelistan. Det är inte meningsfullt att bygga upp långa väntelistor där en stor del av patienterna aldrig kommer att bli kallade.

Den transplanterade patienten bör vara en informerad och motiverad patient. Ett transplantat är en gåva som kräver ansvar av mottagaren. En transplantation innebär ett kontrakt med rättigheter som inkluderar dyr och högkvalificerad vård och skyldigheter avseende följsamhet när det gäller mediciner och kontroller. Följsamhet avseende kontinuerlig medicinering är en förutsättning för långsiktig transplantatsfunktion och slarv med medicineringen har bedömts ligga bakom minst en tredjedel av sena graftförluster.

## Transplantationsimmunologi

### Allmänt

Vi rekommenderar genomläsning av avsnittet Immunsystems upphyggnad i kapitlet Allergiska och immunologiska tillstånd, s 821, som grund för de transplantationsimmunologiska mekanismerna. Här redovisas den immunologiska bakgrundens till kliniskt relevanta processer inom organtransplantation. Framstegen inom organtransplantation är dock mer ett resultat av internationellt utbyte av kliniska erfarenheter än av basal immunologisk kunskap.

Immunsvaret mot ett transplanterat organ består av avstötnings- och toleransprocesser där avstötningsreaktionerna initiativ domineras över toleransreaktionerna. Nedan ges en översiktlig beskrivning av meka-

nismar, diagnostik och behandling av avstötningsreaktioner. Toleransreaktioner är för närvarande dåligt utforskade och berörs inte vidare här.

#### *Indirekt immunsvär*

T-lymfocyter initierar ett immunsvär genom att dess T-cellsreceptor binds till HLA-antigen. Detta HLA-antigen kan antingen vara främmande eller eget HLA-antigen innehållande främmande peptider. Vid *indirekt antigenpresentation* binder eget HLA-antigen till sig nedbrutna proteiner (peptider) från egen eller främmande vävnad. Detta sker intracellulärt i antigenpresenteraende celler som därefter exponerar HLA-antigen-peptidkomplexet på cellytan. Interaktion mellan T-cellsreceptorn och detta komplex är en förutsättning för utveckling av det specifika immunsvaret.

T-lymfocyter med stark affinitet för HLA-antigen-peptidkomplex i vilka såväl HLA-antigenet som peptider är kroppsegna avdödas i tymus genom hyperstimulering. Därvid undviks att immunsystemet skadar den egna kroppens vävnader och celler. T-lymfocyter med låg affinitet för egna HLA-antigener/proteinkomplex utvecklas däremot vidare i tymus. Dessa T-lymfocyter blir stimulerade och aktiverade endast om de presenteras för eget HLA-antigen bärande främmande peptider. Dessa peptider består av 8–20 aminosyror från exempelvis bakterier, virus, främmande HLA-antigen eller dold vävnad. Aktiverade T-lymfocyter, specifika för sådana främmande proteinantigen, styr därefter utvecklingen av andra komponenter av immunsvaret genom direkt kontakt mellan olika celler och en lång rad lösliga faktorer såsom interleukiner.

Detta immunsvär, via indirekt antigenpresentation, aktiverar ett lägre antal och mindre effektiva T- och B-lymfocyter jämfört med immunsvaret vid direkt antigenpresentation som beskrivs nedan. Indirekt antigenpresentation förekommer vid exempelvis infektioner men sker också vid organtransplantation (se nedan).

#### *Direkt immunsvär*

Immunsvaret vid organtransplantation är däremot huvudsakligen riktat mot främmande HLA-antigen, s k *direkt antigenpre-*

*sentation*. Främmande HLA-antigen binder då direkt till T-cellsreceptorn. HLA-antigener indelas i klassiska och non-klassiska. Varje och ett av de klassiska抗igenen (A, B, Cw, DR-komplex, DQ, DP) har flera hundra allogena varianter (specifiteter/allotyper). Non-klassiska (HLA-E, G, F, MIC (A,B)) är mindre polymorfa och deras funktion är inte fullständigt klarlagd.

Varje HLA-allotyp (t ex HLA-A2) är ett komplex av flera antigena determinanter. Skillnaden mellan två allotyper av ett antigen, t ex mellan olika HLA-A- eller HLA-B-allotyper, som kan framkalla ett immunsvär kan variera mellan 5 och 10 aminosyror. Följaktligen kan flera lymfocyter med olika T-cellsreceptorer reagera mot ett och samma HLA-antigen. Eftersom T-lymfocyter med hög affinitet för främmande HLA-antigen inte är avdödade i tymus (som skett för T-lymfocyter med hög affinitet för eget HLA-antigen) så kan dessa celler snabbt och effektivt förstöra ett transplantat genom denna direkta antigenaktivering. Immunsvaret förstärks dessutom via indirekt antigenpresentation när cellskadan leder till peptidläckage. Dessa avstötningsreaktioner är flera gånger starkare än immunsvaret vid infektion eller cancer. Därför kallas HLA-antigen starka transplantationsantigen.

#### **Rejektsionsmekanismer**

##### *Akut och hyperakut rejktion*

Transplantation av organ från en mänsklig till en annan leder alltid till avstötning inom några dagar om mottagaren inte behandlas med immunsuppressiva läkemedel, se (1). En stor mängd olika T-lymfocyter med specifika receptorer mot ett flertal främmande HLA-antigen och deras allogena varianter aktiveras, och var och en expanderas klonalt. Dessa T-lymfocyter har en stark och snabb proliferativ förmåga och denna immunaktivering orsakas av en direkt antigenigenkänning. I kliniska sammanhang ser man en T-lymfocytdominerad akut avstötning.

Lymfocyterna aktiverar också andra delar av immunsystemet, komplement- och koagulationssystemet samt inflammatoriska faktorer. Detta sker genom direkt kon-

takt och via lösliga produkter. En massiv infiltration av mottagarens lymfocyter och andra celler sker då till det transplanterade organet med efterföljande celldöd inom några dagar, vilket motsvarar en akut irreversibel avstötningsreaktion. Har mottagaren redan före transplantationen blivit immuniserad genom tidigare antigenkontakt (blodtransfusion, graviditet, tidigare transplantation) med HLA-antigen av samma HLA-specificitet och därmed utvecklat T- och/eller B-lymfocyter, antikroppar och andra celler specifika mot främst donatorns HLA-antigen, kan avstötning ske inom några minuter eller timmar efter transplantation. En sådan reaktion benämns hyperakut rejktion.

#### *Lågaktiv avstötningsreaktion*

Den ovan beskrivna mekanismen är specifik för transplantationssituationen men även andra mekanismer är delaktiga i immunsvaret. Aktivering av T- och B-lymfocyter genom indirekt antigenpresentation (se ovan) stimulerar ett lägre antal lymfocyter och resulterar i en lågaktiv avstötningsreaktion. Detta immunsvar liknar ett infektionsimmunförsvar. Dessa två vägar av immunaktivering (genom direkt och indirekt antigenpresentation) kan förekomma var för sig men även samtidigt och kan också vara interaktiva processer. Således kan indirekt aktivering förvärra en akut rejktion men också finnas utan tecken på akut rejktion och i stället motsvara en kronisk avstötningsreaktion, som förmedlas genom antikroppar, T- och/eller B-lymfocyter, maoxyter och NK-celler.

#### *Graft-versus-host (GVH)-reaktion*

Förenklat beskrivet kan givarens T-lymfocyter aktiveras av mottagarens HLA-antigen och destruera patientens celler s k "graft-versus-host" (GVH)-reaktion. Detta förekommer ofta när patientens immunförsvar är utsläckt, som efter förbehandling av mottagare av HLA-mismatchad benmärg. GVH kan ge upphov till svåra skador på bl a hud, lever och tarm. Inom organtransplantation kan detta förekomma om givarens lymfocyter kan aktiveras av mottagarens HLA-antigen men inte tvärtom. Enstaka fall av lindrigare GVH-reaktion har

rapporterats hos levertransplanterade patienter.

En variant av GVH-reaktion, med klinisk bild av autoimmun hemolytisk anemi, kan förekomma hos mottagare av lungor med blodgrupp A, B, eller AB där givaren har blodgrupp 0 och givarens lymfocyter fortsätter att producera antiblodgruppsantikroppar mot patientens erytrocytantigen. Anemin är relativt lindrig och går över av sig själv.

#### **I den kliniska situationen**

Kliniskt ser man rejktion antingen som en akut rejktion där celldöd är det dominerande inslaget, eller som kronisk rejktion som mer är en proliferativ process. Det förekommer också en blandbild av dessa, inte minst som en akut rejktion pålagrad en kronisk rejktion. Diagnostiken baseras på funktionsförsämring, biokemiska markörer och histologiska förändringar vid biopsi. Detaljer är givetvis olika för olika transplanterade organ och berörs inte vidare här.

Akut rejktion kan ofta behandlas med en högdos steroidkur men ibland krävs komplettering med exempelvis antikroppsbehandling (se nedan).

Kunskapen om behandling av kronisk rejktion är mer begränsad men i första hand provas skärpning av den basala immunsuppressionen, eventuellt med byte av använda läkemedel (exempelvis insättande av en mTOR-inhibitor, se nedan). Även annan tilläggsbehandling har provats (se nedan).

#### **Individuell riskbedömning**

I kliniken beror resultatet av en organtransplantation till stor del på förmågan att med läkemedelsbehandling förebygga och förhindra immunsvarets avstötningsreaktioner. En omfattande immunologisk utredning av mottagaren behövs för att värdera hur stor den immunologiska risken är (Faktaruta 1, s 842). Dessa data får sedan ställas i relation till motsvarande donatorsdata för att kunna bedöma den immunologiska risken (Faktaruta 2, s 842).

Immunsvarets styrka beror främst på förhållandet mellan mottagaren och givaren avseende HLA-antigen: större likhet ger svagare immunreaktion. I verkligheten är det svårt att uppnå HLA-likhet; högst 2-

### Immunologisk utredning av mottagare

- Hb, röda, trombocyter, vita, differentialräkning
- HLA-A, B, Cw, DR, DQ, DP-antigen typning
- Korstest och antikroppsscreening: anti-lymfocyt (cytotoxisk metod), anti-endotelcell (flödescytometri) och anti-HLA, MICA (isolerade antigen analyserade med flödescytometri eller ELISA) antikroppar
- ABO – blodgruppering och antikroppstitrering (vid blodgruppsinkompatibel tx)
- Koagulations- och komplementscreening
- S-elfores, S-immunglobuliner, IgG-subklasser
- Lymfocytsubpopulationer, NK-celler, monocyter, makrofager

### Immunologisk högrisktransplantation

- Mottagare: barn och yngre vuxna
- Längre kall ischemi tid > 12 timmar för njure, lever, lunga och > 4 timmar för hjärta
- Förekomst av donatorsspecifik immunisering (donatorspecifika antikroppar, positivt korstest)

3% av transplantationer är HLA-lika och bland dessa är de flesta ändå olika med mer specifika undersökningsmetoder. Dessutom har modern läkemedelsbehandling kunnat modulera immunsvaret så att transplantationsresultaten endast är marginellt bättre vid HLA-lika/kompatibla än HLA-olika transplantationer.

Behandlingen av ett utvecklat immunsvär hos mottagare som är immuniserade mot donatorns antigen är betydligt mindre effektiv och ökad hänsyn till HLA-matching är fortfarande nödvändig hos dessa patienter. Rutinmetoder för att förutse och diagnostisera immuniseringsgrad och specifitet av T-lymfocyter mot donatorns HLA-antigen saknas fortfarande. Förekomst av antikroppar mot donatorns cellantigen är resultatet av B-lymfocyternas immunisering och ett indirekt tecken på T-lymfocyternas immunisering mot givarens antigen. Detta kan ses som ett positivt korstest.

### Behandlingsprinciper

De allra flesta av de transplanterade patienterna behöver kontinuerlig immunsuppressiv behandling för att förhindra att transplantatet stöts bort. För den enskilde patienten finns en viss optimal nivå av denna immunsuppression och vilken kombination av tillgängliga droger som fungerar bäst. Svårigheten ligger i att bestämma denna nivå och denna kombination.

Ett stort antal kontrollerade multicenterstudier har identifierat ett antal alternativ

som fungerar för merparten av patienterna. Det innebär med nödvändighet användandet av samma kombination av droger till alla, dvs ett stort antal patienter behandlas med mer läkemedel än vad som egentligen är nödvändigt eller med en för just den patienten suboptimal kombination. För mycket immunsuppression innebär bl a en onödig risk för infektioner och maligniteter.

Vanligtvis använder man sig av en fast kombination av ett antal immunsuppressiva läkemedel, och vanliga kombinationer idag är trippelbehandling med en kalcineurininhibrator, en antiproliferativ drog och därtill en steroid. Ibland kan mTOR-inhibitorer vara ett alternativ. Ofta kompletteras denna basimmunsuppression med någon form av induktionsterapi i samband med transplantationstillfället.

### Immunsuppressiva läkemedel

#### Kalcineurininhibratorer

Kalcineurininhibratorerna hämmar den tida T-lymfocytaktiveringens genom att hämma interleukin 2-produktionen. Substansen binder till ett cytoplasmatiskt protein, ciklosporin till cyklofilin och takrolimus till FK-BP, vilka normalt aktiverar kalcineurin.

Ciklosporin introducerades i början på 1980-talet och innebar en påtaglig resultatförbättring efter organtransplantation. På senare år har takrolimus tillkommit. Bland biverkningar som kan förekomma kan nämnas nefrotoxicitet, hepatotoxicitet, neuro-psykiatriska symtom, hypertoni och diabetes. Vid ciklosporinbehandling förekommer också hirsutism och gingivalhyperplasi.

Medlen metaboliseras genom CYP3A4-isoenzym och P-glykoprotein. Det finns många läkemedel och substanser som interagerar med kalcineurininhibratorerna. Vissa av dem höjer koncentrationen (exempelvis erytromycin, flukonazol, grapefruktsaft) medan andra sänker den (exempelvis rifampicin, fe-

nyttoin, johannesört). För fullständig lista se [www.fass.se](http://www.fass.se). Det är därför viktigt med koncentrationsbestämningar i samband med in- och utsättning av dessa läkemedel och att då vid behov göra dosjusteringar.

Kalcineurininhibitörerna administreras företrädesvis peroralt men kan också ges intravenöst men kan då vara svårstyrda. Takrolimus kan även administreras sublingualt (2). Den enterala absorptionen varierar kraftigt mellan olika personer vilket motiverar täta koncentrationsbestämningar, speciellt tidigt efter transplantationen. Diarré kan ge ökad takrolimuskoncentration.

#### *Antimetaboliter*

Under många år användes azatioprin men under senare år har mykofenolatmofetil (MMF) tillkommit. Dessa läkemedel blockerar DNA-syntesen och MMF har en mer selektiv effekt på aktiverade lymfocyter.

Vanliga biverkningar är anemi och leukopeni. MMF kan också orsaka gastrointestinala besvär som diarré och är dessutom teratogen och ska inte användas vid graviditet.

MMF interagerar med bl a aciklovir och probenecid. Azatioprin interagerar med allopurinol och utan dosreduktion kan livshotande leukopeni uppstå.

#### *mTOR-inhibitorer*

Dessa läkemedel blockerar T- och B-lymfocternas svarsförmåga på IL-2. Substanserna binder till samma cytoplasmatiska protein som kalcineurininhibitörerna men komplexet inhibiterar mTOR-vägen i stället för kalcineurin. Det resulterar bl a i hämning av proliferationen av T-lymfocyter, hemopoetiska celler, endotelceller samt glatta muskelleller. Sirolimus och everolimus tillhör dena grupp. Medlen har experimentellt visats ha tumörhämmande effekt och har använts vid behandling av vissa maligniteter. En del data talar för att medlen även har en gynnsam effekt avseende malignitetsrisken hos transplanterade patienter (3).

Biverkningarna inkluderar hyperlipidemi, proteinuri, leukopeni, trombocytopeni och pneumonit. En speciell biverkning är försämrad sårläkning och många väljer därför bort dessa läkemedel i det tidiga postoperativa skedet.

**Kortikosteroider**  
Steroidernas effekt på immunsystemet är multifaktoriell och dosberoende. Man kan snarast betrakta effekten som allmänt inflammatoriskt hämmande.

Vanliga biverkningar är leukocytos, skeletterkalkning, diabetes och katarakt. Likaså påverkas muskelstyrkan, hud och ledar vid långvarig användning. Idag förekommer behandlingsprotokoll utan kortikosteroider men fortfarande är steroider en hörnpelare i den immunsuppressiva behandlingen.

#### *Intravenös antikroppsbehandling*

Intravenös behandling med antikroppar används för närvarande under en begränsad tidsperiod, dels initialt som induktionsbehandling, dels vid behandling av steroidresistenta rejektioner (Tabell 2, s 844). Det finns principiellt två verkningsmekanismer: antikroppar som orsakar celldöd och antikroppar som blockerar eller modulerar antigen eller receptorer.

#### *Polyklonala antikroppar*

Polyklonala antikroppar framställs efter immunisering av vissa djur (bl a kanin, häst) med humana lymfocyter (ATG, ALG). Antikropparna avdödar lymfocyter genom aktivering av komplementsystemet och genom proliferationsindicerad apoptos. Används både som induktions- och rejektionsbehandling.

#### *Polyklonala IgG-antikroppar (IVIG)*

Polyklonala IgG-antikroppar (IVIG) har framställts från plasma från många individer och injiceras intravenöst bl a för behandling av immuniserade patienter med donatorsreaktiva antikroppar och vid profylax och behandling av infektioner. De exakta mekanismerna är inte klarlagda i transplantationssammanhang.

#### *Monoklonala antikroppar*

Monoklonala antikroppar är in vitro-framställda med hybridomteknik och har reaktivitet mot ett antigen på cellytan eller i plasma. Den generiska beteckningen slutar alltid med mab (*monoclonal antibodies*). Monoklonala antikroppar mot CD20-antigen (rituximab) är cytotoxiska mot B-lymfocyter men inte mot plasmaceller (antikropps-

**Tabell 2.** Immunsänkande intravenös antikroppsbehandling

Läkemedel	Målcell/faktor	Antikropp	Effekt	Indikation
Anti-T-lymfocyt-globulin	T-lymfocyter	Polyklonala anti-kroppar från t ex kanin	Celdöd och cellyteantigen-modulering av huvudsakligen T-lymfocyter	Induktions- eller avstötningstillstånd
IVIG – Intravenöst immunoglobulin G	B- och T-lymfocyter, antikroppar	Polyklonala IgG-antikroppar från human plasma	Påverkar antikroppsproduktionen	Profylax och behandling av antikroppsförmedlade rejektioner
Rituximab	B-lymfocyter	Anti-CD20 Monoklonal antikropp	Celdöd av B-lymfocyter andra än antikroppsproducerande	Profylax och behandling av antikroppsförmedlade rejektioner
Basiliximab	T-lymfocyter	Anti-CD25 Monoklonal antikropp	Antiproliferativ Blockerande/modulerande effekt på IL-2-receptorer	Induktionsbehandling
Alemtuzumab <sup>a</sup>	B- och T-lymfocyter	Anti-CD52 Monoklonal antikropp	Celdöd av T- och B-lymfocyter	Induktionsbehandling Tillägg
Eculizumab	Komplement Faktor 5	Anti-C5 Monoklonal antikropp	Blockerar C5-klyvning och komplementmedierad celdöd	Profylax och behandling av antikroppsförmedlade rejektioner

a. Licenspreparat Campath koncentrat till infusionsvätska, lösning 10 mg/ml respektive 30 mg/ml. Tillståndsinnehavare är Genzyme.

producerande B-lymfocyter) och används för behandling av patienter med donatorrelevanta antikroppar, se Tabell 2. Alemtuzumab (anti-CD52) innehåller cytotoxiska antikroppar mot B-/T-lymfocyter och används som tilläggsbehandling.

Monoklonala antikroppar mot IL-2-receptorn (anti-CD25, basiliximab) är blockerande/modulerande antikroppar som förhindrar bindning av IL-2 och därmed T-lymfocytoproliferationen och används huvudsakligen vid induktionsterapi.

#### *Belatacept*

Belatacept är ett sammansatt protein bestående av CTLA-4-antigenet och en konstant kedja av en Ig-1-molekyl (Tabell 3, s 845). Den generiska beteckningen för sammansatta proteiner slutar alltid med -cept. Detta komplexprotein blockerar den kostimulatoriska signalen som är nödvändig för aktivering av T-lymfocyter. Medlet kan användas som alternativ till kalcineurininhibitorer.

#### *Bortezomib*

Bortezomib, som är en proteasomhämmare, används idag främst vid myelombehandling men har också testats i transplantationssammanhang för att förhindra eller behandla antikroppsmedierade rejektioner.

#### **Följdeffekter av immunsuppressiv behandling**

Nedsatt immunförsvar mot infektioner och cancer är idag en ofrånkomlig följeffekt av immunsuppressiv behandling. Därför är obehandlade och pågående akuta och kroniska infektioner och cancer kontraindikationer för transplantation och i regel också för organdonation. Behandling och sanering av infektionshärdar samt 2–5 års cancerfrihet eftersträvas avseende mottagare av organ men detta påverkas givetvis av hur livshotande situationen är för patienten.

Latent virusinfektion, dvs förekomst av virus utan kliniska tecken på sjukdom, är ett speciellt problemområde inom transplantationsverksamheten. Virusöverföring

**Tabell 3.** Intravenös behandling med belatacept och bortezomib

Läkemedel	Mekanism	Biverkningar	Effekt
Belatacept	Hämning av tidig T-lymfocytaktivering genom blockad av kostimulatorisk receptor på T-lymfociter	Leukopeni, trombocytopeni, Post Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD)/lymfom, speciellt vid EBV-mismatch	Utebliven T-cells-stimulering
Bortezomib	Bindning till proteasom och inhibering av intracellulär proteindegradering vilken resulterar i celldöd eller indirekt hämning av genaktivering med NF-κB-effekt på B- eller T-lymfocytproliferation och antikroppsproduktion	Trombocytopeni, anemi, neutropeni, perifer neuropati, gastrointestinala symptom Hämmar cytokerin P450, interaktioner med läkemedel som påverkar CYP3A4	Celldöd och hämning av T/B-lymfocytproliferation och antikroppsproduktion

med organet från givaren utan kliniska tecken till infektion kan efter transplantation ge livshotande infektioner hos mottagaren. Detta gäller speciellt för patienter som inte blivit infekterade med det aktuella viruset före transplantation – s.k virus mismatchade patienter. Reaktivering av ett latent virus eller infektion av en subtyp av virus tillhörande samma grupp, kan efter transplantation ge samma svåra sjukdomsbild men detta förekommer mera sällan.

Bland de virus som är aktuella i detta sammanhang domineras herpesvirusgruppen (CMV, EBV, herpes simplex, herpes zoster, varicella, HHV-6 och HHV-8) men även andra förekommer, och ett idag relativt vanligt förekommande virus som orsakar kliniska problem är polyoma BK-virus och i mindre utsträckning parvovirus B19. Behandlingen består av specifik virusbehandling och/eller sänkning av immunsuppressionen. Detta är ofta en svår balansgång. Även bakteriella infektioner och svampinfektioner är överrepresenterade hos transplanterade patienter och kan leda till livshotande situationer.

En lång rad maligniteter är måttligt överrepresenterade bland transplanterade patienter medan vissa är kraftigt överrepresenterade. Till den senare gruppen hör hudtumörer (främst basaliom och skivepitelcancer) samt lymfom.

#### Infektion och vaccination

Infektioner kan ha ett snabbare och mer illsket förlopp hos den transplanterade patienten och kräver då snabb diagnostik och behandling. Det kan krävas dosjusteringar eller ändringar av immunsuppressionen samt kunskap om läkemedelsinteraktioner. Detta bör alltid ske i samråd med transplantationsläkare. En infektion kan utlösa en avstötningsreaktion och transplantatsfunktionen bör kontrolleras under de närmaste veckorna.

Vaccination med levande vaccin bör undvikas. Vaccination med avdödat vaccin ger ofta sämre respons och kan tänkas triggas en avstötningsreaktion. Man kan överväga att mäta effekten utifrån serologiskt svar.

#### Graviditet och amning

Data om graviditet och immunsuppression är begränsade. Mykofenolat ska undvikas medan kalcineurininhibitorer, azatioprin och kortison troligen inte innebär någon risk. Data saknas avseende mTOR-inhibitörer och andra modernare medel.

Dokumentationen om amning är mycket sparsam och generella rekommendationer kan inte ges.

#### Framtidsperspektiv

Idag är transplantatsöverlevnaden på kort sikt mycket god och dramatiska förbättringar är inte att vänta. På lång sikt är överlevnaden sämre och många organ förloras och här kan man misstänka att tidiga åtgärder skulle kunna födröja eller förhindra funktionssvikten, främst i de fall där en låggradig immunologisk process (kronisk rejektion) ligger bakom.

Förbättrad diagnostik och behandling av kronisk rejktion och skräddarsydd immunsuppression till varje patient är realistiska mål. För att kunna skräddarsy immunsuppressionen måste metoder för att kartlägga varje patients behov tillföras. Här kan de nya ”omics”-laboratoriemetoderna (gen-, protein-, ”omics”-metoder) komma att visa sig betydelsefulla. Stora mängder data avseende genuttryck och genaktivering kan innehålla den information vi behöver och därmed skapa förutsättningar för att diagnostisera typ och grad av avstötning, tolerans och deras samverkan samt effekten av olika behandlingsåtgärder. Detta kan också på längre sikt skapa förutsättningar att utföra transplantationer med xenoorgan (organ från djur) och odlade organ.

---

## Referenser

---

1. Matevossian E, Kern H, Hüser N, Doll D, Snopok Y, Nährig J, et al. Surgeon Yurii Voronoy (1895–1961) – a pioneer in the history of clinical transplantation: in Memoriam at the 75<sup>th</sup> Anniversary of the First Human Kidney Transplantation. *Transpl Int.* 2009;22:1132–9.
2. Nasiri-Toosi Z, Dashti-Khavidaki S, Nasiri-Toosi M, Khalili H, Jafarian A, Irajian H, et al. Clinical pharmacokinetics of oral versus sublingual administration of tacrolimus in adult liver transplant recipients. *Exp Clin Transplant.* 2012;10:586–91.
3. Rostaing L, Kamar N. mTOR inhibitor/proliferation signal inhibitors: entering or leaving the field? *J Nephrol.* 2010;23:133–42.

### För vidare läsning

4. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, et al. The International Society of Heart and Lung transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29:914–56.
5. Clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients (KDIGO). [www.kdigo.org](http://www.kdigo.org)
6. The Cochrane Library. Independent high-quality evidence for health care decision making [www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com)

# Reumatiska sjukdomar

Ola Nived och Gunnar Sturfelt,  
Reumatologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund

## Inledning

**De reumatiska sjukdomarna är rörelseorganens medicinska sjukdomar.** Reumatiska sjukdomar är vanliga och drabbar ca ¼ av befolkningen, samt är den sjukdomsgrupp som förorsakar de högsta samhällskostnaderna i form av sjukvård och socialförsäkringsutgifter.

De flesta problem som hänför sig till rörelseorganen utgörs av icke inflammatoriska smärttillstånd, lokala eller systemiska, och artrossjukdomar. I regel handläggs polymyalgia rheumatica samt smärttillstånd och artroser inom primärvården, med remiss till ortoped för artrospatienter när operation kan bli aktuell. De inflammatoriska reumatiska sjukdomarna indelas i ledsjukdomar eller artriter, och systemsjukdomar.

## Handläggning

Idag gäller att samtliga patienter med oklar artrit, eller artrit vid systemsjukdom, ska beses av och handläggas i samråd med reumatolog från debuten. Detta för att effektiv läkemedelsbehandling bör sättas in tidigt och denna kräver både erfarenhet och utbyggda kontrollsysteem för uppföljningen och för att minska biverkningsriskerna. Det är därför viktigt att den läkare som först möter en patient med ledbesvär kan fastställa om inflammation föreligger. Här är de 5 inflammationstecknen till bra hjälp. Dessa framgår i Faktaruta 1 tillsammans med generella artritssignaler.

## Inflammations- tecken

- 1. Svullnad
- 2. Rodnad
- 3. Värmeökning
- 4. Ömhet
- 5. Nedsatt funktion

## Generella artritssignaler

- 1. Ledsvullnad
- 2. Ledömhet
- 3. Rörelsesmärtा
- 4. Morgonstelhet
- 5. Akutfasreaktion (SR,CRP)

## Inflammatoriska ledsjukdomar

Den vanligaste sjukdomen i denna grupp är ledgångsreumatism eller reumatoïd artrit (RA), som drabbar ca 0,5% av befolkningen. Ungefär ¾ av patienterna är kvinnor och insjuknandefrekvensen når sitt maximum i 50-årsåldern. Karakteristiskt för RA är en polyartritbild med engagemang framför allt av perifera småleder. Varje läkare som ser dessa patienter primärt måste kunna identifiera artriter, eftersom tidig upptäckt är viktig då lederosioner med nedsatt funktion snabbt uppstår vid fortsatt inflammation. För detta har man hjälp av de allmänna inflammationstecknen men också av de mer generella artritssignaler, se Faktaruta 1.

Om några av dessa artritssignaler föreligger sker fortsatt diagnostik ofta av eller i samråd med reumatologspecialist, eftersom flera differentialdiagnoser med olika prognos och behandling behöver övervägas, se Tabell 1, s 848. Vad som är önskvärt i remissen till reumatolog framgår i Faktaruta 2, s 848.

**Tabell 1.** Några viktiga differentialdiagnoser att överväga vid artritdebut

Sjukdom	Karakteristika
<b>Polyartriter (mer än 4 leder)</b>	
Reumatoid artrit	Erosiv, huvudsakligen perifer polyartrit
Psoriasisartrit	Perifer polyartrit, bl a i ytterleder och oftast hudpsoriasis
Virusartrit	Exempelvis parvovirus B19
Juvenil idiopatisk artrit	Hos barn, ofta i tonåren, juvenil RA-variant
<b>Oligoartriter (högst 4 leder)</b>	
Reaktiv artrit	HLA B27-associerad, bakteriell infektion föregår
Psoriasisartrit	Variant med asymmetriskt storledsengagemang
Juvenil idiopatisk artrit	Hos barn, förenad med irit och antinukleära antikroppar
Atypisk RA-debut	Oligoartrit kan vara debutform av RA
Sarkoidosartrit	Ofta fotleder, typiska hudutslag av erythema nodosumtyp
Borreliaartrit	Fästingburen infektion, erythema chronicum migrans
<b>Monartrit (en led)</b>	
Septisk artrit	Bakteriell infektion i led, febril, allmänpåverkad patient
Kristallartrit	Urat-/pyrofosfatutfällning i led, mycket smärtsam
Atypisk RA-debut	Vanlig orsak till exempelvis isolerad knäartrit
<b>Ryggledsinflammation (morgonsmärter och stelhet i rygg)</b>	
Ankyloserande spondylit	HLA B27-associerad, mest män
Psoriasisartrit	HLA B27-associerad och oftast hudpsoriasis

#### Uppgifter som bör ingå i en remiss till reumatologbedömning

- Tidpunkt för symptomdebut
- Förekomst av svullna och/eller ömma leder
- Förekomst av morganstelhet
- Förekomst av symptom från hud och/eller inre organ
- Resultat av SR, CRP och reumatoidfaktortest eller anti-CCP
- Röntgen av händer, fötter och lungor beställs med svar till reumatologen

typ är en del av sjukdomsmekanismen. Föreligger dessa fynd är prognosens sämre, dvs risken för lederosioner med nedsatt funktion och möjligt handikapp är större. Tidiga erosioner eller usurer på röntgen är prognostiskt allvarligt. Det förefaller dessutom som antikroppar mot citrullinerade peptider (anti-CCP) kan föregå sjukdomsdebuten med kanske flera år och nya data indikerar att anti-CCP-positiv odifferentierad artrit, obehandlad, i hög utsträckning går vidare till en svår RA.

Den initierande immunmekanismen drar igång en inflammationsreaktion i framför allt lederna, vilken leder till brosk- och benskador, men medför även allmänsymtom, exempelvis trötthet och inflammationsanemi, effekter som medieras av cytokiner. Till extraartikulära fynd hör subkutana, reumatiska noduli som också har prognostisk valör. I sällsynta fall utvecklas med tiden kärl-inflammationer som kan ge upphov till nervskador och förlamningar.

För klassifikation av patienter med RA används internationella kriterier (se Fakta-

#### Reumatoid artrit

Reumatoid artrit (RA) är en oftast skovvist förlöpande inflammation i framför allt periphera småleder med klassiska artrittecken. Sjukdomsorsaken är okänd, men en association med en specifik vävnadstyp, DR4, i kombination med antikroppar mot Fc-delens av immunglobuliner, s k RA-faktorer (RF), samt mera nyligen påvisade antikroppar mot citrullinerade peptider indikerar att en immunstörning av autoimmun

**Terapirekommandationer – Farmakologisk behandling vid RA****Preparatgrupper**

Smärtstillande och inflammationsdämpande medel	<ul style="list-style-type: none"> <li>NSAID (Ciklooxygenashämmare/COX-hämmare)</li> <li>Analgetika, perifert och/eller centralt verkande</li> </ul>
Sjukdomsmodifierande	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disease modifying antirheumatic drugs (DMARD), t ex metotrexat</li> <li>Biologiska läkemedel, t ex TNF-hämmare</li> </ul>
Glukokortikoider	<ul style="list-style-type: none"> <li>Systemisk behandling (lägdos prednisolon 5–7,5 mg dagligen de första 2 åren)</li> <li>Lokal injektionsbehandling</li> </ul>

**Nationell behandlingsstrategi vid RA** (Starkt förenklad version) (uppdateras årligen – [www.svenskreumatologi.se](http://www.svenskreumatologi.se)).

Lågaktiv/lindrig sjukdom	<ul style="list-style-type: none"> <li>I första hand metotrexat (+ folsyra).</li> <li>I andra hand klorokininfosfat/hydroxiklorokin eller sulfasalazin.</li> </ul>
Medelhög aktivitet/prognostiskt ogygnnsamma faktorer (nedsatt funktion, reumafaktor, erosiv sjukdom påvisad med röntgen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>I första hand provas under 8 veckor metotrexat (+ folsyra) (Evidensgrad A<sup>a</sup>).</li> <li>I andra hand kombination av TNF-hämmare med metotrexat (Evidensgrad A) alternativt TNF-hämmare i monoterapi (Evidensgrad D) (främst vid intolerans mot DMARD).</li> <li>I tredje hand, främst vid intolerans mot eller bristande effekt av effektiva doser av metotrexat ensamt, provas i ytterligare 3–4 månader kombinationer mellan metotrexat, sulfasalazin, klorokininfosfat/hydroxiklorokin, eventuellt ciklosporin (Evidensgrad B). Alternativt kan leflunomid som monoterapi användas (Evidensgrad D).</li> <li>I fjärde hand, vid intolerans/otillräcklig effekt, provas abatacept/rituximab/tocilizumab (Evidensgrad A).</li> </ul>
Hög sjukdomsaktivitet (många svullna leder, hög akutfasreaktion, snabb progress)	<ul style="list-style-type: none"> <li>I första hand metotrexat (+ folsyra) (Evidensgrad A).</li> <li>I andra hand tillägg med TNF-hämmare om inte inflammationskontroll uppnåtts med förstahandsvalet eller vid intolerans mot metotrexat (Evidensgrad A). Vid intolerans/otillräcklig effekt provas abatacept/rituximab/tocilizumab (Evidensgrad A).</li> </ul>

a. Evidensgradering enligt Oxford Centre for Evidence Based Medicine [www.cebm.net](http://www.cebm.net)**Klassifikationskriterier för RA från American College of Rheumatology/EULAR 2010 (1)**

- A) Ledengagemang (antal) 0–5 poäng.  
 B) Serologi (reumafaktor och/eller antikroppar mot citrullinerade proteiner) 0–3 poäng.  
 C) Akut fasreaktion (SR och/eller CRP) 0–1 poäng.  
 D) Duration av symptom ( $\geq 6$  veckor) 0–1 poäng.

För definitiv RA-diagnos krävs minst 6 poäng.

ruta 3. Dessa är inte diagnostiska, men har ett klart pedagogiskt värde för att definiera vad man inom reumatologin avser med begreppet reumatoid artrit. Uppvisar en patient 6 eller fler poäng efter 6 veckors symptomduration kan hon/han klassas som en patient med RA, men detta utesluter inte i praktiken andra diagnostiska överväganden.

Långtidsprognoserna för RA-patienterna är starkt kopplad till hur tidigt och hur bra man lyckas begränsa inflammationsprocessen. Kvarstående inflammation medverkar säkert till den för tidiga aterosklerosutveckling som RA-patienter uppvisar och som fortfarande förkortar medellivslängden. För modern läkemedelsbehandling av RA finns idag en nationell strategi som beskrivs i Terapirekommandationerna vid RA, ovan.

I den mån läkemedelsbehandlingen inte leder till inflammationsfrihet kan reumakirurgiska åtgärder behövas för att minska konsekvenserna av uppkomna ledskador. Om funktionsförsluster leder till handikapp behöver rehabiliterande åtgärder planeras parallellt med övrig behandling. Det är därför viktigt att diagnostiserade patienter tidigt i sjukdomsförloppet får tillgång till team där sjukgymnaster, arbetsterapeuter och kuratorer ingår.

### Psoriasisartrit

Psoriasisartrit är en ledsjukdom som främst förekommer hos patienter med hudsoriasis. I enstaka fall kan artritdebuten föregå hudsymtom, vilket försvårar den kliniska diagnostiken. Den mest specifika ledlokaliseringen är fingrarnas ytterleder, DIP-lederna, där artrit annars inte förekommer. DIP-ledsarrit ses hos ungefär hälften av patienterna med psoriasisartrit och är då ofta förenad med små hål i naglarna, s k "pitting". Denna artritform förekommer sällsynt isolerad, mera ofta i kombination med övriga varianter.

En karakteristisk röntgenförändring finns hos dessa DIP-ledsarritter, i form av kombination av osteolys och bennybildning, vilket ger upphov till "pencil in cup", som ser ut som en formerad penna på mellanfalangen som ledar mot en upp och nedvänd snapsglasliknande ytterfalang.

Polyartritformen liknar RA, men är inte erosiv. Det är dock den ovanliga mutilerande formen som har karakteristisk osteolys och teleskoperande fingerfalanger, som leder till korta och slappa fingrar. Ibland föreligger en okarakteristisk oligoartrit och slutligen finns en variant med ryggledsengagemang.

Vad som skiljer den vanligen mera erosiva processen vid RA från den oftare godartade inflammationen vid psoriasisartrit är inte känt, men liknande terapiprinciper är effektiva även vid denna sjukdom. För start av TNF-blockad krävs väldefinierad sjukdom, hög inflammatorisk aktivitet samt tidigare misslyckade behandlingsförsök med lokala steroider, NSAID/COX-hämmare och minst ett DMARD (Disease Modifying Antirheumatic Drugs). Se riktlinjer för läkemedelsbehandling vid psoriasisartrit, [www.svensk-reumatologi.se](http://www.svensk-reumatologi.se).

### Reaktiv artrit

Reaktiv artrit benämns den ledsjukdom som karakteriseras av asymmetrisk oligoartrit 2–4 veckor efter bakteriell infektion, ofta i övre luftvägar, tarm eller urogenitalt. Vid detta tillstånd ses vävnadstypen HLA B27 hos ca 75% av patienterna. Hypotetiskt borde en tidigt insatt antibiotikabehandling kunna förebygga sjukdomen, men detta har i praktiken inte kunnat visas, kanske för att

### Reaktiv artrit

Med reaktiv artrit associerade kliniska fynd

- Konjunktivit
- Irit
- Uretrit
- Balanit
- Svullna fingrar/tår ("Prinskorvsutseende")
- Varvpustler på fotslor

Några viktiga agens bakom HLA B27-associerad

reaktiv artrit

- Shigella flexneri
- Salmonelloser
- Chlamydia trachomatis
- Yersinia enterocolitica
- Campylobacter

man ofta är för sent ute. Den initialet ofta rätt ilskna artriten kan i regel behandlas symptomatiskt och klingar i många fall av inom loppet av 6 månader.

Ibland uppkommer mera kroniska former, speciellt vid hälsene- och fotengagemang. En rad specifika, delvis extraartikulära manifestationer bidrar till diagnostiken av denna artritform, se Faktaruta 4. Givetvis är odling, vilken dock sällan ger napp när artriten uppkommit, eller serologiskt påvisande av misstänkt agens en värdefull diagnoshjälp. Några vanliga agens bakom reaktiv artrit finns listade i Faktaruta 4. Det är inte klarlagt varför vissa infektioner leder till denna speciella artritform. Korsreaktioner mellan antikroppar mot strukturer på mikroorganismen och mot kroppsegna strukturer har föreslagits som en möjlighet, men har inte säkert kunnat bekräftas.

Vid stora knäexsudat är det viktigt att tappa ur dessa och injicera kortison, eftersom patienter med reaktiv artrit är speciellt benägna att snabbt utveckla svårbehandlade kontrakturer.

I övrigt är behandling med COX-hämma-  
re ofta tillräcklig.

### Ankyoserande spondylit

Ankyoserande spondylit, även känd som Bechterews sjukdom, drabbar mest män och har i 90% av fallen den genetiska bakgrunden HLA B27, men trots denna starka koppling är sjukdomsmekanismen inte klarlagd.

### Sökord

### Innehåll

**Terapirekommanderationer – monartriter****Septisk artrit**

- På sjukhus, ibland på intensivvårdsavdelning, inleds parallellt med odlingar akut parenteral antibiotika-behandling med kloxacillin 2 g x 3 intravenöst eller cefotaxim 1 g x 3 ellercefuroxim 1,5 g x 3 intravenöst. Cefotaxim eller cefuroxim vid misstanke om urinvägs- eller bukfokus. Vid positivt odlingssvar riktas fortsatt parenteral behandling mot agens, gärna i samråd med infektionsläkare, se även [www.infektion.net](http://www.infektion.net)
- Leden immobiliseras, vid stora exsudat dräneras leden, ofta med hjälp av en ortopedis ingrepp.
- Efter ca 1 vecka övergång till 4–6 veckors peroral högdos antibiotikabehandling.

**Kristallartriter****Akut attack**

- Immobilisera leden
- Smärtstillande COX-hämmare
- Lokal injektion med glukokortikoid (betametason/metylprednisolon)
- Den klassiska behandlingen av akut gikt är kolkicin (licenspreparat, t ex Colchicine Wockhardt UK LTD) 0,5 mg peroralt, upprepat 1 gång i timmen, högst 3 tablett(er). Denna regim begränsas ofta av biverkningar som diarré varför längre tidsintervall alltmer utnyttjas, exempelvis var 3:e timme varvid effekt kan ses efter 6–9 timmar. Vid nedsatt njurfunktion kan kolkicin även i dessa doser ge allvarliga toxiska symtom och bör därför bara undantagsvis användas och då efter samråd med nefrolog/reumatolog. Även vid lever-/gallsjukdom bör försiktighet iakttas med kolkicinbehandling (2). Observera även läkemedelsinteraktioner med exempelvis klaritromycin, erytromycin, verapamil, flukonazol, itrakonazol och ciklosporin (3).

**Profylaktisk behandling vid gikt genom urinsyrasänkning**

- Allopurinol, initialet 100 mg/dygn, bromsar uratproduktionen – försiktighet vid sänkt njurfunktion. Allopurinol kan resultera i försämring av akuta giktanfall, se vidare produktresumé/Fass.
- Probenecid, 500–1 500 mg 2 gånger/dag, ökar urinsyroutsöndringen i injurarna och fungerar bäst vid normal njurfunktion. Observera: Interagerar med NSAID/COX-hämmare, t ex naproxen.

I typfallet sker debuten hos en yngre man med tidigt morgonuppvaknande, ryggsmärtor och -strelhet. Påvisande av HLA B27 är ett indicium, men inte diagnostiskt, eftersom de flesta med denna vävnadstyp och ryggont inte har ankyloserande spondylit utan andra betydligt vanligare orsaker till ryggsmärtor.

En noggrann anamnes där morgonsymtom framstår tydligt är den bästa vägledningen för att tidigt misstänka diagnosen. I senare skeden har man god hjälp av röntgen som då påvisar förkalkningar, efterhand överbryggande i de långa ryggligamenten. Då har det emellertid redan gått långt och patienten har förlorat en del av sin ryggrörlighet. För att undvika detta ska

patienten tidigt i förloppet få hemprogram för gymnastik.

Läkemedelsbehandling av ankyloserande spondylit behöver i de flesta fall vara endast symptomatisk, exempelvis med NSAID/COX-hämmare (se [www.svenskcreumatologi.se](http://www.svenskcreumatologi.se)). Vid väldefinierad sjukdom, hög inflammatorisk aktivitet, efter misslyckade behandlingsförsök med två NSAID/COX-hämmare och vid perifer ledsjukdom efter behandlingsförsök med sulfasalazin kan TNF-blockerande behandling övervägas.

**Monartriter**

Monartriter som drabbar endast en led är ofta akuta.

**Tabell 2.** Vägledning för tolkning av ledpunktat

Diagnos	Utseende	Antal ledvita ( $\times 10^9/L$ )	Kristaller	Glukoskvot (led/blod)
Artros	Gul, lättflytande	< 5	Saknas	> 50%
Septisk artrit	Varig, illaluktande	> 50	Saknas	< 50%
Kristallartrit	Gulgrön, lättflytande	5–75	Påvisas	> 50%
RA	Gul, lättflytande	5–50	Saknas	> 50%

**Tabell 3.** Karakteristiska symtom vid inflammatoriska systemsjukdomar

Sjukdom	Karakteristiska symtom
SLE	UV-utlösta hudutslag, alopeci, polyarrit
Systemisk skleros	Raynauds fenomen, sklerodaktyli
Dermatomyosit/polymyosit	Proximal muskelsvaghet
Sjögrens syndrom	Sicca-symtom
Temporalarterit	Huvudvärk, tugg-claudicatio
Polymyalgia rheumatica	Proximal muskelsmärta/-ömhett
Granulomatös polyangit	Kronisk sinuit + artrit + proteinuri
Polyarteritis nodosa	Nekrotiserande livedo + mononeuritis multiplex
Henoch–Schönleins purpura	Purpura
Churg–Strauss syndrom	Allergisk snuva, astma
Behçets syndrom	Utstansade sår i munslemhinna och genitalia

Septisk artrit kräver urakut omhändertagande då bakterier, oftast stafylokokker, invaderat en led. Patienten har septisk feber, riskerar att förlora ledfunktionen snabbt genom vävnadsförstörande varbildning i ledens och ett klart livshot föreligger. Diagnosen ställs via ledpunktion där högt antal "ledvita", med enbart neutrofiler, i ledens påvisas. Medan odlingsvarv eller direktprov för bakterier avväktas inleds sepsisbehandling enligt Terapirekommendationerna på s 851.

Differentialdiagnos till septisk artrit är kristallartrit som också kan debutera akut med svår smärta, dock mindre sällan med septisk feber. Även här är ledpunktatet vägledande diagnostiskt, då intracellulära uratkristaller kan påvisas med polarisationsmikroskop vid äkta gikt.

Kalciumpyrofosfatkristaller förekommer vid pseudogikt och detta kräver mera vana för att hitta i polarisationsmikroskopet. Pseudogikten är oftast mindre dramatisk och drabbar främst äldre artrospatienter. Denna geriatriska förekomst innebär tyvärr att många fall missas och att åldringar inte får den smärtlindrande behandling som de borde. Några vägledande punkter för tolkning av ledpunktat finns samlade i Tabell 2, s 851.

#### Juvenil idiopatisk artrit

Juvenil idiopatisk artrit omfattar barnåren reumatiska sjukdomar och har 3 stora undergrupper, polyartikulär, oligoartikulär och systemisk form.

- De polyartikulära formerna drabbar främst barn i tonåren och har stora likheter med RA hos vuxna.
- De oligoartikulära formerna debuterar vanligast hos flickor < 6 års ålder och är förenade med positiva antikroppar mot antinukleära faktorer samt ögoninflammationer, som obehandlade ibland leder till blindhet.
- De systemiska varianterna, med hudutslag och feber, drabbar mest små barn.

Eftersom alla dessa barnsjukdomar är relativt ovanliga ska alltid, vid misstanke om reumatisk sjukdom hos barn, kontakt tas med reumatolog eller barnläkare för adekvat diagnostik och behandling. Såväl metotrexat som biologiska läkemedel används vid juvenil artrit. Vid nedsatt rörlighet och funktion är lokala kortisoninjektioner att föredra framför systemisk kortisonbehandling bl a på grund av risken för tillväxtrubbningar. För ledinjektioner på mindre barn krävs dock ofta narkos varför dessa åtgärder bör ske på specialiserade enheter. Se även [www.blf.net/reumatologi](http://www.blf.net/reumatologi).

#### Borreliaartrit

Borreliaartrit karakteriseras av ledinflammation i enstaka stora ledar, föregången av fästingbett, med eller utan erythema chronicum migrans i anamnesen. Antikroppar mot Borrelia burgdorferi kan påvisas i serum. Behandlingen består i tidiga skeden av peroralt doxycyklin 200 mg/dag i 14–21 dagar

**Tabell 4.** Laboratorieprover vid inflammatoriska systemsjukdomar<sup>a</sup>

Sjukdom	Autoantikroppar mot	Andra karakteristiska laboratoriefynd
SLE	DNA, Sm-antigen	Leukopeni, trombocytopeni Förvärvad komplementbrist Högt polyklonalt IgG
Systemisk skleros	Topoisomeras-1 Centromerer	
Dermatomyosit/polymyosit	Jo-1	Högt CK
Sjögrens syndrom	SSA/SSB IgG-Fc (RF)	Nedsatt salivproduktion (sialometri) Nedsatt tårflöde (Schirmer)
Jättecellsarterit (PMR,TA)		Hög SR/CRP
Granulomatös polyangit	Proteinas 3	
Mikroskopisk polyangit	Myeloperoxidas	
Churg–Strauss syndrom		Eosinofili

a. Autoantikroppar och andra specifika laboratorieprover är ofta kostsamma och är vanligen aktuella först i samband med specialistutredning. Observera också att de mer ospecifika antinukleära antikropparna (ANA) och reumatoid faktor (RF) ses i ökad frekvens med åldern hos individer utan systemsjukdom eller RA.

(4). Vid spridd sjukdom och i senare skeden rekommenderas remiss till reumatolog, infektionsläkare eller neurolog om centralnervösa symptom föreligger.

### Inflammatoriska systemsjukdomar

Till gruppen inflammatoriska systemsjukdomar hör en rad olika diagnoser, många ovanliga, som har det gemensamt att de engagerar även andra organsystem än lederna. Ledsymtom är vanliga även i denna grupp, vilket alltmer fört patienter med dessa diagnoser till reumatologin. Med ovannämnda definition skulle faktiskt även RA kunna inkluderas här, eftersom de flesta patienterna har anemi, många har serosit, t ex pleurit, även om denna oftast är subklinisk och hos en del ses även kärlinflammationer, vaskuliter. Eftersom ledinflammationen vid RA i regel är det allt överskuggande problemet, är emellertid detta inte praxis. Karakteristiska symptom och laboratorieprover vid inflammatoriska systemsjukdomar framgår i Tabell 3, s 852, och Tabell 4.

Nedan följer en översikt av några av de viktigaste och vanligaste inflammatoriska systemsjukdomarna. Läroböckernas indelning av dessa är fortfarande otillräcklig, då många patienter uppvisar inkompletta former eller blandformer mellan olika systemsjukdomar. I praktisk sjukvård är det, för

att kunna välja rätt behandling, ofta bättre att försöka förstå sjukdomsmekanismen i det individuella fallet än att försöka hitta en korrekt diagnostikett. Det äldre begreppet bindvävssjukdomar bör undvikas – det leder tanken fel, bindväven är inte sjuk. De inflammatoriska systemsjukdomarna är i stället immunologiskt medierade, autoimmuna sjukdomar som drabbar olika vävnader i kroppen.

Några viktiga sjukdomsmekanismer som kan ge upphov till symtombilder vid systemsjukdomar är exempelvis immunkomplexreaktioner, cellmedierade reaktioner eller antifosfolipidreaktioner. För utförligare information om bl a dessa hänvisas till kapitlet Allergiska och immunologiska tillstånd, s 821.

### Polymyalgia rheumatica och temporalarterit

Polymyalgia rheumatica (PMR) är den vanligaste systemsjukdomen och den drabbar äldre > 50 års ålder. Kardinalsymtom är proximala muskelsmärtor med stelhet och kraftig akutfasreaktion, och inte sällan tressiffrig sänka. PMR kännetecknas av relativt akut (dagar) påkommende smärtor och ömhet i proximal skelettmuskulatur med uttalad morgonstelhet. Hög akutfasreaktion (SR, CRP) är typisk. Karaktäristiskt är en snabb symptomlindring efter insatt gluko-

### Terapirekommanderationer – Behandling av inflammatoriska systemsjukdomar

#### Systemisk lupus erythematosus (SLE)

Remissionsinduktion – lindriga skov	<ul style="list-style-type: none"> <li>COX-hämmare (NSAID) för symtomlindring</li> <li>Anti-malariamedel (nya rekommendationer för ögonkontroller efter 2 år diskuteras för närvarande)</li> <li>Låg dos glukokortikoider (prednisolon 10–20 mg/dag)</li> <li>Lokal behandling – t ex glukokortikoider hud</li> </ul>
Remissionsinduktion – svåra skov (nefrit, CNS-engagemang, systemisk vaskulit)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hög dos glukokortikoider (prednisolon 0,5–1 mg/kg kroppsvikt/dag)</li> <li>Cytostatikum (cyklofosfamid, azatioprin, mykofenolatmofetil)</li> <li>Specifik B-cellshämmande behandling kan övervägas vid behandlingsrefraktär sjukdom</li> </ul>

#### Systemisk skleros

Raynauds fenomen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kalciumflödeskärrare (nifedipin 10–60 mg/dag)</li> </ul>
Fibrotiserande alveolit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glukokortikoider</li> <li>Cytostatikum (cyklofosfamid, azatioprin, mykofenolatmofetil)</li> </ul>
Renal kris/hypertoni	<ul style="list-style-type: none"> <li>ACE-hämmare</li> </ul>

#### Dermatomyosit/polymyosit

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glukokortikoider (prednisolon 0,5–1 mg/kg kroppsvikt/dag)</li> <li>Kortisonparande cytostatikum (azatioprin, metotrexat)</li> </ul>
--	--

#### Systemiska vaskulitsjukdomar

Vid svår vaskulit med livshotande/sviktande organfunktion	<ul style="list-style-type: none"> <li>Remissionsinducerande behandling:           <ul style="list-style-type: none"> <li>Glukokortikoider (prednisolon 0,5–1 mg/kg kroppsvikt/dag)</li> <li>Cytostatikum (cyklofosfamid som intravenös eller peroral pulsbehandling)</li> <li>Specifik B-cellshämmande behandling kan övervägas vid behandlingsrefraktär sjukdom</li> </ul> </li> <li>Remissionsbevarande behandling:           <ul style="list-style-type: none"> <li>Azatioprin, metotrexat</li> </ul> </li> </ul>
Vid begränsad vaskulit (utan njur-, lungengagemang eller organfunktionshot)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metotrexat</li> <li>Glukokortikoider (prednisolon 0,2–0,5 mg/kg kroppsvikt/dag)</li> </ul>

kortikoidbehandling (se Terapirekommanderationerna, s 856).

Temporalarterit (TA) förekommer ibland tillsammans med PMR och förorsakar huvudvärk, skalpömhett, tugg-claudicatio, synstörningar och även otoneurologiska symptom. Engagemang av stora kärl (aorta och dess kärlgrenar) kan förekomma med ökad risk för aneurysm. Oftast föreligger kraftig akutfasreaktion även vid TA, men undantag förekommer och svåra ögonskador med blindhet som följd kan ses hos patienter med normal SR och normalt CRP. Viktiga differentialdiagnoser är bl a myelom, hypernefrom och bensökande metastaser vid bröst- och prostatacancer.

Vid TA kan temporalartär och/eller occipitalartär ofta palperas svullna och ömmande. Temporalartärbiopsi är diagnostisk

och visar granulomatös arterit, som kan påvisas upp till någon vecka efter insatt behandling. Vid misstanke om engagemang av större blodkärl bör ultraljudsundersökning, alternativt radiologisk utredning, ske, se Terapirekommanderationerna, s 856.

#### Systemisk lupus erythematosus

Systemisk lupus erythematosus (SLE) förekommer i Sverige hos ca 80/100 000 invånare och ses flerfaldigt oftare hos kvinnor än hos män. Alla åldrar kan drabbas, men SLE är vanligast i 40–50-årsåldern. Symtombilden varierar kraftigt och solkänsliga hudutslag (t ex fjärlsexantem i ansiktet), hårvattfall, icke erosiv inflammatorisk ledsjukdom, hematologisk cytopeni, serosit, njurinflammation och CNS-manifestationer är exempel på den vida symtomfloran. Allmänsymtom

som feber och trötthet är mycket vanliga. Autoantikroppar, framför allt kärnantiokroppar (se Tabell 4, s 853) ses hos > 95% av patienterna (5).

För behandling se Terapirekommendationerna – Behandling av inflammatoriska systemsjukdomar, s 854.

### Systemisk skleros

Systemisk skleros (sklerodermi) debuterar ofta med Raynauds fenomen, svullnad av fingrar och tår samt ledsmärter. Hudengagemanget är i tidig fas kännetecknat av svullnad, går med tiden över i förhårdnad och slutligen atrofi och kan vara begränsat till händer/underarmar, fötter och ansikte eller diffust. Vid den diffusa formen förekommer ofta tidigt även systemisk skleros med lungfibros, pulmonell hypertension, mag-tarmengagemang med dysmotorik, hjärtrytmrubbning och/eller njurkärlspåverkan. Autoantikroppar mot topoisomeras-1 (diffus form av sjukdomen) och centromerer (begränsad form) förekommer.

### Dermatomyosit/polymyosit

Dermatomyosit/polymyosit drabbar båda könen lika och manifesterar sig framför allt som svaghet i proximala muskler i armar och ben med utveckling under veckor till månader. Någon gång kan sjukdomen börja mer akut och är då ofta förenad med smärta och ömhet. Vid dermatomyosit ses även röd-blå hudutslag i ansiktet, på handryggars/fingrar och torax övre del. Lungengagemang med alveolit kan förekomma.

Diagnosen ställs med hjälp av förhöjda muskelenzymer, muskelbiopsi, MRTundersökning och EMG. Autoantikroppar kan förekomma. (Anti-Jo-1-antikroppar ses särskilt vid lungengagemang.)

### Sjögrens syndrom

Sjögrens syndrom kan betecknas som en autoimmun exokrinopati där huvudmanifestationerna är torra ögon och torr mun, pga engagemang av tår- och salivkörtlar. Ektopisk lymfvävnad, lymfkörtelsvullnad och förekomst av autoantikroppar, särskilt anti-SSA- och anti-SSB-antikroppar och reumatoida faktorer, är karaktäristiska. Sekundärt Sjögrens syndrom betecknar detta sjukdomstillstånd när det förekommer tillsammans

### Indelning av primär systemisk vaskulit<sup>a</sup>

#### Vaskuliter som drabbar stora blodkärl (aorta och dess grenar)

- Jättecellsarterit
- Takayasu arterit

#### Vaskuliter som drabbar medelstora blodkärl

- Polyarteritis nodosa
- Kawasakis sjukdom (hos barn)

#### Vaskuliter som drabbar små blodkärl

- Granulomatös polyangit
- Mikroskopisk polyangit
- Churg–Strauss syndrom
- Henoch–Schönleins purpura
- Kutan leukocytoklastisk vaskulit
- Behçets syndrom

a. Enligt Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of systemic vasculitis, 1994.

med en annan inflammatorisk sjukdom, t ex RA, SLE eller systemisk skleros.

Diagnosen ställs med hjälp av sialometri, ögonundersökning, autoantikroppar och ibland även spottkörtelbiopsi.

Behandlingen är i första hand symptomatisk. Se även kapitlet Ögonsjukdomar, avsnittet Torra/rinnande ögon, s 806.

### Vaskulitssjukdomar

Vaskulitssjukdomar är sjukdomstillstånd kännetecknade av inflammation i kärvägar och kan förekomma som manifestationer vid infektioner, maligniteter, läkemedelsreaktioner och inflammatoriska systemsjukdomar som SLE. Vaskulit kan även förekomma som egen entitet och man talar då om primärsystemisk vaskulit. Primära vaskulitssjukdomar indelas efter storlek på engagerade kärl enligt Faktaruta 5.

### Jättecellsarterit

Jättecellsarterit är hos äldre knuten till två kliniska manifestationer – polymyalgia rheumatica (PMR) och temporalarterit (TA), se s 853 och Terapirekommendationer, s 856.

### Takayasu arterit

Barn och unga vuxna kan drabbas av en granulomatös jättecellsarterit, Takayasu arterit. Symtomen är främst ischemiska smärtor

### Terapirekommanderationer – Behandling av jättecellsarterit

#### Temporalarterit

Sympåverkan/stroke	<ul style="list-style-type: none"><li>Högdos glukokortikoider: initialt eventuellt metylprednisolon intravenöst 500–1 000 mg/dag i 2–3 dagar</li><li>Prednisolon peroralt 1 mg/kg kroppsvikt/dag<sup>a</sup></li><li>ASA 75–160 mg/dag</li></ul>
Utan sympåverkan	<ul style="list-style-type: none"><li>Prednisolon peroralt 0,75–1 mg/kg kroppsvikt/dag<sup>a</sup></li></ul>
<b>Polymyalgia rheumatica (utan TA)</b>	
	<ul style="list-style-type: none"><li>Prednisolon peroralt 0,2–0,3 mg/kg kroppsvikt/dag<sup>a</sup></li></ul>

a. Nedtrappning av prednisolondosen med ca 10% av dosen/vecka till 20 mg/dag, därefter 10% varannan vecka. Se även kapitlet Kortikosteroider och hypofyshormoner, avsnittet Sjukdomsbehandling med glukokortikoider, s 655, inklusive Faktaruta 6 om nedtrappning, s 657.

i armar (claudicatio), huvudvärk, yrsel, feber och allmänpåverkan. Ibland förekommer svåra neurologiska symtom. Blåsljud över centrala kärl och blodtrycksskillnader i extremiteter (pulseless disease) är vanligt. Angiografi eller MRT med och utan angiografi är diagnostisk.

#### Polyarteritis nodosa

Polyarteritis nodosa (PAN) kännetecknas av nekrotiseraende vaskulit i framför allt medelstora artärer. Skador på kärväggarna är ofta fokala och leder till aneurysmbildningar. Ischemiska lesioner leder till infarkter i inre organ som tarm och njurar, varvid angiografi uppvisar typiska fynd, men även i huden (sår, nekrotiseraende livedo) och periphera nervskador (mononeuritis multiplex). Framför allt drabbas medelålders och äldre personer av PAN.

#### Granulomatös polyangit

Granulomatös polyangit (Wegeners granulomatosis) karakteriseras av granulomatös inflammation i små artärer med granulom och sårbildningar i övre och nedre luftvägar (aseptiska lunginflammationer, trakeobronkiella sårhålor, fistlar). Ögoninflammation med granulomatös uveit och retinal vaskulit kan förekomma. Njurinflammation är vanlig (> 70%) och manifesterar sig med hematuri, proteinuri och nedsatt njurfunktion (se kapitlet Njursjukdomar, avsnittet Behandling av njursjukdomar, s 469). Vanligen är nefriten initialt fokal, men diffus fulminant proliferativ bild kan förekomma. Hudvaskuliter, polyartrit, neuro-

pati (perifer, central), viscerala vaskuliter (tarm, urinvägar) kan förekomma.

Diagnos ställs med histopatologisk undersökning. Antikroppar mot leukocytantigenet proteinas 3 (PR 3 ANCA) har god diagnostisk specificitet och sensitivitet.

#### Mikroskopisk polyangit

Mikroskopisk polyangit (MPA) är en icke granulomatös vaskulit som engagerar små blodkärl. Denna ovanliga vaskulitform kännetecknas av ofta långdraget prodromalt förlopp med lindrig polyartrit och kutana vaskuliter under månader/år. En inte sällan snabbt förlöpande glomerulonefrit med halvmånebildningar och njurfunktionspåverkan kan debutera relativt akut. Lungengagemang med vaskulitorsakade lungblödningar kan förekomma. Vid MPA har ca 60% av patienterna antikroppar mot myeloperoxidas (MPO-ANCA) och flertalet övriga patienter har positiv PR3 ANCA.

#### Churg–Strauss syndrom

Churg–Strauss syndrom kännetecknas av prodromala symtom i form av allergisk snuva och astma, ibland under flera år. Eosinofi och flyktiga lunginfiltrat förekommer tidigt i en bild av systemisk vaskulit med, förutom lungengagemang, även symtom från hud, leder och ögon, men mer sällan njurar. Diagnosen ställs med stöd av eosinofili i blodet, histopatologisk småkärlsvaskulit med mikrogranulom och eosinofili. MPO-ANCA kan vara positiv.

#### Sökord

#### Innehåll

**Terapirekommanderationer – Behandling av artros**

Viktnedgång om övervikt föreligger

Rökstop

Anpassad fysisk träning för att stärka muskler som kan avlasta sjuk led

Hjälpmedel som exempelvis käpp vid knä- eller höftledsartros

Smärtstillande läkemedel:

– NSAID/COX-hämmare

– Effekt av glukosamin är inte säkert visad

Vid ihållande vilosmärta eller funktionsnedsättning kan ortopedisk åtgärd bli aktuell

**Behçets syndrom**

Behçets syndrom är ovanlig i nordiska länder, men har hög incidens i Mindre Asien, längs Sidenvägen och i norra Afrika och är därför vanlig hos invandrare från dessa områden. Den kliniska bilden kännetecknas av recidiverande utstansade sår på munslémhinna, genitalia och pustulos kutan vaskulit med patergireaktion, dvs varblåsereaktion. Återkommande ögoninflammationer med ofta retinal vaskulit, oligoartrit, ulcerativ kolit, neurologiska symtom med bl a kranialnervslesioner och aseptisk meningoencefalit samt venösa tromboser tillhör symtomen vid Behçets syndrom.

Diagnostiskt test saknas och differentialdiagnosser är bl a herpes simplex, reaktiv artrit, SLE, ulcerös kolit, Crohns sjukdom och andra systemiska vaskuliter.

**Icke-inflammatoriska tillstånd****Artros**

Degenerativa broskförändringar i lederna är vanliga tillstånd som leder till vilosmärtor hos många äldre. Initiatl kan viss inflammation föreligga, men detta är inte framträdande kliniskt. Några vanliga lokaliseringer av artros ges i Tabell 5.

Artrossjukdomarna orsakas av förändrad balans i den naturliga broskomsättningen. Bakomliggande faktorer som ökar risken för artros är ålder, övervikt, hård mekanisk belastning och rökning. För diagnos krävs att patienten har ledsmärter och ledstelhet, och diagnosen kan ofta bekräftas med röntgen där typiska förändringar föreligger. Det bör observeras att typiska röntgenförändringar ofta finns, utan att kliniska symtom kan påvisas, och då bör givetvis ingen artrosdiagnos sättas.

**Tabell 5.** Några vanliga lokaliseringer av artros och frekvens

Lokalisering av artros	Frekvens i 70-årsåldern
Höftleder	8–10%
Knäleder	20–30%
Stortåns metatarsaleder	40–50%
Distala fingerleder (Heberdens artros)	80% av kvinnor

Det är mycket viktigt att kunna särskilja artrosförändrade leder från artritleder, eftersom behandling och prognos helt skiljer sig åt. Vid Heberdens artros i fingerleder har man god nytta av palpation, där lateralt växande, hårla osteofyter kan påvisas utan större tecken på inflammation, till skillnad från fynden vid t ex RA.

Behandlingsmässigt bör riskfaktorer som rökning och övervikt elimineras, muskelträning inledas, vid behov ges smärtstillande läkemedel och när svåra ledskador medför funktionsnedsättningar kan ortopediska ingrepp bli aktuella, se också Terapirekommanderationerna – Behandling av artros. I en aktuell stor metaanalys av läkemedelsbehandling vid artros framgår att paracetamol, glukosaminsulfat och kondroitinsulfat dels har en obetydlig effekt på smärta, dels att effekten är kortvarig varför preparaten inte har någon given plats i behandlingsarsenal (evidensgrad C) (6). Se även kapitlet Smärta och smärтbehandling, avsnittet Artros, s 900. För vidare läsning rekommenderas också Muskuloskeletala systemet i Allmänmedicin (5) och relevanta avsnitt i boken Ortopedi (7).

**Terapirekommanderationer – Behandlingsråd vid generella smärttillstånd**

- Avsätt tid för att lyssna ordentligt på patienten initialt
- Förklara pedagogiskt för patienten vad sensitisering innebär
- Motivera patienten för ett fysiskt aktivt liv
- Behandla eventuell sömnstörning med tricykiska antidepressiva i lågdos, t ex amitriptylin 10–30 mg till natten
- Remiss till smärtrehabilitering i svåra fall, där bl a kognitiv behandling kan prövas
- Analgetika och inflammationsdämpande behandling är vanligen otillräckligt

**Lokaliserade och generaliserade smärttillstånd**

Långvariga smärttillstånd, över 3 månader, är mycket vanliga och drabbar ca hälften av befolkningen någon gång under livet. De flesta får lokaliserade smärttillstånd där ländryggssmärtor är den största gruppen, framför allt hos män, och 4 av 5 vuxna individer beräknas någon gång under livet ha haft besvär, se även kapitlet Rygg- och nackbesvär, avsnittet Ländryggsbesvär, s 863.

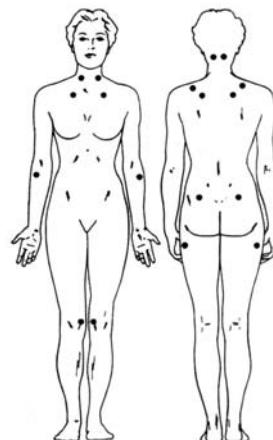
Exempel på andra lokala smärttillstånd kan vara tennisarmbåge, ”musarm”, rotatorkuffsyndrom vid skuldror och piriformissyndrom glutealt. De två sistnämnda är vanligare hos kvinnor, vilket också är fallet för de generaliserade smärttillstånden som drabbar ca 10% av befolkningen. Av dessa har någon procent ett generellt smärttillstånd med tryckömma punkter vid muskelfästen, fibromyalgi, se Figur 1. Hjälp för diagnos av fibromyalgi finns samlat i Faktaruta 6.

De muskuloskeletala smärttillstånden står för en mycket stor del av socialförsäkringskostnaderna i Sverige och detta avspeglar förmodligen det faktum att medicinsk behandling hittills bara delvis kunnat hjälpa dessa patienter.

Vävnadsskador ger nociceptiv smärta, skador på nerver kan ge neuropatisk smärta, medan den idiopatiska smärtan vid smärttillstånden inte har gått att förklara. På senare tid har förståelsen även av denna smärtmekanism förbättrats. När smärtan blir långvarig ställs kroppens smärtsignaler om, det sker en sensitisering. Detta innebär att även normala impulser förstärks och upplevs som smärta.

En lokal smärta kan genom sensitisering generaliseras och en fibromyalgi kan utvecklas. Detta förklrar varför så lite objektivt finns att hitta vid undersökning av

många smärtpatienter med generell smärta, och varför vanliga smärtstillande läkemedel inte har effekt. Åtgärder som kan motverka sensitisering kan vara fysisk aktivitet, tidig behandling av lokala smärtor och kognitiv terapi, se också Terapirekommanderationerna – Behandlingsråd vid generella smärttillstånd. Se även kapitlet Smärta och smärtbehandling, avsnittet Några vanliga smärtsjukdomar – Fibromyalgi, s 895.



**Figur 1.** Ömma punkter vid fibromyalgi

**Fibromyalgidagnostik**

- Förekomst av smärta i kroppens alla 4 kvadranten i minst 3 månader
- Smärta vid palpation i minst 11 av 18 ”tenderpoints” (se Figur 1)

Diagnosen kan föreligga tillsammans med andra sjukdomstillstånd

## Läkemedel

### NSAID/COX-hämmare

Cyklooxygenashämmarna har dominerat den symptomatiska terapin för rörelseorganssjukdomar sedan 1800-talet, först med acetylsalicylsyra. Detta preparat har smärtstillande och febernedsättande effekter, men då det gavs i högre doser vid t ex RA fick många gastrit och magsår. Smärtämpningen är effektiv mot nociceptiv smärta och har sin verkan perifert.

Sedan 1960-talet har denna preparatgrupp expanderat med många magvänligare och mera långverkande alternativ. Gruppen har fått namnet ”Non-Steroid Antiinflammatory Drugs”, NSAID i dagligt tal. Gemensamt för alla preparat i gruppen är att de inte påverkar sjukdomsmekanismerna vid inflammatoriska sjukdomar, utan fungerar som rena symptomatika. Några kliniska skillnader av betydelse har aldrig kunnat påvisas på gruppnvå mellan olika NSAID/COX-hämmare, men individskillnader gör att enskilda patienter kan tolerera vissa preparat bättre. Flera olika beredningsformer finns med olika doseringsintervall. Se även kapitlet Smärta och smärtbehandling, Faktaruta 6, s 897, och avsnittet Nociceptiv smärta, s 896.

Cyklooxygenashämmarna verkar på två enzym, COX-1 som alltid är närvarande, och COX-2 som induceras vid inflammation. Det har visat sig att magsårssbenägenheten huvudsakligen kunnat kopplas till COX-1, varför mer selektiva COX-2-hämmare utvecklats. Dessa delar dock övriga biverkningar med konventionella NSAID, som t ex risk för vätskeretention pga renal COX-2-hämning. Både konventionella NSAID och selektiva COX-2-hämmare ökar risken för hjärt-kärlbiverkningar, men i olika grad för olika preparat. Dock har studier visat att den kardioprotektiva effekten av acetylsalicylsyra kvarstår i kombination med COX-2-hämmare. En individuell riskbedömning bör dock göras främst för äldre patienter och patienter med hjärt-kärlrisk innan konventionella NSAID eller COX-2-hämmare sätts in. Användningen av både konventionella NSAID och COX-2-hämmare har därför minskat i klinisk praxis de senaste åren. Se även kapitlet Sjukdomar i matstrupe, mag-säck och tolvfingertarm, s 79.

## Sökord

## DMARD

Till gruppen sjukdomsmodifierande läkemedel, ”Disease Modifying Antirheumatic Drugs” eller DMARD, räknas en rad olika preparat som i nästan samtliga fall tagits fram för att behandla andra typer av sjukdomstillstånd. Gemensamt för dessa läkemedel är att de alla på ett eller annat sätt påverkar sjukdomsmekanismerna vid de inflammatoriska reumatiska sjukdomarna. De olika läkemedlen presenteras i Tabell 6, s 860, där de är uppställda efter verkningsmekanism.

Effekten av DMARD är ofta långsamt insättande, varför noggranna kontroller behövs för att styra behandlingen, se riktlinjer på [www.svenskreumatologi.se](http://www.svenskreumatologi.se). Dessutom krävs god kännedom om biverkningsriskerna och denna behandling bör ske av eller i samråd med reumatolog. Svensk reumatologi har idag nationella register för att säkra behandlingskvaliteten vid flera sjukdomstillstånd och behandlande läkare bör därför rapportera effekt och biverkningar till dessa (1,2). Se även kapitlet Allergiska och immunologiska tillstånd, avsnittet Verkningsmekanismer för några immunsuppressiva läkemedel, s 833.

## Biologiska läkemedel

Med biologiska läkemedel avses en ny generation av preparat som utövar sin sjukdomsmodifierande effekt genom att mycket specifikt rikta sig mot inflammationsmedierande cytokiner, kemokiner eller receptorer på celler i immunsystemet.

Första behandlingsprincipen i denna grupp, TNF-blockad, blev tillgänglig 1999 och har drastiskt förbättrat möjligheterna att effektivt behandla RA och andra artritssjukdomar. Ett antal parenterala preparat är nu tillgängliga, dels infliximab och adalimumab, som är monoklonala antikroppar riktade mot TNF, dels etanercept som är en rekombinant TNF-receptor. Dessutom finns två preparat, golimumab, human monoklonal antikropp mot TNF, och certolizumabpegol, human monoklonal antikropp mot TNF kopplad med pegol för att öka halveringstiden. Med alla dessa preparat dämpas inflammationen, lederna svullnar av, patienterna blir piggare och även ledskadorna bromsas. Kombinationsbehand-

## Innehåll

**Tabell 6.** Sjukdomsmodifierande läkemedel som används inom reumatologin

Preparat	Dosering/kommentarer
<b>Folsyraantagonist</b>	
Metotrexat	Dos: 7,5–25 mg/vecka peroralt/parenteralt, effekt efter 4–6 veckor. Folsyrasubstitution, 10–60 mg/vecka bör ges, dock inte samma dag som metotrexat tas. Exempel på vanliga biverkningar: illamående, transaminasstegring och benmärgshämning. Utsätts 3 månader före planerad graviditet, gäller båda könen.
<b>Enzymhämmare</b>	
Sulfasalazin	Dos: 1–3 g/dag peroralt, effekt efter 2–3 månader. Exempel på vanliga biverkningar: illamående, leukopeni, hemolytisk anemi, hudutslag och klåda. Används undantagsvis under graviditet.
Leflunomid	Dos: 10–20 mg/dag peroralt, effekt efter 4–6 veckor. Exempel på vanliga biverkningar: leukopeni, hypertoni, illamående, hudutslag, transaminasstegringar, anorexi och parestesier. Utsätts 2 år före planerad graviditet.
<b>Lysosomhämmare</b>	
Klorokininfosfat	Dos: 3 mg/kg kroppsvikt/dag peroralt, effekt efter 3–6 månader. Kontroll av färgseende och synfält för upptäckt av retinabiverkningar, initialt årsvis, efter 300 g var 6:e månad. Exempel på vanliga biverkningar: huvudvärk, illamående, pigmentförändringar och ofarliga korneala inlagringar. Är otillräckligt studerat avseende graviditet.
Hydroxiklorokin	Dos: 2–6 mg/kg kroppsvikt/dag peroralt, effekt efter 3–6 månader. Ögonkontroller efter 2 år diskuterar för närvanande. Exempel på vanliga biverkningar: huvudvärk, illamående och ofarliga korneala inlagringar. Kan användas under graviditet.
Natriumauro-tiomalat	Dos: 20–50 mg/2 veckor intramuskulärt, effekt efter 3–5 månader. Används endast vid RA – idag alltmer sällan. Exempel på vanliga biverkningar: trombocytopeni, leukopeni, eosinofili, anafylaxi, stomatit, kliande hudutslag, albuminuri och hematuri.
<b>Interleukin-2-hämmare</b>	
Ciklosporin	Dos: 2,5 mg/kg kroppsvikt/dag peroralt, effekt efter 2–3 månader. Omfattande interaktioner med bl a antibiotika. Exempel på vanliga biverkningar: huvudvärk, hypertoni, illamående, hypertrikos, hypomagnesemi, myalgi, tremor, parestesier och renal fibros. Kan användas på strikt indikation under graviditet.
<b>Generella proliferationshämmare (bromsar celldelning via nukleinsyrapåverkan)</b>	
Azatioprin	Dos: 2,5 mg/kg kroppsvikt/dag peroralt, effekt efter 3–6 månader. Intolerans vid tiometyltransferasbrist. Kontrolleras före start. Exempel på vanliga biverkningar: leukopeni, trombocytopeni och transaminasstegringar. Kan användas på strikt indikation under graviditet.
Cyklofosfamid	Dos: 1–2 mg/kg kroppsvikt/dag peroralt eller 500–1 500 mg/m <sup>2</sup> kroppsyta intermittent intravenöst, effekt inom 2 veckor. Exempel på vanliga biverkningar: benmärgshämning, illamående, alopeci, cystit och sterilitet. Långsiktig risk för sekundära maligniteter med ökande totaldos. Ska inte användas vid graviditet.
Klorambucil	Dos: 0,03–0,3 mg/kg kroppsvikt/dag peroralt, effekt inom 2 veckor. Exempel på vanliga biverkningar: benmärgshämning, sterilitet, långsiktig risk för sekundära maligniteter. Ska inte användas vid graviditet.
Mykofenolatmofetil	Dos: 0,5–3 g/dag peroralt, effekt efter 3–6 månader. Exempel på vanliga biverkningar: illamående, benmärgshämning och ökad infektionsrisk. Ska inte användas under graviditet.

ling med främst metotrexat ökar effekten och minskar biverkningsriskerna.

En annan behandlingsprincip gäller hämning av cytokin IL-1, där en rekombinant receptorantagonist, anakinra, finns tillgänglig på marknaden. Effekten av denna behandling är generellt något svagare än för TNF-blockaden.

Tocilizumab är en interleukin-6(IL-6)-receptorhämmande monoklonal antikropp som visats ha effekt vid behandling av RA (8). Tocilizumab kan ges i kombination med metotrexat eller som monoterapi.

Andra nya biologiska läkemedel är abatacept och rituximab (8). Abatacept blockerar interaktionen mellan antigenpresentrande celler och T-celler och har effekt vid RA. Preparatet får inte kombineras med andra biologiska läkemedel pga risk för allvarliga biverkningar, främst infektioner. Rituximab är en chimerisk monoklonal antikropp som har använts vid behandling av B-cellslymfom och B-cellsleukemi. Medlet har använts med framgång vid RA, systemiska vaskuliter och reumatiska systemsjukdomar som SLE. Behandling med båda dessa läkemedel kan övervägas vid reumatoid artrit vid sviktande effekt och biverkningar av TNF-antagonister och vid reumatiska systemsjukdomar och systemiska vaskuliter när kortison-/cyklofosfamidbehandling har otillräcklig effekt.

Belimumab är en monoklonal antikropp (IgG1) mot B-lymfocytstimulatorn (BLyS) som blockerar inbindning av BLyS till receptorn på B-celler. Belimumab har godkänts för behandling av svår serologiskt och kliniskt aktiv SLE som tilläggsbehandling.

Biverkningarna av biologiska behandlingar omfattar lokalreaktioner, mer sällsynt allergiska reaktioner samt viss ökad infektionsrisk. Vad avser långsiktiga biverkningar är kunskapen ofullständig, men ännu har ingen ökad risk för maligniteter påvisats. Före insättande av biologisk behandling ska tbc samt hepatitis B och C uteslutas genom screening.

Kostnaderna för denna typ av behandling är höga och enhetliga nationella principer för när patienter kan bli aktuella för biologisk behandling finns, för mer information se [www.svenskreumatologi.se](http://www.svenskreumatologi.se). Noggrann

uppföljning och säkerhetskontroll, bl a via register, kräver att behandlingarna sköts av reumatolog. Se även kapitlet Allergiska och immunologiska tillstånd, avsnittet Biologiska läkemedel, s 833 (5,6).

### **Glukokortikoider**

Glukokortikoider belyses även i kapitlet Allergiska och immunologiska tillstånd, avsnittet Verkningsmekanismer för några immunsuppressiva läkemedel, s 833, samt kapitlet Kortikosteroider och hypofyshormoner, avsnittet Sjukdomsbehandling med glukokortikoider, s 655.

Glukokortikoider används dels systemiskt, dels lokalt inom reumatologin.

#### *Systemisk behandling med glukokortikoider*

Vid systemisk behandling tillämpas principen med snabb dossänkning och låg underhållsdos under så kort tid som möjligt. Detta pga de många långtidsbiverkningarna som t ex benskörhet, hypertoni, diabetes och psykiska biverkningar. Beträffande doser hänvisas till terapirekommandationer och tabeller i detta kapitel.

Systemisk behandling med glukokortikoider bör, med undantag för polymyalgia rheumatica, inledas först efter samråd med specialist.

Det är viktigt att formulera behandlingsmål och tidsplan för nedtrappling/utsättning.

Hela dosen bör ges på morgonen för att minska hämningen av den egna kortisolproduktionen. Dosering varannan dag är inte lämplig i initialskedet, men kan övervägas vid nedtrappling i remissionsfas.

Osteoporosprofylax bör ges (se kapitlet Osteoporos, avsnittet Kortison, s 622).

#### *Lokal behandling med glukokortikoider*

Lokal behandling med glukokortikoider är ett utmärkt alternativ vid lokal inflammation i led eller extraartikulärt. Behandlingen kräver anatomisk kunskap, ett rent rum, atraumatisk punktionsteknik samt att kontraindikationer inte föreligger. Kontraindikation är pågående infektion – absolut kontraindikation om misstanke om infekterad led föreligger, samt hudsjukdom i det område som ska punkteras. Generellt sett bru-

### Mer information

För ytterligare information om olika reumatiska sjukdomstillstånd hänvisas till Svensk Reumatologisk Förenings webbplats med riktlinjer och vårdprogram, [www.svenskreumatologi.se](http://www.svenskreumatologi.se)

kar man spruta högst 4 lokaler vid samma tillfälle och högst 4 gånger per lokal inom ett år. Vid behov av flera injektioner bör systemisk behandling med DMARD övervägas.

När viktigbärande leder, oftast knän, lokalbehandlas kan effektdurationen ökas om patienten vilar den injiceraade leden under 24 timmar. Om exsudat föreligger kan detta med fördel tappas ut innan injektionen ges.

### Mer information

För mer information se Faktaruta 7 och under rubriken För vidare läsning i referenslistan.

### Referenser

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569–81.
2. Terkeltaub RA. Clinical practice. Gout. *New Engl J Med.* 2003;349:1647–55.
3. Vinge E. Kolchicin – Ett tidlöst läkemedel. version 2. 2008-01-11. [www.ltkalmar.se](http://www.ltkalmar.se)
4. Läkemedelsbehandling av borreliainfektion. *Information från Läkemedelsverket.* 2009;(20)4.
5. Fossum S, Kristensen P, Hunskår S. Muskuloskeletal systemt. I: Allmänmedicin. Steinar H, Hovellius B, red. Studentlitteratur AB; 2007. s 314–91. ISBN 9144027982.
6. Bjordal JM, Klovning A, Ljunggren AE, Slørdal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain.* 2007;11:125–38.
7. Ortopedi. Lindgren U, Svensson O, red. Liber; 2007. ISBN 9147052538.
8. Riktlinjer för läkemedelsbehandling vid RA. Svensk Reumatologisk Förening 2012-04-19. [www.svenskreumatologi.se](http://www.svenskreumatologi.se)
9. Reumatologi. Klareskog L, Enman Y, Saxne T. red. Studentlitteratur AB; 2005. ISBN 9144036450.
10. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: Report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCRISIT). *Ann Rheum Dis.* 2007;66:34–45.
11. Choy EH, Smith C, Doré CJ, Scott DL. A meta-analysis of the efficacy and toxicity of combining disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis based on patient withdrawal. *Rheumatology.* 2005;44:1414–21.
12. Jayne D. What place for the new biologics in the treatment of necrotising vasculitides. *Clin Exp Rheumatology.* 2006;24:1–5.
13. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a task force of the EULAR standing committee for international clinical studies including therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:195–205.
14. Bruce IN. Re-evaluation of biologic therapies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22:273–7.

# Rygg- och nackbesvär

Tommy Hansson, Avdelningen för ortopedi,  
Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg  
Helen von Sydow, VG Primärvårdskontoret,  
Regionens Hus, Göteborg

## Inledning

**Det är vanligt med ont i rygg och nacke. De allra flesta har haft ont någon gång, många har mer eller mindre ont av och till, och en liten del är aldrig helt smärtfria. Fortfarande är besvär från rygg och nacke bland de vanligaste orsakerna till både kort- och långvarig arbetsförmåga. Det stora flertalet har s k ospecifika besvär, dvs besvär där man inte säkert kan diagnostisera från vilken vävnad eller struktur symptomet kommer. Andra har s k specifika besvär där man kunnat ställa en diagnos som t ex diskbråck, spinal stenos eller kotkompression.**

Oavsett typ av besvär ger rygg- och nackbesvär ofta en kraftigt försämrad livskvalitet. En viktig förklaring till detta är oron för vad den många gånger svåra smärtan och den försämrade funktionen beror på, och hur livspusslet både på kort och lång sikt ska klaras av när ”fundamentet ryggen” känns mer eller mindre raserat.

Kunskapen om rygg- och nackbesvär är fortfarande i många avseenden begränsad. Att trots denna okunskap på ett trovärdigt sätt förklara inte bara smärtmekanismer utan också hur man bäst ska bete sig för att snabbt bli bra är en utmaning och många gånger ett test på god läkekonst. Rådet att trots det onda vara så fysiskt aktiv som möjligt och att därför restriktiviteten med sjukskrivning råder, måste motiveras och förstås och blir då samtidigt den kanske viktigaste behandlingen.

## Ländryggsbesvär

### Definition

Ländryggsbesvär definieras som smärta, muskelspänning eller stelhet lokaliseras nägonstans i området mellan de nedersta revbenen och de nedre glutealvecken, med eller utan smärta eller smärtutstrålning i det ena eller båda benen. Akuta ländryggsbesvär kallas ryggproblem när de varat kortare tid än 6 veckor, subakuta när de pågått mellan 6 och 12 veckor, och kroniska när de pågått längre än 12 veckor. Recidiverande ländryggsbesvär är de som återkommer efter en besvärsfri period om minst 6 månader.

### Förekomst

Oavsett land eller världsdel, åtminstone i den resursrika delen av världen, beräknas 4 av 5 vuxna individer någon gång under livet ha haft ländryggsbesvär. Mellan 15 och 45% – sannolikt beroende på hur frågan har ställts – anger att de har ryggbesvär vid frågetillfället. Ryggbesvär är vanligast i åldarna 35 till 55 år. Omkring 75% av dem som haft akuta ryggbesvär uppges få ett recidiv. Besvären vid recidiv är inte sällan lindrigare än vid den akuta episoden. Även om akuta ryggbesvär vanligen går över av sig själva utvecklar 2–7% av patienterna långdragna (kroniska) besvär. Av dessa patienter uppger omkring en tredjedel måttligt svår kvarstående smärta, medan drygt en tiondel rapporterar svår smärta även ett år efter debuten av de akuta besvären (1).

Fortfarande är också rygg- och nackproblem det diagnosområde som tillsammans med psykiatriska diagnoser orsakar mest

sjukfrånvaro i Sverige. Kostnaderna för rygg- och nackbesvär är betydande och beräknades år 2001 uppgå till omkring 22 miljarder kronor (2). De medicinska, eller de s k direkta kostnaderna för all typ av vård och behandling ersatta av samhället, utgjorde dock enbart 7% av dessa kostnader. Kostnaderna för arbetsfrånvaron, indirekta kostnader (kort-, långtidssjukskrivning och förtidspension), stod för resten av kostnaderna (2).

Av dem som inte kan arbeta pga sina akuta besvär återgår omkring 70% i arbete inom 1 vecka och 90% inom 2 månader. Det har också visats att ju längre arbetsfrånvaron är desto lägre är frekvensen av arbetsåtergång.

### Ryggbesvär och radiologiska förändringar

Sambanden mellan patologi, symptomatologi och fynden vid en radiologisk undersökning av kotpelaren (gäller även MRT (magnetresonanstomografi)-undersökning) är oftast mycket svaga eller saknas helt.

För de vanligaste röntgenologiskt synliga förändringarna utan visad klinisk relevans se Faktaruta 1. Det är frestande att i brist på vetenskapligt och erfarenhetsmässigt påvisbara förändringar hos en patient med ryggbesvär använda någon av dessa frekvent förekommande röntgenologiska förändringar som förklaringsmodell till patientens problem. Eftersom samtliga förändringar i Faktaruta 1 är permanenta finns det risk för att vissa patienter därmed uppfattar sig ha ett ”obotligt” ryggproblem, något som kan öka risken att utveckla kroniska ryggbesvär och därmed också negativt påverka olika beslut avseende t ex yrkesval och fritidsaktiviteter. För att undvika att patienten ”stämblas” med en sannolikt ovidkommande diagnos bör tid ägnas åt att förklara förändringarnas ”ofarlighet”.

### Ryggpatienten

Ryggpatienten utgör i många fall en utmaning för läkaren, särskilt om mötet ska vara av värde för patienten. Den stora utmaningen vid mötet med ryggpatienten blir att trovärdigt förklara orsaken till den uttalade smärtan och funktionsnedsättningen och att lindra oron för att nedsättningen ska bli långdragen eller permanent.

### Ryggbesvär och de vanligaste röntgenologiskt synliga förändringarna utan visad klinisk relevans

- Lätt till måttlig (disk)degeneration (t ex lätta reducerad diskhöjd, signalförändring MRT<sup>a</sup>)
- Spondylos (avbrott i kotbågen utan synlig glidning)
- Spondylolistes (avbrott i kotbågen med glidning > 5 mm)
- Olika former av lumbosakrala övergångskotor (t ex brett transversalutskott ledande mot sacrum)
- Mb Scheuermann (kotor med kilform och intraspongiösa diskhernieringar)
- Spina bifida
- Fler eller färre än 5 ländkotor
- Facettledstropism (i samma intervertebralled olikt vinklade eller placerade facettleder)

a. När det gäller de här degenerativa förändringarna finns det studier som har visat att de ofta förekommer hos patienter med ospecifika ryggbesvär, men några säkra samband har inte kunnat fastställas.

Ryggbesvären påverkar mycket tidigt i förfloppet smärta, funktion och ADL-funktioner till det sämre, vilket sammantaget leder till en dramatisk reduktion av livskvaliteten. Ryggpatientens livskvalitet är ofta lika dålig eller sämre än livskvaliteten hos patienter med t ex hjärtinsufficiens, kronisk obstruktiv lungsjukdom, RA (reumatoid artrit) och SLE (systemisk lupus erythematosus) (3).

Hur ska man som läkare på ett trovärdigt sätt kunna förklara vad som gör så ont och som kanske misstänks som farligt, när man vet att man i 9 fall av 10 bara kan gissa sig till vad orsaken är oavsett vilka diagnostiska hjälpmedel man tar till? Trots den stora okunskapen om smärtorsaken, går det att vinna patientens tillit och genom den minnska oron, och det utan att tumma på vetenskap och beprövat erfarenhet. För att lyckas kan det krävas lite mer tid än för ”den vanliga patienten” och ett engagerat förhållningssätt. Mertiden behövs för att hinna ställa de anamnestiskt adekvata frågorna, undersöka patienten noggrant, förklara sannolika mekanismer för smärta och med det även grunderna för behandlingen.

### Sökord

### Innehåll

## Ospecifika ryggbesvär

Ospecifika kallas de ryggbesvär som inte har någon känd, diagnostiserbar, anatomiisk orsak. Cirka 90% av alla personer med akuta ryggbesvär har ospecifika besvär. Hos patienter med kvarstående besvär efter 3 månader (kroniska ryggbesvär), uppskattas ca 70% ha ospecifika ryggbesvär.

### Orsaker

Akuta ryggbesvär förekommer oftare hos personer med fysiskt krävande arbeten. Detta gäller för män, medan förekomsten bland kvinnor inte sällan är högst bland dem med tjänstemannayrken. Även om kausalsamband ännu inte kunnat påvisas anger flera kunskapsammanställningar att rökning, i första hand bland yngre individer, är förenad med en ökad prevalens av ryggbesvär. När det gäller övervikt framkommer att varje viktökning om 5 kg ger en ökning av prevalensen. Evidensgenomgångar av sambanden mellan uppkomsten av ryggbesvär och belastning har visat en ökad risk vid frekventa tunga lyft (lyft på 15 kg eller mer) samt vid lyft i böjda och samtidigt vridna ryggställningar (4).

I en prospektiv studie fokuserades på akuta, svåra ryggbesvär bland alla kategorier av anställda vid en stor lastbilstillverkare i Göteborg. Studien visade att ryggbesvär kan uppstå i alla typer av situationer och att i de flesta fall kan den drabbade inte uppge någon speciell belastning eller orsak när han kände att besvären uppstod.

Det finns heller inget visat samband mellan storleken av den besvärsorsakande belastningen och besvärens svårighetsgrad. I de fall patienten kan ange en orsak till besvären har inget samband med prognosens noterats.

### Psykologiska/psykosociala faktorer och uppkomsten av akuta ryggbesvär

Det har föreslagits att psykologiska faktorer primärt skulle kunna orsaka eller bidra till uppkomsten av akuta ryggbesvär. Detta skulle kunna förklara varför orsaken till akuta, ospecifika ryggbesvär inte går att visa. I den ovannämnda Göteborgsstudien där patienten undersöktes inom 48 timmar efter debuten, visade den ingående psykometriska undersökningen inget hos pa-

tienter med akuta besvär som avvek från en normalpopulation (5).

Övergången från akuta/subakuta till långdragna, kroniska ryggbesvär har i många sammanhang visats ha samband med olika psykosociala faktorer. När det gäller arbetsfrånvaro (sjukskrivning) pga ryggbesvär, vilket vanligen studerats först efter någon till några veckor, har psykosociala faktorer med få undantag varit av största vikt. Detta förhållande tenderar att bli ännu mer dominant ju längre sjukfrånvaron består.

Låg arbetstillfredsställelse och lågt socialt stöd på arbetsplatsen har visats ge ökad risk för ryggbesvär. Man har även funnit ett starkt stöd för att ett föga stimulerande arbete innebär en ökad risk för ryggbesvär. Måttligt starka samband finns mellan psykosociala faktorer utanför arbetslivet och risken för ryggbesvär medan motstridig evidens finns för risken att få ryggbesvär vid högt arbilstempo (6).

Vid en annan systematisk litteraturgenomgång fann man stark evidens för att psykosociala faktorer spelar en viktig roll för kroniska ryggbesvär och arbetsförmåga, och måttligt stark evidens för att psykosociala faktorer har betydelse tidigare i förloppet (7).

En omfattande litteraturgenomgång har visat att psykosociala riskfaktorer för utvecklandet av kroniska ryggbesvär är oro, depression och somatisering (8). Att ha haft ryggbesvär och framför allt besvär under längre tid är, inte helt förvånande, också en riskfaktor för långdragna besvär (9).

### Hypotetiska smärtorsaker vid ospecifika ryggbesvär

Trots dagens kunskap och tekniska förutsättningar kan den patoanatomiska eller patofisiologiska förklaringen till akuta, ospecifika ryggbesvär inte klargöras. Det är dock troligt att akuta, ospecifika besvär orsakas av någon typ av vävnadsskada eller retning som kan uppstå i de vävnader som utgör eller omger ledsystemet mellan två angränsande kotor (intervertebrale leden) i ryggraden. Skadan eller retningen är dock så liten eller av sådan karaktär att den inte går att visualisera med befintlig teknik, inklusive MRT.

Det är sannolikt att ospecifika ryggbesvär orsakas av antingen interna rupturer

av anulus fibrosus eller mikrofrakturer på kotkroppens ändplatta och/eller frakturer på trabeklerna i det angränsande spongiösa benet (10).

Att den smärtutlösande skadan eller retningen är så begränsad att den inte kan uppfattas med befintlig teknik blir därför en mycket viktig förklaringsfaktor till de behandlingsråd som ges till patienter med akuta, ospecifika ryggbesvär.

Nociceptiva stimuli synes i många fall utlösa en reflektorisk muskelkontraktion i angränsande ryggmuskler – en kontraktion som sannolikt är jämförbar med det muskelförsvar som man kan palpera i bukväggen vid olika tillstånd i bukhålan. Kontraktionen kan ibland observeras som skolios medan en ökad muskeltonus vid långvariga tillstånd inte sällan kan noteras som en utplanad ländlordos. Vid EMG-studier på personer med både akuta och långvariga besvär kan man inte sällan notera att de har en kontinuerlig ryggmuskelkontraktion som kvarstår medan den hos en ryggfrisk individ avtar vid rörelse.

Experimentellt har det visats att rörelse kan bryta den reflektoriskt genererade muskelkontraktionen (11). Det förefaller inte heller orimligt att rådet till ryggpatienten blir att, trots smärtan och så snart som möjligt, försöka återgå till så normal fysisk aktivitet som möjligt (stay active) (12). Rörelsen bidrar till att en pågående, troligen smärtsam, muskelkontraktion bryts.

## Prognos

Prognosens vid akuta ryggbesvär är för de flesta mycket god. Då det är troligt att en ofta mycket begränsad vävnadsskada orsakat de akuta ryggbesvären, är ett snabbt avklingande förlopp högst sannolikt. Många blir bra redan inom några timmar, omkring 60% är helt symptomfria redan efter 3 dygn och bara en liten andel har fortfarande besvär efter någon vecka (13). För varje vecka som går med kvarstående besvär ökar sannolikheten för ett alltmer långdraget förlopp.

## Debut och prognos

Erfarenhetsmässigt anses ett snabbt eller blixtnabbs insjuknande, t ex som ett ryggskott, vara ett prognostiskt gott tecken, dvs

## Anamnes – onda ryggar

### Andra anamnestiska frågor

- Är det förstagångsbesvär eller recidiverande besvär?
- Vad höll du på med när besvären debuterade?
- Debut – blixtnabb eller utdragen, smygande?
- Hur länge har du haft besvären? Besvärens duration talar om ungefär var på tillfrisknande-kurvan patienten befinner sig!
- Var har du ont någonstans? Smärtans lokalisering till rygg eller rygg och ben, där enbart rygg talar för ospecifika medan rygg och ben ökar sannolikheten för specifika besvär.
- Vilket arbete har du? Vilket arbete patienten har och vad det innebär ökar möjligheten att bedöma patientens eventuella arbetsförmåga respektive -oförmåga.

I nästan alla sammanhang anses en ålder < 20 eller > 55 år som "varningsflagga". Övertygande evidens för detta saknas dock.

Patienten kommer med stor sannolikhet att snabbt förbättras. En längsammare, kanske smygande, besvärsdebut är inte sällan förenad med specifika besvär och därmed också ofta en sämre prognos vad gäller snabbt tillfrisknande. Besvär lokaliserade enbart till ländryggen utan utstrålning ner i lår eller ben anses också vara ett gott tecken.

## Anamnes

En av anamnesens viktigaste uppgifter är att utesluta allvarlig orsak till besvären. Den kanske viktigaste frågan när det gäller onda ryggar är möjligheten av malignitet som bakomliggande orsak. Man bör således när man möter en ryggpatient första gången, mer eller mindre öppet i anamnesen, inkludera frågor som kan klargöra detta. Bejakas frågan om att patienten har eller har haft någon elakartad sjukdom, följ upp med frågor om allmän sjukdomskänsla, oförklarlig trötthet, snabb oförklarlig viktnedgång, febrilitet etc. Misstanke om "icke-mekanisk" orsak till besvären, dvs besvär av annan typ än vanliga ryggbesvär, förstärks om patienten t ex har smärtor i ryggen inte bara i stående eller sittande utan även i liggande, något som är tämligen ovanligt vid "vanliga" ryggbesvär.

## Sökord

## Innehåll

Misstanken om en allvarligare orsak till besvären förstärks naturligtvis också av det intryck man får av patienten som t ex uttalad blekhet, ikterus, tecken på steroidmedicinering etc. Tillstånd som kotkompressionsfrakturer och cauda equina-syndrom berörs i det följande som specifika orsaker till ryggbesvär.

Andra anamnestiska frågor som ökar möjligheten att förstå problemen respektive uttala sig om prognosens, se Faktaruta 2, s 866.

### Ryggundersökning

Eftersom sannolikheten är stor att patienten har ospecifika ryggbesvär är det också sannolikt att en fysikalisk undersökning inte kommer att avslöja något annat än ospecifika symtom på ryggsmärta, t ex stelhet vid framåt- eller sidoböjning. För att vara trovärdig och vid undersökningens slut kunna säga att man med största sannolikhet kan utesluta en "farlig" orsak till besvären, måste patienten också själv känna sig noggrant undersökt. Slarvar man med anamnes och undersökning är risken stor att patienten inte litar på läkaren utan fortsätter att oroa sig, vilket knappast bidrar till hans förbättring.

Även om utbytet av ryggundersökningen från en rent diagnostisk synpunkt är ganska magert ger den förutom vad som beskrivits ovan också en uppfattning om besvärsgraden.

### Ländryggsstatus

En noggrann ryggundersökning kan inte ske utan att patienten tar av sig alla kläder förutom underkläder och eventuellt tunna strumpor. De moment som förordas vid en noggrann ryggundersökning anges i Faktaruta 3.

### Slutsats efter anamnes och status

I det typiska fallet har anamnes och status enbart avslöjat ospecifika tecken på smärta, t ex stelhet. Till patienten kan man sammanfatta detta som att undersökningen visar att han tvivelstutan har ont och att man kan se att han är påverkad av detta. Den noggranna undersökningen kan med stor sannolikhet utesluta att det skulle vara "något farligt" som orsakar besvären, t ex

### Moment som bör ingå i en noggrann ryggundersökning

- Notera hur patienten rör sig när han går (hälta eller droppfot pekar på nervrotspåverkan), om han sätter sig försiktigt (att sitta är ofta besvärligt och antyder detta) med hjälp av armstöd (antyder grad av smärta), hur han klarar av att ta av sig sina kläder, med vilken svårighet han når ner till fötterna. (Det kan vara extra svårt att nå ner till fötterna och ta på och av t ex strumpor vid nervrotspåverkan. OBS! allra svårast på morgonen.)
- Be patienten, stående bakom honom, att med handen visa utbredningen av ryggbesvären. Vid bensmärta: be patienten visa även hela dess utbredning. Detta är ett av de mest reproducerbara fysikaliska undersökningsmomenten.
- I stående inspekteras ryggen/bålen från sidan för att få en uppfattning om bröstdkyfosens storlek (ökad kyfos kan tala för kotkompressioner, Mb Bechterew eller Mb Scheuermann) respektive ländlordoses storlek. (En utplanad ländlordos är ofta ett tecken på en långdragen smärtproblematik.) Vidare inspekteras patienten bakifrån för att se om det finns en skolios (ett vanligt tecken på både pågående smärta och smärtinducerad muskelaktivitet) och om kollision mellan de nedersta revbenen och crista iliaca (föreligger misstanke om multipla kotkompressioner i ländryggen).
- Be patienten i stående att böja sig framåt efter att ha satt ihop fötterna och rätat på benen. Om böjningen utlöser smärta ner i läret/benet och framför allt om smärta upplevs nedom knäleden antyder det rotspåverkan. Stelhet och smärta kan provoceras och till dels bekräftas, men är ospecifika symtom. Det är kanske inte helt nödvändigt att mäta upp avståndet fingertoppar golv utan man kan uppskatta eventuell diastas visuellt. Vidare noteras var böjningen sker: i ländrygg eller höfter eller både och. Böjförmågan i själva ländryggen är normalt ca 45 grader.
- I det framåtböjda läget noteras om en skolios synlig i stående finns kvar eller är försvunnen. Det första pekar mot strukturell skolios, det senare mot att skoliosen är smärtbetingad.
- I flekterat läge palperas över spinalutskottet efter ett "hak" mellan spinalutskotten (ger misstanke om kotglidning = olistes).
- Patienten uppmanas att räta upp ryggen från det flekterade läget. "Hackig eller kuggande" rörelse i förening med smärta kan antyda någon form av instabilitet i ledssystemet.

Forts. nästa sida

### Moment som bör ingå i en noggrann ryggundersökning forts

- Upprättningen av ryggen från flekterat läge fört sätter över i maximal extension. Man kan stödja patientens bäcken samtidigt som man med en hand på axeln lätt forcerar extensionen till ett maximalt läge. I extension belastas kotornas bakre element inklusive facettkedjor varför ryggsmärta i extension kan antyda t ex symptomgivande facettsartros. Extensionen minskar utrymmet i spinalkanalen, vilket också kan provocera en potentiell nervrotspåverkan vid t ex spinal stenos eller förekomst av diskbråck i ländryggen.
- Tillbaka i upprättstående böjer patienten i sidled. Facettledernas anatomi gör att det mesta av sidoböjning sker i den mellersta delen av ländryggen varför störningar här har störst sannolikhet att påverka sidoböjningen.
- Patienten omeds därefter att gå upp på härlarna och även att ta några steg på härlarna, respektive att gå på tå och ta några steg. En lätt stödjande hand på patienten underlättar balansen. Oförmåga kan avslöja påverkan i första hand på L5- eller S1-nervroten.
- I liggande på rygg på undersökningsbritsen bedömer man hos den då raka patienten eventuell benlängdsskillnad genom att samtidigt bilateralt palpera spetsen på mediala malleolerna. En benlängdsskillnad > 2 cm anses marginellt öka risken för ryggproblem på sikt (14).
- Flexion och rotation i den flekterade höftleden undersöks för att utesluta en höftledsproblematik som orsak eller del i de aktuella problemen. Höftledssmärta är oftast lokaliserad till ljumskens med ibland utstrålning ned medioventralt mot knäleden. Smärta lateralt på låret kommer inte sällan från trokanterrregionen och smärta gluteal har vanligen ryggorsak.

något som påverkar nervfunktionen eller ger misstanke om en tumör. Dessutom utesluter undersökningsfynden med största sannolikhet att det skulle vara en större vävnadsskada eller -retning som ger besvären. Allt detta talar för att det finns goda förutsättningar för en snabb läkning. Som förklaringsmodell till vad som kan orsaka patientens uttalade besvär kan man använda sig av de skadetyper som åtminstone hypotetiskt skulle kunna vara orsak till akut ryggsmärta, se avsnittet Hypotetiska smärtorsaker vid ospecifika ryggbesvär, s 865.

### Moment som bör ingå i en noggrann ryggundersökning forts

- Nervoletsprövningen testas med knät sträckt samtidigt som benet lyfts = SLR = Straight Leg Raising = Lasègues test. Manövern förkortar de nervrotter som utgör nervus ischiadicus och förstärker eller provocerar på så vis ett befintligt eller potentiellt tryck från t ex ett diskbråck. Detta visar sig genom att benlyftet vid en viss flexion i höftleden utlöser smärta ner i benet och, för att vara positivt, smärta nedom knät. Smärta i ryggen vid SLR har osäker betydelse och smärta vid en vinkel < 30 grader är atypiskt. Ett positivt test, dvs smärta och smärtutbredning som motsvarar patientens aktuella problematik inom ett gradtal mellan 30 och 60 grader, är en stark indikator på i första hand ett diskbråck. För att SLR-testet ska vara tillförlitligt ska den smärta testet provocera ha en utstrålning nedanför knäleden. Utlösar testet smärtor i ryggen eller med utstrålning endast till låret, vilket är ganska vanligt, har detta ingen signifikans visavi ett diskbråck.
- Patellarreflexen inkluderar flera lumbala nivåer varför sidoskillnad mellan höger och vänster kan vara svår att bedöma.
- Akillesreflexen är en S1-reflex. Påverkan på S1-roten, t ex av ett diskbråck, innebär oftast att reflexen inte utlösas.
- Kraft i extensor hallucis longus, som är en muskel vilken innerveras från L5-nivå, och som testas genom att man ber patienten extendera i storlånen under det att undersökaren försöker flektera distala falangen.
- Att pröva Babinski tecken rekommenderas framför allt om patientens anamnes eller symptom på minsta sätt avviker från vad som är "vanliga ryggssymtom".
- Sensibiliteten testar man med lätt beröring inom respektive L4-, L5- och S1-dermatomen. I första hand kan sidoskillnad antyda engagemang av motsvarande nervrot.
- Med patienten liggande på mage utförs "fjädringstestet" som innebär att man med handen komprimerar rygraden över spinalutskotten för att avgöra förekomst av smärtande intervertebralled(er). Börja lämpligen i bröstryggen och gå i distal riktning. Testet kan avslöja ett ömmande segment, men vilka vävnader som ger obehag/ smärta vid utförandet är oklart.
- Palpation av vävnaden lateralt (bilateralt) om medellinjen ned mot kotornas transversalutskott. Smärta vid palpation kan tolkas som i första hand förekomst av smärtande, möjigen kontraktanta, muskler.

**Terapirekommanderationer – Smärtlindring vid akuta ospecifika ryggbesvär**

I första hand	Paracetamol med som högsta dos 1 g 4 gånger/dygn.
I andra hand	NSAID-preparat, eventuellt i kombination med paracetamol (se kapitlet Smärta och smärtbehandling, Terapirekommanderationerna – Behandling av kortvarig nociceptiv smärta, s 897). Risken för biverkningar och interaktioner med andra läkemedel måste tydligt klargöras för patienten.
I tredje hand	Kombinationspreparat som paracetamol/ kodein, alternativt tramadol. Med tanke på tillväpningsrisken ska dessa preparat användas med försiktighet och endast för att kupera akut uttalad smärta.
Muskelrelaxerande medel	Muskelrelaxerande medel som bensodiazepiner bör man endast ta till vid ett uttalat muskelengagemang. Eftersom den muskelpåverkande effekten är samtidig med bl a däsighet är rådet att den här preparattypen i första hand ges till natten och att patienten definitivt bör avrådas från bilköning efter intag.
Generellt	I kombination bör man använda den här typen av preparat bara i det mest akuta förloppet när smärtan inte sällan kan vara mycket uttalad.

**Vidare utredning**

Förutsatt att sjukdomsperioden är kortare än ungefär 1 månad och i avsaknad av varningstecken som skulle kunna tyda på något annat än just ospecifika ryggbesvär, är sannolikheten att t ex en röntgenundersökning skulle tillföra något som påverkar behandlingen eller prognosens mycket liten.

**Behandlingsråd vid akuta ospecifika ryggbesvär**

Utifrån det resonemang som tidigare förts om tänkbara skador, reflexutlöst muskelsvar och om det snabbaste sättet att förbättras kan följande råd ges till patienten:

- Försök vara så normalt fysiskt aktiv som möjligt trots besvären. Det förbättrar läkningsbetingelserna av den högst sannolikt lilla skada/förändring som föreligger.
- Den fysiska aktiviteten bryter eller minskar den ökade ryggmuskelaktiviteten som bidrar till stelhet och smärtor.

**Evidens**

”Stay active” är ett koncept som används över hela världen i behandlingen av akuta ryggbesvär. Det visades tidigt att de som förblev fysiskt aktiva trots sina ryggbesvär förbättrades snabbare än de som för sina besvär ordinerades sängläge (15,16). Ett skärskådande av det vetenskapliga underlaget för denna mycket använda rekommendation visar att effekten av att fortsät-

ta vara fysiskt aktiv trots ryggbesvären i första hand har en positiv effekt på arbetsförmågan (12,15–17), medan någon säker effekt inte har kunnat iakttas på vare sig smärta eller funktion (18).

**Smärtlindring**

Smärtlindring vid akuta ospecifika ryggbesvär, se Terapirekommanderationerna ovan.

Effekten av de olika alternativen är i första hand analgetisk (muskelavslappnande för bensodiazepiner). Det saknas evidens för att något av preparaten ensamt eller i kombination påskyndar förbättringen av ryggbesvären.

**Arbetsförmåga**

Beroende på grad av besvär och typ av arbete kan akuta ryggbesvär göra arbete svårt eller ibland till och med omöjligt. Eftersom prognosens vid just akuta ospecifika besvär är mycket god och då normal fysisk aktivitet trots besvären är en definitiv del av behandlingen, bör eventuell arbetsfrånvaro minimeras. I de få fall graden av besvär, ställd i relation till arbetets fysiska krav, försvårar eller omöjliggör arbete är oftast någon eller några dagars arbetsfrånvaro tillräckligt.

**Uppföljning**

Kvarstår besvären efter ca 2 veckor bör patienten undersökas igen för att klargöra om det finns något nyttillskommet i anamnes och status. Om så inte är fallet gäller fortfarande

**Tabell 1.** En sammanställning av behandlingar vid akuta ryggbesvär (1,19)

Typ av behandling	Resultat, jämförelser med andra behandlingar och evidens
Multi-disciplinära behandlingsprogram	Multidisciplinära behandlingsprogram innebärande gradvis ökande aktivitet. Inga hällpunkter finns för att denna typ av program innebär vara sig snabbare symptomlindring, funktionsförbättring eller tidigare återgång till arbete när sådana program jämförts med s k sedvanlig behandling (mycket svag evidens).
Manipulation	Manipulation av ryggraden eller s k korrigering av kiropraktor kan jämfört med placebo-behandling eller s k sham-behandling (att allt görs lika med den avsedda behandlingen förutom den åtgärd som ska prövas) vara effektivare i att minska smärtan (svag evidens).
	Manipulation av ryggraden eller s k korrigering av kiropraktor ger jämfört med placebo-behandling eller s k sham-behandling inte större funktionsförbättring (svag evidens).
	Manipulation av ländryggraden ger jämfört med McKenzie-behandling (baseras i första hand på extensionsövningar av ryggen) sannolikt mindre sjukfrånvaro (svag evidens).
	Ingen skillnad i smärta eller funktion vid jämförelser mellan manipulation och behandling av allmänpraktiker, sjukgymnast med träningsövningar eller ryggskola (svag evidens).
	Risken för allvarlig biverkan, t ex cauda equina syndrom, efter manipulation anges till 1/1 000 000 behandlingar (20).
Akupunktur	Akupunktur jämfört med sham-behandling med nålar gav inte bättre smärtlindring (mycket svag evidens).
	Akupunktur jämfört med sham-behandling med nålar eller annan typ av behandling gav ingen skillnad i funktionsförbättring (mycket svag evidens).
Kognitiv beteende-terapi, KBT	KBT i kombination med neuromuskulär ryggträning kan vara effektivare än enbart KBT respektive enbart ryggträning i att reducera ryggsmärta efter 7 dagar (svag evidens).
	KBT jämfört med sedvanlig behandling (analgetika + ryggövningar till dess att symtomen avklingar) har inte gett bättre smärtlindring vid ryggbesvär efter 9–12 månader (mycket svag evidens).
	KBT jämfört med sedvanlig behandling har inte varit bättre på att minska handikapp vid uppföljning efter 9–12 månader (mycket svag evidens).
	KBT i kombination med neuromuskulär ryggträning var inte effektivare än enbart KBT respektive enbart ryggträning i att minska handikapp vid en ettårsuppföljning (mycket svag evidens).
EMG-bio-feedback	För behandling med elektromyografisk (EMG)-biofeedback fanns inte underlag för en evidens-värdering.
Korsetter eller lumbala stödbandage	Det finns inte underlag för en evidensvärdering.
Massage	Massage gav inte bättre smärtlindring jämfört med manipulation och elektrisk stimulering (svag evidens).
	Jämfört med specifika ryggövningar av typ McKenzie var manipulation i kombination med andra typer av passiv behandling mindre effektiva i att minska ryggsmärtan och att förbättra funktionsförmågan (svag evidens).
	Det kan inte avgöras om massage påverkar funktion eller rörlighet mer än manipulation eller elektrisk stimuleringsbehandling (svag evidens).
Värmeomslag	Jämfört med placebo var värmeomslag effektivare att minska smärtan och förbättra handikapp efter 5 dagar (måttligt stark evidens), och värmeomslag kan vara mer effektivt att lindra smärtan och minska handikapp än både paracetamol och NSAID efter 1 respektive 4 dagar (svag evidens).
	Det är ännu oklart om värmeomslag minskar smärtan bättre än McKenzie-behandling (svag evidens).
Traktionsbehandling och TENS	Det finns inga studier av en sådan kvalitet att effekten av dessa båda behandlingar går att bedöma.

**Tabell 1. forts.** En sammanställning av behandlingar vid akuta ryggbesvär

Typ av behandling	Resultat, jämförelser med andra behandlingar och evidens
Ryggräning och ryggövningar	Jämfört med "sedvanlig ryggbehandling" går det inte att avgöra om generell ryggräning är mer effektiv att lindra smärta eller förbättra funktionsförmågan (mycket svag evidens). Det kan inte heller avgöras om generell ryggräning ger bättre smärtlindring eller funktionsförbättring än interventioner utan träning (svag evidens).
	Specifika ryggövningar i form av McKenzie-behandlingar kan ge bättre smärtlindring och funktionsförbättring än en kombination av passiva interventioner inkluderande utbildning (speciella instruktionsbroschyror), sängläge, isinpackningar och massage vid uppföljning efter en vecka (svag evidens). Däremot har McKenzie-övningar inte visats vara bättre på att lindra smärta eller återställa funktion än "stay active"-konceptet vid 12 veckors uppföljning (måttligt stark evidens).
	Det går inte att avgöra om McKenzie-övningar ger bättre smärtlindring och funktionsförbättring än flexionsövningar efter 8 veckor (svag evidens).
	McKenzie-övningar kan vara bättre än ryggskola när det gäller att minska smärta efter 12 månader (svag evidens).
	Det går inte att avgöra om McKenzie-övningar är mer effektiva än NSAID-medicinering när det gäller att förbättra ryggfunktionen efter 5 dagar respektive 4 veckor.
Det går inte att avgöra om allmän ryggräning ökar återgången i arbete jämfört med "sedvanlig" eller ingen behandling alls (1,19).	

samma förklaringsmodell vad gäller smärtan och stelheten. Eftersom rörelse och aktivitet trots besvären om möjligt är av ännu större betydelse nu än för 2 veckor sedan, måste vikten av detta råd poängteras (förbättrar läkningsbetingelserna och minskar muskelförsvaret). Någon ökad risk för recidiv hos dem som förblivit fysiskt aktiva har inte rapporterats (21).

#### Röntgenundersökning vid ryggbesvär

I de fall besvären fortfarande kvarstår efter 4–6 veckor, kan en röntgenundersökning övervägas. Hos yngre (< 20 år) och äldre (> 55 år) rekommenderas röntgen något tidigare. Det huvudsakliga skälet för att göra en konventionell röntgenundersökning av ländryggen i detta skede är säkerhetsaspekten. Man vill gardera sig mot att patienten trots allt har någon synlig allvarligare orsak till sina besvär. Såvitt känt finns inga studier men sannolikheten är mycket liten att en röntgenundersökning ska avslöja något som inte kunnat misstänkas via anamnes och status. Däremot är det troligt – med variation beroende på patientens ålder – att undersökningen visar någon form av förändring: vanligen måttliga eller diskreta degenerativa förändringar. Förekomst av sådana förändringar ändrar emellertid inte på något sätt

de redan givna råden eller behandlingen. Snarast ökar indikationen för aktivitet efter den akuta fasen för att om möjligt bromsa utvecklingen av diskdegenerationen.

Många patienter har ofta en kraftigt overdriven uppfattning om att framför allt en MRT-undersökning kan klargöra "vad som är fel". Den i särklass vanligaste indikationen i ryggssammanhang för en MRT-undersökning är önskan om en bekräftelse av en klinisk diagnos av tryck eller engagemang av en eller flera nervrötter (vanligen lumbalt diskbråck eller spinal stenos). Detta är framför allt viktigt i de fall man överväger kirurgi pga besvärens svårighetsgrad.

Det finns flera studier som visar att en MRT-undersökning inte tillför någon väsentlig information när det handlar om ospecifika ryggbesvär.

#### Vanliga behandlingar vid akuta ryggbesvär – en evidensgenomgång

Bristen på kunskap om i första hand ospecifika ryggbesvär har lämnat fältet öppet för en rik flora av olika behandlingar som används och fortfarande används för behandling av akuta ospecifika ryggbesvär.

I Tabell 1, s 870, finns en sammanställning av vetenskaplig evidens för effekten av

i Sverige idag ofta använda behandlingsmetoder vid akuta ospecifika ryggbesvär (1,19). Evidensvärdets styrka som anger efter varje typ av behandling eller åtgärd avser den vetenskapliga kvaliteten på de studier som finns och som används vid evidensvärderingen.

### Långdragna (kroniska) ospecifika ryggbesvär

Andelen av alla akuta ryggbesvär som övergår i långdragna (kroniska) besvär (> 3 månader) är ganska osäker men uppskattas till omkring 5% (22).

De ryggpatienter som söker i primärvården pga ryggbesvär har besvär av varierande svårighetsgrad. En akut attack är inte sällan en exacerbation av just långdragna besvär. Man brukar anse att recidiven är mer frekventa och svårare om det har förekommit långdragna episoder tidigare i anamnesen. När det gäller sjukskrivning pga ryggbesvär vet man att ju längre sjukfrånvaron varat desto sämre prognos. Mindre än 50% av dem som varit sjukskrivna längre än ett halvt år återkommer i arbete. För tio år sedan återgick nästan ingen i Sverige till arbete om man varit sjukskriven för ryggbesvär i mer än 2 år (23). Dagens sjukskrivningsregler kan ha ändrat på detta?

### Vanliga behandlingar vid långdragna (kroniska) ryggbesvär – en evidensgenomgång

I Tabell 2, s 873, finns en sammanställning av vetenskaplig evidens för några av de vanligaste behandlingarna vid långdragna ryggbesvär (19,22). Evidensen för effekt av flertalet behandlingar är svag, bäst tycks behandlingar som inkluderat KBT vara. Evidens för akupunktur finns inte eller är mycket svag (24).

### Specifika ryggbesvär

Specifika kallas de ryggbesvär där orsaken till besvären är känd och möjlig att med vederetaget metodik diagnostisera. De vanligaste specifika diagnoserna är diskbråck, spinal stenos (förträngning av spinalkanalen), kotkompressionsfraktur(er), spondylo-

listes (kotglidning), inflammatorisk rygg-sjukdom, infektion (diskit) och tumör. Av alla akuta besvär uppskattas < 10% vara specifika medan 15–30% av alla långdragna besvär på samma sätt uppskattas ha en specifik orsak. Prevalensen av diskbråck bland de patienter som söker primärvården anger variera mellan 1 och 3%. Spinal stenos är relativt ovanlig hos personer < 50 år, men ökar kraftigt i frekvens medökande ålder. I Japans åldrande befolkning har prevalensen av lumbar spinal stenos visats vara ca 10% hos personer i 70-årsåldern (25).

Omkring 4% av alla som söker primärvården för ryggbesvär har som orsak till besvär en kotkompression.

I den här genomgången berörs detaljerat enbart de tre vanligaste specifika orsakerna till ryggbesvär:

1. diskbråck
2. kotkompression
3. spinal stenos.

En sammanställning av lämplig läkemedelsbehandling vid specifika ryggbesvär finns i Terapirekommendationerna på s 879.

### Prognos för specifika besvär

Som framgår av den fortsatta presentationen kan prognosen i högsta grad variera från en specifik diagnos till en annan. Jämfört med ospecifika besvär finns det vid specifika besvär faktorer som ofta särskiljer de två typerna åt och även anses påverka prognoserna för respektive tillstånd.

Specifika besvär tenderar att förutom ryggsmärta också ge en smärta som strålar ut i ett eller ibland båda benen. Eftersom debuten av specifika besvär (diskbråck och spinal stenos) inte sällan också är förenad med ett längsammare insjuknande blir konsekvensen att ospecifika besvär generellt sett har en betydligt högre sannolikhet för ett snabbt tillfrisknande än specifika besvär.

### Diskbråck

Ett diskbråck uppstår genom att diskens centrala del, den s k kärnan, nucleus pulposus, som åtminstone hos yngre individer är gelatinös till sin konsistens, penetrerar

Tabell 2. En sammanställning av behandlingar vid långdragna ryggbesvär (19,22)

Typ av behandling	Resultat, jämförelser med andra behandlingar och evidens
Analgetika	När en kombination av tramadol och paracetamol jämfördes med placebo vid långdragna ryggbesvär konstaterades en något bättre effekt av kombinationen, men också en betydande andel biverkningar i form av dåsigitet, illamående och förstopning (måttligt stark evidens).
	Ingen skillnad kunde ses när paracetamol jämfördes med NSAID (diflunisal, avregistrerat i Sverige) (måttligt stark evidens).
NSAID	Ingen skillnad i effekt vid jämförelse mellan olika NSAID (måttligt stark evidens).
	Det går inte att säga om NSAID har bättre effekt än paracetamol (mycket svag evidens).
Anti-depressiva	Jämfört med placebo är det oklart om antidepressiv medicinering är bättre (mycket lågt evidensvärde).
	Jämförelse av olika antidepressiva läkemedel har inte visat någon skillnad i effekt (mycket svagt evidensvärde).
Muskel-relaxantia	Bensodiazepiner var mer effektiva än placebo i att minska smärta och åstadkomma en allmän förbättring (svag evidens).
Epidurala steroid-injektioner	Inga studier redovisade vid långdragna ospecifika besvär.
Lokala injektioner	Injektioner med lokalaneestetika och/eller steroider har inte bättre effekt på kort sikt än placebo (mycket svag evidens).
Facettleds-injektioner	Facettledsinjektioner med eller utan steroider har inte bättre effekt än placebo på smärta eller funktion (mycket svag eller svag evidens).
Ryggövningar (back exercises)	Det går inte att avgöra om ryggövningar (McKenzie och yoga inte inkluderade) är bättre än placebo, eller ingen behandling eller andra icke-invasiva behandlingar vad gäller att minska ryggsmärta eller förbättra ryggfunktion jämfört med andra behandlingar eller inga övningar alls (mycket svag evidens).
	Det går inte heller att fastställa om bälstärkande/stabiliseraende övningar är bättre på att minska ryggsmärta eller förbättra ryggfunktion jämfört med andra behandlingar eller inga övningar alls (mycket svag evidens).
	Vad gäller McKenzie-övningar går det heller inte att avgöra om de på kort eller längre sikt ger bättre smärtlindring eller funktionsförbättring än andra typer av övningar t ex flexionsövningar eller stabiliseraende övningar (svag evidens).
	Yoga kan vara effektivare vad gäller smärtlindring (vid 26 veckor) och funktionsförbättring (vid 12 men inte vid 26 veckor) än andra ryggövningar (mycket svag evidens).
Multidisciplinära behandlingsprogram	Jämfört med traditionell behandling eller icke-multidisciplinär behandling ger intensiv (> 100 timmars terapi) multidisciplinär biopsykosocial rehabilitering med funktionsförbättrade övningar bättre smärtlindring och större funktionsförbättring hos personer med besvär > 3 månader (måttligt stark evidens).
Akupunktur	Jämfört med ingen behandling alls ger akupunktur bättre smärtlindring vid 3 månader och funktionsförbättring vid 6 månader (mycket svag evidens).
	När akupunktur jämförs med s k sham (allt annat lika förutom det som förmås vara den aktiva delen av en intervention) fås med akupunktur bättre smärtlindring direkt efter behandlingen respektive efter 3 månader (svag evidens). Akupunktur ger också större funktionsförbättring både direkt efter behandlingen och 3–12 månader senare (måttligt stark evidens).
	Akupunktur kombinerad med andra behandlingar t ex ryggövningar, analgetika (inte opioider), infraröd strålning, ryggskola, ergonomiska förändringar och beteendeändringar har bättre smärtstillande effekt än interventionen (behandlingen) separat (måttligt stark evidens).

**Tabell 2. forts.** En sammanställning av behandlingar vid långdragna ryggbesvär

Typ av behandling	Resultat, jämförelser med andra behandlingar och evidens
Ryggskola	Det går inte att avgöra om ryggskola jämfört med ingen behandling eller inaktiva kontroller är effektivare vad gäller smärtlindring eller förbättrad ryggfunktion än placebo, att vara på väntelista för behandling eller skriftlig information (svag evidens).
	Det går heller inte att avgöra om ryggskola är bättre än t ex manipulationsbehandling av ryggraden, NSAID, sjukgymnastik eller ryggövningar när det gäller att påverka smärta eller ryggfunktion (svag evidens).
Beteende-terapi	Beteendeterapi verkar ha bättre effekt på smärta och funktion än placebo, ingen behandling eller placering på väntelista (måttligt stark evidens).
	Beteendeterapi enbart eller i kombination med sjukgymnastik, ryggutbildning, multidisciplinära behandlingsprogram, smärtprogram i slutet vård eller ryggövningar verkar ha samma effekt på smärta och funktion (måttligt stark evidens).
	Det går inte att klargöra om olika typer av beteendeterapi, när de jämförts, har olika effekt vad gäller att öka återgång i arbete hos sjukskrivna (mycket svag evidens).
Manipulationsbehandling	Det finns inte underlag för att avgöra om manipulativ behandling vid långdragna ryggbesvär ger bättre smärtlindring eller funktionsförbättring än behandling av allmänläkare, med sjukgymnastik, ryggövningar, i ryggskola eller om kiropraktorbehandling är bättre än medicinsk behandling (mycket svag evidens).
	Jämfört med behandling med ryggövningar verkar manipulativ ryggbehandling vara effektivare när det gäller att minska andelen personer helt eller delvis sjukskrivna efter ett år (måttligt stark evidens).
EMG-bio-feedback	Det går inte att avgöra om biofeedback ger större smärtlindring eller bättre funktion än vad personer på en väntelista upplever (svag evidens).
	Det går heller inte att avgöra om biofeedback är effektivare att minska smärta och förbättra funktion än avslappningsövningar, eller om biofeedback i kombination med rehabiliteringsprogram är bättre på detta än enbart biofeedback (svag evidens).
Korsetter eller lumbala stödbandage	Det finns inte underlag för en evidensvärdering.
Massage	Det finns inte underlag för en evidensvärdering.
Traktionsbehandling	Det finns inte underlag för en evidensvärdering.
TENS	Det går inte att avgöra om TENS har bättre effekt på smärta och funktion än placebo (mycket svag evidens).

genom diskens yttre del, anulus fibrosus. Av anatomiska och biomekaniska skäl sker penetrationen oftast i dorsal riktning. När så blir fallet är risken stor för att diskbräcket komprimerar en eller flera av nervrötterna i eller på väg ut ur spinalkanalen.

Prevalensen av diskbräck som orsak till akuta ryggbesvär uppskattas till mellan 1 och 3% och är som högst hos individer mellan 30 och 50 år. Ett klassiskt diskbräcksinfektnande anses starta med akut insättande ryggsmärta, som efter en kortare eller längre period (från minuter/timmar eller dagar till flera veckor) följs av en utstrålans-

de smärta i ett eller båda benen, ischias. Inte sällan upplever patienten att ischiassmärtan åtminstone inledningsvis är det dominerande besväret.

De allra flesta symptomgivande diskbräck (95%) i ländryggen förekommer i de två mest distala diskarna, dvs L4–5 respektive L5–S1. Diskbräck ovanför de här nivåerna förekommer företrädesvis hos personer > 55 år. Ischiassmärtans utbredning i bettet avgörs av vilken eller vilka nervrötter diskbräcket komprimerar.

Diskbräck liksom många andra orsaker till ryggbesvär uppkommer oftast utan att någon yttre orsak kan noteras. Frekvent re-

## Sökord

## Innehåll

petitivt tungt lyftande och utövande av extremsporter som tyngdlyftning och släggkastning har visats ge en viss riskökning för uppkomst av diskbråck.

MRT-studier har också visat att synliga diskbråck förekommer hos närmare 2 av 3 i en även till synes besvärsfri population. Detta understryker – fastän på ett diametralt motsatt sätt – det redan tidigare pågående svaga sambandet mellan radiologiska förändringar och förekomsten av symptom (26,27).

### *Prognos och föllopp*

För de allra flesta med ett symptomgivande diskbråck i ländryggen är prognosen god, dvs symptomen i form av smärta i ben och rygg avklingar för att hos många helt försvinna. Tiden till förbättringen kan dock variera starkt från i bästa fall någon eller några veckor till månader och ibland år. Ett positivt prognostiskt tecken brukar vara när patienten, ofta efter ett par veckor med uttalade problem, börjar uppleva en vanligen måttlig, inte sällan långsam, förbättring.

Eftersom sannolikheten för att symptomerna ska avklinga är stor efter några veckor till några månader finns det sällan anledning att diskutera kirurgi under denna tidiga fas. Undantag till detta är hotet om utveckling av ett s k cauda equina-syndrom, dvs ett tillstånd där ett diskbråck komprimerar alla nervrötter som utgör cauda equina (hästsvansen). Det kanske viktigaste tecknet på att ett sådant syndrom är under uppseglingsfas är att patienten börjar uppleva en smärta i rygg och ben som är påtagligt mycket svårare än den dittills varit. Typiskt för ett cauda equina-syndrom, när det väl utvecklats, är s k ridbyxeaneestesi och också påverkan på sfinktrarna. Det enda som kan förhindra att ett cauda equina-syndrom uppstår är kirurgi men när syndromet väl är manifest är det tveksamt om kirurgi hinner göras i tid för att undvika skador på nervrötterna.

Även hos patienter utan tecken på cauda equina-syndrom kan kirurgi övervägas relativt tidigt. Det gäller i första hand de patienter som inte uppfattar sig klara av den svåra smärta i benet/benen och/eller i ryggen. Upprepade MRT-undersökningar har dock visat att diskbråcket i många fall tenderar

att minska och då med symptom som sannolikt minskar i relation till detta (28).

I de fall besvären kvarstår med hög intensitet och utan någon egentlig förbättringstendens efter ca 2 månader är kirurgi i många fall indicerad. Kirurgi har störst möjlighet till framgång hos de patienter som:

1. har en uttalad ischiassmärta vanligtvis bara i ett av benen
2. provocerar smärtan t ex vid hosta, nysning eller vid krystning
3. vid undersökning har en SLR-positivitet vid en vinkel i höften mellan 30 och 60 grader och
4. har ett diskbråck vars läge överensstämmer med dessa symptom.

Hos en sådan patient är chansen mycket god att, helt eller delvis, bli av med i första hand bensmärtan. Prognoserna för ryggsmärtan är mer osäker. En korsat positiv SLR-test, dvs smärta i det kontralaterala benet vid prövning av SLR, är också ett starkt tecken på förekomst av ett diskbråck.

För att bekräfta ett diskbråck och de symptom det orsakar i form av t ex rizopati (smärta utmed förloppet av en specifik nervrot) är MRT-undersökning indicerad. En MRT-undersökning ska i första hand göras i det läge då kirurgi övervägs. Fram till dess är den kliniska diagnosen tillräcklig.

Överväger man att remittera patienten till kirurgi kan man klargöra att det inte finns någon kirurgisk teknik som visat sig bättre än den andra. Om operationen sker med eller utan mikroskop spelar således ingen roll för mobiliseringen efter ingreppet eller slutresultatet. Risken för allvarliga komplikationer är mycket liten.

### *Recidiv*

Även om prognoserna för förbättring är god redan inom de närmaste veckorna efter debuten, finns en tämligen stor risk att patienten kan drabbas av recidiverande besvär. Hur ofta recidiv uppträder är oklart. Intensiteten av smärta och övriga symptom vid recidiv kan ofta vara i paritet med de initiala besvären, men viker ofta betydligt tidigare.

**Tabell 3.** En sammanställning av behandlingar vid diskbråck

Typ av behandling	Resultat, jämförelser med andra behandlingar och evidens
Steroidinjektioner och cytokin-inhibitorer	Epidurala steroidinjektioner har inte någon säkerställd effekt varför sig på smärta eller funktion (29). Det finns heller ingen evidens för att t ex cytokininhistoriter (t ex infliximab) har effekt på smärta eller funktion vid lumbala diskbråck.
Manipulation	När det gäller manipulation vid rygg- och bensmärta orsakad av ett diskbråck finns det mättligt stark evidens för att manipulation har bättre effekt på smärtan jämfört med s k sham (allt görs lika utom den del av t ex en behandling som man vill klargöra effekten av). Det finns ingen evidens för att manipulation har bättre effekt än rörelsebehandling vid diskbråck medan det finns evidens av mycket låg kvalitet för att akupunktur har bättre smärtlindrade effekt vid diskbråck än manipulation. Det finns evidens av låg kvalitet för att manipulation är bättre än traktion när det gäller att förbättra ryggfunktion och SLR.
Akupunktur	Det finns ingen evidens för att akupunktur har bättre effekt än sham-akupunktur vid diskbråck (30).
Rörelseträning	Rörelseträningen påverkar inte smärtan mer vid lumbala diskbråck än manipulation eller traktion. Det har heller inte kunnat visas att rörelseträning ökar ryggens rörelseomfång eller minskar SLR och det har heller inte kunnat visas att rörelseträning i kombination med undervisning har någon effekt på rygrörelseförmågan (31).
Värme- och isbehandling	Det finns ingen visad effekt av värme- eller isbehandling och inte heller av massage vid diskbråck i ländryggen.
Sängläge	Sängläge som behandling av diskbråck har inte visats vara bättre än avvaktande försiktig aktivitet (32).
Traktionsbehandling	Traktionsbehandling vid diskbråck har inte visats vara bättre än sham-traktion (33).
Operationsmetod	När det gäller operationsmetod vid diskbråckskirurgi finns det ingen evidens för skillnader i resultaten om kirurgen använder mikroskop eller luppar (ca 3 gångers förstoring) vid ingreppet.

#### Icke-kirurgisk behandling

Icke-kirurgisk behandling är med få undantag, åtminstone inledningsvis, det adekvata behandlingssättet när en patient har akuta besvär som tyder på att de orsakas av ett diskbråck. I princip ges även patienten med ett förmodat diskbråck samma råd som patienten med ospecifika besvär, nämligen ”att trots besvären försöka vara så normalt aktiv som möjligt”. Det måste påpekas att det inte finns någon RCT (randomiserad kontrollerad studie) som utvärderat effekten av detta förhållningsråd vid diskbråckssjukdomen. En viktig restriktion finns dock i rådet till patienten med diskbråcksmisstanke, nämligen att man bör undvika aktiviteter som ger eller ökar ischiasbesvären. Utstrålande smärta måste tolkas som att en eller ibland flera nervrötter utsätts för en kompression, en kompression som kan skada nervroten och därför så långt möjligt bör undvikas. I vilken grad smärta ner i benet, ischialgi, går att undvika är ett viktigt sätt att avgöra arbetsförmågan hos patienten.

Den i benet utstrålande nervsmärtan är svår att effektivt dämpa. Precis som vid akut lumbago kan man i första hand pröva paracetamol i doser upp till 4 g/dygn, ofta i kombination med NSAID. I uttalat svåra fall tvingas man ta till t ex tramadol. Fullständig smärtlindring kan många gånger vara svår att uppnå. När så sker finns risken att patienten ”glömmer problematiken” och gör rörelsen och aktiviteter som fungerar under analgesin, men som när den försvinner eller minskar resulterar i ökade besvär, t ex ner i benet.

Noteras bör att det inte finns några systematiska litteraturgenomgångar eller RCT avseende effekten av analgetika, antidepressiva eller muskelavslappnande medel vid diskbråck.

Många patienter är tveksamma till kirurgisk behandling av diskbråck och vill ofta veta mer om icke-kirurgiska alternativ. I Tabell 3 finns en evidensgenomgång av behandlingar och behandlingsmetoder som patienten hört talas om och vill veta effekten av.

Systematiska litteraturgenomgångar av icke-kirurgiska behandlingar visar att lokala biverkningar, oftast lindriga, förekommer tämligen frekvent medan allvarliga biverkningar förefaller mycket sällsynta och i en uppgiven frekvens av 1 allvarlig biverkning per 1–2 miljoner behandlingar. Allvarliga biverkningar är vanligast vid manipulation av halsryggen (34).

### Den osteoporotiska kotkompressionen

Kotkompressionsfrakturen är den vanligaste av alla benskörhetsfrakturer och således vanligare än handledsfrakturer och betydligt vanligare än höftfrakturerna. Se även kapitlet Osteoporos, avsnittet Kotkompressioner, s 615.

Uppskattningsvis drabbas 30–50% av alla kvinnor och 20–30% av alla män av en eller flera kotkompressioner. Den åldersjusterade incidensen bland svenska kvinnor har beräknats till knappt 18 frakter per 1 000 levnadsår (35,36) vilket gör den till en av de högsta i världen. Liksom vid spinal stenos finns det anledning att befara att incidensen av kotkompressioner kommer att öka med en allt äldre befolkning.

Hittills har prognosen vid en kotkompression genomgående ansetts vara mycket positiv vad gäller förbättring av smärta och dålig rygg- och allmämfunktion. Patienten har oftast fått beskedet att försöka vara så fysiskt aktiv som möjligt så fort den värsta fraktursmärtan avtagit, vilket bedömts ske inom 1–3 månader. Den goda prognosen har sannolikt grundats på det förhållandet att tämligen få klagat eller återkommit. När de återkommit med kvarstående problem har beskedet sannolikt blivit detsamma: "Det går över av sig självt!"

När (svenska) patienter med en akut kotkompression prospektivt följs under året efter frakturen blev resultatet i flera avseenden mycket förväntande. De flesta (58%) fick sin kotkompression vid ett fall, men hela 35% kunde inte ange någon speciell orsak till frakturen (37). Att man inte kunde ange någon orsak till frakturen var sannolikt en förklaring till att många inte sökte för sina smärtor förrän efter flera veckor. Det är inte osannolikt att avsaknaden av ett distinkt trauma förutom denna "pa-

tient's delay" också kan ha bidragit till en "doctor's delay", t ex att avstå från en tämligen akut genomförd röntgenundersökning. Närmare 20% av de personer som inkluderades i denna studie var 65 år eller yngre. Fyndet understryker vikten av att man tänker på möjligheten av en kotkompression som orsak till akut ryggsmärta redan hos individer i femtioårsåldern.

Det mest överraskande resultatet var emellertid att den förmodat goda prognosen hos en majoritet av patienter med en färsk kotkompression i stället visade sig vara den motsatta. Ett år efter frakturen angav mer än 75% av patienterna att de hade svår eller mycket svår smärta, uttalat dålig ryggfunktion och också kraftigt påverkad livskvalitet. Smärtan efter ett år var helt i paritet med vad patienter med ett lumbalt diskbråck har preoperativt, och funktionen klart sämre än vad patienter sjukskrivna för ont i ryggen har efter en månad (38).

De faktorer som vid en sammanvägning starkast påverkade prognosen negativt var:

- uttalad komprimering av kotan
- antalet gamla, tidigare frakterade kotor.

Frakturdeformationen påverkade i första hand smärtan medan antalet tidigare frakter hade starkast negativ inverkan på funktion och livskvalitet. Uttalad frakturdeformation kallas kompressionen och innebär att höjden i någon del av kotkroppen reduceras till 40% eller mer (39). Det är rimligt att förmoda att antalet tidigare frakter negativa inverkan på funktion och livskvalitet i första hand beror på den kyfosering ett ökat antal frakter ger i bröstryggen. I ländryggen ger ett ökat antal frakter dessutom en tilltagande tendens till en besvärande kollision mellan revbensbågen och crista iliaca.

### Anamnes

Avsaknad av trauma, till och med ett minimalt sådant, utesluter inte möjligheten av en fraktur. Fråga patienten om hereditet liksom förekomst av tidigare frakter och framför allt om de i så fall uppkom vid ett lindrigt frakturvåld. En minskad kropps längd jämfört med längden i 20-årsåldern är en stark

indikation på förekomst av tidigare kompressionsfrakturer. Avsaknad av svåra smärtepi- soder utesluter inte tidigare frakturer då de kan förekomma utan påtaglig smärta.

#### *Status*

Smärtpåverkan är många gånger betydande vilket försvårar den fysikaliska undersökningen. En accentuerad bröstkylfos ses ofta om patienten har tidigare frakturer. "Putmäge" ses också hos patienter med flera tidigare frakturer. Den utskjutande magen orsakas dels av ryggradens komprime ring i axiell riktning, dels av en accentuerad ländryggsskyfos i de fall patienten har frakturer i ländryggen. Hudveck på ryggen och i flankerna pekar också mot att bröstkorg och bäcken kolliderar.

Frakturen leder oftast men inte alltid till en perkutorisk smärta över spinalutskottet(en). Vid uttalad frakturdeformation i bröstryggen påverkas sannolikt också lederna mellan revbenen och kotorna (kostovertebraala lederna) vilket inte sällan resulterar i smärta om man (varsamt!) komprimerar bröstkorgen bilateralt.

#### *Röntgen*

Vid minsta misstanke om en färsk kotkom pression bör en akut ryggröntgen genomföras. Både bröst- och ländrygg bör inkluderas i undersökningen eftersom en fraktur i nedre delen av bröstryggen inte sällan gör att smärta förläggs distalt i ländryggen. Även om det fortfarande saknas adekvata specifika behandlingsmetoder av den färskota kompressionen (se nedan) är en diagnos redan i det akuta skedet av avgörande betydelse för den behandling som måste till. I en rygg med äldre frakturer är diagnostiken av en mindre färsk fraktur många gånger svår. För att klargöra om en fraktur är färsk eller inte är en MRT-undersökning bäst.

#### *Behandling*

Den största risken med en akut kotkom pression är att smärta och den kraftigt reducerade funktionen leder till en oförmåga och en rädska för att röra på sig. Följden blir en fysisk inaktivitet som kan jämställas med en immobilisering. Då accelererar benmineralförlusterna från det redan sköra

skelettet, vilket i sin tur ökar risken för ytterligare kotkompressioner. Behandlingen måste därför inriktas mot en adekvat smärtlindring för att möjliggöra för patienten att vara så normalt fysiskt aktiv som möjligt. Eftersom smärta både kan vara uttalad och långdragen blir smärtbehandlingen en utmaning. Initialt kan det krävas opioider, t ex tramadol, ofta i kombination med t ex paracetamol i höga doser, för att åtminstone något lindra smärta tidigt i förloppet. Förhoppningen är att en adekvat smärtlindring initialt förhindrar det svåra, långdragna förlopp som annars verkar bli följd hos en stor andel patienter efter en fraktur (40,41). Fortfarande finns dock ingen studie som undersökt om en tidigt insatt, systematiskt underhållen, adekvat smärtlindring kan bryta den långvariga, svåra smärta efter en akut kotkompression.

Att sända hem en patient utan adekvat smärtlindring kan leda till just den inaktivitet som beskrivs ovan och som troligen i sig underhåller smärttillståndet. Svårigheten ligger naturligtvis i balansen mellan en adekvat smärtlindring och risken för biverkningar, inte minst risken att falla.

Förutom adekvat smärtlindring måste de allra flesta ha hjälp och stöd – högst sannolikt 1–2 gånger/dag i hemmet under den mest akuta tiden – för att komma över rädslan och våga röra på sig.

För att patienten inte ska känna sig lämnad ensam med sin smärta rekommenderas ett återbesök inom några veckor för en genombrott av smärta och funktionsförmåga.

Så fort patienten orkar ta kortare promenader, där rollator eller kanske gåstavar kan vara till stor hjälp, kan man föreslå patienten att börja använda ryggsäck. Ryggsäcken, som ska innehålla en efter hand ökande vikt, kan gärna ha breda axelband och har åtminstone två syften: Den ska dels hjälpa till att belasta ryggen, så snart smärta tillåter det, för att förhindra ytterligare inaktivitetsdemineralisering av kotpelaren, dels bidra till att motverka den kyfosering som kompressionsfrakturer, åtminstone i bröstryggen, leder till. Tanken med ryggsäcken är att det extensionsmoment ryggsäckens vikt åstadkommer motverkar den muskeluttröttning den alltmer framåtböjda (kyfotiska) bröstryggen orsakar.

#### *Sökord*

#### *Innehåll*

**Terapirekommanderationer – Läkemedelsbehandling vid specifika ryggbesvär**

Diskbråck	I första hand paracetamol i doser upp till 4 g/dygn eventuellt i kombination med ett NSAID, t ex diklofenak <sup>a</sup> 50 mg 2–3 gånger/dygn  I uttalat svåra fall t ex tramadol
Kotkompression	Initialt behandling med en opioid såsom tramadol oftast i kombination med paracetamol i höga doser
Lumbal spinal stenos	Paracetamol i maximal dosering (4 g/dygn) eventuellt i kombination med ett NSAID, t ex diklofenak 50 mg 2–3 gånger/dygn

a. Försiktighet vid hjärt-kärlsjukdom, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

**Vertebro- och kyfoplastik**

Den alltmer utbredda metoden med injektion av bencement har utvärderats i två samtidigt publicerade RCT. Resultaten visade emellertid att metoden i stort är lika verkningsfull som den placebobehandling som används i studierna (42,43).

**Lumbal spinal stenos (LSS)**

Lumbal spinal stenos (LSS) är ett kliniskt syndrom som orsakas av ett otillräckligt utrymme för nervrötterna i spinalkanalen och som i typiska fall kännetecknas av smärtor i glutealregionen och benet/benen samt ofta, men inte alltid, i förening med ryggsmärtor. Symtomen utlöses i de flesta fall av rörelser – vid gång eller när ryggen är i vissa positioner. Typiskt är också att symtomen avklingar vid framåtböjning av ländryggen, i sittande eller liggande.

LSS är den vanligaste orsaken till ryggkirurgi.

Det förefaller som om ungefär hälften av patienterna med lindriga eller måttliga symptom på spinal stenos försämras på både kort och lång sikt, medan symtomen synes förblif förändrade eller något förbättrade hos den andra hälften (44–46).

Det finns konsensus om att risken för en snabb eller katastrofal neurologisk försämring vid lindrig eller måttlig spinal stenos är liten. Prognos vid uttalade degenerativa förändringar och likaledes uttalade symptom är mindre säker vad gäller risken för snabb försämring av de neurologiska symptomen (47).

**Anamnes**

Många patienter har haft ischiasproblem tidigare i livet och likaledes har många haft tämligen uttalade ryggbesvär under de se-

naste åren. Många menar också att de har haft föräldrar med betydande ryggproblem.

Något som ökar sannolikheten för att en patient har LSS är förekomsten av svår underbenssmärta i samband med gång eller i stående ställning, ofta när ryggen är extenderad. Eftersom det finns ett samband mellan symtomens svårighetsgrad och graden av förträngning av cauda equina är t ex gångsträcka innan symptom en viktig anamnestisk uppgift (48). En gångsträcka på mindre än ungefär 300 meter innan claudicatiobesvären kommer innebär att det föreligger en stenos av sådan svårighetsgrad att kirurgi kan vara indicerad. I princip innebär detta att ju kortare gångsträcka desto högre grad av förträngning. Frånvaro av smärta i sittande eller förbättring av smärtan när patienten sätter sig ner eller ”krummar” ryggen är också uppgifter som pekar på LSS. En patient som inte blir sämre vid gång har sällan LSS.

**Status**

LSS-patienten är oftast över 60 år. Eftersom symtomen vid LSS oftast utlöses av fysisk aktivitet eller i speciella kroppspositioner avslöjar den fysiska undersökningen i undersökningsrummet oftast mycket litet vad gäller t ex symptom på nervrotspåverkan. Anger patienten t ex parestesier eller sensibilitetspåverkan tyder det inte sällan på en redan befintlig nervskada. Symtom kan provoceras fram genom att patienten går i en korridor eller på ett rullband. Då bekräftas oftast förekomsten av en neurogen claudicatio i form av bensmärta i typiska fall och många gånger provoceras också sensibilitets- och motorikstörningar. Inte sällan kan man notera en bredbent gång hos LSS-patienten, liksom ett onormalt

**Tabell 4.** En sammanställning av icke-kirurgiska behandlingar vid LSS

Typ av behandling	Resultat, jämförelser med andra behandlingar och evidens
Fysikalisk terapi	Det finns inte evidens för att fysikalisk terapi i form av t ex rörelse- eller styrketräning som enda behandling positivt påverkar förloppet vid LSS (47). Däremot finns det ett visst belägg för att fysikalisk terapi i kombination med andra typer av behandling kan ha en viss effekt på symptom vid LSS (47).
Traktion, TENS och elektrisk stimulering	Det saknas studier som gör det möjligt att bedöma effekten av behandlingar som traktion, TENS eller elektrisk stimulering vid LSS.
Steroid-injektioner	Resultaten är motsägande vad gäller effekten av epidurala steroidinjektioner vid LSS.
Lumbal ortos/korsett	Det finns studier som visar att gångförmågan kan förbättras när patienter med LSS använder lumbal ortos/korsett.

Rombergs test. Smärta ner i låret/låren vid extension av ryggen pekar också mot en trång spinalkanal och LSS.

Eftersom symtomen vid LSS kan vara förvillande lika dem man finner vid cirkulatorisk insufficiens, bör man alltid palpera pulsar i nedre extremiteterna och även notera andra tecken som tyder på dålig arteriell försörjning av fötter och underben. Eftersom båda tillstånden är starkt åldersrelaterade förekommer inte sällan inslag av båda tillstånden i symtombilden.

Neurofysiologiska undersökningar addrar sällan någon avgörande information för att ställa diagnosen LSS.

#### *Radiologisk undersökning*

En konventionell ländryggsundersökning är en basal undersökning vid misstanke om LSS. Oftast ser man en uttalad diskdegeneration och facettdelsartros på vanligen L4–L5- eller L3–L4-nivåerna. Redan slätröntgenbildens brukar ge möjlighet att bedöma sannolikheten för en förträngning av spinalkanalen och därmed sannolikheten av LSS. I de fall patientens besvär är så uttalade att kirurgi kan övervägas, är en MRT-undersökning av ländryggen befogad. Undersökningen visar om en förträngning av spinalkanalen och cauda equina föreligger. Både experimentellt och kliniskt har det visats att signifikanta symptom uppträder när den tillgängliga ytan för cauda equina i den lumbala spinalkanalen understiger  $75 \text{ mm}^2$ , ett mått som därmed kan sägas de-

finiera LSS (49). CT kan precis som MRT visa förekomst av LSS, men ger i de flesta fall inte tillräckligt detaljerad information som krävs vid förberedelse till kirurgi.

#### *Icke-kirurgisk behandling av LSS*

Det finns ännu inte evidens för att någon typ av medicinering positivt påverkar naturlöpfallet vid LSS.

Att åstadkomma adekvat smärtlindring vid LSS är oftast svårt. Precis som vid ryggbesvär av ospecifik typ rekommenderas paracetamol i upp till maximal dos ibland i kombination med ett NSAID-preparat, t ex diklofenak 50 mg 2–3 gånger/dygn. Användandet av det senare motiveras av – även om obevisat av studier – att en inflammatorisk komponent kan bidra till symtomen vid LSS.

I Tabell 4 finns en evidensgenomgång av icke-kirurgiska behandlingar vid LSS.

Många patienter med spinal stenos kan cykla tämligen obehindrat trots att de har betydande svårigheter att gå även kortare sträckor. Vid cykling flekteras oftast ländryggen vilket innebär att spinalkanalen vidgas och trycket mot nervrötterna avtar. Stenospatienten klagar ofta över viktuppgång som förklaras med oförmågan att röra på sig fritt. Att cykla, ute eller på träningscykel, kan därför vara ett sätt att fortsätta röra på sig utan symptom.

#### *Kirurgisk behandling av LSS*

Mycket begränsad gångsträcka till följd av smärta, i det ena eller båda benen, är den

vanligaste indikationen för kirurgi. En tumregel är att ju svårare besvär patienten har desto större chans att det kirurgiska ingreppet blir framgångsrikt vad gäller att ta bort eller minska smärtan. Evidensgenomgång visar att kirurgi är effektivt i omkring 80% av alla fall när patienten har svåra besvär preoperativt. Det finns konsensus om att det ingrepp som i första hand ska användas är s k laminotomi, dvs att utrymmet för cauda equina ökas genom att delar av kotbågarna avlägsnas. Fusion, dvs steloperation, är mycket sällan befogad vid LSS (47).

## Nackbesvär

### Ospecifika besvär

Majoriteten av nackbesvären är av ospecifik typ, dvs orsaken till besvären kan inte säkert fastställas utifrån dagens kunskap eller diagnostiska möjligheter. Lite svepande kan man säga att besvären från nacken har någon form av postural eller mekanisk orsak. Ofta uppkommer nackbesvären i samband med eller till följd av en obekväm ställning eller position, något mindre trauma, speciell eller långdragen enahanda arbetsuppgift eller arbetsställning eller i samband med en idrottsskada/-händelse. I en kunskaps sammanställning från SBU (50) anges att risken för besvär och sjukdomar i nacken och/eller axlarna ökar vid:

- arbete med böjd/vriden bål
- kraftkrävande arbete (lyfta, bära, skjuta, dra)
- kombinationen av höga krav och låg kontroll eller enbart höga krav i arbetet samt enbart låg kontroll eller lågt beslutsutrymme.

Även om förloppet av nackbesvär inte är lika känt som vid ryggbesvär avtar den akuta smärtan i de allra flesta fall inom de närmaste dagarna efter debut. Hos omkring 10% beräknas besvären bli långdragna med en duration längre än 3 månader. För symptomdiagnosar se Faktaruta 4.

Framför allt i begreppet cervikalgi brukar inbegripas flera dåligt definierade tillstånd såsom nack-skuldervinkelsyndrom, tension neck och levator scapulae-tendinit.

### Ospecifika nackbesvär

#### Symtomdiagnoser

Ofta används följande symptomdiagnoser för att beskriva patientens besvär:

- cervikalgi (nackvärk)
- cervikobrakalgi (nackvärk med smärta i axel/arm)
- cervical rizopati (nackvärk med smärta motsvarande en viss nervrot)
- myofasciellt syndrom, ett tillstånd som uppfattas lokaliseras till nackmuskulaturen eller muskelfascior. Kännetecknande ska vara att det finns s k triggerpunkter utifrån vilka smärtan kan radiera (refererad smärta) vid palpation. Trots försök till diagnoskriterier för syndromet måste det fortfarande betecknas som i stora delar ospecifikt, närmast liknande symptom vid cervikalgi.

Nackbesvär oavsett genes är ofta förenade med begränsat rörelseomfång och även oklara neurologiska symtom i skuldra eller arm. Smärtan kan vara mycket svår och upplevas som outhärdlig och den kan ibland vara förenad med en nervrotspåverkan eller en myelopati (ryggmärgspåverkan).

### Stukning av nacken, WAD (Whiplash Associated Disorder)

Skador eller symptom som en följd av en plötslig acceleration eller deceleration av nacken uppstår vanligen i trafiken eller under sportutövning. Typiskt är att den stora majoriteten av skadorna med den här typen av skadegenes inte går att diagnostisera med hjälp av röntgen och de uppvisar inte heller några kliniska tecken på t ex nervrotskador. Patienten bör dock undersökas och det relativt snart för att man ska kunna avfärda allvarligare skada som orsak till uppledda symptom!

### Specifika nackbesvär

Diskbråck, degenerativa förändringar, inflammatoriska sjukdomar och malignitet är de vanligaste specifika orsakerna till nackbesvär.

Diskbråckssjukdomen är vanligen ett led i en degenerativ process i disken. Diskbråck och/eller degenerativa förändringar i och runt disken kan (mekaniskt) påverka nervrötter och orsaka en cervical rizopati, dvs

**Tabell 5.** Olika faktorerors betydelse för nackbesvär hos arbetande individer (52)

	Ökad risk	Minskad risk	Inget samband	Motsägelsefulla eller oklara samband
Ökande ålder	+			
Frånskild/änkling	+			
Utbildning < 9 år	+			
Typ av yrke				+
Anställningstidens längd				+
Liten/måttlig kraft i nack/axlar	+			
Tidigare nackbesvär	+			
Degenerativa förändringar			+	
Fetma				+
Kortvuxenhet (män och kvinnor)		+		
Tidigare huvudvärk	+			
Egenvärderad hälsa (dålig)				+
Nedstämdhet (depressivitet)	+			
Mental stress				+
Perioder av återhämtning		+		
Fysisk aktivitet på fritid		+		
Rökning			+	
Socialt stöd på arbetet				+
Arbetstillfredsställelse				+

symtom utstrålade i nervrotens innervationsområde.

Diskbråck är vanligast efter 25-årsåldern och det är sällan en följd av ett trauma. Diskbräcket eller de degenerativa förändringarna kan påverka enbart nervroten, både nervrot och ryggmärg och ibland enbart ryggmärgen. När ryggmärgen påverkas finns risk för en cervical myelopati.

Precis som i ländryggen förekommer diskbråck med mycket ringa eller inga symtom. Mer än 30% av personer i 40-årsåldern uppger ha asymptomatiska diskbråck i halsryggen.

#### Förekomst

Ettårsprevalensen av nackbesvär är mellan 30 och 50%. Prevalensen stiger med ökande ålder för att vara som högst i medelåldern och därefter sjunka.

Den ackumulerade incidensen när det gäller att söka vård för nackbesvär i Sverige har uppskattats till 29% hos kvinnor och 18% hos män (51).

I Tabell 5 redovisas vetenskaplig evidens för olika faktorerors betydelse för nackbesvär hos arbetande individer.

#### Förlopp och prognos av nackbesvär

##### Ospecifika nackbesvär

Nackbesvär är inte sällan både långdragna och recidiverande och många upplever mer eller mindre ständiga besvär från sin nacke.

Någon bra studie av naturalförloppet vid ospecifika nackbesvär finns förvånande nog inte. Evidensgenomgångar antyder att prognoserna för nackbesvär är något bättre för män än för kvinnor (52). Yngre ålder förefaller också ha en något bättre prognos. Akut nackspärr kan ibland vara ett allvarligt tillstånd. Patienter som har så stora besvär att de hör av sig till sjukvården bör helst undersökas.

##### Diskbråck och degenerativa förändringar med nervrotspåverkan

Debuten är oftast smygande men kan ibland, inte sällan under natten, vara plötslig. Ofta förvärras symtomen vid aktivitet och vid statisk belastning. Hos de flesta, 9 av 10, försvinner besvären spontant utan att lämna några restsymtom. Förbättringen sker ofta långsamt och symtomen kan kvarstå under lång tid, inte sällan under flera år. Upplevelsen av en viss, om än liten, förbättring brukar tala för en fortsatt förbätt-

#### Sökord

#### Innehåll

## Nackundersökning

### Anamnes

Smärta är det vanligaste symtomet. Eftersom smärtupplevelsen är individuell är anamnesen vad gäller graden av smärta åtminstone initialt svårbedömd. Här följer ett försök till en strukturerad anamnes.

- **Tidigare besvär.** Recidiv är vanliga varför förekomst av liknande besvär tidigare bör efterhöras.
- **Debut.** Trauma eller icke trauma. Snabbt insättande besvär brukar, som vid ryggsbesvär, vara ett prognostiskt gott tecken medan smygande debut ofta antyder ett mer långdraget förföll, inte sällan en specifik orsak.
- **Duration.** Kortare duration är ett prognostiskt gott tecken medan längre duration av besvären när patienten söker är prognostiskt ogygnnsamt.
- **Arbete och fritid.** Det finns vetenskapligt stöd för att följande exponeringar innebär en risk för besvär och sjukdomar i nacke/axlar: arbete med böjd/vriden bål, kraftkrävande arbete (lyfta, bära, skjuta, dra), kombination av höga krav och låg kontroll eller enbart höga krav i arbetet, låg kontroll eller lågt beslutsutrymme.

De i andra systematiska översikter beskrivna sambanden mellan besvär i nacken och arbete med armarna över axelhöjd samt vid repetitivt arbete har inte framkommit (50).

- **Arbets-/funktionsförmåga.** Vilka arbetsuppgifter klarar inte patienten eller vilka arbetsmoment ökar besvären?
- **Typ av smärta.** Dov eller molande smärta förekommer inte sällan vid inflammation, myalgi eller tumör. Huggande smärta kan antyda spondylos. Svidande eller bränande smärta förekommer vid nervrotspåverkan, t ex av ett diskbräck. Skarp eller djup smärta förekommer också vid nervrotspåverkan.
- **Smärtintensitet.** Variation i smärtintensiteten förekommer oavsett vad som orsakat smärtan i halsryggen. Aktivitetsrelaterad smärta är vanligt vid t ex diskbräck, myalgi eller inflammation.
- **Lokalisering av smärtan.** När patienten själv visar var smärtan är lokaliseras är detta ofta ett undersökningsfynd med god reproducerbarhet. Den lokala smärtan kan vara både punktformig eller mer diffus och förekommer inte sällan vid myalgi och spondylos och även – fastän ovanligt – vid olika typer av tumörer. Smärta utstrålade till huvudet, skuldra eller arm är vanligt vid diskbräck. Smärta utstrålade till bålen eller benen kan förekomma vid tryck mot ryggmärgen i halsryggen, alltså till följd av diskbräck, spondylos eller tumör.

## Sökord

- **ADL-symtom.** Stelhet kan förekomma både vid spondylos och inflammation medan aktivitetsrelaterad uthållighet ofta påverkas mer vid diskbräck och myalgi. Muskeluttröttning är vanligast vid myalgi.
- **Neurologisk påverkan.** Beroende på lokalisering av t ex ett diskbräck kan neurologisk påverkan noteras i både armar och/eller bål/ben. Symtomen är ofta stickningar eller domningar. Dessa kan även orsakas av spondylos eller myalgi.
- **Cervikal myelopati.** Tyngdkänsla i benen och oförmåga att gå snabbt kan vara symptom i nedre extremiteterna på ryggmärgspåverkan i halsryggen, medan dålig finmotorik, t ex svårigheter att skriva, knäppa knappar och liknande, kan vara tecken på myelopati i övre extremiteterna. Plötslig smärtutstrålning i armar och ben, närmast som en elektrisk stöt, vid flexion av halsryggen kan också vara tecken på ryggmärgspåverkan i halsryggen.

ring. Om uttalade problem med tecken på nervrotspåverkan kvarstår efter 2–3 månader bör patienten remitteras till ortoped-specialist för ställningstagande till kirurgi.

Kirurgi påverkar i första hand den i armarna utstrålande smärtan. Möjligheterna till förbättring vid kirurgi bedöms till mellan 70 och 80%.

### Reumatoid artrit och nackbesvär

En hög andel personer med reumatoid artrit (RA) får besvär från halsryggen. Oftast orsakas besvären av inflammatöriska förändringar i kotornas facettleder, framför allt i området kring atlas-dens och mellan occiput och C1. Förutom värk får patienten ibland besvär pga tilltagande instabilitet, vanligast mellan C1- och C2-kotorna. Vid uttalade förändringar kan instabiliteten ge påverkan både på nervrötter och ryggmärg. Vid misstanke om instabilitetsproblem bör patienten remitteras till specialist. Vad gäller symptomen i övrigt är de i hög grad beroende av behandlingen av grundsjukdomen.

## Nackundersökning

För anamnes och status, se Faktaruta 5, respektive Faktaruta 6, s 884.

## Innehåll

**Nackundersökning****Status**

Ett nackstatus bör alltid inkludera även ett axelstatus eftersom besvär i den ena regionen ofta ger symtom också i den andra. Patienten ska undersökas tillräckligt avklädd.

- **Inspektion.** Flera olika felställningar/synliga förändringar kan förekomma som mer eller mindre specifika symtom vid nackbesvär.

- Torticollis ses ibland som en del av ett akut smärtillstånd orsakat av en inflammation eller spondylos.
- Vingscapula orsakad av nervpåverkan.
- Uppdragen axel är något som kan ses vid myalgi eller vid ett diskbråck.
- Arm på huvud, dvs att patienten håller armen eleverad i axelkedjan och med underarmen vilande på huvudet, är när det förekommer en stark indikation på ett diskbråck.
- Framskjutet huvud (innehåller att den normala halslordosen är uträtad) ses inte sällan vid i första hand långvariga besvär till följd av diskbråck eller spondylos.
- Atrofier i axelparti eller arm ses inte sällan vid diskbräckssjukdom.
- Svullnad/upprövning kan ses efter trauma, men också vid avancerad spondylos.

- **Rörelser.** Generellt minskar rörelseomfånget i halsryggen från 25-årsåldern och med stigande ålder. Inskränkning av flexion, extension, sidoböjning eller rotation antyder ofta organisk orsak.

- **Palpation.** En noggrann palpation kan avslöja både ömhet, kontraktion och atrofier. Görs palpationsfynden paraspinalt, t ex över kotornas transversalutskott, kan det antyda myalgi eller om ömhet över leden, inflammation. Över spinalutskotten kan palpationen på motsvarande sätt antyda både inflammation, t ex i ligament, och myalgi. Smärtpunkter, s k triggerpunkter, pekar mot myalgi som orsak.

**Diagnostiska undersökningar**

Halsryggsröntgen bör alltid göras vid traumatisk genes till nackbesvären. Misstanke om specifik genes till besvären är oftast indikation för en relativt tidig röntgenundersökning. Utan en sådan misstanke finns ingen stark indikation för en undersökning hos individer mellan 20 och 50 år. För personer under eller över dessa åldrar finns en starkare indikation för röntgen även vid ospecifika besvär.

- **Neurologiskt status.** Bicepsreflexerna (C5), brachioradialisreflexerna (C6) och tricepsreflexerna (C7) testas bilateralt. Förändring kan peka på nervrotspåverkan. Patellar-, akillesreflexerna och Babinskis tecken bör ingå i ett nackstatus vid minsta misstanke om ryggmärgspåverkan. Tendens till klonus vid testning av de två första och ett positivt Babinski tecken förstärker misstanke om en ryggmärgspåverkan och förekomst av en myelopati. Test av beröringssensibilitet och grov kraft för att avgöra påverkan på i första hand nivåerna C4-T1 kan klargöra om nervrotspåverkan föreligger. De muskler man testar för de olika nivåerna är:
  - C4 – uppryckning skuldror
  - C5 – skulderabduktion
  - C6 – handledsextension
  - C7 – handledsflexion
  - C8 – fingerflexion
  - T1 – fingerspretnings
 Kompressionstest, dvs att undersökaren lägger händerna på patientens huvud och komprimerar huvudet i axiell riktning, kan om smärtutstrålning sker mot axel och/eller arm stärka misstanke om nackdiskbråck. "Arm-Lasègue", där undersökaren för patientens eleverade (90 grader) och sträcka arm bakåt samtidigt som patientens huvud sidoböjs i motsatt riktning (från den eleverade armen) är ett rottensionstecken, som när det ger utstrålande smärta i armen tåmligen starkt antyder nervrotspåverkan.

Det vanligaste fyndet vid en röntgenundersökning av halsryggen är degenerativa förändringar på en eller flera nivåer. Degenerativa förändringar av den typen är mycket vanliga även hos personer utan besvär från halsryggen. Utan motsvarande nivåproblematiske, t ex i form av nervrotspåverkan, är den kliniska betydelsen av fyndet därför osäker. Mindre vanliga fynd vid en halsryggsundersökning utan misstanke om specifik genes är missbildningar, reststillstånd efter trauma, tecken på inflammation eller tumörförekomst.

Vid misstanke om att besvären kan förorsakas av en instabilitet i halsryggen efter trauma eller inflammation (t ex reumatoid artrit) finns ibland indikation för en provokationsröntgen med halsryggen i flexion respektive extension.

**Sökord****Innehåll**

Tabell 6. En sammanställning av övrig behandling vid ospecifika nackbesvär

Typ av behandling	Resultat, jämförelser med andra behandlingar och evidens
Hem-övningar	Man har funnit att hemövningar med avseende på styrka och rörelse i kombination med massage hade bättre effekt på smärtan än enbart analgetikamedicinering (54). En studie på kvinnor med kroniska och recidiverande nackbesvär som tränade både uthållighet och styrka hade mindre smärta och funktionspåverkan ett år efter interventionen än de som enbart fått behandlingsråd (55).
Träning och manuell terapi	I en primärvårdsstudie som i första hand inkluderade patienter med subakuta eller kroniska nackbesvär fann man att träning och manuell terapi jämfört med manipulation och mobilisering av kiropraktor gav likartade resultat mätt på smärta och funktion vid uppföljning efter ett halvt år (53,56,57).
Manipulation	En annan studie, också av god kvalitet, visade att höghastighets-/lågamplitudsmanipulation ledde till mindre smärta och bättre rörelseförmåga omedelbart efter behandlingen än enbart mobilisering (58).
Råd, träning och manuell terapi	I ytterligare en annan undersökning visades att råd, träning och manuell terapi inte var mer effektivt än enbart råd och träning och heller inte bättre än kombinationen av råd, träning och kortvågsbehandling (59).
<b>Långvariga nackbesvär</b>	
	Evidensläget vad gäller behandling av långvariga nackbesvär är i många avseenden svårbedömt. Nedanstående data kommer från den senaste stora genomgången av mer än 350 artiklar, relevanta studier av olika typer av behandlingar för nackbesvär (53).
Utbildningsprogram mm	För stukade nackar (WAD) finns det evidens för att utbildningsprogram (på video), mobilisering och träningsövningar förefaller bättre än "sedvanlig behandling".
Manuella övningar mm	För andra typer av nackbesvär inklusive merparten med ospecifika besvär menade man sig finna evidens för att manuella och övervakade övningar, låg-nivå laserterapi och kanske akupunktur var bättre än ingen behandling, sham eller alternativa interventioner av olika slag (53).

Undersökning med MRT är indicerad vid uttalad, långdragen (> 3 månader) problematik som misstänks orsakad av nervrots- eller ryggmärgspåverkan. Vanligen görs MRT-undersökningen som en del i en planerad kirurgisk intervention.

#### Behandling av ospecifika nackbesvär

Vid nackbesvär precis som vid ryggbesvär anses att så normal fysisk aktivitet som möjligt trots besvären är det behandlingsråd som med få undantag kan ges även vid nackbesvär. Det går ofta inte att undvika medicinering mot smärtan, i första hand i den mest akuta fasen, men även senare när smärtan är uttalad. De analgetika som rekommenderas är desamma som vid besvär från ländryggen.

#### Smärtlindring

Läkemedelsbehandling vid ospecifika nackbesvär se Terapirekommendationerna för akuta ospecifika ryggbesvär, s 869. Effekten av de olika alternativen är i första hand

analgetisk (muskelavslappnande för benos-diazepiner). Det finns ingen stark evidens för att något av alternativen påskyndar förbättringen av nackbesvären.

#### Övrig behandling

Omfattande evidensgenomgångar som publiceras under de senaste åren visar tämligen klart att behandlingar som inkluderar styrke-, uthållhets- och rörelseövningar, inte sällan i kombination med manuella behandlingar, är de behandlingsalternativ som i dagsläget är mest effektiva vid nackbesvär. Det måste dock poängteras att de många studier som utgör underlag för be fintlig evidens bygger på jämförelser av ett stort antal olika interventioner med varierande duration insatta vid olika tidpunkter under sjukdomens förlopp. Jämförelser blir därför i många fall mycket svårbedömda och inte sällan motsägelsetfulla (53), se exempel i Tabell 6. Ingen av de aktiva behandlingarna ser ut att ha bättre effekt än någon an-

nan och detta vare sig för kort- eller långvariga nackbesvär. Man slår dock fast att vid alla typer av nackbesvär, WAD likaväl som ospecifika och specifika nackbesvär som inte är förenade med radikulär smärta (nervrotssmärta), är de interventioner som synes mest framgångsrika de som fokuserar på att så snart som möjligt normalisera den fysiska aktiviteten (53).

Det är viktigt att så tidigt som möjligt fastställa om besvären är av ospecifik eller specifik typ. De ospecifika besvärerna behandlas symptomatiskt med i första hand analgetika och antiinflammatoriska medel samt råd att trots besvären försöka vara så normalt aktiv som möjligt. Det rekommenderas att se patienten åter om besvären kvarstår och då göra en förflyttad noggrann undersökning för att återigen klargöra om någon specifik orsak till besvären kan konstateras. Efter ungefär 6–8 veckors ospecifika besvär kan man röntga för att bekräfta den ospecifika diagnosen och inför patienten fortsatt motivera ”att inget farligt föreligger”. Förutom i ett mycket akut skede och vid mycket speciella typer av arbeten finns det nästan inget som ur medicinsk synpunkt motiverar den fysiska inaktivitet en sjukskrivning vanligen innebär.

Vid specifika besvär som ger påverkan på nervrötter eller ryggmärg är den medikamentella behandlingen i princip densamma som vid ospecifika besvär. I de fall nervsmärtan blir mycket svår kan man behöva lägga till morfederivat för att möjliggöra t ex sömn. Det är viktigt att berätta för patienten att de lägen eller aktiviteter som ger eller förvärrar nervrotssmärtan så långt som möjligt ska undvikas för att inte riskera skador på nerven. Detsamma gäller när sjukskrivning övervägas. Ger arbetet nervrotspåverkan som inte går att undvika, kan arbetet försämra patienten, vilket väl motiverar hel eller partiell sjukskrivning. Kvarstår problematiken utan nämnvärd förbättring efter 2–3 månader kan, och bör, kirurgi övervägas. Det är smärtan till följd av nervrotskompressionen som kirurgi har störst sannolikhet att förbättra. Andra tecken på nervrotsengagemang, t ex känselpåverkan, motorisk påverkan i form av kraftnedsättning eller parestesier, förbättras oftast på sikt spontant.

## Referenser

- McIntosh G, Hall H. Low back pain (Acute). *Clinical Evidence* 2008;10:1102.
- Hansson EK, Hansson TH. The costs for persons sick-listed more than one month because of low back or neck problems. A two-year prospective study of Swedish patients. *Eur Spine J.* 2005;14:337–45.
- Fanuele JC, Birkmeyer NJ, Abdu WA, Tosteson TD, Weinstein JN. The impact of spinal problems on the health status of patients: have we underestimated the effect? *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25:1509–14.
- Hansson T. Ländryggsbesvär och arbete. I: Hansson T, Westerholm P, red. Arbete och besvär i rörelseorganen. *AFA, Göteborgs Universitet och Arbetslivsinstitutet, Stockholm.* 2001. s 19–70.
- Olaya-Contreras P, Styf J, Kaigle Holm A, Olsson M, Hansson T. Compliance and the effect on disability of two treatment advices in patients with acute severe low back pain – a randomized controlled study. *Inskickad till Pain i februari 2011.*
- Hoogendoorn WE, van Poppel MN, Bongers PM, Koes BW, Bouter LM. Systematic review of psychosocial factors at work and private life as risk factors for back pain. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25:2114–25.
- Linton SJ. A review of psychological risk factors in back and neck pain. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25:1148–56.
- Pincus T, Burton AK, Vogel S, Field AP. A systematic review of psychological factors as predictors of chronicity/disability in prospective cohorts of low back pain. *Spine (Phila Pa 1976).* 2002;27:E109–20.
- Bongers PM, de Winter CR, Komppier MA, Hildebrandt VH. Psychosocial factors at work and musculoskeletal disease. *Scand J Work Environ Health.* 1993;19:297–312.
- Wang Y, Videman T, Battie MC. Lumbar vertebral endplate lesions: prevalence, classification and association with age. *Spine (Phila Pa 1976).* 2012;37:1432–9.
- Kaigle AM, Wessberg P, Hansson TH. Muscular and kinematic behavior of the lumbar spine during flexion-extension. *J Spinal Disord.* 1998;11:163–74.
- Malmivaara A, Hakkinen U, Aro T, Heinrichs ML, Koskenniemi L, Kuosma E, et al. The treatment of acute low back pain-bed rest, exercises, or ordinary activity? *N Engl J Med.* 1995;332:351–5.

## Sökord

## Innehåll

- 13.Coste J, Delecoeuillerie G, Cohen de Lara A, Le Parc JM, Paolaggi JB. Clinical course and prognostic factors in acute low back pain: an inception cohort study in primary care practice. *BMJ.* 1994;308:577–80.
- 14.Weiner DK, Sakamoto S, Perera S, Breuer P. Chronic low back pain in older adults: prevalence, reliability, and validity of physical examination findings. *J Am Geriatr Soc.* 2006 Jan;54(1):11–20.
- 15.Deyo RA, Diehl AK, Rosenthal M. How many days of bed rest for acute low back pain? A randomized clinical trial. *N Engl J Med.* 1986;315:1064–70.
- 16.Wiesel SW, Cuckler JM, Deluca F, Jones F, Zeide MS, Rothman RH. Acute low-back pain. An objective analysis of conservative therapy. *Spine (Phila Pa 1976).* 1980;5:324–30.
- 17.Hagen KB, Hilde G, Jamtvedt G, Winnem M. Bed rest for acute low back pain and sciatica. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;CD001254.
- 18.Rozenberg S, Delval C, Rezvani Y, Olivieri-Apicecca N, Kuntz JL, Legrand E, et al. Bed rest or normal activity for patients with acute low back pain: a randomized controlled trial. *Spine (Phila Pa 1976).* 2002;27:1487–93.
- 19.van Tulder M, Becker A, Bekkering T, Breen A, del Real MT, Hutchinson A, et al. Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J.* 2006;15 Suppl 2:S169–91.
- 20.Childs JD, Flynn TW, Fritz JM. A perspective for considering the risks and benefits of spinal manipulation in patients with low back pain. *Man Ther.* 2006;11:316–20.
- 21.Dahm KT, Brurberg KG, Jamtvedt G, Hagen KB. Advice to rest in bed versus advice to stay active for acute low-back pain and sciatica. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;CD007612.
- 22.Hall, H, McIntosh G. Low back pain (chronic). *Clin Evid (Online).* 2008 Oct 1;2008. pii: 1116.
- 23.Hansson TH, Hansson EK. The effects of common medical interventions on pain, back function, and work resumption in patients with chronic low back pain: A prospective 2-year cohort study in six countries. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25:3055–64.
- 24.Lee MS, Ernst E. Acupuncture for pain: an overview of Cochrane reviews. *Chin J Integr Med.* 2011;17:187–9.
- 25.Ishimoto Y, Yoshimura N, Muraki S, Yamada H, Nagata K, Hashizume H, et al. Prevalence of symptomatic lumbar spinal stenosis and its association with physical performance in a popula-
- tion-based cohort in Japan: the Wakayama Spine Study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20:1103–8.
- 26.Boden SD. The use of radiographic imaging studies in the evaluation of patients who have degenerative disorders of the lumbar spine. *J Bone Joint Surg Am.* 1996;78:114–24.
- 27.Borenstein DG, O'Mara JW Jr, Boden SD, Lauerman WC, Jacobson A, Platenberg C, et al. The value of magnetic resonance imaging of the lumbar spine to predict low-back pain in asymptomatic subjects: a seven-year follow-up study. *J Bone Joint Surg Am.* 2001;83-A:1306–11.
- 28.Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. *N Engl J Med.* 2001;344:363–70.
- 29.Jordan J, Konstantinou K, O'Dowd J. Herniated lumbar disc. *Clin Evid (Online).* 2009;pii:1118.
- 30.Smith LA, Oldman AD, McQuay HJ, Moore RA. Teasing apart quality and validity in systematic reviews: an example from acupuncture trials in chronic neck and back pain. *Pain.* 2000;86:119–32.
- 31.Snelling N. Spinal manipulation in patients with disc herniation: a critical review of risk and benefit. *Int J Osteopath Med.* 2006;9:77–84.
- 32.Vroomen PC, de Krom MC, Wilminck JT, Kester AD, Knottnerus JA. Lack of effectiveness of bed rest for sciatica. *N Engl J Med.* 1999;340:418–23.
- 33.Rattanatharn R, Sanjaroensuttikul N, Anadirekkul P, Chaivisate R, Wannasetta W. Effectiveness of lumbar traction with routine conservative treatment in acute herniated disc syndrome. *J Med Assoc Thai.* 2004;87:S272–7.
- 34.Stevinson C, Ernst E. Risks associated with spinal manipulation. *Am J Med.* 2002;112:566–71.
- 35.Incidence of vertebral fracture in europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res.* 2002;17:716–24.
- 36.Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Jonsson B, Dawson A. Ten-year risk of osteoporotic fracture and the effect of risk factors on screening strategies. *Bone.* 2002;30:251–8.
- 37.Suzuki N, Ogikubo O, Hansson T. The course of the acute vertebral body fragility fracture: its effect on pain, disability and quality of life during 12 months. *Eur Spine J.* 2008;17:1380–90.
- 38.Suzuki N, Ogikubo O, Hansson T. The prognosis for pain, disability, activities of daily living and quality of life after an acute osteoporotic vertebral body fracture: its relation to fracture level, type of fracture and grade of fracture deformation. *Eur Spine J.* 2009;18:77–88.

- 39.Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993;8:1137–48.
- 40.Hallberg I. Health-related quality of life in post-menopausal women with osteoporotic fractures. [Avhandling].  
*Linköping:* Linköpings Universitet; 2009.
- 41.Suzuki N. The acute vertebral compression fracture. Its natural course and characteristics. [Avhandling].  
*Göteborg:* Göteborgs Universitet; 2009.
- 42.Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, Wark JD, Mitchell P, Wriedt C, et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *N Engl J Med.* 2009;361:557–68.
- 43.Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, Turner JA, Wilson DJ, Diamond TH, et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. *N Engl J Med.* 2009;361:569–79.
- 44.Atlas SJ, Keller RB, Robson D, Deyo RA, Singer DE. Surgical and nonsurgical management of lumbar spinal stenosis: four-year outcomes from the maine lumbar spine study.  
*Spine (Phila Pa 19x76).* 2000;25:556–62.
- 45.Herno A, Airaksinen O, Saari T, Sihvonen T. Surgical results of lumbar spinal stenosis. A comparison of patients with or without previous back surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 1995;20:964–9.
- 46.Jönsson B, Annertz M, Sjöberg C, Strömquist B. A prospective and consecutive study of surgically treated lumbar spinal stenosis. Part II: Five-year follow-up by an independent observer.  
*Spine (Phila Pa 1976).* 1997;22:2938–44.
- 47.North American Spine Society. Evidence-based clinical guidelines for multidisciplinary spine care – diagnosis and treatment of degenerative lumbar spinal stenosis. January 2007. [www.spine.org](http://www.spine.org)
- 48.Ogikubo O, Forsberg L, Hansson T. The relationship between the cross-sectional area of the cauda equina and the preoperative symptoms in central lumbar spinal stenosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007;32:1423–8; discussion 1429.
- 49.Schönström N, Hansson T. Pressure changes following constriction of the cauda equina. An experimental study in situ.  
*Spine (Phila Pa 1976)* 1988;13:385–8.
- 50.SBU. Arbetets betydelse för uppkomst av besvär och sjukdomar – nacken och övre rörelseapparaten. Rapportnr 210. 2012. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
- 51.Grooten WJ, Wiktorin C, Norrman L, Josephson M, Tornqvist EW, Alfredsson L. Seeking care for neck/shoulder pain: a prospective study of work-related risk factors in a healthy population. *J Occup Environ Med.* 2004;46:138–46.
- 52.Carroll LJ, Hogg-Johnson S, Cote P, van der Velde G, Holm LW, Carragee EJ, et al. Course and prognostic factors for neck pain in workers: results of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008;33:93–100.
- 53.Hurwitz EL, Carragee EJ, van der Velde G, Carroll LJ, Nordin M, Guzman J, et al. Treatment of neck pain: noninvasive interventions: results of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008;33:S123–52.
- 54.Gam AN, Warming S, Larsen LH, Jensen B, Hoydalsmo O, Allon I. Treatment of myofascial trigger-points with ultrasound combined with massage and exercise – a randomised controlled trial. *Pain.* 1998;77:73–9.
- 55.Ylinen J, Takala EP, Kautiainen H, Nykanen M, Hakkinen A, Pohjolainen T, et al. Effect of long-term neck muscle training on pressure pain threshold: a randomized controlled trial.  
*Eur J Pain.* 2005;9:673–81.
- 56.Hurwitz EL, Morgenstern H. Adverse reactions to chiropractic care in the UCLA Neck Pain Study.  
*J Manipulative Physiol Ther.* 2006;29:597–8; author reply 598–9.
- 57.Hurwitz EL, Morgenstern H, Harber P, Kominski GF, Yu F, Adams AH. A randomized trial of chiropractic manipulation and mobilization for patients with neck pain: clinical outcomes from the UCLA neck-pain study.  
*Am J Public Health.* 2002;92:1634–41.
- 58.Martinez-Segura R, Fernandez-de-las-Penas C, Ruiz-Saez M, Lopez-Jimenez C, Rodriguez-Blanco C. Immediate effects on neck pain and active range of motion after a single cervical high-velocity low-amplitude manipulation in subjects presenting with mechanical neck pain: a randomized controlled trial.  
*J Manipulative Physiol Ther.* 2006;29:511–7.
- 59.Dziedzic K, Hill J, Lewis M, Sim J, Daniels J, Hay EM. Effectiveness of manual therapy or pulsed shortwave diathermy in addition to advice and exercise for neck disorders: a pragmatic randomized controlled trial in physical therapy clinics. *Arthritis Rheum.* 2005;53:214–22.

# Smärta och smärtbehandling

Sune Fredenberg, Smärtrehab Kronoberg, Växjö  
Ellen Vinge, Läkemedelssektionen, Landstinget i Kalmar län, Kalmar  
Mats Karling<sup>1</sup>

## Inledning

**Smärta är ofta ett symtom på en underligande sjukdom eller skada. Men smärta kan också vara en sjukdom i sig. Smärta är en varningssignal som väcker oro och medför en handlingsberedskap. Så länge smärtan är oförklarad finns oron kvar. En smärtanalys är väsentlig som underlag för utredning, behandling och förklaring till patienten.**

**Detta kapitel beskriver bedömning och behandling av icke-malign smärta hos vuxna och barn, såväl akut som långvarig. Behandlingsrekommendationer för malign smärta hos vuxna se avsnittet Smärta i kapitlet Palliativ vård, s 914.**

## Bakgrund

Smärta är en av de vanligaste besöksorsakerna i sjukvården. Mellan 20 och 40% av besöken hos läkare i primärvården anges vara föranledda av smärtillstånd (1). Men patienterna finns representerade inom alla specialiteter och även på akutmottagningarna. Enligt den svenska delen av multicenterstudien "Pain in Europe 2003" hade 18% av befolkningen > 18 år långvarig smärta med minst intensitet 5 på en 10-gradig visuell analog skala (s k VAS-skala) och endast en fjärdedel av dessa kunde arbeta full tid. Trots att patienterna tar stora sjuk-

vårdsresurser i anspråk känner sig många otillfredsställda med de insatser som görs.

Baserat på uppgifterna om förekomst från "Pain in Europe" har SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering) försökt skatta de samhällsekonomiska kostnaderna för långvarig smärta (1). Som exempel beräknas den årliga kostnaden för läkarbesök uppgå till 4,7 miljarder kronor och för läkemedel till 1,5 miljarder kronor. De indirekta kostnaderna, dvs kostnaderna för sjukförsäkring och produktionsbortfall, beräknas till ca 80 miljarder kronor/år.

## Definition av smärta

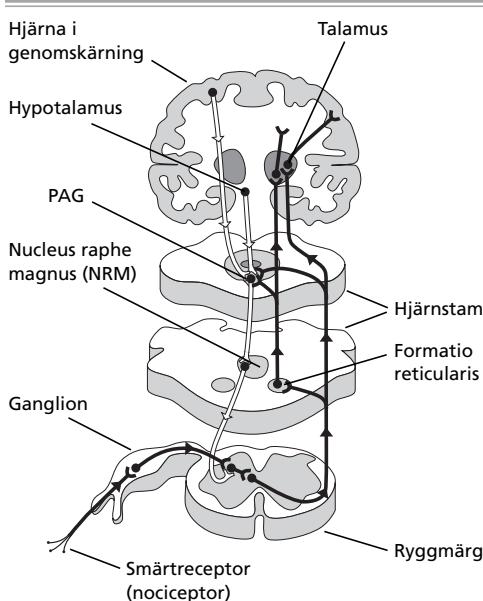
IASP (International Association for the Study of Pain) har fastställt en definition av smärta:

*Smärta är en obehaglig sensorisk och känslomässig upplevelse förenad med vävnadsskada eller beskriven i termer av sådan skada.*

Smärta är alltså en personlig upplevelse som inte kan påvisas eller uteslutas med objektiva metoder. Det är därför meningslöst att ifrågasätta en patients smärtupplevelse; patienterna upplever ett sådant ifrågasättande som kränkande. Smärta kan förekomma utan att det är möjligt att påvisa någon vävnadsskada.

Det är viktigt att skilja på akut och långvarig smärta. Vid akuta smärtillstånd är det ofta lättare att fastställa en sannolik smärtorsak och ordinera en verksam behandling. Den långvariga smärtan kan inte betraktas som akut smärta utsträckt i tid

1. Mats Karling avled 2012.



Figur 1. Schematisk bild av smärtbanorna

eftersom andra smärtmekanismer är verksamma. Den långvariga smärtan är i regel multifaktoriell och innehåller i många fall en terapeutisk utmaning.

### Smärtfysiologi

Nociceptiv smärta har samband med vävnadsskada eller -irritation. Den uppstår genom retnings av nociceptorer belägna i hud, muskulatur, benhinnor, inre organ och många andra vävnader. Smärtignalen leds genom A-delta- och C-fibrer till ryggmärgens bakhorn där omkoppling sker till andra ordningens neuron. Den spinala transmissionen sker i huvudsak via två banor, som båda passerar thalamus. Den laterala av dessa leder signaler till hjärnbarkens gyrus postcentralis som svarar för smärtans sensoriskt-diskriminativa karaktär (intensitet, lokalisering). Den mediale banan avger grenar till bl a hypotalamus, limbiska systemet och prefrontala kortex. Förbindelsen med hypotalamus ger förutsättningar för de autonoma reaktioner som hör till smärtstimuleringen (Figur 1). Aktivering av strukturer i det limbiska systemet svarar för smärtans emotionella-af-

fektiva komponenter (ångest, rädsla, stress) medan aktivitet i den främre hjärnbarken avspeglar de kognitiva-evaluande komponenterna (orsak-betydelse).

Neuropatisk smärta kan uppstå vid skador på sensoriska nerver eller i centrala nervsystemet. Orsaken till skadan kan vara t ex mekanisk, toxisk eller infektiös. Skadade axoner kan ge upphov till ektopisk impulsbildning som kan förorsaka parestesi, dysestesi och smärta i nervens försörjningsområde. Skadade nerver har ökad känslighet för mekaniska stimuli vilket utnyttjas i klinisk diagnostik vid t ex påvisande av karpaltunnelsyndrom med hjälp av Tinel's tecken (perkussion över skadad nerv ger utstrålande smärta) eller utförande av Lasègue's test.

### Perifer och central sensitisering

Senare års smärtforskning har visat att överföring och bearbetning av smärtignalerna från deras ursprung i nociceptorerna eller skadade nervtrådar är en dynamisk och synnerligen komplex process (2). Smärtignalerna kan genom olika mekanismer såväl förstärkas som dämpas. Vid vävnads skada frisätts ett stort antal ämnen, t ex prostaglandiner, serotonin och bradykinin i skadeområdet vilket bl a ger upphov till en inflammatorisk reaktion och sensitiserar nociceptorerna så att tröskeln för smärtperception sänks (perifer sensitisering).

Ihållande nociceptivt inflöde medför en rad händelser i ryggmärgens bakhorn, bl a frisättning av olika neuropeptider. Det sker också en aktivering av s k NMDA (N-metyl-D-aspartat)-receptorer som medför ett ökat kaliuminflöde vilket förorsakar en kraftigt ökad retbarhet av sekundärneuronet. Det sker även strukturella förändringar såsom uppreglering av vilande synapser. Dessa händelser medför en ytterligare sänkning av tröskeln för smärtperception, en ökning av perceptiva fält, dvs en spridning av smärtan utanför det primärt skadade området och att det s k wind-up-fenomenet uppträder. Det sistnämnda innehåller att upprepade nociceptiv stimulering med oförändrad intensitet leder till successivt ökande smärtsvar. Händelserna i ryggmärgens bakhorn sammanfattas under begreppet central sensitisering. Sannolikt sker för-

ändringar även på högre nivåer i centrala nervsystemet men detta är otillräckligt utforskat.

Den tidiga hyperexcitabiliteten är ofta övergående om den nociceptiva stimuleringen upphör, men fortsatt eller upprepad perifer nociception kan medföra en kvarstående sensitisering. Genetiska men även kognitiva och emotionella faktorer kan ha betydelse för risken att utveckla bestående central sensitisering (3).

### **Endogen smärthämning**

Centrala nervsystemet har i huvudsak tre system för att balansera och hämma inkommande smärtsignaler.

Den spinala grindteorin formulerades på 1960-talet. Sensorisk stimulering medför aktivitet i A-beta-fibrer vilket leder till en hämning av den nociceptiva signalöverföringen i bakhornet. Fenomenet utnyttjas terapeutiskt bl a vid användning av högfrequent TENS (Transkutan Elektrisk Nervstimulering).

På 1970-talet kunde man isolera neuropeptiderna endorfin och enkefalin och påvisa specifika receptorer för dessa i den grå substansen runt akvedukten (PAG). Vid akut smärta frisätts endorfiner i PAG som aktiverar nedåtgående bansystem med kraftigt hämmande effekt på den nociceptiva signaltransmissionen i bakhornet. Man har senare kunnat påvisa att också serotonin och noradrenalin är aktiva i systemet.

Ett tredje system är DNIC (diffuse noxious inhibitory control). Systemet består av en spino-bulbo-spinal feed-backslinga och innebär minskad aktivitet i vissa smärtledande neuron i ryggmärgen vid ospecifik smärtstimulering var som helst på kroppen.

Det finns belägg för att störningar i den nedåtgående smärthämningen är en väsentlig mekanism vid långvariga smärttilstånd, t ex vid fibromyalgi (4).

### **Behandlingsprinciper**

Med kännedom om basal smärtfysiologi kan vissa farmakologiska behandlingsprinciper anges.

Inflammationen vid vävnadsskada kan behandlas med medel som hämmar prostaglandinsyntesen (COX-hämmare). Därigenom motverkas perifer sensitisering. Anti-

epileptiska medel kan användas för att minska ektopisk impulsbildning vid nervskada. Medel som hämmar funktionen hos vissa typer av kalciumkanaler i CNS (vissa antiepileptika) kan användas för att neutralisera effekten av NMDA-receptoraktivering. Den endogena smärthämningen kan förstärkas av opioider men även av serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmande medel (antidepressiva).

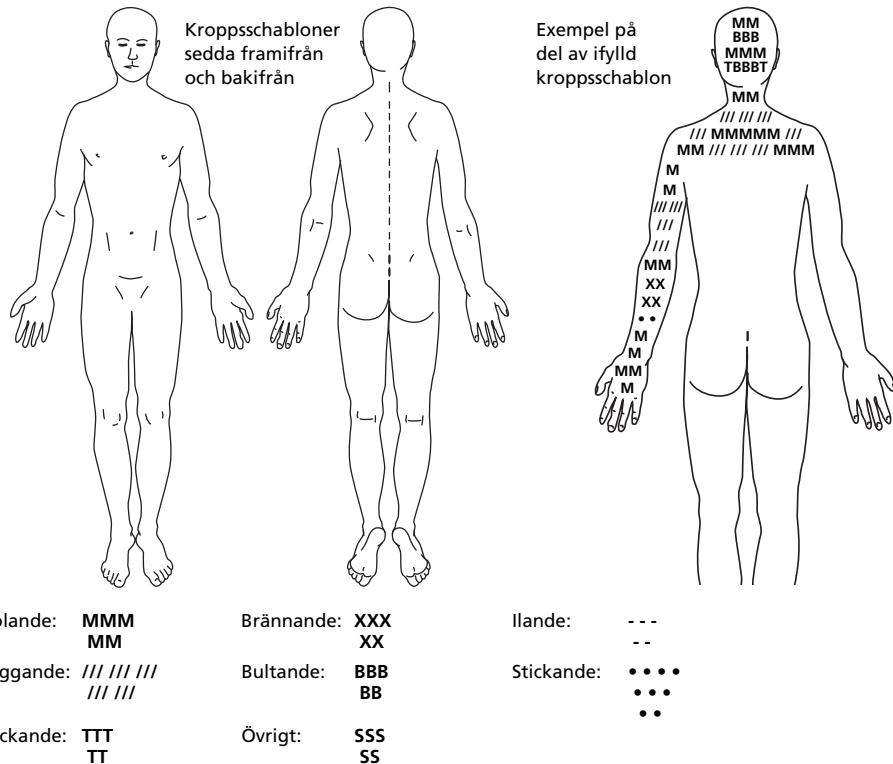
### **Symtom, diagnostik och differentialdiagnostik**

Grunden för all smärtbehandling är en smärtanalys vars syfte är att fastställa vilken eller vilka smärtmekanismer som ger upphov till smärtan. Som underlag för analysen används anamnes, kroppsundersökning och en smärtteckning (Figur 2, s 892). Smärtteckningen består av en kroppsschablon, eventuellt kompletterad med särskilda bilder för huvud och hand. På schablonen ritar patienten in de smärtande områdena vilket ger läkaren en betydligt bättre översikt än när patienten pekar på sin egen kropp. Teckningen kan dessutom skannas in i journalsystemet och användas för senare jämförelse och utvärdering.

### **Smärtkategorier**

Traditionellt indelas smärta utifrån sin genes i nociceptiv, neuropatisk, psykogen och idiopatisk smärta. Med anledning av de framsteg som har gjorts inom smärtforskningen har den indelningen på senare tid utsatts för kritik (5). Många av de långvariga smärttillstånden klassificeras enligt den äldre indelningen som idiopatiska vilket knappast är relevant eftersom vi idag vet en hel del om mekanismerna bakom långvarig smärta. En alternativ indelning har föreslagits och används idag på vissa håll i Sverige (Faktaruta 1, s 893) (6).

Med hjälp av smärtanalysen, övriga amnestiska data och eventuell kompletterande utredning fastställs en *smärtdiagnos*. Smärtdiagnosen utgör grunden för behandling, men också för att ge patienten en förklaring till smärtan och en bedömning av prognos. Om patienten får en förklaring som känns rimlig och som hon känner att hon kan tro på minskar den ångest som all-

**Figur 2. Smärteckning**

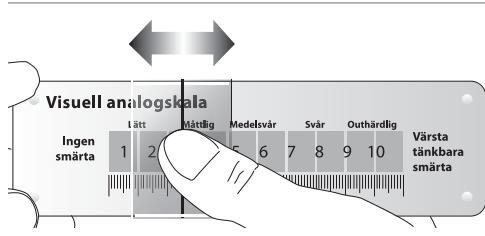
tid är förknippad med smärta. Chansen är då också större för att behandlingen blir framgångsrik (7).

### Smärtintensitet och smärtröskel

När det gäller att skatta smärtans intensitet hos den enskilda patienten kan man ha nytta av en VAS-sticka (Figur 3). Patienten skattar sin smärta på en steglös skala mellan ”ingen smärta” och ”värsta tänkbara

smärta”. På stickans andra sida kan behandlerna avläsa ett sifervärde mellan 0 och 10 som motsvarar skattningen. Stickan kan användas för att t ex utvärdera effekten av insatt behandling. Patienter med långvariga smärtillstånd skattar ofta sin smärta högt. Detta kan tyckas motsägelsefullt då patienterna ofta uppvisar ett ganska ”friskt” beteende. Det är rimligt att tolka fenomenet så, att patienterna lägger in en hel del av den oro och frustration som ofta följer med sådana tillstånd i skattningen.

Det finns anledning att kommentera begreppet smärtröskel eftersom det ofta ger upphov till missförstånd mellan läkare och patient. Smärtröskel för perception, perceptionströskel, innebär den lägsta stimulansnivå där patienten uppfattar ett stimuli som smärtsamt. Smärtröskel för tolerans, toleranströskel, innebär den sti-

**Figur 3. VAS-sticka****Sökord****Innehåll**

**Smärtkategorier****Nociceptiv smärta**

Smärtan leds via smärtreceptorer från skadad vävnad.

Exempel: inflammation, fraktur.

**Perifer neuropatisk smärta**

Smärtan uppkommer pga skada i perifer nerv eller nervrot.

Exempel: rizopati, herpes zoster.

**Central neuropatisk smärta**

Smärtan uppkommer genom skador i centrala nervsystemet.

Exempel: stroke, MS.

**Centralt störd smärtmodulering**

Störningar i den centrala smärttransmissionen såsom central sensitisering och/eller störd smäthämning är en väsentlig del av den aktuella smärtmekanismen.

Exempel: fibromyalgi, långvarig smärta efter pijsknärtskada.

**Psykogen smärta**

Smärta som uppkommer av enbart psykiska orsaker.

Exempel: djupa depressioner, vissa psykoser.

**Idiotipisk smärta**

Smärta som ej kan hämföras till någon av ovanstående kategorier.

**Smärtbegrepp**

**Hypestesi:** nedsatt känsl

**Analgesi:** bortfall av smärtkänsl

**Parestesi:** stickning, myrkrypning; spontant uppträdande eller framkallad av hudretnin

**Dysestesi:** obehaglig, men inte nödvändigtvis smärtsam parestesi

**Allodyni:** smärta framkallad av normalt icke-smärtsam retnin som beröring, tryck och kyla

**Hyperalgesi:** kraftigare smärtsvär än normalt på smärtsam stimulering

**Neuralgi:** smärta orsakad av skada eller dysfunktion i perifer nerv

**Rizopati:** nervrotssmärta

mulansnivå som medför den högsta smärta patienten kan tolerera.

Vid akuta smärttillstånd är perceptionsströskeln ofta sänkt lokalt pga perifer sensitivering medan toleranströskeln är oförändrad eller eventuellt sänkt. Vid långvariga smärttillstånd är perceptionströskeln ofta sänkt, pga central sensitivering, medan toleranströskeln ofta är höjd allteftersom patienten finner olika strategier för att hantera sin ständigt pågående smärta, ”vänjer sig vid smärtan”.

Refererad smärta innebär att smärtan uppfattas komma från ett annat område än skadeområdet. Fenomenet beror på att smärtnervrörar konvergerar på ryggmärgsnivå så att smärtssignaler från t ex ett visst hudområde och ett inre organ fortleds i samma sekundärneuron. Hjärnan kan då ha svårt att lokalisera smärtans ursprung. Refererad smärta kan också utlösas från somatiska strukturer såsom muskler, periost och ärrvävnad. Smärtan följer i dessa fall

inte några enkla dermatomgränser utan kan ibland följa muskelns förlopp. Fenomenet är karaktäristiskt för det myofasciella smärtsyndromet (se nedan).

**Smärtmekanismer****Nociceptiv smärta**

Vid nociceptiv smärta går det i regel att finna belägg för pågående vävnadsskada. Smärtan är välavgränsad och lätt att beskriva. Detta gäller dock inte viscerala smärttillstånd som kan uppfattas som mer diffusa och kan ha inslag av refererad smärta. Man har ofta hjälp av bilddiagnostik (t ex röntgenundersökning vid artros eller ultraljudsundersökning vid gallstenssjukdom) eller laboratoriediagnostik (t ex inflammatoriska parametrar vid RA, hematuri vid urenärsten). Muskelspänningssmärta, som är vanlig vid nack- och skuldersmärta liksom vid spänningshuvudvärk, räknas också som nociceptiv även om central sensitivering också ofta är aktuell vid långvariga sådana problem.

**Perifer neuropatisk smärta**

Vid perifer neuropatisk smärta finner man förändrad sensibilitet i försörjningsområdet för perifer nerv eller, när det gäller rotsmärta, i motsvarande segment. Det kan gälla hypestesi, dysestesi, allodyni eller hyperalgesi (olika smärtbegrepp, se Faktaruta 2). Det kan också finnas andra tecken på nervskada såsom motorisk svaghets eller reflexbortfall. EMG kan vara till diagnostisk hjälp för att påvisa nervskada.

**Sökord****Innehåll**

### *Central neuropatisk smärta*

Vid central neuropatisk smärta finns ofta andra tydliga belägg för skada i CNS, t ex stroke. Observera dock att svårtolkade smärttillstånd ibland kan vara tidiga symptom på MS.

### *Centralt störd smärtmodulering*

Vid centralt störd smärtmodulering (central sensitisering och/eller störd central smärthämning) uppfattas smärtan ofta som mer diffus. Smärtspridning från ett ursprungligt smärtfokus är vanlig. Smärtan flyttar sig ofta mellan olika delar av kroppen och varierar i intensitet mellan olika dagar. Episoder med motorisk svaghet (motorisk smärtinhibering) är ett vanligt fenomen. Patienterna uppger att de har lätt att tappa saker, lätt att snubbla och svårt att gå i trappor. Fenomenet *eftersmärta*, som innebär smärta utlöst av t ex tillfällig muskelbelastning eller fysikalisk undersökning, kan kvarstå under timmar till dagar. Ibland uppträder smärtan först efter viss latenstid, *smärtlatens*.

Vid undersökning finner man ofta en utbredd allodyni och hyperalgesi som inte är begränsad till segment eller perifera nervers försörjningsområden som vid perifer neuropatisk smärta. Wind-up-fenomenet kan påvisas genom att man anbringar en icke-smärtsam stimulans (t ex måttligt tryck med fingret). Efter en kort latensperiod uppfattar patienten stimulansen som smärtsam.

Vid den diffusa och ofta utbredda smärtan vid centralt störd smärtmodulering med ofta åtföljande trötthet kan en lång rad differentialdiagnosser vara aktuella men det ligger utanför ramen för detta kapitel att närmare penetrera dessa. Det finns dock ofta anledning att göra en bred laboratoriegenomgång för att utesluta sådant som hypotyreos, brist på järn eller vitamin B<sub>12</sub>, störningar i kaliumbalansen, borrelia, kolagenos, glutenenteropati och maligna sjukdomar. Observera också att alkoholmissbruk eller riskbruk inte är ovanligt, inte sällan för att dämpa den ångest och de sömnproblem som är en följd av smärtan. Diffus muskelsvärk kan också i vissa fall vara en biverkning av läkemedel.

### *Psykogen smärta*

Ren psykogen smärta, dvs smärta som uppkommer av *enbart* psykiska orsaker, är sannolikt mycket sällsynt (8). Det är dock vanligt med en samsjuklighet mellan långvarig smärta och olika ångest- och depressions tillstånd, och återkommande depression är en riskfaktor för att utveckla långvariga smärttillstånd (9).

### *Flera smärtmekanismer*

Vid många smärttillstånd är flera smärtmekanismer aktuella. Vid långvarig ryggvärk kan det finnas en nociceptiv smärta som har grund i degenerativa förändringar och samtidigt en smärtförstärkning pga central sensitisering. Vid fibromyalgi orsakas smärtan till största delen av centralt störd smärtmodulering, men det kan samtidigt finnas muskelpänningar som ger ett nociceptivt bidrag.

### *Smärta som en sjukdom i sig*

I den kliniska vardagen uppfattar vi vanligen smärta som ett symptom på en underligande sjukdom vilket den naturligtvis oftast också är. Det kan emellertid vara relevant att i vissa situationer uppfatta smärtan som en sjukdom i sig. Så är fallet när man inte kan identifiera väsentliga vävnadsförändringar eller nervskador som underlag för smärtan. Det finns i sådana fall skäl att vidga smärtanalysen till en s k biopsykosocial smärtanalys (10). Vid en sådan analys gör man en bred genomgång av faktorer som kan ha betydelse för att smärttillståndet har etablerats men också av de konsekvenser som smärtan har för patientens funktionsförmåga och förmåga till delaktighet i familj, arbete och samhälle (Faktaruta 3, s 895). För detta arbete finns det skäl för läkaren att ta hjälp av andra teammedlemmar såsom sjukgymnast, arbetsterapeut, psykolog och/eller kurator. En sådan bred analys kan ha en terapeutisk funktion i sig genom att patienten känner sig bekräftad och tagen på allvar.

Smärtsjukdomarna kan debutera på det mest skiftande sätt. Det kan röra sig om olycksfall, ibland med omfattande vävnads skador, postoperativ smärta, diskbräck, belastningsvärk, viscerala sjukdomar som Mb Crohn, svår IBS eller endometrios. Men

## Sökord

## Innehåll

**Biopsykosocial smärtanalys**

Faktorer av betydelse i den biopsykosociala smärtanalysen. Faktorerna kan underlätta eller försvåra tillståndet.

- Smärthanteringsförmåga (coping)
- Känslor, kognitioner, beteenden
- Komorbiditet, somatisk och psykisk
- Familjesituation, bakgrund och nuvarande
- Socialt nätverk
- Fritid och intressen
- Arbets situation
- Etnicitet
- Religion

även infektionssjukdomar eller en utmattningsreaktion kan ge upphov till långvariga smärtproblem. I dessa fall finns ofta redan tidigare ett smärtproblem som inte medförde någon större funktionsinskränkning men som efter t ex en utmattningsreaktion växer, sprider sig och blir svårhanterligt. Senare i förlloppet uppvisar dock smärtsjukdomarna många gemensamma drag. Det gäller t ex stresskänslighet, väderkänslighet, långvarig sömnstörning, tendens till katastroftänkande, minnes- och koncentrationsproblem, depressivitet och tendens till social isolering.

**Några vanliga smärtsjukdomar***Fibromyalgi*

Fibromyalgi är en kronisk smärtsjukdom som kännetecknas av generaliserad smärta, ömhet, morgonstelhet, sömnstörning och uttalad trötthet. Smärtan är kontinuerlig men det mest smärtande området flyttar sig ofta mellan olika delar av kroppen. Smärtan förläggs vanligen till muskulaturen men även ledvärv är vanligt. Belastande aktiviteter och kyla brukar förvärra symptomet medan värme kan förbättra dessa. Patienterna är ofta markant stresskänsliga och minnes- och koncentrationsstörningar är vanligt förekommande. Störd tarmfunktion (IBS) är vanligt liksom samtidigt förekommande depressions- och ångest tillstånd.

De diagnoskriterier som används idag har fastställts av American College of Rheumatology 1990 (ACR 90). Kriterierna framgår av Faktaruta 4. Den svåraste delen av diagnostiken är bedömningen av ömma

**Diagnoskriterier för fibromyalgi enligt ACR 90**

- Utbredd smärta i minst 3 månader.
- Smärtan ska finnas i båda kroppshalvorna, ovan och nedanför midjan samt axialt.
- Smärta vid digital palpation i minst 11 av 18 definierade punkter med en kraft av  $4 \text{ N/cm}^2$ , se Figur 4, s 896.
  - Suboccipitala muskelfästen
  - Transversalutskotten vid C5–C7 framifrån (ungefärlig höjd med sköldbrosket)
  - M. trapezius, mitten av pars descendens
  - M. supraspinatus, vid ursprunget nära mediala kanten av scapula
  - Andra revbenet, strax lateralt om andra kostokondrala övergången
  - Lateralala epikondylen, 2 cm distalt om denna
  - Glutealt, övre lateralala kvadranten
  - Trochanter major, baksidan
  - Fettkudden proximalt medialt om knäledspringan

Samtliga kriterier ska vara uppfyllda för diagnos.

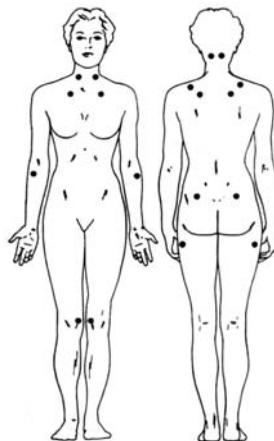
punkter (tender points; TP). Man anlägger ett tryck på 4 kg (prova på badrumsvägen!) med tumme eller pekfinger på angiven punkt. Patienten ska reagera med avvärrningsrörelse, ”jump sign”, eller tydligt verbalt uttryck för smärta för att punkten ska registreras som positiv. Undersökningen kräver viss träning men så småningom sitter tekniken i fingrarna. Observera att ömheten kan variera mellan olika dagar. Vid osäkert resultat kan undersökningen behöva upprepas.

En bred lab-genomgång bör göras för att utesluta differentialdiagnoser.

För ytterligare information om bl a behandling se Faktaruta 9, s 904. För mer utförlig beskrivning se t ex Regionalt vårdprogram Fibromyalgi (11). Se även kapitlet Reumatiska sjukdomar, avsnittet Lokaliserade och generaliserade smärtillstånd, s 857.

*Myofasciellt smärtssyndrom*

Myofasciellt smärtssyndrom kallas också för triggerpunktssyndrom pga karaktäristiskt inslag av triggerpunkter, intensivt ömma punkter ofta belägna i muskulatur varifrån en intensiv utstrålande smärta kan framkallas vid palpation. Smärtan är ofta



**Figur 4.** Ömma punkter vid fibromyalgi

regional, t ex skuldra-arm, nacke-huvud eller bäcken-ben. Smärtdebuten sker inte sällan i samband med belastning eller trauma. Internationellt fastställda diagnoskriterier saknas men viktigt är att patienten ska kunna identifiera och känna igen den smärta som framkallas vid palpation av triggerpunkterna. Det brukar också gå att palpera spända ömmande band i de angripna musklerna. Nerventrapment och t ex epikondylit är viktiga differentialdiagnoser. En utförlig beskrivning av tillståndet ges i (12) som också innehåller en manual med vanliga triggerpunkter för kroppens samtliga muskler.

#### **WAD (whiplash associated disease)**

”Whiplash-skada” är egentligen inte en sjukdom utan en skademekanism som innebär en pisksnärtliknande rörelse som uppkommer i halsryggen i typiska fall vid påkörningsolyckor bakifrån. Skademekanismen kan dock vara en annan vid t ex rid- eller dykolyckor. I samtliga fall brukar man kunna identifiera förutsättningar för en kraftig ytterlägesbelastning av nackstrukturer. Övergående smärttillstånd och funktionsnedsättningar är vanliga vid sådana olyckor. I 10–30% av fallen blir dock smärtan och funktionsbegränsningen långvarig eller bestående. Det är då också vanligt med en smärtspridning ned längs ryggraden, till armarna eller eventuellt med en generalisering som vid fibromyalgi. Patienterna kan ha mer eller mindre uttalade minnes- och koncentrationsproblem.

#### **CRPS (Complex Regional Pain Syndrome)**

Tillståndet (beskrivs även i avsnittet om barn och smärta, s 910) har tidigare benämnts kausalgi, reflexdystrofi eller Sudocks atrofi. Ibland görs en uppdelning i typ 1 och 2 beroende på om man kan identifiera en nervskada eller ej. Vanligen finns dock anamnes på en skada. Angripen extremitet uppvisar allodyni, hyperalgesi, ofta ödem och förändringar i hudfärg, hudtemperatur och svettning. Tillståndet anses ha samband med en aktivering av det sympatiska nervsystemet som delvis underhåller smärtan.

#### **Viscerala smärttillstånd**

Vid vissa viscerala smärttillstånd har man identifierat central sensitisering som en viktig smärtmekanism, t ex vid IBS (13) och kronisk abakteriell prostatit, som föreslagits benämningen kroniskt bäckensmärtssyndrom (14).

### **Behandling**

#### **Akuta smärttillstånd**

Principen för behandling av akuta smärttillstånd bör vara kraftfull analgetisk terapi, i första hand för att minska patientens lidande. Det kan även finnas andra skäl, som t ex att minska syreförbrukningen i hjärtmuskeln vid myokardischemi eller att öka patientens rörelseförmåga vid akut lumbago. Det finns också visst belägg för att effektiv smärtlindring i det akuta skedet postoperativt eller efter trauma minskar risken för kvarstående sensitisering.

#### **Nociceptiv smärta**

En översikt över behandling av kortvarig nociceptiv smärta finns i Terapirekomendationerna, s 897.

Lindrig eller måttligt svår smärta från rörelseorganen, t ex muskelsträckningar och smärre trauma, behandlas i första hand med paracetamol (se Faktaruta 5, s 897), med tanke på biverkningsprofilen.

Finns misstanke om inflammatoriskt inslag, t ex olika entesopatier (inflammation

**Paracetamol**

Paracetamol är ett gammalt preparat som har använts som febernedsättande och smärtstillande medel sedan slutet av 1800-talet. Trots detta är man idag inte säker på verkningsmekanismen. Flera förklaringar finns: via cannabinoidsystemet, via serotonin, via hämning av cyklooxygenas (typ 3?), via TRPV1 (tidigare under namnet kapsaicinreceptorn) (15) och dessutom har man föreslagit att paracetamol verkar genom att motverka aktivering, genom fria radikaler, av perifert cyklooxygenas. Då den smärtstillande effekten är bäst korrelerad till koncentrationen i likvorr är troligen de centralt verkande mekanismerna viktigast.

Då paracetamol inte tas upp direkt i ventrikeln utan i tarmen, är upptaget av oralt givet paracetamol osäkert vid förlängsammad ventrikeltömning, som exempelvis är vanligt vid smärta och illamående och vid samtidig behandling med morfin.

Den smärtlindrande effekten är dosberoende inom intervallet 0,3–1 gram och det lönar sig sällan att ge högre doser. Det är välkänt att höga doser av paracetamol är levertoxiska. Det är ovanligt med överkänslighet mot paracetamol, men det förekommer i enstaka fall.

För dosering av paracetamol till barn se avsnittet Läkemedel och barn, s 908.

5

**Cyklooxygenashämmare**

Cyklooxygenashämmare (COX-hämmare, NSAID) har sin huvudsakliga effekt genom att blockera cyklooxygenas och därmed omvandlingen av arakidonsyra till prostaglandiner som både medverkar till inflammation men också i smärttransmissionen. Det finns oselektiva COX-hämmare och COX-2-selektiva hämmare. Det finns dock inga COX-2-selektiva hämmare registrerade för barn. De negativa effekterna av COX-hämmare är bl a påverkan på trombocytfunktion, minskad njurgenombördning, framför allt vid hypovolemi, samt påverkan på magsäckens skydd mot saltsyra.

För att skydda mot magsår kan det vara klokt att sätta in protonpumpshämmare. COX-2-selektiva preparat kan övervägas, men många äldre har samtidig behandling med lågdos acetylsalicylsyra (Trombyl) och då är det tveksamt om det är till nytta med de selektiva preparaten.

Det är känt att COX-hämmare kan öka risken för allvarliga kardiovaskulära händelser som hjärtinfarkt och stroke, men risken är dosberoende och kan troligen variera mellan olika substanser. Minst belastat tycks naproxen vara, medan diklofenak kan vara förenat med förhållandevi hög risk. Celecoxib och etoricoxib tycks inte medföra högre risk än diklofenak.

6

och smärta i muskel- och senfästen), kan NSAID, dvs cyklooxygenas (COX)-hämmare, (se Faktaruta 6) prövas som alternativ. Vid lokala inflammatoriska processer i anslutning till skulderleden kan en kortkortisosteroid tillsammans med ett lokalanestetikum injiceras subakromiellt. Evidensgraden för denna behandling är dock låg. Det finns även visst stöd för behandling av trokanterbursit med lokal infiltration av kortkortisosteroid och lokalanestetikum medan sådan behandling vid epikondylalgi (epikondylit) bör undvikas. På kort sikt kan viss smärtlindring uppnås men systematiska

uppföljningsstudier visar att resultatet på lång sikt kan medföra försämring jämfört med kontrollgrupper (16) då det finns risk för hudatrofi och långtidseffekten är dåligt dokumenterad.

Det finns ett visst stöd för att utvärtes behandling med gel och spray innehållande COX-hämmare kan ha effekt vid ytliga inflammatoriska tillstånd. Observera att medlen kan ge hudbiverkningar vid solexponering.

Vid kraftigare smärta som vid akut lumbaro eller akut cervikalgi (nackspärr) kan svaga opioider (se Faktaruta 8, s 899), dvs

**Terapirekommendationer – Behandling av kortvarig nociceptiv smärta**

Lindrig eller måttligt svår smärta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paracetamol, maximal dos 1 g x 4</li> <li>• Vid misstanke om inflammatoriskt inslag: COX-hämmare, t ex ibuprofen 200–400 mg x 3 eller naproxen 250–500 mg x 2</li> </ul>
Kraftigare smärta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tramadol 50–100 mg x 4</li> <li>• Kodein + paracetamol (t ex Citodon 1–2 x 4)</li> </ul>
Uppföljning	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlingen bör i regel inte pågå längre än 4–8 veckor. Uppföljning och omprövning av behandlingseffekten är viktig.</li> </ul>

### Opioidanalgetika

Opioidanalgetika verkar genom att binda till opioidreceptorer som vid aktivering ger en central smärthämmande effekt. Alla opioider har ungefär samma biverkningar som är dosberoende. Dessa är sedation, muntorrhet, illamående, förstopning, klåda och vid högre doser andningsdepression (hämning av andningscentrum då både andningsfrekvens och storleken på andetagen minskar). Barn < 3 månader är särskilt känsliga för andningspåverkan. Alla opioidreceptorrelaterade effekter kan reverseras med naloxon, och naloxon bör alltid finnas till hands när man använder opioider vid akuta tillstånd. Vissa opioider har dock ytterligare effekter som medieras via andra mekanismer, t ex aminåterupptagshämnning av tramadol. Alla opioider medför också tolerans vilket gör att man för morfin måste öka dosen efter ca 2 veckor för att bibehålla effekten. Detta medför också att abstinenssymtom utvecklas om utsättning efter denna tid går för fort.

Det finns individuella variationer för hur olika opioidanalgetika verkar både vad gäller effekt och biverkningar. Detta gör att det kan löna sig att vid behov byta från en opioid till en annan.

**Morfin** är standard för all akut behandling av svår smärta. Morfin binder till  $\mu$ -receptorn i centra-  
la nervsystemet och verkar där genom att hämma vidare fortlödning av smärtsignalen. Effekten av morfin är mycket individuell och man måste titrera ut dosen. Oralt givet morfin tas upp till ca 30% (variation 10–60%) av motsvarande parenterala dos vilket främst har betydelse när man ska hitta rätt dos vid inledning av en behandling. Morfin har flera metaboliter med både analgetisk och anti-analgetisk effekt. Vid hög dosering eller njursvikt kan dessa aktiva metaboliter bidra med farmakologisk effekt.

För användning till barn se avsnittet Läkemedel och barn, s 908. För användning i palliativ vård se kapitlet Palliativ vård, avsnittet Opioider, s 916.

**Ketobemidon** har ungefär samma potens som morfin och samma orala biotillgänglighet, dvs ca 35%.

**Oxikodon** har samma farmakologiska potens som morfin, men oral biotillgänglighet är 60–70%. Vid enstaka doser är 5 mg oxikodon ekvieffektivt med 10 mg morfin. Vid upprepad dosering med individuell titrering blir förhållandet för ekvieffektiva doser snarare 7,5/10 mg. DDD för oxikodon anges till 75 mg, och för morfin 100 mg.

### Opioidanalgetika

**Buprenorfirin** är en stark opioid som i höga doser fungerar som antagonist på opioid-recepterorna. I smärtbehandling används buprenorfirin nästan uteslutande som plåster, i låg dos, och är då ett *kliniskt alternativ till svaga opioider vid behandling av långvarig smärta*. Även denna behandlingsform kan dock ge biverkningar som illamående och yrsel. Det är oklart om risken för sådana biverkningar är markant lägre med buprenorfirinplåster än vid behandling med tramadol.

**Tapentadol** är en ny opioid som även hämmar återupptaget av noradrenalin, vilket kan påverka biverkningsprofilen. Det är dock ännu för tidigt att avgöra om tapentadol har några avgörande kliniska fördelar framför morfin och oxikodon. På grund av brist på data bör tapentadol inte ges alls vid *kraftigt nedsatt njurfunktion*.

**Fentanyl** är en mycket potent opioid, vilket bör beaktas även när den ges i plåsterform. Fentanyls metabolism sker till stor del via enzymet CYP3A4, som är känsligt för hämning av t ex erytromycin, klaritromycin och systemiska medel mot svampinfektioner, t ex flukonazol, itrakonazol och ketoconazol. Användning av sådana medel kan leda till ackumulation av fentanyl och därmed överdosering med risk för andningsdepression.

#### Nedsatt njurfunktion

Morfin, ketobemidon, oxikodon och fentanyl ska ges försiktigt vid kraftigt nedsatt njurfunktion. Tapentadol bör inte ges alls vid kraftigt nedsatt njurfunktion pga brist på data. Buprenorfirin förefaller vara den opioid som påverkas minst vid nedsatt njurfunktion.

preparat innehållande kodein eller tramadol, behöva tillgripas. Ett viktigt mål vid sådan behandling är utöver smärtlindringen att hjälpa patienten uppnå så god rörelseförmåga som möjligt i syfte att kunna utöva sina vanliga dagliga aktiviteter i största möjliga utsträckning. Det finns risk för utveckling av beroende av både dessa opioider, speciellt för kodein. Det är därför viktigt att behandlingen följs upp och omprövas, se nedan.

Vid större trauma som frakturer eller mer utbredda mjukdelsskador kan morfinanalgetika, dvs starka opioider (se Faktaruta 7), tillfälligt behöva användas. COX-hämmare bör undvikas vid misstanke om mjukdelsslödning.

### Sökord

### Innehåll

**Svaga opioider****Kodein**

Kodein räknas till opioiderna. Kodein metaboliseras till en viss del till morfin, som anses svara för huvuddelen av den smärtlindrande effekten av kodein. Denna metabolism, som sker via cytokerom P-450 (CYP2D6), har stora genetiska variationer. Detta är en förklaring till att svaret på kodein varierar mycket mellan olika individer. Cirka 7% av befolkningen i Norden har nedsatt metaboliseringsförmåga pga mutationer i genen, och får sämre effekt av kodein. Metabolismen kan också minskas av läkemedel som blockerar enzymet, t ex fluoxetin, vilket leder till minskad bildning av morfin. Omkring 1% av befolkningen har duplikation eller multiplikation av genen, och metabolisera "ultrasnabbt". De löper större risk att få biverkningar av kodein, t ex i form av andningsdepression. Kodein ska inte ges till barn efter bortoperation av tonsiller eller polyper vid behandling av obstruktiv sömnapsné, på grund av större risk för andningsdepression hos dessa patienter. I kombination med paracetamol har kodein en god analgetisk effekt. Kodein verkar också ha en takeffekt, så högre dos ger inte bättre analgesi, enbart mer biverkningar.

**Tramadol**

Tramadol räknas liksom kodein till de svaga opioiderna. Tramadol metaboliseras via cytokerom P450-systemet (CYP2D6). Metaboliten har större analgetisk effekt än tramadol via opioidreceptorn. Effekten är till ca en fjärdedel som en opioid medan resten av effekten är beroende på återupptagshämning av noradrenalin och serotonin i centrala nervsystemet.

Tramadol medför mindre risk för andningspåverkan än t ex morfin och kan därför vara ett lämpligt medel om paracetamol och COX-hämmare inte har tillräcklig effekt. Nackdelen är att tramadol är associerat med en hög risk för illamående och ytsel, åtmistone vid behandling av akut smärta, t ex postoperativt. Av detta skäl rekommenderar många att tramadol inte ska ges till äldre. Andra menar att vid användning av retardberedning och försiktig dosupptitrering, reduceras biverkningarna. Tramadol interagerar med många läkemedel, vilket komplicerar användningen.

Vid dysmenorré finns god dokumentation och goda erfarenheter av behandling med COX-hämmare. Menstruationsblödningarna ökar inte vid behandling med COX-hämmare.

**Sökord*****Neuropatisk smärta***

Herpes zoster-infektion är i det akuta skeendet ofta smärtsam. Risken för att långvariga smärtillstånd utvecklas ökar med stigande ålder. Patienter > 50 år bör därför behandles med viruslämmande medel (17). Sådan behandling kan minska akut smärta och förkorta sjukdomsperioden. Behandlingen bör påbörjas inom 3 dygn efter det att blåsor har börjat uppträda för att vara effektiv. Smärtan under blåsbildningsskeendet har en inflammatorisk komponent som kan behandlas med inflammationsdämpande medel, t ex ibuprofen. Om smärtan kvarstår efter läkning av lesionerna brukar vanliga analgetika inte ha särskilt god effekt, men då kan andra medel prövas, se nedan och även avsnittet Herpes zoster (bältros) i kapitlet Hudsjukdomar, s 418.

Neuralgiska smärtor kännetecknas av en intensivt huggande smärta inom angripen nervs utbredningsområde. Den vanligaste formen är trigeminusneuralgi som kan behandlas med karbamazepin. Se även avsnittet om trigeminusneuralgi och andra neuralgier i kapitlet Allmän neurologi och multipel skleros, s 931.

***Långvariga smärtillstånd***

Vid långvariga smärtillstånd har analgetika ofta sämre verkan än vid de akuta smärtillstånden. En anledning till detta kan vara mer eller mindre uttalade störningar i den centrala smärtmoduleringen. För att behandlingen ska få avsedd effekt är det därför viktigt att vid smärtanalysen bilda sig en uppfattning om i vilken omfattning sådana störningar föreligger. Långvarig smärta innefattar ofta flera smärtmekanismer, s k blandsmärta. I de fall kontinuerlig analgetikabehandling ska användas har man ofta nytta av att använda s k slow release-beredningar för att uppnå en jämnare serumkoncentration. Beakta dock att COX-hämmare med lång halveringstid, t ex nabumeton, medför ökad risk för biverkningar.

***Nociceptiv smärta***

Till de långvariga nociceptiva smärtillstånden hör bl a de inflammatoriska ledsjukdomarna samt artros. De inflammatoriska ledsjukdomarna behandlas i kapitlet Reumatiska sjukdomar, s 847.

**Innehåll**

## Terapirekommanderationer – Läkemedelsbehandling av artros

Paracetamol i första hand 0,5–1 g x 4 eller om kontinuerlig behandling är aktuell 665 mg i retardform 2 x 3.

Vid behandling med COX-hämmare bör i regel intermittent behandling väljas för att minska risken för biverkningar från främst mag-tarmkanal och hjärta-kärl. Välj t ex naproxen 250–500 mg x 2. Kombinera gärna med protonpumpshämmare för att minska risken för magsår (18). Undvik att ge coxibér och diklofenak till patienter med hjärtkärlsjukdom, eller riskfaktorer för hjärtkärlsjukdom, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

Intraartikulär injektion av kortikosteroid (t ex triamcinolon eller metylprednisolon) kan ge symtomlindring under några veckor, t ex triamcinolon 10–20 mg vid injektion i knäled. För information om vilka preparat som kan administreras intraartikulärt se produktresumé/Fass. Evidens för långtidseffekt saknas.

### Artros

Smärtan vid artros kan variera över tid hos en och samma patient. Fysioterapi är dokumenterat effektivt och bör prövas tidigt i förloppet (19). En översikt över läkemedelsbehandlingen av artros finns i Terapirekommandationerna ovan. Den farmakologiska basbehandlingen är paracetamol som kan ges vid behov, intermittent eller kontinuerligt. I kliniska studier, med några veckors duration, har man sett att paracetamol ger svag till måttligt god effekt på smärta vid artros, men ingen eller obetydlig effekt på funktionsnedsättningen. Dokumentationen av paracetamol vid artros under längre tid än 6 månader är sparsam, och den smärtlindrande effekten vid kontinuerlig användning i hög dos (3–4 g/dygn) är inte helt övertygande bättre än placebo.

Den kliniska erfarenheten talar för att biverkningarna är få, förutom risk för leverpåverkan. Observationsstudier indikerar att högdos paracetamol är associerad med en viss ökad risk för mag-tarmbiverkningar, men det är oklart om det rör sig om ett kausalsamband eller en effekt av att man gärna väljer att ge paracetamol till patienter med hög risk för magsår (19). Under senare år har man också diskuterat om det finns ett samband mellan paracetamolanvändning och utveckling av astma (20), men en vetenskaplig granskning fann inte stöd för ett kausalsamband mellan paracetamol och astma hos barn vid exponering under graviditet eller under spädbarnstiden (21).

COX-hämmare (traditionella NSAID eller COX-2-hämmare) i låg till medelhög dosering ger inte säkert bättre smärtlindring vid artros än paracetamol. Vid hög dosering ger COX-hämmare däremot både bättre smärtlindring än paracetamol och viss funktionsförbättring. På grund av högre

risk för allvarliga biverkningar med COX-hämmare bör dock användningen vara begränsad, särskilt hos äldre personer. Intermittent behandling bör övervägas. Preparat med lång halveringstid bör undvikas, t ex piroxikam och retardberedningar.

Det finns belägg för att intraartikulära injektioner med kortikosteroider ger smärtlindring under några veckor men det finns ingen evidens för långtidseffekter.

Glukosamins roll vid behandling av artros är fortfarande oklar. Resultaten från kliniska studier är motstridiga. Det finns inte entydigt stöd för att användning av glukosamin ger bättre symtomlindring än placebo. Det finns inte heller belägg för att glukosamin påverkar sjukdomsprocessen vid artros.

Se även avsnittet om artros i kapitlet Reumatiska sjukdomar, s 857.

### Spänningshuvudvärk

En översikt över rekommenderad läkemedelsbehandling av spänningshuvudvärk finns i Terapirekommandationerna, s 901.

Tillfällig spänningshuvudvärk (behandlas även i kapitlet Huvudvärk, avsnittet Huvudvärk av spänningstyp, s 950) är ett trivialt problem som kan behandlas med paracetamol om läkemedelsbehandling är nödvändig. Ett alternativ till paracetamol är en COX-hämmare i låg dos. Ibuprofen i doserna 200–400 mg fungerar utmärkt som smärtstillande medel mot spänningshuvudvärk, och medför i enstaka och upprepade doser mindre risk för biverkningar än acetylsalicylsyra. Givetvis bör man undvika att ge ibuprofen till patienter med kända riskfaktorer för biverkningar av COX-hämmare.

En kombination av paracetamol och ibuprofen kan ge högre effekt än var och en för sig, men det finns också data som tyder på att risken för biverkningar kan vara högre

## Sökord

## Innehåll

Terapirekommanderationer – Läkemedelsbehandling av spänningshuvudvärk	
Tillfällig huvudvärk	<ul style="list-style-type: none"> <li>Paracetamol 0,5–1 g.</li> <li>Ibuprofen 200–400 mg.</li> </ul>
Tätt återkommande eller kontinuerlig spänningshuvudvärk	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biopsykosocial smärtanalys!</li> <li>Finns inslag av migrän?</li> <li>Kontinuerlig behandling med acetylsalicylsyra, COX-hämmare och preparat som innehåller kodein eller koffein måste undvikas.</li> <li>Amitriptylin 10–75 mg/dygn kan verka symtomlindrande.</li> </ul>

när de kombineras (22). Man bör därför inte generellt rekommendera kombinationsbehandling.

Tätt återkommande eller kontinuerlig spänningshuvudvärk är ett betydligt större problem och ofta svårbehandlat. Central sensitisering är ofta en bidragande smärtmekanism (23). Inslag av triggerpunktssmärta är också vanligt (24). Blandformer av spänningshuvudvärk och migrän förekommer inte sällan vilket försvårar diagnostiken. Vid långvariga huvudvärksproblem är en biopsikosocial smärtanalys väsentlig.

Kontinuerlig behandling med COX-hämmare, inklusive acetylsalicylsyra, bör undvikas. Framför allt preparat som innehåller kodein eller koffein ger lätt upphov till beroende. Har ett sådant beroende ändå etablerats måste patienten få hjälp med läkemedelsnedtrappning (se nedan). Migräninslag behandlas på sedvanligt sätt (se avsnittet Migrän i kapitlet Huvudvärk, s 953). Observera dock att även triptaner kan ge upphov till beroende (25). Amitriptylin i dosen 10–75 mg/dygn kan vara ett stöd vid medicin nedtrappning (26). Psykosocial resurs behöver ofta anlitas. Vissa patienter kan behöva remitteras till specialiserad smärtrehabilitering.

#### *Neuropatisk smärta*

Vanliga långvariga neuropatiska smärttillstånd är diabetesneuropati, smärtsam polyneuropati och smärta efter herpes zoster. Amitriptylin och gabapentin är förstahandspreparat (27). En översikt över rekommenderad läkemedelsbehandling av långvarig neuropatisk smärta finns i Terapirekommanderationerna, s 902.

Amitriptylin är det tricykliska antidepressiva medel som har mest omfattande dokumentation för neuropatisk smärta och lång klinisk tradition. Amitriptylin häm-

mar återupptaget av serotonin och noradrenalin i synapserna och blockerar dessutom alfa-1-adrenoceptorer, histaminerga och kolinerga (muskarina) receptorer. De antikolinerga effekterna brukar vara begränsande för användningen. Det är viktigt att komma ihåg att amitriptylin inte ska kombineras med andra preparat som hämmar upptaget av serotonin eller noradrenalin, t ex SSRI, tramadol eller bupropion. SSRI har ringa effekt på neuropatisk smärta.

Gabapentin är ett antiepileptiskt medel som binder till spänningsreglerade kalciumentkanaler i CNS och antas hämma deras funktion. Gabapentin har oftast relativt lindriga biverkningar vid normal dosering, och få interaktioner av betydelse. Vid högre doser dominerar CNS-biverkningar.

För både amitriptylin och gabapentin gäller att man börjar med en låg dos för att minska problemet med biverkningar, för att sedan successivt öka dosen. Vid avslutning av behandlingen bör doseringen gradvis sänkas, för att undvika utsättningssymtom.

Pregabalin är ett andrahandspreparat. Det är osäkert om pregabalin har effekt hos patienter som inte svarar på gabapentin. Gabapentin och pregabalin har samma verkningsmekanism. Båda substanserna elimineras i hög grad via njurarna, så man bör vara försiktig med dosen till patienter med nedsatt njurfunktion. Liksom med gabapentin kan utsättningssymtom förekomma. På senare tid har man uppmärksammat allt fler fall av missbruk av pregabalin. Från och med den 1 april 2012 ges läkemedelsförmån för behandling med pregabalin på indikation neuropatisk smärta endast om man ej når behandlingsmålet med tricykliska antidepressiva eller gabapentin, eller om dessa inte är lämpliga av medicinska skäl.

I tredje hand kan SNRI-preparatet duloxetin prövas (28). Venlafaxin är inte formellt

### Terapirekommanderationer – Läkemedelsbehandling av långvarig neuropatisk smärta

I första hand	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amitriptylin 50–100 mg/dygn.</li> <li>Gabapentin 1 800–2 400 mg/dygn. För båda dessa preparat rekommenderas långsam dosupptitrering för att minska risken för biverkningar. Gabapentin i kombination med ett annat läkemedel (exempelvis nortriptylin) kan ge bättre effekt än singelterapi, se vidare Cochrane-rapporten, referens (29).</li> </ul>
I andra hand	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pregabalin 300–600 mg/dygn. Både gabapentin och pregabalin bör sättas ut gradvis för att minska risken för utsättningsymtom.</li> </ul>
I tredje hand	<ul style="list-style-type: none"> <li>Duloxetin 60 mg/dygn. Börja med 30 mg/dygn för att minska risken för initialt illamående.</li> <li>Eventuellt venlafaxin 75–225 mg/dygn. Både duloxetin och venlafaxin bör sättas ut gradvis för att minska risken för utsättningsymtom.</li> <li>Lidokainplåster (Versatis) vid begränsad smärtutbredning.</li> </ul>
I fjärde hand	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tramadol 200–400 mg/dygn. Retardform bör användas.</li> <li>Capsaicinplåster (Qutenza). Behandling bör endast ges av eller i samråd med smärtläkare.</li> </ul>

godkänt för användning vid neuropatisk smärta, men det finns publicerade studier som visar effekt. Duloxetin är formellt godkänt för diabetesneuropati. Båda substanserna kan förstärka effekten av noradrenalin, och man bör därför vara uppmärksam på risken för blodtrycksökning och takykardi.

Ytterligare ett tredjehandsalternativ är lokal behandling med lidokainplåster. Detta förutsätter att smärtutbredningen är tämligen begränsad. Särskilt för patienter med områden av beröringsallodyni kan detta vara ett alternativ eller komplement till annan behandling.

Capsaicinkräm har en underordnad roll i behandlingen pga av svag effekt och besvärande biverkningar. Capsaicin finns nu också tillgängligt i högre dos, som plåsterbedräning. Applikationsförfarandet är tämligen komplicerat och behandling bör endast ges av eller i samråd med smärtläkare.

Opioider har varierande effekt på neuropatisk smärta. Bäst stöd finns för morfin, oxikodon och tramadol. Risken för beroendeutveckling måste beaktas. Tramadol fungerar både som en svag opioid, via en metabolit, och som en svag återupptagshämmare av serotonin och noradrenalin (se också Faktaruta 8, s 899). Det är oklart vilken mekanism som har störst betydelse vid behandling av neuropatisk smärta. Tramadol bör inte kombineras med tricykliska antidepressiva, SSRI eller SNRI, eftersom det ökar risken för serotoninergt syndrom.

Vissa patienter kan ha nytta av TENS-behandling. Observera att smärtlindring ofta bara kan påräknas så länge behandlingen

pågår. I en del fall kan dock en viss kvardröjande analgesi erhållas. Å andra sidan kan behandlingen ges frikostigt då den är praktiskt taget fri från biverkningar.

Vid CRPS (Complex Regional Pain Syndrome) prövas ofta blockader i syfte att dämpa sympathikusaktiviteten (Ismelinblockad, stellatumblockad). Detta är fall för anestesiolog/smärtspecialist.

Central neuropatisk smärta efter stroke eller ryggmärgsskada samt vid MS behandlas med amitriptylin, gabapentin, pregabalin eller lamotrigin. Det finns begränsad dokumentation för varje enskild indikation och enskilt preparat. Smärtspecialist behöver ofta konsulteras.

#### Centralt störd smärtmodulering

I de fall där störningar i den centrala smärtmoduleringen (central sensitisering och störd smärthämning) bedöms vara den viktigaste smärtmekanismen, blir förhållningssett ett annat än vid de nociceptiva och neuropatiska smärtillstånden. Ofta finns en nociceptiv eller neuropatisk grundsmärta, men det som domineras den kliniska bilden är patientens utpräglade smärtkänslighet och lättprovokerade smärta. Den biopsikosociala smärtanalysen är väsentlig för att kartlägga bakgrundsfaktorer, men också de konsekvenser som smärtan för med sig och som i vissa fall kan utgöra större problem än smärtan i sig. Exempel på sådana problem är trötthet, sömnstörningar, depression och stresskänslighet. Ett inkänande, terapeutiskt förhållningssätt i relationen till patienten är viktigt för att pa-

tienten ska känna sig förstådd och bekräftad. Den upplevda smärtan är verklig och ska inte ifrågasättas, men patientens tolkning av smärtorsaken är ofta ofullständig och präglad av katastroftänkande (30). Smärtan väcker oro, och en viktig del av behandlingen är därför en ingående förklaring av mekanismen bakom långvarig smärta.

Patienter med denna typ av tillstånd har ofta också en utpräglad stresskänslighet. Man har kunnat påvisa ett biologiskt underlag för detta fenomen i form av störningar i HPA (hypotalamiska-hypofysära-adrenokortikala)-axelns funktion som är av samma slag som de man ser vid långvariga stress-tillstånd.

Det är vidare vanligt med en psykiatrisk samsjuklighet, särskilt depressions- och olika ångesttillstånd såsom paniksyndrom, posttraumatiskt stressyndrom eller social fobi.

### *Rehabilitering*

För patienter med relativt väl bibehållen funktions- och aktivitetsförmåga kan en ingående förklaring, kompletterad med lättare analgetika att tas vid behov ”dåliga dagar”, vara tillräcklig behandling. En kontinuerlig läkarkontakt, som patienten kan utnyttja vid behov om nya oroande symtom uppträder, är dock väsentlig.

Patienter med mer uttalade begränsningar i funktions- och aktivitetsförmåga är i behov av multimodal rehabilitering. Sådan rehabilitering kan ges av primärvårdens rehabiliteringsteam, eller i svårare fall av specialiserad smärtrehabiliteringsenhet som finns i de flesta landsting. För urval av patienter lämpade för rehabilitering kan olika skattningsskalor vara till hjälp, t ex The Örebro Musculoskeletal Pain Screening Questionnaire (31).

I rehabiliteringsteamet ingår läkare, sjukgymnast, arbetsterapeut, psykosocial resurs (psykolog och/eller kurator) och ofta sjuksköterska. Rehabiliteringen bygger på en individuell rehabiliteringsplan. I planen, som görs upp tillsammans med patienten, fastställs patientens mål med rehabiliteringen. Vidare gör man en kartläggning av de individuella hindren respektive resurserna för att uppnå målen, och en plan för vilka insatser som ska

göras och hur uppföljningen ska ske. Patientens delaktighet och aktivitet är väsentlig för att rehabiliteringen ska bli framgångsrik.

### *Kognitiv beteendeterapi*

All modern smärtrehabilitering bygger på principerna för kognitiv beteendeterapi (KBT) som också har visat sig vara effektiv för att uppnå minskad smärta, förbättrad funktionsförmåga och ökade möjligheter till arbetsåtergång (32,33). Syftet med programmet, som gärna genomförs i grupp, är bl a att öka patientens kunskaper, modifiera s k dysfunktionella tankar särskilt katastroftankar, uppnå acceptans samt att lära ut ett ändamålsenligt beteende.

Ett program kan ha varierande innehåll beroende på teammedlemmarnas kompetens och erfarenheter, men patientundervisning om smärtmekanismer och sambandet smärta och stress ingår alltid. På många håll använder man sig numera av mindfulnessbaserade tekniker för att bättre hantera dysfunktionella tankar. ACT (acceptance and commitment therapy) används också i viss utsträckning och det finns viss dokumentation för metoden som kan sägas vara en vidareutveckling av KBT (34). I beteendedelen använder man sig av t ex kroppskänedomsträning, ergonomi och fysisk träning.

### *Läkemedelsbehandling vid långvarig smärta*

Läkemedelsbehandling vid långvariga smärttillstånd som präglas av störningar i den centrala smärtmoduleringen har oftast begränsad effekt och bör ses mer som ett komplement. Kontinuerlig analgetikabehandling bör helst undvikas. Eftersom de flesta patienter upplever stora svängningar i sin smärtnivå, kan de uppmuntras att använda analgetika endast ”dåliga dagar” och brukar då uppleva en bättre effekt.

Paracetamol är baspreparatet som kan reducera den nociceptiva komponenten från t ex muskelpänningar som ofta förekommer. Fulldos, 3–4 g/dygn, måste ofta användas. I vissa fall kan man komplettera med tramadol 50 mg 3–4 gånger/dygn. Kodeinhaltiga preparat bör undvikas dels pga risken för beroende, dels pga dåligt dokumenterad effekt vid långvarig smärta. Morfin-

analgetika har i svensk behandlingstradition ett mycket begränsat användningsområde vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta. De kan komma till användning i vissa fall vid svår neuropatisk smärta. Behandlingen bör i sådana fall initieras av eller i samråd med smärtspecialist. De kan också i vissa fall komma till användning i geriatrisk vård; se nedan om smärta hos äldre.

Samtidigt förekommande depressions- eller ångesttillstånd kan kräva läkemedelsbehandling och principerna för sådan behandling framgår i kapitlet Förstämnings-syndrom, avsnittet Behandling, s 1043, respektive kapitlet Ångest och oro, avsnittet Behandling av ångest och oro, s 1027.

Sömnstörningar är mycket vanliga vid långvariga smärttillstånd. Sömnhygieniska åtgärder är viktiga som grund, se kapitlet Sömnstörningar, Faktaruta 4, s 1015. Eftersom sömnstörningarna är långvariga och ofta kontinuerliga bör beroendeframkallande preparat undvikas. Det finns en bred klinisk erfarenhet av att amitriptylin i lågdos (10–50 mg) som tas ett par timmar före sänggåendet ofta är effektivt, men det vetenskapliga underlaget är begränsat (37). Ett alternativ är mirtazapin 15–30 mg. Det vetenskapliga underlaget är dock otillräckligt (38).

RLS (Restless legs syndrome) är ett annat tillstånd som är vanligt i samband med långvarig smärta och som kan bidra till försämrad sömnkvalitet. För utrednings- och behandlingsprinciper, se avsnittet om Restless legs-syndrom i kapitlet Allmän neurologi och multipel skleros, s 934. Tänk på att tricykliska antidepressiva och vissa sönmadiciner, t ex propiomazin, ibland kan förvärra symptomet vid RLS.

#### *Handläggning av fibromyalgi*

För handläggning av fibromyalgi, se Faktaruta 9.

### **Uppföljning, omprövning och avslutande av läkemedelsbehandling**

#### **Akuta smärttillstånd**

Som ovan nämnts bör den analgetiska behandlingen vid akuta smärttillstånd vara kraftfull. Doseringen bör vara tillräckligt hög för att effektiv smärtlindring ska upp-

#### **Handläggning av fibromyalgi**

Symtom och diagnos redovisas på s 895.

- Biopsykosocial smärtanalys.
- Noggrann diagnostik och utförlig information till patienten.
- Överväg multimodal rehabilitering vid stora begränsningar i funktions- och aktivitetsförmåga.
- Utred och behandla relaterade tillstånd såsom depression, olika ångesttillstånd, sömnproblem, IBS och RLS.
- Vid misstanke om nociceptivt inslag i smärtbilden, behandla enligt principerna ovan men utvärdera noggrant och sätt ut icke verksamma analgetika.

Några depressions- respektive epilepsimedel har visat sig i vissa fall ha symtomlindrande egenskaper vid fibromyalgi. För samtliga dessa medel gäller att de saknar registrering på indikationen fibromyalgi i Sverige. Med undantag för amitriptylin bör användningen av dessa medel vara synnerligen restriktiv och endast användas i samband med ett rehabiliteringsprogram.

- Amitriptylin i dosen 10–30 mg ett par timmar före sänggåendet förbättrar ofta sömnens (35,36). Om det är möjligt att öka dosen till 50–75 mg/dygn kan man få ytterligare symtomlindring men användningen begränsas ofta av biverkningar.
- Duloxetin, en kombinerad serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare, fick av den europeiska läkemedelsmyndigheten avslag på ansökan med indikationen fibromyalgi med motiveringen att behandlingseffekten är av tveksam klinisk relevans och inte uppväger biverkningarna. Den europeiska läkemedelsmyndigheten har också ansett att nyttan av epilepsimedlet pregabalin inte har visats, varé sig i korttids- eller långtidsstudier, och har avslagit ansökan med indikationen fibromyalgi.

nås. Behandlingstidens längd avpassas efter förmadad läkningstid för underliggande skada, i de flesta fall 4–8 veckor när det gäller nociceptiva tillstånd. Vid neuropatiska tillstånd kan behandlingstiderna bli längre. Om ett behandlingskrävande tillstånd kvarstår efter förmad läkning måste en föryad smärtanalys göras.

#### **Långvariga smärttillstånd**

Vid långvariga smärttillstånd är en noggrann utvärdering av den farmakologiska

#### **Sökord**

#### **Innehåll**

### Nedtrappning vid läkemedelsberoende

- Patienten registrerar aktuell läkemedelkskonsumtion i en dagbok.
  - Gå över till dosering jämnt fördelad över dygnet. Undvik ”vid behovsmedicinering”.
  - Påbörja nedtrappning enligt schema som görs upp i samråd med patienten.
  - Öronakupunktur (NADA-behandling) kan erfarehetsmässigt dämpa abstinenesyntom.
- Evidens för denna behandling saknas dock.

behandling mycket viktig. Som nämnts är läkemedelsbehandling ofta av begränsat värde. Inte sällan använder patienter mediciner som är ineffektiva därför att de inte har något annat att ta till. Patienterna bör då få möjlighet att i ett rehabiliteringsprogram lära sig alternativa smärthanteringsstrategier. Ibland utnyttjas medlens ångestdämpande effekt snarare än den analgetiska (morphin, kodein, tramadol). Det finns då en uppenbar risk för beroendeutveckling. Patienter som använder flera olika preparat kan uppmuntras att göra utsättningsförsök av ett preparat åt gången under några dagar för att utvärdera effekten. Man kan då använda sig av en *smärtdagbok*, där patienten dag för dag bokför intagen läkemedelssdos och skattad smärtnivå på en skala från 0 till 10 (se Figur 3, s 892), 2–3 gånger/dag. Vid ett sådant förvarande blir det ofta tydligt både för patienten och läkaren vilken effekt en given behandling har.

### Läkemedelsberoende

De preparat som främst medför risk för beroendeutveckling är olika morfinanalgetika, kodeinhaltiga preparat, tramadol och, när det gäller långvarig huvudvärk, COX-hämmare inklusive acetysalicylsyra, särskilt de preparat som innehåller koffein. I de fall långtidsbehandling med morfinanalgetika eller tramadol är indicerad, bör slow releaseberedningar användas för att uppnå en jämn serumkoncentration och undvika ”kickeffekter”. Extradoser vid behov bör undvikas. Vid maligna smärtor gäller andra principer, vilka ej behandlas här, se kapitlet Palliativ vård, avsnittet Läkemedelsbehandling i palliativ vård, s 914. Kodein bör överhuvudta-

get inte användas vid långtidsbehandling, ej heller COX-hämmare vid långvarig huvudvärk annat än i mycket speciella fall. Missbruk och beroende av pregabalin har också rapporterats under senare år.

Vid ett etablerat läkemedelsberoende bör hjälp med nedtrappning kunna erbjudas (se Faktaruta 10), eventuellt inom ramen för ett rehabiliteringsprogram. Det behöver inte innebära alltför stora svårigheter under förutsättning att patienten är motiverad och har förstått syftet med nedtrappningen. Ett första steg är att patienten under någon vecka i en dagbok registrerar sin läkemedelkskonsumtion. Nästa steg är att utifrån aktuell konsumtion gå över från en eventuell vidbehovsdosering till en dosering jämnt fördelad över dygnet. När denna är etablerad kan man börja nedtrappningen i en takt som avgörs i samråd med patienten. Kodein bör trappas ner relativt snabbt (halverad dos på 2 veckor) medan tramadol kan kräva en något längre utfasningstid.

### Smärta hos äldre

Principerna för läkemedelsbehandling hos äldre skiljer sig inte från dem hos övriga patienter. En förskjutning av sjukdomspanoramatan kan dock förväntas med en ökad betydelse av olika degenerativa tillstånd såsom artros. Man måste också vid dosering ta hänsyn till en med åldern försämrad njurfunktion och uppmärksamma rekommendationer i produktresumé/Fass. Äldre är ofta mer känsliga för biverkningar, särskilt antikolinerga sådana, som förekommer t ex vid behandling med tricykliska antidepressiva.

Fysisk aktivitet bör uppmontras då detta har dokumenterade positiva effekter på såväl smärta som stress.

Depressiva tillstånd behöver uppmärksammas då det precis som hos yngre är vanligt med samsjuklighet av smärta och depression.

Bedömning av smärttillstånd hos förvirrade eller dementa patienter är särskilt svår. Oväntade förändringar i beteendet såsom ökad förvirring, ökad oro eller olika utagerande beteenden såsom skrik eller aggressivitet kan misstänkas ha grund i ett underliggande smärttillstånd. Utvärdering

**Tabell 1.** Tolkning av smärta hos barn enligt FLACC. Barnet observeras och man bestämmer för varje del (ansikte, ben etc) vilken poäng (0, 1 eller 2) barnets beteende överensstämmer med. Poängen summeras och resultatet kan variera mellan 0 och 10 som för en vanlig VAS-skala.

	Poäng 0	Poäng 1	Poäng 2
<b>Ansikte</b>	Neutralt ansikte eller ler	Bister uppsyn, rynkar pannan av och till, tillbakadragen, ointresserad	Frekvent eller konstant rynkad panna
<b>Ben</b>	Normal ställning eller avslappnad	Oroliga, rastlösa eller spända ben	Sparkar eller har uppdragna ben
<b>Aktivitet</b>	Ligger lugnt, normal position, rör sig obehindrat	Skrugar sig, ändrar ofta ställning, spänd	Sprättbåge, rycker till eller är stel
<b>Gråt</b>	Ingen gråt (vaken eller sover)	Gnäller eller jämrar sig, klagar av och till	Gråter ihållande, skriker eller snyftar, klagar ofta
<b>Tröstbarhet</b>	Nöjd, avslappnad	Kan lugnas med beröring, kramar eller prat. Avledbar.	Svår att trösta eller lugna

och omprövning av insatt behandling är särskilt viktig, så att inte patienten kvarstår på en behandling trots att orsaken till behandlingen inte längre är aktuell.

Basbehandling vid nociceptiv smärta bör vara paracetamol. Tramadol har ansetts olämpligt att ge till äldre då de skulle vara mer känsliga för vissa tramadolbiverkningar (yrsel, illamående). Detta problem kan troligen hanteras genom användning av slow release-beredning och långsam dosupptitrering. Vid svår nociceptiv smärta såsom ischemisk smärta vid gangräne eller smärta vid kotkompression, bör morfinanalgetika kunna användas under en tid om svagare analgetika inte ger effektiv smärtlindring. Perorala slow release-beredningar bör i första hand användas. Den för individen lägsta effektiva dosen bör titreras fram, för att reducera de dosberoende biverkningarna. Tarmfunktionen måste uppmärksammans och behandlingen kombineras med lämpligt laxermedel. För närmare riktlinjer se (39). När det gäller behandling av neuropatisk smärta, t ex diabetesneuropati eller smärta efter herpes zoster, se s 899.

För patienter som är institutionsboende kan behandling med taktil beröring ibland vara ett alternativ eller komplement till läkemedel vid långvariga smärtillstånd.

### Smärta hos barn

Nu för tiden vet man att även små barn har ett utvecklat smärtsinne. Smärtreceptorer

och nervfibrer utvecklas mycket tidigt i graviditeten men fibrerna är tunna och delvis omyeliniserade. Från ca vecka 30 är däremot smärtfibrerna helt myeliniserade. Även tidigare under utvecklingen når dock smärtsignaler subkortikala områden och kan aktivera reflexer och sympathikussystemet. Från vecka 23 har man sett ett hormonellt svar på stimuli och från vecka 25 har man också fysiologiska svar. I denna ålder uppträder också en ökning av blodflödet i sensoriska delar av hjärnan vid smärtsamma stimuli. Smärtuttryck i bl a ansiktet utvecklas gradvis.

Smärta tidigt i livet verkar kunna ge långvarig påverkan på smärtsinnet, både som ökad och minskad smärtkänslighet. Prematurfödda barn kan visa mindre smärtkänslighet senare under livet, medan smärta tidigt i livet hos fullgångna barn ger ökad smärtkänslighet vid senare smärtsamma ingrepp som t ex vid vaccinering. Det verkar också som att obehandlad smärta kan medföra apoptos, celldöd, i delar av hjärnan på små barn (40).

Smärtsamma ingrepp på barn kan medföra problem vid efterkommande sjukvårdsbesök och även medföra långvarig sjukvårdsrädsela. Otilräckligt behandlad smärta i samband med sjukvård och tiden därefter kan också medföra beteendeproblem efter vårdtillfället i form av sömnsvårigheter, mardrömmar, ätstörning, och separationsproblem (41).

**Tabell 2.** Dosering<sup>1</sup> av paracetamol i mg/kg kroppsvikt (42)

Ålder	Oral dosering			Rektal dosering		
	Startdos	Underhållsdos	Dygnsdos	Startdos	Underhållsdos	Dygnsdos
Nyfödd	30	15 x 3	45	37,5	20 x 3	60
1 månad	25	15 x 4	60	30	20 x 4	80
3 månader	25	15 x 5	72	35	22,5 x 4	90
6 månader	25	15 x 6	90	35	17,5 x 6	105
1 år	25	15 x 6	90	30	20 x 6	120
5 år	25	15 x 6	90	30	20 x 6	120
8 år	20	12,5 x 6	75	30	15 x 6	90

1. I sluten vård kan man ge större startdoser: 40 mg/kg kroppsvikt (60 mg/kg kroppsvikt rektalt) till barn mellan 20 och 50 kg vilket ger snabbare insatt effekt (43).

### Mätning av smärta

Smärta är en subjektiv upplevelse och självrapportering anses som "golden standard". Hos barn som ännu inte kan kommunicera verbalt måste man lita på indirekta mått som fysiologiska parametrar, t ex puls, blodtryck, andningsfrekvens, men huvudsakligen använder man sig av beteendeskattning. Det mest validerade verktyget i detta sammanhang är FLACC (Face, Legs, Activity, Cry, Consolability). Denna skala är också validerad på svenska (se Tabell 1, s 906) och kan användas från 0 till 7 år, men också till äldre med kognitiva eller kommunikativa hinder. För den senare gruppen finns också instrumentet BOSS (Beteende Observation och Skattning av Smärta) validerat på svenska (44).

Ansiktsskalor används för barn från ca 4 upp till 16 år, och den mest använda och validerade är FPS-R (Faces Pain Scale – Revised). Denna är validerad och översatt till en mängd språk. Den kan laddas ned från nätet, [www.usask.ca/childpain/fpsr](http://www.usask.ca/childpain/fpsr).

VAS-skalan kan användas från ca 7 år.

### Tolkning av smärta

Även på andra sätt kan barns beteende ändras om de har ont. Det finns instrument för att tolka detta men inga har översatts till svenska. De beteenden som är förknippade med smärta hos små barn är framför allt dålig aptit eller matvägran, gråt eller mer än vanligt gnyende och klagande. Andra beteenden är att barnen inte gör saker eller leker mindre än vanligt och inte heller vill bli lämnade på egen hand. Det vanligas-

te beteendet hos en tonåring som har ont är att vara tyst och still (45). Information om detta till föräldrar kan hjälpa dem att bättre behandla barnets smärta.

### Smärta vid vanliga procedurer

#### Blodprovstagning

Vid provtagning m m där nålstick är aktuellt, som är den mest vanliga och kanske också den mest fruktade av procedurer på barn, används hudanalgesi. Det vanligaste är att använda EMLA, som innehåller lidokain och prilokain. Man får så pass hög koncentration att krämen penetrerar intakt hud och bedövning sker på mellan 60 och 90 minuter. Effekten av EMLA kan påskyndas genom värmning. Bedövningen sitter sedan i under flera timmar. Ett alternativ är att använda plåster Rapydan som innehåller tetrakain och lidokain samt består av ett värmealstrande skikt. Detta gör att man får tillräcklig analgesi på 20–30 minuter. Värmen kan också dilatera hudkärl så att venprov eller sättande av venös infart underlättas.

#### Smärtbehandling vid vaccination

Vaccinationssmärta kan ge ökade reaktioner vid senare sjukvårdskontakter. Bedövningsplåster/kräm (EMLA), sockerlösning i munnen (46) eller amning samt kombinationer av dessa åtgärder minskar barnets smärtreaktioner. Andra effektiva åtgärder är att stryka huden i området före eller trycka på området samtidigt som injektionen ges. Vid flera samtidiga injektioner bör den minst smärtsamma ges först. Att låta

barnet sitta upp eller låta föräldern hålla barnet ger också mindre smärtreaktion hos barnet. För större barn är distraktion också effektiv (47).

### Sårskador

Lokalbedövning är ofta smärtsam både av sticket men också av svedan när medlet injiceras. Det finns olika sätt att reducera denna smärta. Uppvärmning till kroppstemperatur av medlet innan injektion är ett sätt. Ett annat sätt är att buffra medlet: till 5 ml lidokain 10 mg/ml sätts 1 ml natriumbikarbonatlösning 50 mg/ml. Denna förändring av pH gör att det svider mindre och att bedövningen dessutom tar snabbare. Undvik också adrenalintillsats (48).

Ett annat sätt är att bedöva en sårskada utan att injicera. Det finns flera sätt men ett sätt är genom att till 20 ml bupivakain 5 mg/ml tillsätta 1 ml noradrenalinlösning 1 mg/ml. En kompressindränks med ca 3 ml av denna lösning och läggs sedan på såret tills området är avbleknat. Därefter kan såret tvättas och sys. Vid behov kan man komplettera med buffrad lidokain injicerat i bedövat område (49).

Vävnadslim, cyanoacrylate (Dermabond), kan också användas för att limma ihop mindre sår i stället för att sy.

### Läkemedel och barn

Vanligtvis utgår man vad gäller dosering av läkemedel till barn från vikt och/eller ålder, men organens utveckling är också av stor betydelse. Lever- och njurfunktion har inte mognat förrän efter ca 1 år då clearance av läkemedel har uppnått vuxen kapacitet. I relation till sin kroppsstorlek har barn från ca 1 år till ca 7 år en ökad metabolism av läkemedel, vilket beror på att leverns och njurarnas relativa storlek är större än senare i livet. Det gör att dessa barn kan behöva högre doser än äldre barn och vuxna. Att enbart utgå från kroppsvikten vid dosering, gör att man inte tar hänsyn till andra faktorer som kroppsytta, metabolism m m (50).

### Paracetamol

Doseringen av paracetamol till barn är inte fullständigt undersökt. Det verkar finnas en tröskleffekt vid ca 60 mg/kg kroppsvikt rektalt och 40 mg/kg kroppsvikt oralt vid

engångsdosering av paracetamol, dvs om man ger en större dos medför detta ingen ökad analgetisk effekt. (För dosering/kg kroppsvikt, se Tabell 2, s 907). Vid smärta efter adenoidoperation har 20 mg/kg kroppsvikt givet per os som engångsdos inte varit bättre än placebo. Läkemedelsverket har dock så sent som 2009 hävdat att det inte finns någon anledning till att ändra den rekommenderade doseringen till barn i produktinformationen (Hearing om dosering av paracetamol till barn. Information från Läkemedelsverket 2009;6:12–16). Anledningen är att risken för fel blir stor då paracetamol säljs receptfritt och olika doseringar kan innehålla risk för misstag.

Rektalt är upptaget långsamt och osäkert, framför allt hos äldre barn, och upptaget av en engångsdos är ca två tredjedelar av den orala dosen. Absorptionshastigheten kan också bero på själva formuleringen, dvs lösning/rektalgel eller suppositorium, vid rektal administration. Paracetamol tas inte upp direkt i ventrikeln utan i tarmen. Vid förlängsammad ventrikeltömning, som är vanligt vid smärta och illamående, är även upptaget av oralt givet paracetamol osäkert. Även morfinpreparat fördröjer ventrikeltömningen.

Barn mellan 6 månader och 7 år kan behöva högre doser av paracetamol än äldre barn och vuxna, vilket beror på deras relativt bättre lever- och njurfunktion.

Vid parenteral administrering av paracetamol (Perfalgan) ska dosen alltid anges i volym (ml), för att minska risken för fel-dosering (51).

Den toxiska gränsen för paracetamol verkar ligga vid ca 200 mg/kg kroppsvikt per dygn; tidigare har denna gräns angivits till 140–150 mg/kg kroppsvikt per dygn (52). Det finns dock enstaka fall beskrivna av leverpåverkan även vid låga doser paracetamol (75 mg/kg kroppsvikt/dygn) under flera dygn till barn. Vad detta beror på är oklart men svält, feber, dehydrering, vissa leverinducerande läkemedel (t ex barbiturater, isoniazid) och alkohol kan antingen minska leverns förmåga att avgifta, eller öka bildningen av den levertoxiska metaboliten av paracetamol (NAPQI). Även genetiska variationer av cytokerom P450-systemet och de glukuroniderande enzymerna, kan eventu-

### Sökord

### Innehåll

ellt bidra till att några har lättare att bilda NAPQI.

### Cyklooxygenashämmare

Allmänt om cyklooxygenashämmare (COX-hämmare, NSAID) se Faktaruta 6, s 897.

Det finns inga COX-2-selektiva medel registrerade för barn utan bara oselektiva hämmare. Det är viktigt att barn som får COX-hämmare vid t ex magsjuka också får tillräckligt att dricka för att minska risken för njurskada orsakad av hypovolemi. COX-hämmare ska inte ges till dem med intolerans mot acetylsalicylsyra. Icke-allergisk astma och näspolyper är vanliga vid denna s k ASA-intolerans. Vanlig allergisk astma är inte en kontraindikation för COX-hämmare.

De preparat som är bäst studerade hos barn är ibuprofen, diklofenak och ketoprofen. Effekten av dessa preparat vid postoperativ smärta är lika bra som 10 mg morfin till en vuxen.

COX-hämmare vid frakturer är ett kontroversiellt ämne. I djurstudier har man sett att COX-hämmare kan hämma bennybildning. Det finns dock inget kliniskt stöd för att de inte kan ges i samband med smärtbehandling vid vanliga frakturer hos barn under en begränsad tid, 7–10 dagar (58).

### Ibuprofen

Ibuprofen kan användas till barn från 6 månader med dosen 5–10 mg/kg kroppsvikt 3 gånger/dygn. Beredningar som finns tillgängliga är mixtur, tablettor och suppositorier. Ibuprofen har en säkerhetsdokumentation i klass med paracetamol och bättre än t ex naproxen (54).

### Diklofenak

Diklofenak anses också som säkert med god analgetisk effekt. Läkemedlet kan användas från 1 år med dosen 1 mg/kg kroppsvikt 2–3 gånger/dygn (55,56). Diklofenak finns som suppositorier, tablettor och för parenteralt bruk.

### Ketoprofen

Ketoprofen (Orudis kapslar) är också väldstuderat hos barn. Dosen är 3–5 mg/kg kroppsvikt/dygn uppdelat på 2–3 doser (57).

## Opioidanalgetika

Allmänt om opioidanalgetika, se Faktaruta 7, s 898 och Faktaruta 8, s 899.

### Kodein

Kodein ges i fast kombination med paracetamol. Kodein bör endast ges vid akut kortvarig smärta hos barn över 12 år. Kodein ska inte ges efter bortoperation av tonsiller eller polyper vid behandling av obstruktiv sömnapsné, på grund av risk för andningsdepression (se Faktaruta 8, s 899) (58).

### Tramadol

Dosen för tramadol är 1–2 mg/kg kroppsvikt 4–6 gånger/dygn (59,60).

### Morfin

Vid parenteral behandling av barn ska man ge läkemedlet intravenöst, och undvika subkutan och intramuskulär injektion. Effekten efter en intravenös injektion sätter in efter ca 5 minuter.

Det finns inga studier på barn om dos-effektförhållanden men för barn > 3 månders ålder börjar man med 0,1 mg/kg kroppsvikt och om effekten inte är tillräcklig ger man sedan 0,025 mg/kg kroppsvikt var femte minut tills adekvat smärtlindring erhålls eller tills biverkningarna som sedation och andningspåverkan blir för stora, se även Faktaruta 7, s 898. Effekten sitter i under ca 4 timmar (61).

### Alternativ till morfin

#### vid akuta svåra smärttilstånd

Vid akut svår smärta, som t ex frakturer, är intravenöst givet morfin standard. Problemet kan då vara att man saknar venös infart. Att etablera en sådan på ett barn kan vara besvärligt, framför allt om man inte har tid att ge hudenalgesi (EMLA).

Ett alternativ för akutmottagningar kan vara att ge fentanyl nasalt (1,7 mikrogram/kg kroppsvikt vilket motsvarar 0,1 mg morfin intravenöst) eller nebuliserat (3–4 mikrogram/kg kroppsvikt). Detta ger lika bra och snabb analgesi som morfin intravenöst (62).

Liksom vid all tillförsel av opioider måste man ha beredskap för och kunskap om att ta hand om biverkningen som kan vara andningspåverkan vilken kan förstärkas av andra sedativa läkemedel. Andningspåverkan kan kräva behandling med naloxon som

också kan ges nasalt eller nebuliserat. Naloxon absorberas snabbt och nästan fullständigt genom nässleminnan (63) och samma doser kan ges som vid intravenös administrering. Börja med 2 mikrog/kg kroppsvikt och ge upprepade doser till önskad effekt.

Man kan administrera läkemedlen nasalt med hjälp av en sprayflaska (0,1 ml/tryck) eller via en MAD Nasal (GM Medical) som ansluts till en vanlig spruta. Injektionslösningarna av fentanyl och naloxon används.

### Långvariga smärttillstånd

#### Prevalens

Långvariga eller återkommande smärttillstånd hos ungdomar är vanligt. En av tre skolungdomar drabbas av huvudvärk, magont eller muskuloskeletal smärta minst en gång/vecka och 2 av 3 drabbas minst en gång i månaden. Omkring 5% har daglig smärta. De som har smärta minst en gång i veckan har ofta smärta från flera ställen och ungdomar med frekventa smärtor, eller smärtor från flera ställen, har också en avsevärt sänkt livskvalitet (64,65).

Vid anamnes i samband med långvariga smärttillstånd är det, att förutom somatisk orsak, också viktigt att utesluta andra utlösande faktorer som inlärningssvårigheter, mobbning, familjeproblem men också psykiatrisk komorbiditet. Sömnproblem är vanligt hos denna grupp.

#### Huvudvärk

Studier har nyligen visat att ca vart femte skolbarn i Sverige mellan 10 och 18 år har huvudvärk minst en gång i veckan. Huvudvärken är ungefär lika fördelad mellan migrän och spänningshuvudvärk. Vid uppföljning 3 år senare hade 80% fortfarande huvudvärk (66). Möjligtvis är det så att prevalensen av huvudvärk har ökat under senare tid; framför allt tonårsflickor visar en ökad frekvens av spänningshuvudvärk.

För farmakologisk behandling av migrän hänvisas till avsnittet Migrän i kapitlet Huvudvärk, s 953. Vad gäller båda sorterna av huvudvärk har avspänningsteknik och kognitiv beteendeterapi visat sig vara effektiva, vilket är speciellt viktigt för spänningshuvudvärk som svarar sämre på farmakologisk behandling (67).

### Återkommande buksmärtor

För skolbarn mellan 6 och 13 år har 10–20% ont i magen minst en gång i veckan. För dem som söker vård finner man i ca en fjärdedel av fallen någon organisk orsak. De övriga har psykosomatiska eller stressrelaterade orsaker och under 10% är av okänd orsak (68). Vid återkommande buksmärtor av icke somatiskt ursprung har psykologiska interventioner effekt. Föräldrarnas inställning till magsmärtorna har stor betydelse så tillsvida att avledning minskar smärtorna, medan föräldrarnas oro och uppmärksamhet av smärtan tenderar att förvärra tillståndet (69).

#### CRPS 1

Complex regional pain syndrome type 1 (CRPS 1), som även beskrivs på s 896 i detta kapitel, är ett relativt ovanligt tillstånd som liknar en nervskada med beröringssmärta, förändrad sensibilitet, ofta med färgförändring och så småningom kan även trofiska förändringar uppkomma som ändrad behåring och ändrat hudutseende. Andra tecken kan vara svullnad och ändrad hudtemperatur i det påverkade området. Kyla och blåna antyder involvering av sympatiska nervsystemet. Tillståndet kan drabba olika kroppsdelar, men hos ungdomar är oftast fot eller underben berörda och kan medföra gångsvårigheter. CRPS 1 kommer ofta efter ett mindre trauma men detta är inte nödvändigt utan det kan uppkomma spontant. Flickor mellan 10 och 13 år är överrepresenterade. Psykosocial komorbiditet är vanligt (70).

Differentialdiagnos är framför allt nervskada, men vid CRPS 1 följer ofta avgränsningen av det smärtande området inte något innerveringsområde.

Den viktigaste interventionen är att förklara att tillståndet inte är farligt och går över av sig själv med tiden samt att uppmuntra till att använda extremiteten så mycket som möjligt, t ex med hjälp av intensiv sjukgymnastik. Användning av kryckor brukar förvärra tillståndet. Det är relativt vanligt att tillståndet kan återkomma. Om tillståndet inte förbättras genom träning/sjukgymnastik rekommenderas referens till barnsmärtspecialist.

## Referenser

1. SBU. Metoder för behandling av långvarig smärta. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2006. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
2. SBU. Metoder för behandling av långvarig smärta. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2006. SBU-rapport nr 177/1+2. s 40. ISBN 9185413089. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
3. Jensen KB. Brain mechanisms in pain regulation. *Akademisk avhandling*. Stockholm: Karolinska Institutet; 2009. ISBN 9789174096460.
4. Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*. 2005;114:295–302.
5. Wolff C, Decosterd I. Implications of recent advances in the understanding of pain pathophysiology for the assessment of pain in patients. *Pain*. 1999;Suppl 6:S141–7.
6. Lidbeck J. Centralt störd smärtmodulering vid muskuloskeletal smärta. *Läkartidningen*. 2007;104:2959–64.
7. SBU. Patient–läkarrelationen – Läkekonst på vetenskaplig grund. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 1999. s 67–8. ISBN 9127073432. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
8. SBU. Metoder för behandling av långvarig smärta. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2006. SBU-rapport nr 177/1+2. s 89. ISBN 9185413089. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
9. Wasan A, Sullivan M, Clark M. Psychiatric illness, depression, anxiety and somatoform disorders. I: Fisherman S, Ballantyne J and Rathwell J, red. Bonica's Management of Pain. 4:e uppl. Philadelphia, USA: Lippincott & Wilkins; 2009. s 393–406. ISBN 9780781768276.
10. SBU. Metoder för behandling av långvarig smärta. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2006. SBU-rapport nr 177/1+2. s 84–8. ISBN 9185413089. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
11. Kosek E, Löfgren M. Regionalt vårdprogram Fibromyalgi. *Stockholms läns landsting*. 2009. ISBN 9185211613.
12. Simons G, Travell J, Simons L. Myofascial pain and dysfunction. The trigger point manual. 2:a uppl. Baltimore, USA: Williams & Wilkins; 1999. ISBN 068308366X (Vol 1). ISBN 0683083678 (Vol 2).
13. Knowles CH, Aziz Q. Basic and clinical aspects of gastrointestinal pain. *Pain*. 2009;141:191–209.
14. Hedenlin. Kronisk abakteriell prostatit/kroniskt bäckensmärtssyndrom. *Läkartidningen*. 2010;107:837–9.
15. Mallet C, Barriere DA, Ermund A, Jönsson BA, Eschalier A, Zygmunt P, Högestätt E. TRPV1 in brain is involved in acetaminophen-induced antinociception. *PLoS One*. 2010; 5(9): e12748.
16. SBU. SBU kommenterar: Kortikosteroidinjektorer vid tennisarmbåge (lateral epikondylit). 2012-05-22. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
17. Farmakoterapi vid herpes simplex-, varicella- och herpes zosterinfektioner – Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2005;4:34–47. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
18. SBU. Blödande magsår. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2011. SBU-rapport nr 206. ISBN 9789185413423. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
19. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18:476–99.
20. Etminan M, Sadatsafavi M, Jafari S, Doyle-Waters M, Aminzadeh K, Fitzgerald JM. Acetaminophen use and the risk of asthma in children and adults: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2009;136:1316–23.
21. Läkemedelsverket. Månadsrapport från CHMP och PhVWP (februari 2011). [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).
22. Ong CK, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg*. 2010;110:1170–9.
23. Linde M, Nordlander E, Carlsson J. Kronisk daglig huvudvärk – ett folkhälsoproblem. *Läkartidningen*. 2007;104:1820–4.
24. Fernández-de-Las-Peñas C, Ge HY, Arendt-Nielsen L, Caudrado ML, Pareja JA. The local and referred pain from myofascial trigger points in the temporalis muscle contributes to pain profile in chronic tension-type-headache. *Clin J Pain*. 2007;23:786–92.
25. Cupini LM, Sarchielli P, Calabresi P. Medication overuse headache: neurobiological, behavioural and therapeutic aspects. *Pain*. 2010;150:222–4.

- 26.Redillas C, Solomon S. Prophylactic pharmacological treatment of chronic daily headache. *Headache.* 2000;40:83–102.
- 27.Farmakologisk behandling av neuropatisk smärta – Behandlingsrekommendation. *Information från Läkemedelsverket.* 2007;6:9–16.
- 28.Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD007115.
- 29.Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;7:CD008943.
- 30.Keefe FJ, Rumble ME, Scipio CD, Giordano LA, Perri LM. Psychological aspects of persistent pain: current state of the science. *J Pain.* 2004;5:195–211.
- 31.Linton S. Att förstå patienter med smärta. Lund: Studentlitteratur; 2005. s 219–41.  
ISBN 9144033869.
- 32.SBU. Metoder för behandling av långvarig smärta. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2006. SBU-rapport nr 177/1+2, s 159 och 215. ISBN 9185413089. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
- 33.SBU. Rehabilitering vid långvarig smärta. En systematisk litteraturöversikt. Partiell uppdatering och fördjupning av SBU-rapport nr 177/1+2. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2010. SBU-rapport nr 198, s 66. ISBN 9789185413348. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
- 34.Veehof MM, Oskam MJ, Schreurs KM, Bohlmeijer ET. Acceptance-based interventions for the treatment of chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2011;152:533–42.
- 35.O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, Santoro J, Kroenke K, Jackson JL. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2000;15:659–66.
- 36.Häuser W, Bernardy K, Uçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. *JAMA.* 2009;301:198–209.
- 37.Meneffe LA, Cohen MJ, Anderson WR, Doghramji K, Frank ED, Lee H. Sleep disturbance and nonmalignant chronic pain: a comprehensive review of the literature. *Pain Med.* 2000;1:156–72.
- 38.Samborski W, Lezanska-Szpera M, Rybakowski JK. Open trial of mirtazapine in patients with fibromyalgia. *Pharmacopsychiatry.* 2004;37:168–70.
- 39.Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta – Rekommendationer. Information från Läkemedelsverket. 2002;(12)1. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
- 40.Fitzgerald M. The development of nociceptive circuits. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6:507–20.
- 41.Karling M, Stenlund H, Hägglöf B. Child behaviour after anaesthesia: associated risk factors. *Acta Paediatr.* 2007;96:740–7.
- 42.Anderson BJ, Woollard GA, Holford NH. A model for size and age changes in the pharmacokinetics of paracetamol in neonates, infants and children. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;50:125–34.
- 43.Anderson BJ, Woollard GA, Holford NH. Acetaminophen analgesia in children: placebo effect and pain resolution after tonsillectomy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001;57:559–69.
- 44.Johansson M, Carlberg EB, Jylli L. Validity and reliability of a Swedish version of the non-communicating children's pain checklist – postoperative version. *Acta Paediatr.* 2010;99:929–33.
- 45.Tesler MD, Holzemer WL, Savedra MC. Pain behaviors: postsurgical responses of children and adolescents. *J Pediatr Nurs.* 1998;13:41–7.
- 46.Harrison D, Stevens B, Bueno M, Yamada J, Adams-Webber T, Beyene J, Ohlsson A. Efficacy of sweet solutions for analgesia in infants between 1 and 12 months of age: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2010;95:406–13.
- 47.Shah V, Taddio A, Rieder MJ. Effectiveness and tolerability of pharmacologic and combined interventions for reducing injection pain during routine childhood immunizations: systematic review and meta-analyses. *Clin Ther.* 2009;31 Suppl 2:S104–51.
- 48.Knapp JF. Updates in wound management for the pediatrician. *Pediatr Clin North Am.* 1999;46:1201–13.
- 49.Smith GA, Strausbaugh SD, Harbeck-Weber C, Shields BJ, Powers JD, Hackenberg D. Comparison of topical anesthetics without cocaine to tetracaine-adrenaline-cocaine and lidocaine infiltration during repair of lacerations: bupivacaine-norepinephrine is an effective new topical anesthetic agent. *Pediatrics.* 1996;97:301–7.
- 50.Anderson BJ, Meakin GH. Scaling for size: some implications for paediatric anaesthesia dosing. *Paediatr Anaesth.* 2002;12:205–19.
- 51.Läkemedelsverket. Månadsrapport från CHMP och PhVWP (mars 2012). Perfalgan (paracetamol) 10 mg/ml infusionsvätska – risk för överdosering. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

- 52.Tenenbein M. Acetaminophen: the 150 mg/kg myth. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42:145–8.
- 53.Clarke S, Lecky F. Best evidence topic report. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs cause a delay in fracture healing? *Emerg Med J.* 2005;22:652–3.
- 54.Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology.* 2009;17:275–342.
- 55.Standing JF, Savage I, Pritchard D, Waddington M. Diclofenac for acute pain in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD005538.
- 56.Standing JF, Howard RF, Johnson A, Savage I, Wong IC. Population pharmacokinetics of oral diclofenac for acute pain in children. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;66:846–53.
- 57.Kokki H. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for postoperative pain: a focus on children. *Paediatr Drugs.* 2003;5:103–23.
- 58.Begränsad användning av läkemedel som innehåller kodein till barn och vissa vuxna. Nyhet på Läkemedelsverkets webbplats, 1 augusti 2013. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
- 59.Zernikow B, Michel E, Craig F, Anderson BJ. Pediatric palliative care: use of opioids for the management of pain. *Paediatr Drugs.* 2009;11:129–51.
- 60.Bozkurt P. Use of tramadol in children. *Paediatr Anaesth.* 2005;15:1041–7.
- 61.Kart T, Christrup LL, Rasmussen M. Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: Part 2—Clinical use. *Paediatr Anaesth.* 1997;7:93–101.
- 62.Borland M, Jacobs I, King B, O'Brien D. A randomized controlled trial comparing intranasal fentanyl to intravenous morphine for managing acute pain in children in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 2007;49:335–40.
- 63.Wolfe TR, Bernstone T. Intranasal drug delivery: an alternative to intravenous administration in selected emergency cases. *J Emerg Nurs.* 2004;30:141–7.
- 64.Petersen S, Bergström E, Brulin C. High prevalence of tiredness and pain in young schoolchildren. *Scand J Public Health.* 2003;31:367–74.
- 65.Petersen S, Häggglöf BL, Bergström El. Impaired health-related quality of life in children with recurrent pain. *Pediatrics.* 2009;124:e759–67.
- 66.Laurell K, Larsson B, Mattsson P, Eeg-Olofsson O. A 3-year follow-up of headache diagnoses and symptoms in Swedish schoolchildren. *Cephalgia.* 2006;26:809–15.
- 67.Larsson B, Carlsson J, Fichtel A, Melin L. Relaxation treatment of adolescent headache sufferers: results from a school-based replication series. *Headache.* 2005;45:692–704.
- 68.Alfvén G. One hundred cases of recurrent abdominal pain in children: diagnostic procedures and criteria for a psychosomatic diagnosis. *Acta Paediatr.* 2003;92:43–9.
- 69.Palermo TM, Eccleston C, Lewandowski AS, Williams AC, Morley S. Randomized controlled trials of psychological therapies for management of chronic pain in children and adolescents: an updated meta-analytic review. *Pain.* 2010;148:387–97.
- 70.Wilder RT. Management of pediatric patients with complex regional pain syndrome. *Clin J Pain.* 2006;22:443–8.

**För vidare läsning**

- 71.Werner M, Leden I. Smärta och smärtbehandling. 2:a uppl. Stockholm: Liber AB; 2010. ISBN 9147084138.
- 72.Linton SJ. Att förstå patienter med smärta. 1:a uppl. Studentlitteratur AB. 2005. ISBN 9144033869.
- 73.SBU. Metoder för behandling av långvarig smärta. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2006. SBU-rapport nr 177/1. ISBN 9185413062. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
- 74.Farmakologisk behandling av neuropatisk smärta – Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2007;(18)6. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

# Palliativ vård

Gunnar Eckerdal, Hallands sjukhus, Kungsbacka  
Hans Thulesius, FoU Kronoberg, Landstinget Kronoberg, Växjö

## Inledning

Symtomlindring är en viktig del av all sjukvård och vid obotlig svår sjukdom står symtomlindring och livskvalitet ännu mer i fokus. I ett inledande skede sker vården i form av palliativa punktinsatser och senare i många fall som organiserad palliativ vård.

## När är det palliativ vård?

### Tidig palliativ fas

Diagnosen av en icke botbar sjukdom är för många patienter en tydlig brytpunkt. Då är det viktigt att i dialog med patienten analysera vilka plågsamma symptom sjukdomen orsakar, och hur dessa kan lindras. Sedan ska symtombilden analyseras fortlöpande, och de lindrande åtgärderna introduceras gradvis. Ofta är det bra att i dialog med patienten planera för lindring av framtida symptom, så att det alltid finns en plan för omedelbara åtgärder. Den kroniskt obotligt sjuka patienten kan ha ett mångårigt sjukdomsförlopp då palliativa konsultinsatser från specialiserade team kan behövas.

### Sen palliativ fas

Vid den tidpunkt då vårdens huvudinriktning övergår till att vara främst symtomlindrande inleds palliativ vård. Planeringen för god symtomlindring går då hand i hand med erbjudande om psykosocialt stöd och stöd till närliggande. Läkaren värderar vid denna brytpunkt hela sjukdomsbehandlingen. Behandling som syftar till minskad

framtida sjuklighet omvärderas då möjligheten till framtida nyttja minskar i takt med att biverkningar tolereras sämre. En dokumenterad läkemedelsgenomgång bör därför genomföras.

### Palliativ vård i livets slutskede

Palliativ vård i livets slutskede innebär att vårdteam, patient och närliggande uppmärksammar att livets slut kommer inom några dagar eller veckor. Läkemedelsbehandlingen minimeras, och man planerar alternativa administrationsvägar (t ex från oralt till parenteralt). Se Faktaruta 1 om läkemedel som ofta kan sättas ut, s 915.

## Läkemedelsbehandling i palliativ vård

I palliativ vård används ofta läkemedel utanför godkänd indikation, exempelvis ges inte sällan läkemedelsberedningar avsedda för intravenöst och/eller intramuskulärt bruk subkutant. I de fall sådan användning rekommenderas i kapitlet är den väl beprövat inom den palliativa vården.

## Smärta

Många patienter i palliativ vård har svåra smärtor. Man vill då finna och behandla smärtans orsak. Om det inte är möjligt ska man ändå alltid lindra smärtan oavsett diagnos eller sjukdomsskede. Vid långvarig smärta utan koppling till allvarlig kroppslig sjukdom måste behandlingen ofta vara annorlunda än om man vet smärtorsaken

## Sökord

## Innehåll

**Läkemedel som ofta kan sättas ut**

När potentialen för nyttå är mindre än risken för biverkningar ska ett läkemedel sättas ut. Även icke verkningsfull behandling utan biverkningar bör avslutas. FAS UT ger god vägledning (1).

**Antidepressiva**

Utsättning bör ske med försiktighet.

**Hypertonimedel**

Kontrollera blodtrycket och reducera eller avsluta om patienten är hypoton.

**Hjärtsviktsmedel**

Behåll ACE-hämmare, men reducera dosen. Behåll furosemid i längsta nödvändiga dos, men fasa ut spironolakton, lägg till morfin mot eventuell dyspné. Digoxin är ofta riskabelt – minska dosen eller sätt ut.

**Kärlkrampsmedel**

Ofta leder den tilltagande tröttheten till att patienten inte orkar anstränga sig så mycket att kärlkramp uppkommer. Reducera antalet mediciner, i första hand långverkande nitropreparat.

**Statiner**

Dessa preparat ges för att minska risken för hjärtinfarkt, kärlkramp och stroke i ett längre framtidsperspektiv än som är aktuellt i palliativ vård och kan därför sättas ut.

**Magsyramedel**

Ulcus är relativt vanligt i palliativ vård. Men de aktuella läkemedlen har biverkningar, och abrupt utsättande kan ge ökade besvär. Minska därför i tid dosen till längsta möjliga effektiva dos.

**Osteoporosläkemedel**

I palliativ vård kan såväl kalcium som bisfosfonater sättas ut om överlevnadsperspektivet är under ett år. Effekten av bisfosfonater kvarstår troligen i många månader.

**Paracetamol**

Kapitlet Smärta och smärtbehandling, Faktaruta 5, s 897.

**Demensläkemedel**

Det finns inga data som tyder på livskvalitetsvinster vid behandling i livets slutskede. Läkemedlen kan sättas ut abrupt.

**Diabetesläkemedel**

Behandlingen kan vanligen reduceras i takt med att patienten förlorar i vikt. SU-preparat ska om möjligt sättas ut eller ersättas med insulin, pga risken för allvarlig hypoglykemi. Dosen av metformin bör ofta reduceras och om det finns risk för kraftigt nedsatt njur- eller leverfunktion ska metformin ersättas med insulin. Vid insulinbehandling ska målvärdena för P-glukos vara högre än hos övriga patienter, t ex 10 mmol/L som fastevärde och 15 mmol/L som eftermiddagsvärdet.

(2). Se vidare kapitlet Smärta och smärtbehandling, s 889.

**Smärtanalys**

Innan man behandlar smärta måste man göra en smärtanalys. En läkare har ansvaret för analysen som görs av personer som känner patienten väl. Det innebär att alla i vårdteamet bidrar med information. Läkaren gör en somatisk undersökning och värderar olika undersökningar. Sjuksköterskan är ofta den som samordnar och dokumenterar informationen. Vårdteamet gör tillsammans en smärtanalys och planerar framtida behandling. Smärtanalysen bör innehålla uppgifter om smärtans karaktär, duration och en detaljerad beskrivning av lokalisering. Det kan vara bra att använda särskilda blanketter där patienten kan rita på en bild var smärtan finns, t ex BPI (brief pain inventory) (3). Smärtans styrka registreras med hjälp av visuell analogskala (VAS), se kapitlet Smärta och smärtbehandling, avsnittet Symtom, diagnostik och differentialdiagnostik, s 891.

Smärtanalysen ger en bedömning av smärtans orsak och karaktär. Ofta är smärtan komplex med inslag av både nociceptiv och neuropatisk smärta. Då dessa smärttyper behandlas olika är det rationellt att försöka värdera de olika delarna var för sig. I bland kan ett terapiförsök göra bedöningen lättare.

Det är viktigt att fråga om hur patienten tidigare svarat på olika slags smärtbehandling. Patientens psykologiska reaktioner på smärtan är också viktiga att veta.

**Behandling**

Smärtanalysen visar ofta att det finns flera olika smärttillstånd hos patienten. Behandlingen bör därför vara mångsidig. Den ska inte bara minska smärtupplevelsen utan även försöka förebygga smärta bl a genom optimal omvärdnad. Rätt teknik vid förflyttningar, adekvat säng, rullstol och tekniska hjälpmedel kan ofta betyda mer än läkemedel för att förebygga smärta. Hudstimulering påverkar spinala smärtimpulser genom ökat impulsflöde i beröringsnerven och bör prövas i omvärdnaden.

Psykologiska aspekter är viktiga och smärtupplevelsen vid nociceptiv smärta kan minska med psykologiska metoder, trygga

relationer på och utanför sjukhuset och en god vårdorganisation. Patienten ska alltid informeras om smärtanalysens resultat och vara med och bestämma om den planerade behandlingen. Detta förutsätter kunskap om smärtfysiologi och möjliga behandlingsmetoder. Även svårt sjuka mäniskor kan lära sig och ta emot sådan information.

Det första målet för behandlingen bör vara smärtfrihet i vila, ett mål som kan uppnås hos nästan alla. Smärtfrihet vid förflytning och belastning är inte lika lätt att nå. Hjälp därför patienten genom att sätta upp realistiska mål och delmål!

### Behandling av nociceptiv smärta

Läkemedelsbehandlingen inleds med läkemedel med låg biverkningsrisk, oftast paracetamol eller NSAID. Vid muskelpasm kan bensodiazepiner ge god smärtlindring.

#### Paracetamol

Då paracetamolbehandling medför liten risk för biverkningar bör doseringen redan initialt vara maximal – för de flesta vuxna 1 g var 4:e timme dagtid. Effekten ska utvärderas, helst med VAS! Vid utebliven effekt de första dygnen ska läkemedlet sättas ut.

Behandling med kombinationen paracetamol + NSAID används ofta även om den vetenskapliga grunden för detta är svag. Om varje preparat utvärderas för sig undviks onödig multimedicinering. Patienter som redan använder paracetamol i full dos kan prova att sluta helt, och utvärdera om det inom ett dygn blir skillnad ur smärtspunkt. Det finns studier som visar att många patienter i palliativ vård behandlas med paracetamol i onödan (4).

#### NSAID

Vid skelettrelaterad smärta vid cancer kan effekten av NSAID ibland vara mycket god. En lång rad olika medel finns tillgängliga, t ex diklofenak, ibuprofen, naproxen m fl.

Ett alternativ kan vara ketorolak, som endast kan ges parenteralt, intermittent subkutan eller som kontinuerlig subkutan infusion. Maximal smärtlindrande effekt är starkare än för övriga NSAID, men risken för magår är högre. Ketorolak kan vara ett bra alternativ till morfin (eller annan opioid)

som extrados vid smärtgenombrott till dem som har underhållsbehandling med morfin. Fördelen är mindre tendens till däsighet och konfusion. Dygnsdosen bör begränsas till maximalt 60–90 mg.

### Opioider

Om paracetamol och NSAID har otillräcklig effekt ska behandlingen kompletteras med opioider. Kodein och tramadol har en övre dosgräns för smärtlindring samtidigt som de ger toleransutveckling. Behandling med kodein och tramadol är alltså bara effektiv en begränsad tid, från veckor till månader, sedan minskar den smärtlindrande effekten även om dosen höjs. I palliativ vård ses ofta en lång smärtduration. Tramadol och kodein bör därför undvikas. Morfin och liknande opioider är bättre.

#### Morfin

Peroralt morfin har en stor variation i biologisk tillgänglighet (15–65%). Detta innebär att lämplig dosering måste prövas ut individuellt. Underhållsbehandling med slow-release-preparat inleds med en låg dos för att minska risken för biverkningar.

Personer < 70 år som inte underhållsbehandlas med någon opioid inleder med slow-release-morfin 10 mg 2 gånger/dygn. Äldre patienter inleder lämpligen med 5 mg 2 gånger/dygn.

Välj en *dubbelt så hög* startdos om patienten:

- redan behandlas med en opioid, t ex tramadol eller kodein. Då finns redan en viss tolerans.
- tidigare fått morfin parenteralt och då inte fått biverkningar. Fråga patienten, leta i journaler och notera doser och uppgiven effekt!
- är storväxt och har ett gott allmäntillstånd.

Välj en *lägre* startdos om patienten:

- rapporterar mycket illamående eller konfusion efter tidigare opioidbehandling
- har gallbesvär i anamnesen
- har nedsatt njur- eller leverfunktion
- är svårt medtagen av sin grundsjukdom

### Sökord

### Innehåll

**Tabell 1.** Tabell för beräkning av lämpliga extradoser opioider vid smärtgenombrott. Tabellen baseras på Fass och på klinisk erfarenhet. De olika medlens biotillgänglighet vid oral administration varierar mycket. Räkna med att tablettdosen för morfin ska vara ungefär dubbelt parenteral dos och för oxikodon 50% högre.

Morfin/oxikodon (mg)		Hydromorfon (mg)		Fentanyl <sup>a</sup>
Dygsdos (subkutant)	Extrados (subkutant)	Dygsdos (subkutant)	Extrados (subkutant)	Dos mikrog/timme (transdermalt)
10	2,5			12
20	5			12
40	7,5			25
60	10	12	2	50
100	15	20	3	75
150	25	30	5	100
		60	10	200
		100	15	300

a. Till patienter med transdermal fentanylbehandling ges i första hand morfin/oxikodon inom dosintervallet som anges för extra doser vid behandling med morfin/oxikodon + se nedan.

- har ett latent illamående
- är dement eller konfusionell.

Förutom ordination av grunddos ska patienten ha möjlighet att få extrados redan från början. Ett riktvärde är 1/6 av dygsdosen. Exempelvis om underhållsdosen är 60 mg 2 gånger/dygn ska dosen vid smärtgenombrott vara 20 mg. Patienten och sjuksköterskan ska fritt kunna välja mellan oral och parenteral extrados. Eftersom morfin har en relativt låg biotillgänglighet ska den parenterala dosen vara ungefär hälften av den orala dosen. Extrainsjektion ska ges subkutan dels för att patienten inte ska bli beroende av att ha en intravenös infart, dels för att en snabb intravenös injektion ger en hög koncentration vilket många patienter upplever som obehagligt (Tabell 1).

De första dygnen ska dosen justeras till den dos som ger effekt utan besvärande biverkningar. Dosjusteringen görs fortlöpande, helst med ledning av VAS-registrering. Sjuksköterskan gör en omvärvadnadsplan med en rubrik "smärta" och samråder fortlöpande med patienten om effekt och biverkningar. Utvärderingen och dosjusteringen blir samtidigt ett led i sjuksköterskans utbildning av patient och närliggande. Ett vanligt mål är att patienten ska känna trygghet att själv modifiera morfindoseringen. De första dygnen med morfin måste antalet tillförda extradoser noteras för att grund-

dosen ska kunna finjusteras, helst genom beslut av patienten i samråd med sjuksköterskan.

#### Oxikodon

Oxikodon har betydligt mindre individuell variabilitet av biotillgängligheten. Det innebär att de flesta kan inleda behandling med 10 mg 2 gånger/dygn utan att det därefter behövs tätare dosjusteringar. Effekt och biverkningsrisk liknar morfinets. Vid njursvikt är oxikodon dock ett säkrare val.

#### Fentanyl

Transdermalt fentanyl är ett alternativ för dem som inte kan svälja tablett (t ex på grund av kräkningar och ileus) eller för dem som kan förväntas få svårigheter att svälja morfin inom en nära framtid (t ex hotande ileus). Medlet har i studier visat mindre benägenhet att ge förstopning än morfin (5). Opioidnaiva patienter kan inleda direkt med 12 mikrogramsplåster. Vid behov av extradoser ges morfin/oxikodon subkutant, se Tabell 1, eller peroralt.

#### Hydromorfon

För de patienter som behöver stora volymer morfin subkutant kan hydromorfon vara ett bra alternativ. Hydromorfon för injektion finns i koncentrationerna 2, 10, 20 och 50 mg/ml vars lösningar är ca 1, 5, 10 respekti-

ve 25 gånger mer potenta än morfin 10 mg/ml. Hydromorfon i tabletform är 5–7,5 gånger mer potent än peroralt morfin, men i övrigt likvärdigt med detta.

### Metadon

Metadon används idag framför allt i fall med mycket stor toleransutveckling mot morfin eller annan opioid, vilket leder till ohanterligt stora doser. Byte av opioid på denna indikation bör ske i samarbete med specialist. Vid neuropatisk smärta kan metadon ibland ha bättre effekt än andra opioider.

### Buprenorfins

Vid långvariga smärttillstånd av måttlig intensitet kan buprenorfins transdermalt som plåster vara ett alternativ. Det ger mindre förstopning, mindre risk för konfusion och lämpar sig därfor för behandling av äldre patienter (6). Vid högre doser än de som rekommenderas i Fass kan medlets partiella opioidantagonistiska effekt medföra att kombinationen med en annan opioid blir olämplig (7).

### Biverkningar av opioider

Mot opioidindicerad förstopning utvecklas inte tolerans. Laxermedel som motverkar motilitetshämningen måste ges hela tiden till opioidbehandlade patienter, se även under rubriken Opioider och förstopning, s 921.

Illamående finns ibland i början av behandlingen. Illamåendet liknar sjösjuka och är oftast övergående. Information och ordination av antiemetika vid behov är därfor viktigt. Exempelvis kan meklozin 25 mg 2 gånger/dygn ordinaras.

Trötthet är vanligt i behandlingens början och klingar vanligen av inom några dagar.

Dåsighet förekommer ibland även vid dosering som i övrigt är adekvat. Byte av opioid eller administrationsform (plåster, läkemedelspump) kan lösa problemet. Metylfenidat som tablett 10–20 mg kan i andra hand användas vid behov inför situationer när patienten inte vill vara dåsig. (Se [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se) om förskrivning av metylfenidat.) Kontinuerlig behandling är inte lika effektiv. Behandlingen är väl

vetenskapligt förankrad, men indikationen saknas i produktresumé/Fass (8).

Konfusion och hallucinationer är ofta tecken på överdosering, på att dosen ökats för snabbt eller på att plasmakoncentrationen växlar. Om dosminskning inte hjälper kan neuroleptika (t ex haloperidol) läggas till. I vissa fall kan byte av administrationsväg eller opioid lösa problemet.

Andningsdepression förekommer inte vid underhållsbehandling med opioider om doseringen är anpassad till smärtlindrande effekt. Om flera potentiellt andningshämmande medel ges samtidigt, måste man trots allt vara försiktig.

Yrsel, munorrhett, svettningar, gallvägsdyskinesi, urinretention, klåda, myoklonier m fl är mindre vanliga biverkningar.

Vid behandlingsstart ska läkaren, om det är lämpligt, gå igenom och lämna ut en informationsbroschyr samt informera om förväntad effekt och tänkbara biverkningar. Betona att behandlingen kan avslutas, även efter lång tid, om smärtorna försvinner och att dosen kan ökas utan begränsning.

### Byte av opioid

Praktiska problem, oväntat svag effekt eller oväntat mycket biverkningar kan vara motiv till byte av opioid, eller byte av administrationsväg. Variationen mellan individer är stor när det gäller biotillgänglighet, effekt och biverkningar av opioider. Genetiskt betingad predisposition är den viktigaste orsaken till detta. När opioidrotation planeras rekommenderas samråd med kollega inom smärtbehandling eller palliativ medicin. Val av opioid, administrationsväg och doser vid byte är bristfälligt vetenskapligt belyst, vilket innebär att klinisk erfarenhet får vara vägledande.

### Smärtgenombrott

Förebyggande behandling mot smärta måste alltid kompletteras med planerade åtgärder vid smärtgenombrott. Patienten/de närmaste och personal nära patienten måste ha kunskap om och omedelbar tillgång till dessa. I första hand t ex tablett. I andra hand injektionsberedning. I tredje hand läkemedelspump vid tätta svårkontrollerade smärtgenombrott. Det är riskfritt att kom-

### Sökord

### Innehåll

binera olika opioider, t ex morfin för underhållsbehandling och fentanyl vid smärtgenombrott. Se även Tabell 1, s 917. Andra läkemedel, och andra metoder är ofta effektiva, t ex ketorolak respektive TENS.

### Övrig terapi

Även med svårt sjuka patienter bör man diskutera möjligheter till kausal terapi. Det kan gälla kirurgiska ingrepp för att reducera tumörmassa, amputation, artrodes, tenotomi m m. Strålterapi är ofta effektiv vid smärta orsakad av cancer. Det gäller inte bara vid metastasering till skelettet. Strålbehandlingens eventuella biverkningar samt olägenheterna av eventuell sjukhusvård måste vägas in. Hormonterapi liksom steroider bör övervägas. Terapeutiska nervblockader kan prövas och kan i utvalda fall vara effektiva. Sjukgymnastik och utprovning av TENS är ofta bra. Akupunktur vid långvariga smärtillstånd kan försökas. Möjligheten att få god effekt av akupunktur vid cancer har dock beskrivits som begränsad.

Se även kapitlet Sjukdomar i bröstkörteln, avsnittet Palliativ behandling, s 577.

### Läkemedelsbehandling av neuropatisk smärta

Vid neuropatisk smärta är tricykliska antidepressiva förstahandsval, framför allt om smärtan är kontinuerlig. Amitriptylin är bäst dokumenterat.

Vid utstrålande, plötsliga, explosiva eller blixtrande sensationer bör antiepileptika vara förstahandsval. Gabapentin är oftast att föredra framför carbamazepin. Pregabalin kan vara aktuellt om tricykliska antidepressiva eller gabapentin inte fungerar. Gabapentinbehandling kan ge trötthet och psykiska biverkningar. Inled gärna med 100 mg till natten, utvärdera och öka gradvis. Gabapentin har kort halveringstid och kan ofta behöva doseras 4 gånger per dygn.

Behandling med antiarytmika, ketamin, klonidin m m bör endast ske i samråd med smärtspecialist. Intratekal kontinuerlig tillförsel av bupivakain, ofta i kombination med morfin, är i de flesta fall effektivt då inget annat hjälper. Behandlingen inleds på sjukhus och alltid i samråd med specialist.

Vid tumör i övre delen av buken kan celiacusblockad ofta hjälpa. Blockaden kan göras

peroperativt eller percutant i röntgenenomlysning. Effekten är ofta god, durationen dock begränsad (månader). Blockader är i övrigt sällan aktuella vid smärta i palliativ vård.

### Psykogen och existentiell smärta

Vid behandling av svår långvarig smärta utan bakomliggande svår organisk sjukdom inriktas behandlingen på att minska skadliga psykiska förhållanden och stärka friska psykiska krafter. Vid svår organisk sjukdom finns också många psykologiska moment inblandade. Smärtan är ett direkt hot mot patientens liv eller en påminnelse om ett sådant hot. Existentiella frågor omlivets mening, lidandets mening etc kommer ibland fram. Sociala problem kring familj, arbete, ekonomi m m kan vålla plågor. En helhetssyn på patientens smärta innebär att även dessa aspekter lyfts fram. Läkemedel kommer ofta inte åt den psykogena smärtkomponenten utom vid depression då man bör pröva antidepressiva.

Regelbundna samtal med vårdpersonal, kurator, psykolog eller personal från ett religiöst samfund kan hjälpa patienten mycket. Genom sådana samtal blir patienten medveten om att den totala smärtupplevelsen även kan ha en psykogen komponent. Medvetenheten kan sedan följas av träning i att kontrollera och acceptera tillståndet. Avspänningsövningar och taktil stimulering kan ofta vara värdefulla komplement. Se även vidare under rubriken Ångest och rädsla, s 924.

### Lindring av övriga symtom

#### Illamående Klinik

Illamående kan orsakas av läkemedel såsom antiarytmika, opioider, parkinsonläkemedel, cytostatika och hormoner. Mag-tarmkanalen kan vara obstruerad av en tumör eller till följd av förstopning. Patienten kan ha ulcus, infektion i tarmen, påverkan på lever och gallvägar, abscess eller infektion i urinvägarna m m. Strålbehandling ger ibland övergående illamående. Hyperkalcemi och uremi ger ofta illamående liksom förhöjt intrakraniellt tryck eller andra processer som engagerar hjärnhinnorna. Personer som en

längre tid är bundna till sängen får en ökad känslighet för snabba lägesändringar, som av balanssystemet upplevs lika obehagligt som sjögång. Psykiska faktorer, minnet av tidigare perioder med illamående m m ökar benägenheten att må illa.

### *Behandling*

Kausal terapi bör eftersträvas och är ofta möjlig. Läkemedelsgenomgång aktualiseras. För snabb dosökning av morfin? För hög dos av parkinsonmedel?

Vid symptom från buken måste förstopning uteslutas. Metoklopramid<sup>1</sup> kan ha en god effekt vid motilitetsstörning i tarmen, och påverkar dessutom illamåendet centralt.

Vid hyperkalcemi bör patienten hydreras. Bisfosfonater, t ex pamidronat 90 mg intravenöst, är effektivt vid hyperkalcemi. Se även kapitlet Rubbningar i kalciumomsättningen, avsnittet Behandling av hyperkalcemi, s 632. Vid uremi kan ofta diureтика, eventuellt i kombination med kostbehandling, vara tillräckligt. Vid hjärnödem bör kortison användas, t ex betametason 16 mg/ dygn. Kortison kan även prövas vid andra fall av illamående, t ex betametason 2–8 mg/ dygn, där annan terapi sviktar. Hur kortison inverkar på illamåendet är inte känt.

I många fall får man angripa illamåendet symptomatiskt. Antihistaminer och neuroleptika används ofta. Exempel är meklozin 25 mg 2 gånger/dag eller haloperidol 0,5–1 mg 2 gånger/dag. En sådan profylaktisk behandling måste ofta kombineras med extradoser vid behov. Då är suppositorier av metoklopramid eller injektionslösning av haloperidol 2,5 mg subkutant lämpliga alternativ. Skopolamin, i plåster, kan hjälpa bra i vissa fall men risken är större för muntröret och konfusion. Levomepromazin 5–10 mg på kvällen ger ofta god effekt, men doseringen måste titreras med ledning av hur trött patienten blir.

1. Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA rekommenderade nyligen ändringar i användningen av metoklopramid. För att minimera risken för neurologiska och andra biverkningar ska metoklopramid bara förskrivas för korttidsanvändning (upp till 5 dagar). Dessutom rekommenderas lägre normaldos än tidigare samt vissa inskränkningar vad gäller indikationerna, se [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

Vid cytostatikainducerat illamående är ondansetron förstahandspreparat. Det kan ofta ges som tabletter. Ondansetron kan ha god effekt vid illamående även av annan genes.

### **Andnöd**

#### *Fysiologi*

Andningscentrum får information från en rad håll och påverkar i sin tur andningsmuskulaturen och högre centra i hjärnan. Flera sjukdomsprocesser i lungorna leder till ökat vävnadstryck, vilket via baroreceptorer i lungornas minsta blodkärl ger snabb information till andningscentrum, som där reflektoriskt ger upphov till en förmimmelse av andnöd. Vanliga orsaker i palliativ vård är tumör, atelektas, vätska i lungsäcken, infektion, hjärtsvikt och lungemboli. Skador i torax med instabilitet och smärta leder till andnöd via smärtsystemet som står i förbindelse med andningscentrum. Hypoxi, koldioxidretention och acidosis kan ge andnöd via specifika receptorer i blodkärl i hjärnan. Sist men inte minst ger ångest ofta upphov till dyspné.

### *Behandling*

Försök i första hand kausal terapi. Infektioner, hjärtsvikt, obstruktivitet och smärta går nästan alltid att behandla. Vid pleuravätska kan tappning, eventuellt pleurodes, utföras.

Syrgas hjälper inte bättre än placebo mot dyspné. Kroniskt respiratoriskt insufficienta patienter kan ibland uppnå en förbättrad ADL-funktion (aktiviteter i dagligt liv) med hemsyrgasbehandling, men den måste vara mycket noga utprovad så att symptomgivande koldioxidretention inte uppkommer. Att inleda syrgasbehandling under livets sista tid är inte meningsfullt (9). Se även avsnittet Oxygenbehandling i kapitlet Astma och KOL, s 719.

Morfin lindrar dyspné och ångest (dokumenterat bättre effekt än placebo) och tillförs på samma sätt som vid smärterapi. Ofta är en låg underhållsdos tillräcklig. Extradoser subkutant, intravenöst eller som inhalation är nödvändiga för full behandlingseffekt. Dostitrera med ledning av effekten. Risken för andningsdepression är inte större än vid all annan opioidbehandling.

### **Sökord**

### **Innehåll**

God omvårdnad är av stor vikt vid dyspné. En liten handhållen fläkt eller en fläkt i sjukrummet lindrar ofta andnöd. Mekanismen är inte känd, men effekten väldokumenterad. Sjukgymnast och arbetsterapeut kan hjälpa patienten att hushålla med krafterna och att hitta en god sitt- och liggställning.

### Matleda

Nedsatt aptit är mycket vanligt hos döende mäniskor. Ibland är det förenat med svår plåga. Målet i ett palliativt perspektiv är att minska plågan, men inte alltid att återskapa aptiten eftersom patientens näringstillstånd och kroppsvekt sällan är det primära. Läkaren bär ansvaret att bedöma när det skede i sjukdomen inträttet då trötthet och allmäntillstånd inte längre påverkas av näringssintaget. Dessförinnan måste patienten stödjas med ambitionen att säkerställa näringssbehovet, ibland med artificiellt tillförd näring. Efter denna tidpunkt är fokus helt riktat på patientens upplevelse av hunger och mättnad, på omvårdnad och psykologiskt stöd.

### Analys

Undersök om det finns svampinfektion i munhålan, tecken till ulcer eller dyspepsi, förstopning, smärtor vid sväljning, hyperkalemi, m m. Se över medicineringen – många läkemedel kan försämra aptiten!

### Behandling

Information om ämnesomsättningen i en kropp som alltmer påverkas av t ex cancer är kanske den viktigaste åtgärden. Föreställningen om att svälta ihjäl kan vara otäck. Förklara att det är sjukdomen som leder till döden och att matledan är ett av tecknen på att kroppen inte längre bygger ny vävnad och inte tar upp näring.

I omvårdnaden är ett lyhört fortlöpande samråd med patienten av största betydelse. Ofta handlar det om att erbjuda små portioner med mat och rikligt med tillfällen till mellanmål. Konsistens och temperatur kan vara av största betydelse, liksom måltidens ytter miljö med porstlin, servetter etc.

Några patienter upplever bättre aptit av vitaminer och/eller alkohol. Det handlar då om betingning och placeboeffekt. Det sak-

nas vetenskaplig grund för att ordinera vitaminer/alkohol på indikationen matleda.

Kortison kan förbättra aptiten. Det är i vissa fall lämpligt att göra ett behandlingsförsök. Man bör då efter värdering av risken för biverkningar inleda med en relativt hög dos kortison, t ex betametason 4–8 mg 1 gång/dygn, utvärdera effekten inom några dagar och därefter vanligen trappa ner dosen. Kortison bör sättas ut så snart det inte längre har effekt.

Megestrol 160 mg 1 gång/dygn, som är ett läkemedel med progesteronliknande metabola effekter, har visat effekt vid matleda vid några olika cancerformer. I allmänhet är det få biverkningar. Behandlingen bör avbrytas om patienten inte upplever effekt inom 10–14 dagar.

### Obstipation Behandling

Förklara för patienten hur tarmen fungerar och ange orsaker till förstopningen. Försök sedan att tillsammans komma fram till kostförändringar som kan vara lämpliga, t ex öka fiberinnehållet. Frukt är ofta bra. Utnytta tarmreflexer efter måltid och försök få till stånd ett toalettbesök efter frukost varje dag. Promenader, byte av position i säng eller stol etc bör stimuleras. Öka vätsketillförseln om patienten är dehydrerad. Om laxermedel behövs bör de tillföras dagligen. Byt inte laxermedel för ofta. Ökat vätskeintag, om patienten inte är dehydrerad, bidrar inte till bättre tarmfunktion eller bättre effekt av givna laxermedel!

### Opioider och förstopning

Opioider ger upphov till förstopning. Därfor måste laxermedel tillföras. När opioiddosen ökas måste även dosen laxermedel ökas. Laxeringen skadar inte tarmen och beroende uppkommer inte. När opioidbehandling inleddas ska således laxermedel sättas in samtidigt. Biverkningar av laxermedel skiljer sig mellan individer, vilket innebär att man får pröva sig fram till det som fungerar bäst. Inget laxermedel är på vetenskaplig grund effektivare än något annat och inget laxermedel är kontraindicerat vid opioidutlöst förstopning. Bulkmedel bör inte nyinsättas men kan ges till patienten.

ter som sedan tidigare har pågående behandling med dessa medel. Om patienten får diarré bör dosen minskas. Undvik upphåll i medicineringen!

Fast peroral kombination av oxikodon och naloxon (påverkar tarmens opioidreceptorer men påverkar i övrigt inte effekten av oxikodon) motverkar oxikodonorsakad förstopning. Vid låga doser oxikodon kan oxikodon + naloxon vara ett billigare alternativ än oxikodon med tillägg av laxantia.

Infektion med metynaltrexon upphäver opioideffekten i tarmen, och följs oftast av tarmtömning inom 30 minuter. Medlet är värdefullt om opioidorsakad förstopning uppkommer. Målet är dock att laxermedelsbehandling ska förebygga detta.

### Törst

I palliativ vård är törst sällan ett problem. Muntorrhet och dehydrering är vanligare, och ska värderas och behandlas om patienten har obehag.

#### *Behandling*

Aktiv munvård lindrar törst/muntorrhet och kompletterar i allmänhet väl patientens eget vätskeintag. De flesta döende behöver inte dropp, men ibland finns det vinstar med att behandla dehydrering. Det kan gälla hyperkalemi, intoxikation av läkemedel eller läkemedelsmetaboliter, höga ureanivåer vid njursvikt, stora vätskeförluster vid kräkning eller diarré m m. Tidsbegränsad parenteral vätskebehandling är då lämplig. Subkutan infusion bör väljas i första hand utom i de fall då patienten föredrar intravenös behandling (t ex när patienten har en venport), se Faktaruta 2. Sådan administration är vetenskapligt underbyggd (10). Vidare om munvård, se avsnittet om muntorrhet i kapitlet Munhållans sjukdomar, s 792.

### Rosslig andning

Vid sjukdomar med nedsatt host- och sväljförmåga t ex vid ALS (amyotrofisk lateral skleros) kan det finnas sekret som rosslar i övre luftvägarna, men som patienten inte har kraft att hosta upp. För patienter med andra diagnoser kan liknande problem tillståta under livets sista dygn. Ibland är ljudet mer besvärande för personer i omgivningen

### Subkutan infusion

Parenteralt tillförd vätska kan i palliativ vård vara symtomlinrande, framför allt vid hyperkalemi, illamående, konfusion m m. Behandlingen innebär dock risk för plågsamma biverkningar, framför allt hjärtsvikt. Genomförandet kan också ge patienten plågor från nälar och stick. Därför måste för- och nackdelar med behandlingen identifieras och värderas i så nära samråd med patienten som situationen medger.

Om patienten inte har venport bör infusionen ges subkutant. Sådan behandling är väl vetenskapligt underbyggd, och ger mindre risk för plågsamma biverkningar. Den är dessutom mycket lätt att genomföra, såväl på vårdinstitution som i hemmiljö. Kalium aktiverar smärtreceptorer i huden, vilket innebär att infusionslösningen inte får innehålla kalium. Välj NaCl 9 mg/ml eller glukos 50 mg/ml.

Applicera lämplig nål på bröstkorgens framsida. Det är i princip samma förfarande som vid subkutan läkemedelsadministration med pump. Välj helst plastkanyl (t ex Neoflon) eftersom det kan uppkomma vätskeläckage vid användning av s k butterfly.

Koppla droppaggregat och inled infusionen med en dropptakt som ger ca 500 ml på 6 timmar. I enstaka fall bildas vätskeansamling runt nälen, då flyttas nälen till ett annat ställe.

Om infusionen ska upprepas kan samma nål användas i upp till 3–4 dygn. Byt tidigare vid rodnad i huden. I hemsjukvård kan behandlingen genomföras som egenvård. Patient eller närliggande kan besluta om behandling – starta och avsluta infusionen. Ofta är det tryggt att sjukskötterska startar infusionen medan avslutandet är enkelt och kan utan risk göras av lekman.

är för patienten. Det är plågan/obehaget som är avgörande, inte ljudet som sådant.

Vårdpersonal måste alltid bedöma om det rossliga ljudet är ett uttryck för sekretproblem eller hjärtsvikt/lungödem.

#### *Behandling*

Oftast är lägesändringar tillräckliga för att sekret ska mobiliseras så att det rosslande ljudet försvinner. Om läkemedel ska användas ska det alltid ske med återhållsamhet, eftersom medicinering ger mer eller mindre muntorrhet som biverkning.

Glykopyrron (Robinul) är förstahandsval bland antikolinergika. Effekten är doku-

### Sökord

### Innehåll

menterad, och medlet ger minimal risk för CNS-biverkningar, eftersom substansen inte passerar blod-hjärnbarriären (11). Normaldos är 2 ml (0,2 mg/ml) subkutant, men ibland räcker det med 1 ml. Effekten kvarstår i högst 6 timmar.

Morfin i fast kombination med skopolamin används på många håll, men det saknas vetenskaplig grund för detta. Morfin reducerar inte rosslig andning, och ska i palliativ vård användas på indikationen smärta och/eller dyspné efter individuell dostitrering. Fasta kombinationer bör undvikas.

### Konfusion

När hjärnan utsätts för så stora krav att tankeförmåga och förankring i tid och rum sviktar talar man om konfusion. En annan beteckning skulle kunna vara ”hjärnsvikt”. När en döende mänskliga tappar greppet om sin orientering kan det vara mycket plågsamt. För omgivningen, de närliggande och vårdpersonal kan det väcka ångest och omöjliggöra de planer för god och trygg vård i livets slutskede som man lagt upp. Glöm dock inte att konfusionen ofta är helt utan plågor för patienten!

### Fysiologi

Konfusion ska alltid ses som en diskrepans mellan vad man kräver av hjärnan och vad hjärnan i en viss situation klarar av. Hos döende kan nedbrytningsprodukter från kroppen, som sviktande njurar och lever inte kan eliminera, sätta ned nervcellernas funktion. Motsvarande gäller även cancer-toxiner och tillförda läkemedel. Sömnbrist, miljöbyte, ångest och depression kan innebära stor belastning. Brist på näringssämnen, vätska och syre till följd av minskat intag eller nedsatt cirkulation kan ha stor betydelse, liksom feber och toxiner från bakterier och virus.

### Analys

Är patienten konfusionell? Att säga något som ter sig förvirrat just när man vaknat eller när smärta och illamående blockerar all koncentration är inte tecken på konfusion. Det krävs ett samtal under lugna förhållanden. Fråga de närliggande och inhämta information från hela vårdteamet. Är konfusionen kontinuerlig eller kommer den bara

ibland? Vad är då utlösande? Har det funnits demenssymtom före det aktuella insjuknandet?

Gå igenom alla läkemedel. Värdera inte bara tänkbara psykiska biverkningar (psykofarmaka, antiepileptika, antiparkinsonmedel, analgetika, digitalis etc) utan även tendens till försämrade cerebral cirkulation (blodtrycksmediciner, diuretika etc). Överbväg reducerad dos om läkemedlet inte kan tas bort helt. Kan doseringen ske på ett jämnare sätt för att minska blodkoncentrationstoppar?

Vilka psykologiska och sociala faktorer spelar in? Täta byten av miljö och vårdpersonal? Sömnbrist? Dehydrering? Förstopning? Infektioner? Speciell uppmärksamhet på urinvägsinfektion och urinretention!

### Behandling

Det viktigaste för att patienten ska få tillbaka orientering och förankring i verkligheten är att minska belastningen på hjärnan. Förbättrad nutrition, vätskebalans och sysretning kan vara värdefullt.

Vid morfinbehandling förekommer konfusion som en relativt vanlig biverkning. Det kan vara ett tecken på att dosen höjts för snabbt eller på att koncentrationen varierar för mycket under dygnet. Ibland leder kontinuerlig parenteral infusion (läkemedelspump) till att konfusionen försvinner.

Om detta inte hjälper fullt ut kan man med läkemedel minska de plågor konfusionen kan leda till. Medicinerna leder inte alltid till att patienten ”klarnar till” – det handlar snarast om att minska ångest och plågsamma tankar. Haloperidol 0,5–1 mg 2 gånger/dygn, ibland i kombination med citalopram 10–20 mg 1 gång/dygn, är motiverat. Haloperidol bör ge effekt inom några dygn, citalopram ger effekt senare, dock ofta inom ett par veckor. I enstaka fall kan sådan behandling trots allt leda till att konfusionstendensen minskar, varför ett väl utvärderat behandlingsförsök ofta är motiverat. Värdera nog om patienten är plågad eller ej. Om närliggande plågas ska man stödja dem.

### Utvärdering

Följ patienten med regelbundna samtal. Samråd i behandlingsteamet. Utvärdera var-

je insatt åtgärd och vänta! Hos äldre kan tiden för återhämtning vara lång! Ge de närmaste stöd. Det kan vara mycket tungt att följa sin närmaste den sista tiden i livet utan att kunna ha en klar och redig kontakt.

### Hicka

Hicka förekommer framför allt som ett uttryck för tumörutbredning i mediastinum, diafragma eller CNS. Även toxiner (t ex alkohol, urea) kan öka risken för hicka. Hickningen styrs från en del av autonoma nervsystemet beläget i mitten av cervikala ryggmärgen. Hicka kan utlösas vid stimulering av n. vagus och n. phrenicus.

### Analys

Ett första mål är att fastställa hickans orsak. Tumörutbredning i anslutning till diafragma eller mediastinum? Funktionella problem med tömning av magsäcken? Hiatusbråck – reflux? Infektion eller abscess i anslutning till diafragma eller mediastinum? Uremi? Fråga patienten om hicka förekommit tidigare i livet, och om orsaken då var känd, om relation till mat och dryck, kroppsposition osv.

### Behandling

Behandla hickans orsak om det är möjligt: onkologisk behandling för att påverka tumörvolym/tumörtryck, V-sond vid ventrikellretention (se illamående), omeprazol vid reflux och antibiotika/dränage vid infektion.

Symtomatiskt kan hicka behandlas genom att n. vagus eller anslutande nerver stimuleras. En lång rad metoder att åstadkomma denna stimulering har prövats, dock finns tyvärr ingen metod som grundar sig på bra vetenskapliga studier.

Läkemedel som blockerar reflexen centralt kan prövas, haloperidol 1–3 mg 3 gånger/dygn eller baklofen 5–10 mg 2 gånger/dygn. Baklofen anses (på grundval av enskilda vetenskapliga studier) inte ha bra akut effekt, men minskar vid underhållsbehandling risken för recidiv av hickan.

Även metoklopramid, karbamazepin, ketamin m fl har föreslagits i litteraturen (12).

### Ångest och rädsła

Ångest är en känsa av rädsła, olust eller skräck utan att man helt säkert kan beskriva någon tydlig orsak. Ångest såväl som mer väldefinierad rädsła finns relativt ofta hos döende människor.

### Fysiologi och uppkomstmekanismer

Ångest och rädsła upplevs i hjärnbarken men innehåller även många omedvetna samband där stora delar av hjärnan är engagerade. Plågsamma symtom såsom smärta, illamående och dyspné åtföljs alltid av signaler till limbiska systemet, och ger upp hov till varierande grad av ångest. Rädsla och ångest leder å andra sidan till kroppsliga yttringar som t ex snabbare andning, puls- och blodtrycksökning, insomnings svårigheter eller ökad muskeltonus. Dessa samspel kan leda till onda cirklar med ökade symtom och ökad ångest.

### Somatiska orsaker till ångest

Vanligt bland döende är att plågsamma kroppsliga symtom leder till ångest och panik. Sömnbrist, eventuellt orsakad av kroppsligt lidande, kan leda till en rad psykiska symtom, bl a ångest. Abstinens orsakad av avbruten tillförsel av alkohol eller lugnande tablett(er) kan också leda till ångest. Hyperkalemi och hypertyreos kan försvara ångest. Vissa läkemedel kan i några fall leda till ångest, ofta som uttryck för överdosering (parkinsonläkemedel, opioider m fl).

### Ångest vid psykisk sjukdom

Vid psykiska sjukdomar är ångest ofta ett plågsamt symtom. Det är inte vanligt att allvarlig psykisk sjukdom debuterar i livets slutskede men när så sker bör diagnos och behandling följa gängse riktlinjer.

### Psykologiska orsaker till ångest

Den som tidigare upplevt svåra plågor är ibland rädd för att plågorna ska komma tillbaka. En föreställning om att många döende plågas utan lindring är tyvärr ganska vanligt förekommande.

Svår sjukdom innebär ofta förluster. Från aktivitet och meningsfullhet i samspel med andra leder sjukdomen stevvis ned till passivt varande utan synbar mening. Medvetenheten om detta, och ibland tanken på de kommande stegen, kan väcka ångest och rädsla.

### Innehåll

### Sökord

Runt den döende finns ofta ett ”nät” av medicinska åtgärder, utredningar och apparater. Ett tryggt nät för en tid, men mot slutet ibland hotande. ”Vad ska dom hitta på nu?” ”Tjänar allt detta någonting till?” Känslan att inte alls delta i vårdprocessen leder ibland till rädsla för vad som ska komma.

### *Rädsla för det okända*

Tankar som handlar om livets mening, varifrån vi kommer och var vi går, varför livdandet finns och varför det drabbar så orättvist, är för de flesta friska sällsynta inslag i vardagen. För den som är sjuk är det annorlunda. Tankarna kommer och låter sig inte alltid skjutas undan. Ibland går tankarna runt, sedan kommer ångesten. Det tycks vara omöjligt att förutse vem som drabbas av ångest i livets slutskede.

### *Social ångest*

Hur ska det gå för mina närmaste när jag är död? Har min fru råd att behålla villan? Vem ska nu ta hand om min demente make? Tvingas jag flytta till sjukhem nu? Vad betyder ”utskrivningsklar”? Frågorna kan bli många. De flesta av oss planerar sitt liv och känner trygghet i det. Men döden ingår inte alltid i planerna, tryggheten rasar och ångesten kommer. Relationerna med de närmaste kanske var ansträngd och avgöranden sköts upp på obestämd framtid. Nu måste vi tala igenom olika saker. Men orkar jag?

### *Analys*

Samtal är det självklara hjälpmidlet för att förstå. Försök erbjuda tillfällen till samtal när ångesten syns. Den som är nära då har den bästa förutsättningen. Samtal innebär egentligen mest att lyssna. Skjut in frågor, ledtrådar och bekräftelser. Försök inte svara på alla frågor som ställs – vänta med det! Samtala med de närmaste. De känner patienten och kan ofta förstå. Glöm inte att ångesten kan ha kroppsliga orsaker. Leta efter smärta, illamående, dyspné och sömnpromblem.

### *Behandling*

Om ångest är ett plågsamt symtom är målet att lindra. Men ångest och rädsla är naturliga delar av livet. Den palliativa vårdens mål är att lindra lidande, inte alltid genom att till varje pris eliminera all ångest

och rädsla. Analys och erbjudande om behandling är alltid rätt. Dialog med patient och närmiljö likaså. Men viktigast är att inte överge patienten.

### *Samtal*

Det samtal som först har som mål att analysera kan också tjäna som behandling. Att dela sina ängsliga tankar med någon minskar plågan. Det kan vara ett tungt arbete – sätt som mål att inte samtala för länge. Erbjud en fortsättning vid ett senare tillfälle. Vid behov bör patienten erbjudas samtal med tex kurator, psykolog eller präst.

### *Psykologiska försvarsmekanismer*

Varje människa har en stor förmåga att finna skydd mot ångest. Vår tillvaro hotas varje minut men tack vare psykets försvarsmekanismer fastnar vi inte i paralys utan går vidare.

Ibland mänskan förnekar ibland vad som håller på att ske. Ilska kan vara en annan reaktion. Ibland möter man en längtan att förklara och förstå, och resonemanget som sådant håller ångesten borta. Hopp är en ovärderlig hjälp. Det finns alltid någonting i framtiden som framstår som möjligt och värt att hoppas på. De flesta växlar mellan de olika försvarsmekanismerna.

Ibland kan det vara lämpligt att försiktigt hjälpa patienten att finna vägar till hopp. Det kan också vara till stöd att tala om att vi som står vid patientens sida har ett hopp. Inte ett hopp om tillfrisknande kanske, men det finns i varje situation något att hoppas på.

### *Läkemedel*

Det finns många läkemedel som lindrar plågan vid ångest. De flesta medför en viss trötthet vilket begränsar användningen. Erbjud medicin vid behov. Men låt inte läkemedlen ersätta den mänskliga kontakten, lyssnandet.

Läkemedel ur gruppen bensodiazepiner är ofta lämpligast men antidepressiva och neuroleptika kan ibland komma i fråga, se kapitlet Ångest och oro, avsnittet Behandling av ångest och oro, s 1027. Vid svår ångest där andra åtgärder saknar effekt kan man ge kortverkande bensodiazepin. Midazolam 1,25 mg subkutan kan vara en lämp-

### *Sökord*

### *Innehåll*

lig inledning. Om effekten är otillräcklig upprepas dosen efter 20 minuter följt av en ny utvärdering och eventuellt ytterligare doser. När eftersträvd effekt uppnåtts noteras den sammanlagda dosen som riktvärde vid förnyad behandling, och 2,5–7,5 mg räcker ofta. Midazolam kan även ges kontinuerligt med läkemedelpump. Behandlingen omprövas dagligen, och den dos som ger god effekt och minsta möjliga vakenhetsspåverkan eftersträvas.

Oralt midazolam (Midazolam APL, oral lösning 1 mg/ml) har länge använts på sjukhus och av tandläkare som premedicinering för barn. Det används också som lugnande medel i palliativ vård även om indikation för detta saknas.

#### *Profylax*

Kontinuitet i hela vårdkedjan, omsorgsfyllt förmedlad information, samarbete med patient och närliggande under hela sjukdomsförloppet och lyhördhet för alla plågsamma symtom minskar risken för ångest under livets sista tid.

### Palliativ sedering

Med palliativ sedering menas vanligen en behandling som medför vakenhetssänkning för att lindra plågsamma symtom när andra åtgärder är ineffektiva. Det saknas en internationell vedertagen definition, och palliativ sedering är inte en evidensbaserad behandling.

Det är viktigt att svårt sjuka patienter tidigt får veta att smärta och andra plågsamma symtom kan lindras, men att det kan vara till priset av biverkningar, t ex sänkt vakenhet eller nedsatt kognitiv förmåga. När livets slut närmrar sig medför sjukdomen ofta att vakenhet och kognition minskar oavsett vilken behandling som ges. Om det plågsamma symtomet inte går att lindra på annat sätt kan analgetikabehandlingen kompletteras med sedativa/hypnotika. Dessa medel har ingen direkt analgetisk effekt, men i kombination med analgetika ger behandlingen ofta god symtomlindring. Analgetika och sedativa/hypnotika ska doseras så att god symtomlindring uppnås med minsta möjliga vakenhetsspåverkan. Monitorering av effekt och biverkningar

kan vara svår, och måste göras i nära samråd med omvärdnadspersonal och närliggande.

Det är aldrig rätt att medvetet överdosera analgetika för att uppnå vakenhetssänkning eftersom det ger en mycket stor risk för obehagliga biverkningar, t ex konfusjon, hallucinosis och illamående. Avvägningen mellan hur mycket smärta eller andra plågsamma symtom och biverkningar som kan accepteras är svår och patientens synpunkter är viktiga. Men det är läkaren som fattar beslut om behandling. Patienten har rätt att avstå från symtomlindrande behandling, men kan inte kräva att få bli sövd.

### De sista dygnen

När det är uppenbart att patienten inte kommer att leva mer än ytterligare enstaka dygn, ska vården planeras så att symtomlindring kan ges utan dröjsmål, de närliggande involveras och ges stöd samt att patienten inte behöver byta vårdplats.

#### Vård på sjukhus

Varje klinik bör utarbeta säkra rutiner för vård i livets slutske. Läkemedel som ska finnas tillgängliga och ordinerade kan samlas i förberedda PM eller i en färdig modul i datajournalen. Förutom läkemedel ska andra lindrande behandlingsmetoder vara förberedda, t ex KAD, personalförstärkning "extravak", övernattningsmöjligheter för närliggande m m. Patientens symtom ska regelbundet värderas och dokumenteras. En fullständig metod för detta är vårdplanen LCP (Liverpool care pathway) som kan implementeras klinikvis enligt specificerade och kvalitetssäkrade rutiner (13).

#### Vård på kommunal boendeenhets

I kommunen bör säkra rutiner för vård i livets slutske utarbetas. LCP (se ovan) kan med fördel användas. I samråd med läkare förbereds i det enskilda fallet symtomlindring. Tillgängligheten till de läkemedel som kan bli aktuella måste säkerställas, ibland med samma rutiner som gäller i ordinärt boende – trygghetslåda, Faktaruta 3, s 927. Generella ordinationer som utan individuell prövning tillämpas i en kommun är inte möjliga att utfärda. Dosering och läkeme-

### Trygghetslåda

När den brytpunkt passerats då det är uppenbart att patienten endast har enstaka dagar kvar att leva, ska patienten vid behov kunna få läkemedel snabbt. Det måste finnas säkra rutiner, tydliga ordinationer och läkemedel nära patienten. Injektioner ges helst subkutan. För att minska obehaget av upprepade stick bör en subkutan nål (t ex Neoflon) sättas, helst på bröstkorgens framside eller på överarmen. Intravenös administration kan i enstaka fall vara bra, men intravenösa infarter ska om möjligt undvikas, eftersom de kan försaka obehag och infektion. Subkutan administration är säker, väl dokumenterad – även i många fall där fabrikanten inte registrerat läkemedlet för denna administrationsväg. Samråd gärna med palliativ specialistenhet!

### Exempel på trygghetslåda

- Morfin 10 mg/ml 5–10 mg subkutant vb (Individuell dosering!)
- Furosemid 10 mg/ml 20 mg subkutant eller intravenöst vb
- Glykopyrron 0,2 mg/ml (1–2) ml subkutant vb
- Haloperidol 5 mg/ml 0,2 ml subkutant vb
- Midazolam 5 mg/ml 0,5 ml subkutant vb (Individuell dosering!)

delsval måste planeras i förväg på individuell bas av ordinarie läkare. Detta kan göras under kontorstid. De närstående måste involveras, och i normalfallet ska ordinarie läkare, kontaktsjukskötarska och närstående träffas hos patienten för att gemensamt planera vården. Efter denna tidpunkt bör patienten inte flyttas till annan vårdenhet utan att först undersökas av läkare. Möjligheten att vid behov förstärka personalstyrkan ("extravak") måste säkerställas.

### Vård i vanlig bostad

Det är viktigt att i tid föra en dialog med patient/närstående om var man vill vara vid livets slut. För att situationen ska vara trygg fordras ofta en planering relativt tidigt, så att rätt hjälpmedel och rätt personalstöd är på plats i tid. Även om närstående utför det mesta av omvårdnadssysslorna, bör hemtjänst, trygghetslarm, hemsjukvård mm vara ordnat. Det måste också finnas en plan för vart patienten ska flyttas om situationen i hemmet blir sådan att det är bättre för pa-

tienten att komma till en vårdplats. Transport till akutmottagning ska absolut undvikas. Direktinläggning måste vara förbjudet.

Läkemedel som kan behövas måste finnas hemma. Använd gärna förplanerat system med "trygghetslåda", se Faktaruta 3.

Rutiner för läkemedelshantering och ordinationer görs upp mellan primärvårdsläkare och medicinskt ansvarig sjukskötarska, MAS. Även i hemsjukvård kan vårdplanen LCP användas.

### Referenser

1. **FAS UT.** Claes Lundgren, red. 3:e uppl. Tryckeri City Umeå AB; 2010. ISBN 9789163376375.
2. Smärtlinndring i livets slutskede – ny rekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2010;(21)6. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
3. Brief Pain Inventory. Svensk version finns i vårdprogrammet "Understödjande cancervård/supportive care" tillgänglig via [www.oc.gu.se](http://www.oc.gu.se) under rubriken publikationer.
4. Axelsson B, Stellborn P, Ström G. Analgesic effect of paracetamol on cancer related pain in concurrent strong opioid therapy. *Acta Oncol.* 2008;47:891–5.
5. Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, Scarpi E, Tombesi P, Santelmo C, Maltoni M. Transdermal fentanyl as a front-line approach to moderate-severe pain: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Palliat Care.* 2009;25:172–80.
6. Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, Scarpi E, Raffaeli W, Tombesi P, Maltoni M. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. *J Palliat Med.* 2008;11:492–501.
7. Pergolizzi JV Jr, Mercadante S, Echaburu AV, Van den Eynden B, Frago RM, Mordarski S, et al. The role of transdermal buprenorphine in the treatment of cancer pain: an expert panel consensus. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:1517–28.
8. Sood A, Barton DL, Loprinzi CL. Use of methylphenidate in patients with cancer. *Am J Hosp Palliat Care.* 2006;23:35–40.
9. Mahler DA, Selecky PA, Harrod CG, Benditt JO, Carrieri-Kohlman V, Curtis JR, et al. American College of Chest Physicians consensus statement on the management of dyspnea in patients with

- advanced lung or heart disease.  
*Chest.* 2010;137:674–91.
10. Remington R, Hultman T. Hypodermoclysis to treat dehydration: a review of the evidence.  
*J Am Geriatr Soc.* 2007;55:2051–5.
11. Back IN, Jenkins K, Blower A, Beckhelling J. A study comparing hyoscine hydrobromide and glycopyrrilate in the treatment of death rattle.  
*Palliat Med.* 2001;15:329–36.
12. Smith HS, Busracamwongs A. Management of hiccups in the palliative care population.  
*Am J Hosp Palliat Care.* 2003;20:149–54.
13. Vägledning för vård av döende – Liverpool care pathway. [www.lcp.nu/pages/1.asp](http://www.lcp.nu/pages/1.asp)

#### För vidare läsning

14. Oxford Textbook of Palliative Medicine.  
Portenoy RK, Cherny NI, Hanks G, Kaasa S,  
Fallon M, Christakis NA, ed. 4th ed. Oxford  
University Press; 2009. ISBN 0198570295.
15. Nationellt vårdprogram för palliativ vård 2012–2014. [www.skl.se](http://www.skl.se)
16. Nationellt kunskapsstöd för god palliativ vård i livets slutskede. Vägledning, rekommendationer och indikatorer. Stöd för styrning och ledning.  
Socialstyrelsen. 2013. Artikelnummer: 2013-6-4.  
ISBN 9789175550725. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
-

# Allmän neurologi och multipel skleros

Jan Lycke, Neurologiska kliniken,  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg  
Mats Elm, Primärvården Södra Älvborg, Borås

## Inledning

Nervsystemets sjukdomar bedöms få en allt större betydelse i sjukvården i framtiden. De utgör redan en betydande del av patientbesöken inom primär- och akutsjukvård. Under senare år har effektivare terapier utvecklats för flera neurologiska sjukdomar. Till dessa hör Parkinsons sjukdom, epilepsi, cerebrovaskulär sjukdom och huvudvärk/migrän, vilka tillsammans med yrsel tas upp i separata kapitel.

Det har visat sig att tidigt inledd behandling kan förbättra sjukdomsförloppet och prognosen för flera neurologiska sjukdomar. Detta ökar intresset för att i tid identifiera misstänkta fall för vidare remiss till neurologspecialist.

I detta kapitel ges vägledning i primär neurologisk diagnostik samt presenteras översiktliga råd om terapival vid behandling av vanliga neurologiska sjukdomar och tillstånd (polyneuropati, trigeminusneuralgi, perifer facialispares, neuroborrelios, restless legs-syndrom, dystoni, spasticitet och tremor). Därtill tar kapitlet upp utvalda neurologiska sjukdomar där det primära omhändertagandet inom akut- och primärvård är av stor betydelse (amyotrofisk lateral-skleros, myasthenia gravis, inflammatoriska neuropatier). Multipel skleros tas speciellt upp med detaljerade anvisningar om diagnostik, sjukdomsmodifierande och symptomatisk behandling.

## Neurologisk diagnostik

Trots avsevärda metodologiska framsteg inom neurologisk diagnostik bygger den fortfarande till stor del på kunskaper om nervsystemets anatomi, organisation och patofysiologi. Skadans lokalisering i nervsystemet och dess sannolika orsak kan ofta härledas från symtom och kliniska undersökningsfynd. Hastigheten i symtomens utveckling kan ge fingervisning om sjukdomsprocessens orsak (Tabell 1, s 930). Vid den primära diagnostiska analysen kan också utbredningen av symtom liksom karaktären av dessa inge misstankar om det centralella eller perifera nervsystemet är engagerat (Tabell 2, s 930) och om skadans lokalisering i nervsystemet (Tabell 3, s 931).

Skadans omfattning, dvs om den är lokaliseras eller diffust utbredd eller om den har ett fokus eller är multifokal, påverkar naturligtvis symtomatologin. Neuropatier ger ofta distala pareser i händer och fötter med samtidig sensorisk påverkan medan myopatier engagerar proximala muskler i tex skuldror och bäckengördel men ger aldrig känselnedsättning.

## Vanliga neurologiska sjukdomstillstånd i akut- och primärvård

### Polyneuropatier

Vid polyneuropatier (PNP) föreligger störningar av funktion och struktur av flera motoriska, sensoriska och autonoma perifera nerver.

# 930 Neurologi

Allmän neurologi och multipel skleros

**Tabell 1.** Hastigheten vid sjukdomsdebut ger vägledning om sjukdomsprocess/sjukdom

Hastighet	Sjukdomsprocess	Exempel på sjukdomar
Uvakut (sekunder till minuter)	Vaskulär, epilepsi	Stroke, epilepsi
Akut (timmar)	Infektion	Meningit/encefalit/myelit
Subakut (dagar till veckor)	Inflammation	GBS <sup>a</sup> , MS-debut
Remitterande (skovvis)	Inflammation, vaskulär, epilepsi	MS, MG <sup>b</sup> , migrän, TIA, epilepsi
Kronisk (veckor, månader till år)	Tumörer	Hjärntumörer
	Neurodegenerativa sjukdomar	Parkinsons sjukdom, ALS

a. GBS = Guillain-Barrés syndrom.

b. MG = myasthenia gravis.

### Symtom

PNP ger oftast upphov till symmetrisk distal handsk-strumpformig symptomatologi. Oftast drabbas de nedre extremiteterna, först med spridning av symptomen från fötter och i proximal riktning. Ibland engageras inte de övre extremiteterna. Patienterna söker ofta för parestesier, domningar och kraftnedslättning i fötterna med dropptot och snubblingstendens som följd. Nedslatt balans pga bristande proprioception är vanligt och missfärgad, torr och glansig hud förekommer sekundärt till den autonoma störningen. Karaktären av neuropatisk smärta är ofta brinnande, svidande, ilande, stickande och diffus obehaglig. Perifera statusfynd, se Tabell 2, och Tabell 3, s 931.

### Primär utredning

Vid den primära utredningen, som bör ske inom primärvården, är det som regel effektivast att vid den första kliniska bedömmningen och basala laboratorieutredningen täcka in de vanligaste orsakerna till PNP (Tabell 4, s 932). Den bakomliggande orsaken behandlas och ytterligare utredning är inte nödvändig. Patienten bör remitteras

till neurologspecialist för utvidgad utredning vid försämring om:

1. Den bakomliggande orsaken till PNP inte kan fastställas.
2. Insatt terapi saknar effekt.
3. Symtomutvecklingen är atypisk eller associerad med svåra terapiresistenta symptom.

### Utvidgad utredning

Neurofysiologisk undersökning med ENeG (elektroneurografi) och EMG (elektromyografi) görs för att kartlägga neuropatins utbredning och typ (axonalt eller demyelinisrande). De inflammatoriska neuropatierna svarar ofta på behandling och är viktiga att identifiera (se avsnittet om inflammatoriska neuropatier, s 938). Trots kompletterande utredning kommer man hos 25–50% av de remitterade patienterna inte att kunna fastställa någon bakomliggande orsak.

### Behandling

Om möjligt fokuseras behandlingen på den underliggande orsaken till PNP. I genom-

**Tabell 2.** Fynd som pekar på antingen en central eller perifer skada

Statusfynd	Central (övre motorneuronskada)	Perifer (nedre motorneuronskada)
Muskeltonus	Ökad (spastisk)	Minskad (slapp)
Senreflexer	Stegrade	Minskade/saknas
Babinskis tecken	Positiv	Saknas
Muskelatrofier	Nej	Ja
Rörelsehastighet	Sämre än paresgrad	Motsvarande paresgrad
Finmotorik	Sämre än paresgrad	Motsvarande paresgrad

**Tabell 3.** Lokalisering av skadan – förenklad topisk diagnostik

Skada	Syndrom	Symtomutbredning relaterad till skadan	Associerade symtom
Storhjärna	Hemisyndrom med pareser och/eller sensorisk störning	Kontralateral (motsatt) arm + ben + ansikte	Kortikala (t ex hemianopsi, afasi)
Hjärnstam	"Korsat" hemisyndrom	Kontralateral arm + ben, ipsilateral (belägen på samma sida) ansikte	Yrsel, dubbelseende, dysartri, dysfagi
Cerebellum	Hemiataxi (balans- och koordinationsstörning)	Ipsilateral arm och/eller ben Falltendens åt skadesidan	Ögonmotorikstörning, talstörning
Ryggmärg	Para- eller tetrasyndrom	Bilateral benpares (skada nedanför halsryggen) inklusive pares av båda armarna (skadad halsryggmärg) med sensorisk nivå nedanför skadenivån	Påverkan på miktion och defekation
Perifera nerver	Polyneuropati	Distal handsk-strumpformig	Ibland smärta
	Nervrotspåverkan Sakralrotspåverkan	Följer enskilda dermatom Ridbyxeaneesi	Ofta smärta Hypoton blåspares
	Plexuspåverkan	Engagerar ofta hel extremitet	Ibland smärtsam
	Mononeuropati	Enskild nerv	
		Medianuskompression (Karpaltunnelsyndrom)	Svag och domnad hand dig I-III
		Ulnariskompression	Svag fingersprengning, domnad $\frac{1}{2}$ dig IV+V
		Cutaneus femoralis lateralis komprimeras under inguinalligamentet (meralgia parestetica)	Känselnedsättning lärets lateralsida, smärtssamma parestesier

snitt kan 30–40% av patienterna med perifer neuropatisk smärta uppnå 50% smärtreduktion av behandlingen (NNT 3–5). Behandling av smärtsam neuropati med amitriptylin/nortriptylin eller gabapentin som första-handsväl och pregabalin som andrahandsvälv är numera väletablerad (1) (se Terapirekommandationerna om behandling av neuralgi och smärtsam neuropati, s 932). Tredjehandsvälv är duloxetin 60–120 mg/dag som är godkänt för behandling av smärtsam diabetesneuropati, samt venlafaxin (1,2).

Opioider och tramadol kan i terapiresistenta fall prövas med försiktighet. Lokalt applicerat lidokain eller capsaicin har visat effekt och cannabinoïder vid neuropatisk smärta är under utprovning. Transkutan elektrisk nervstimulering (TENS) används, trots otillräckligt vetenskapligt stöd, som behandlingsalternativ. Vid nedsatt känsel föreligger risk för att stimuleringen kan åstadkomma hudskador.

### Trigeminusneuralgi och andra neuralgier

Neuralgier är vanligtvis idiopatiska och kännetecknas av svåra kortvariga huggande smärter i en nervs utbredningsområde. Trigeminusneuralgin (TN) (ansiktssmärta) är vanligast, medan glossopharyngeusneuralgi (smärta i svalget) och occipitalisneuralgi (smärta i nacken) är ovanliga. Postherpetisk neuralgi kan bli följd av en herpes zosterinfektion (bältros) vilken även kan drabba ansiktet.

Prevalensen av TN är 15–30 fall/100 000 invånare. Sjukdomen är dubbelt så vanlig hos kvinnor som hos män och debuterar oftafter 50 års ålder.

### Symtom och diagnos

TN är ofta unilateral, drabbar vanligtvis andra eller tredje grenen och ofta finns en triggerpunkt som vid beröring, tandborstning, rakning eller födointag kan provocera fram smärtattackerna. Dessa är intensiva

**Tabell 4.** Utredning av polyneuropati i primärvården

Vanliga orsaker	Basal laboratorieutredning/anamnes
Diabetes mellitus	P-glukos, HbA <sub>1c</sub> , eventuell glukosbelastning
Alkoholöverkonsumtion	Leverstatus, gamma-GT, CDT
Läkemedelsbiverkning	Vissa cytostatika, nitrofurantoin, mitronidazol, disulfiram m fl
Hereditet	Släktanamnes
Maligniteter, kollagenoser	SR, CRP, S-elfores, blodstatus, F-Hb, eventuell lungröntgen, mammografi, gynækologisk undersökning
Vitaminbrist	B <sub>12</sub> , folsyra, (B <sub>1</sub> , B <sub>6</sub> )
Njur- och leversvikt	Leverstatus, S-kreatinin
Exponering för lösningsmedel och metaller	Akrylamid, n-hexan, bly, kvicksilver, arsenik, tallium, koppar
Tyreoidearubbning	TSH, fritt T <sub>4</sub>
Infektioner	LPK, differentialräkning, CRP, eventuell Borrelia- och hiv-serologi

och varar sekunder till någon minut och uppträder flera gånger per dgn.

Vid yngre debutålder, atypisk symptomatologi eller patologiska statusfynd ska patienten remitteras till neurologspecialist för vidare utredning (bakre skallgropstumör? MS?)

#### Behandling

Karbamazepin/oxkarbazepin är förstahandsval vid samtliga neuralgier och ca 70% av patienterna uppnår fullgod smärtlindring (1,2). Dosen reduceras till äldre och vid njurinsufficiens. Vid överkänslighet eller om behandlingseffekten är otillräcklig kombinera eller prova med gabapentin (se Terapirekommandationerna nedan), pregabalin, baklofen, lamotrigin eller fenytoin. Observera att kombinationsbehandling kan leda

till interaktioner mellan olika läkemedelsmetabolism, ändra plasmakoncentrationerna och därmed öka risken för biverkningar. Spontanremission är vanligt. Utsättningsförsök görs med någon månads ytterligare behandling efter uppnådd smärtfrihet. Vid terapisvit remitteras patienten för ställningstagande till neurokirurgisk behandling.

Postherpetisk neuralgi (PHN) behandlas i första hand med amitriptylin. Andrahandsval är gabapentin och pregabalin (se Terapirekommandationerna nedan) (1,2). Lokal behandling med lidokain plåster 5% har liksom capsaicin kräm 0,075% visat effekt vid PHN (3,4). Den senare dock med vanligt förekommande initial hudirritation och bränande sensationer.

#### Terapirekommandationer – Behandling av neuralgi och smärtsam neuropati (1,2,5,6) (successiv dosupptrappning)

Läkemedel	Indikation	Startdos	Dosering	Måldos (dygnsdos)
Amitriptylin	Neuropatisk smärta Postherpetisk neuralgi	10–25 mg till natten	Till natten alt x 3	25–75 mg
Nortriptylin	Neuropatisk smärta Postherpetisk neuralgi	10–25 mg till natten	Till natten alt x 3	25–100 mg
Karbamazepin	Trigeminusneuralgi	100–200 mg till natten	x 2 (depot)	400–1 400 mg
Oxkarbazepin	Trigeminusneuralgi	150–300 mg till natten	x 2	300–2 400 mg
Gabapentin	Neuropatisk smärta Neuralgier	300 mg till natten	x 3	900–3 600 mg
Pregabalin	Neuropatisk smärta Postherpetisk neuralgi	25–50 mg x 2	x 2	150–600 mg

**Perifer facialispares/ansiktsförlamning**

Incidensen av perifer facialispares är 20–30 fall/100 000 invånare, lika för män och kvinnor, med ökad risk för diabetiker, hypertoniker och under graviditetens sista trimester. Vid okänd orsak (70%) benämns den perifera facialisparesen för Bells pares. I ca 60% av fallen föregås den av en virusinfektion.

*Symptomatologi och diagnostik*

Den perifera facialisparesen (skada från facialiskärnan till och med nerven) som oftast är halvsidig, ska skiljas från den centrala facialisparesen (supranukleär skada oftast belägen i kontralaterala hjärnhemisfären, t ex efter stroke) som kännetecknas av minskad mimik i den nedre kvadranten av ansiktet. Perifer facialispares är vanligtvis ensidig med hängande mungipa, utslätrad nasolabialfåra, oförmåga att sluta ögat (ökat tårflöde) och att rynka pannan. Ibland föreligger värk bakom örat. Beroende på skadelokaliseringen kan också smaknedlättning, minskat tårflöde och salivation samt obehag vid starka ljud (hyperacusis) förekomma. Vid Bells pares kan förutom perifer facialispares också initialt föreligga en övergående trigeminuspåverkan med nedsatt känsel, men i övrigt ingen annan neurologisk påverkan.

Samtidig rekurrent oral eller labial herpes simplex-virusinfektion (HSV), och/eller varicella zoster-virusinfektion (VZV) såsom zoster oticus (Ramsay Hunts syndrom) med blåsbildning på ytteröra, hörselgång eller trumhinna ska uppmärksammas för tidig antiviral behandling. Neuroborrelios som orsak till perifer facialispares ska framför allt misstänkas hos barn (50% av fallen, jämfört med 10% hos vuxna) (7), bilateral perifer facialispares, anamnes på fästingbett och erytem (se neuroborrelios för diagnostik). Barn med perifer facialispares bör remitteras för lumbalpunktion.

Andra orsaker till perifer facialispares kan vara trauma (skallbasfraktur), kronisk otit, kolesteatom, parotistumör eller annan malignitet. Patienten remitteras då till öronklinik för utredning. Vid bilateral perifer facialispares misstänks neuroborrelios, neurosarkokitos, andra inflammatoriska sjukdomar eller maligniteter.

**Behandling**

Vid Bells pares inriktas behandlingen på att skydda ögat genom lateral tejpning av ögonlocket eller med fuktkammare beroende på paresens svårighetsgrad. I förekommande fall ges tårsätt i form av ögongel dagtid och ögonsalva till natten.

Perifer facialispares med samtidig HSV-respektive VZV-infektion behandlas inom 72 timmar från symptomdebut med aciklovir 400–800 mg 4–5 gånger/dag eller valaciclovir 500–1 000 mg 2–3 gånger/dag under 5–10 dagar för HSV-infektion respektive 7 dagar för VZV-infektion (den lägre dosen vid HSV, den högre vid VZV). Dosen ska reduceras vid njurinsufficiens (se Fass/produkttresumé). Ofta kombineras den antivirala terapin med prednisolonbehandling (för dosering se nedan). Vid behov av antiviral behandling till barn ska barn-/infektionsläkare konsulteras.

Antiviral terapi utan samtidig herpesinfektion har ingen visad nytta(8). Däremot har prednisolon effekt om behandlingen påbörjas inom 10 dagar från sjukdomsdebuten. Två randomiserade, placebokontrollerade studier har visat att prednisolon under 10 dagar (25 mg 2 gånger/dag (9), respektive 60 mg/dag under 5 dagar med dosreduktion 10 mg/dag under efterföljande 5 dagar (10)) påskyndar en fullständig återhämtning. Resultaten från de båda studierna var väsentligen likartade. För behandling av neuroborrelios som orsak till perifer facialispares se Terapirekommendationerna, s 934.

*Uppföljning och prognos*

Symtomen vid Bells pares går i fullständig remission inom 2 månader i 80% av fallen och 10% får återfall. Sämre prognos föreligger vid kompletta pareser, hög ålder, hypertoni och diabetes. Facialispares med långsam eller bristfällig remission kan remitteras till specialiserad sjukgymnast för neuromuskulär träning och vid kvarstående pares efter minst 6 månader kan plastikkirurgisk behandling övervägas.

Defektläkt perifer facialispares kan efter 4–6 månader ge upphov till ofrivilliga medrörer av ansiktsmuskulaturen (synkinesier). Om sjukgymnastisk behandling inte har tillräcklig effekt kan intramuskulär botulinumtoxinbehandling övervägas.

**Terapirekommendationer – Behandling av neuroborrelios (11)**

Läkemedel	Vuxna	Gravida	Barn < 8 år	Barn 8–12 år
Doxycyklin peroralt	200 mg x 1–2 i 14 dagar (den lägre dosen vid vikt < 50 kg)	Undvik, se Fass	Undvik, se Fass	4 mg/kg kroppsvikt x 1 i 10 dagar. Eventuellt dubbeldos dag 1–2.
Ceftriaxon intravenöst <sup>a</sup>	2 g x 1 i 14 dagar	2 g x 1 i 14 dagar	50–100 mg/kg kroppsvikt x 1 i 10–14 dagar Max 2 g/dag	50–100 mg/kg kroppsvikt x 1 i 10–14 dagar Max 2 g/dag

a. Vid pc- och céfalosporinallergi typ 1 finns inget bra behandlingsalternativ till barn < 8 år. Man får då använda doxycyklin peroralt trots de relativt kontraindikationerna.

**Neuroborrelios**

Borrelia burgdorferi, en spiroket, sprids via fästingar vanligtvis under perioden maj–november och kan efter fästingbett infektera nervsystemet och ge upphov till neuroborrelios. Detta sker inom 2 veckor efter bettet men tar längre tid, upp till 2–3 månader, om spridningen sker via en föregående hudinfektion, erythema migrans.

Ungefär 1/6 av alla som diagnostiseras med borreliainfektion i Sverige har en neuroborrelios. Det är därmed den vanligaste orsaken till meningit hos både barn och vuxna i Sverige.

**Symtom och diagnos**

Anamnes på fästingbett eller erythema migrans föreligger i ca hälften av fallen. Neuroborreliosens huvudvarianter är meningit, radikulit (Bannwarths syndrom) och kranialnervsneurit som förekommer var för sig eller samtidigt. Meningiten är ofta relativt lindrig med långdragen huvudvärk, trötthet, subfebrilitet och illamående. Radikuliten ger ofta intensiv smärta i ett eller flera nervrotssegment och både sensorisk och motorisk påverkan kan förekomma. Kranialnervsneurit med perifer facialispares är vanligt.

Vid neurologiska symptom och misstanke om neuroborrelios ska lumbalpunktion genomföras. I spinalvätskan ses en lymfocytär pleocytos samt en intratekal antikroppsproduktion. Det kan ta upp till 4–8 veckor för antikroppstitrarna att stiga. Antikroppstitterna i serum kan vara svårvarderad men en negativ IgG-serologi efter 8 veckors ospecifika neurologiska symptom utesluter i regel en neuroborrelios. Med ökande ålder ses en ökad frekvens av ospecifika antikropps-

nivåer i serum och förhöjda IgM-titrar är ofta falskt positiva hos vuxna. Förhöjda IgM-titrar utan samtidigt förhöjd IgG-titer talar emot borreliainfektion. Vid misstanke om neuroborrelios bör lumbalpunktion göras i stället för att följa antikroppsnivåer i serum.

**Behandling**

Doxycyklin är förstahandsbehandling hos vuxna, se Terapirekommendationerna ovan (7). Det finns idag inte vetenskapligt stöd för att långvarig antibiotikabehandling har effekt mot kvarstående symptom efter genomförd antibiotikakur. Vid misstänkt terapisvikt ska uppföljande lumbalpunktion genomföras.

**Restless legs-syndrom**

Restless legs-syndrom (RLS) drabbar 5–15% av den vuxna befolkningen med debut oftast i 30–40-årsåldern och med ökande prevalens med ökande ålder. Diagnosen är försummad och tiden från symptomdebut till diagnos är ofta 10–20 år.

Hälften av patienterna har en primär form och hälften en sekundär form. Ärftlig orsak, företrädesvis autosomalt dominant, föreligger framför allt bland de primära formerna och dessa har också lägre debutålder. Debutålder över 45 år är vanligare bland de sekundära formerna som ofta är associerade till en kronisk sjukdom: perifer neuropati, nervrotspåverkan, ryggmärgssjukdom, diabetes mellitus, tyreoideasjukdomar och kronisk njursjukdom med uremi (behandlas i kapitlet Njursjukdomar, avsnittet Symptomatisk behandling och palliativ vård, s 475). Sekundär RLS kan också

**Sökord****Innehåll**

### Diagnoskriterier för RLS enligt International Restless Legs Syndrome Study Group (12)

1. Ett starkt behov av att röra benen, vanligen åtföljt eller orsakat av obehagliga känselförnimmelser i benen.
2. Rörelsebehovet och/eller de obehagliga känselförnimmelserna börjar eller förvärras av vila eller inaktivitet.
3. Rörelsebehovet och/eller de obehagliga känselförnimmelserna lindras helt eller delvis av rörelse, åtminstone så länge aktiviteten pågår.
4. Rörelsebehovet och/eller de obehagliga känselförnimmelserna är värre på kvällen eller under natten, jämfört under dagen, eller inträffar endast under natten.

orsakas av järnbrist, B<sub>12</sub>- och folsyrafbrist och är vanligt hos gravida.

Läkemedelsbehandling med dopaminantagonister (antihistaminer, fentiaziner och propiomazin), antidepressiva (SSRI, SNRI, TCA), vissa antiepileptika (fenytoin, valproat), statiner och litium kan orsaka RLS.

#### Symtom och diagnos

RLS karakteriseras av myrkrypningar/parestesier, lokaliserade framför allt till underbenen, som upphör vid rörelse. Besvären förvärras eller uppträder vid vila på kvällar och nattetid. Insomnia liksom störd sömn är vanligt. De sensoriska symptomen kan ha olika karaktär och varierande intensitet, hälften upplever dem som smärtsamma och de kan spridas till lår och armar. Rörelse av benen lindrar momentant besvären vilket skiljer RLS från neuropatisk och cirkulatoriskt betingad symptomatologi. I 80-90% av fallen tillkommer rytmiska muskelkontraktioner, 0,5-10 sekunder långa, och med 20-90 sekunders intervaller (Periodic Limb Movements - PLM) nattetid.

RLS-diagnosen ställs med hjälp av en karakteristisk anamnes, normalt neurologiskt status och en basal laboratorieutredning för den sekundära formen: Hb, ferritin, B<sub>12</sub>, folsyra, fasteglukos och kreatinin. Fyra diagnostiska kriterier ska vara uppfyllda för RLS (International Restless Legs Study Group, se Faktaruta 1). Sekundär RLS kan missas då den ibland orsakas av

### Terapirekommanderationer – Farmakologisk behandling av RLS<sup>a</sup> (13,14)

#### Förstahandsmedel

Vid intermittenta besvär	L-dopa 50–200 mg
Kontinuerliga besvär	Pramipexol 0,18–0,54 mg Ropinirol 0,25–4 mg Rotigotinplåster 1–3 mg

#### Andrahandsmedel

	Gabapentin 600–2 400 mg Karbamazepin 100–300 mg Valproat (slow release) 600 mg
--	---

#### Tredjehandsmedel

	Klonazepam 0,5–2 mg Kodein + paracetamol (30 + 500 mg) 1–2 tabletter Tramadol 50–100 mg Oxikodon 10–20 mg
--	---

a. Doseras som regel till natten, ofta 1–3 timmar innan sänggåendet.

annan neurologisk sjukdom (se ovan) vars symptomatologi grumlar bilden. Nattliga vadkramper är vanliga men har inget med RLS att göra.

#### Behandling

Icke-farmakologisk behandling med god sömnhygien, massage, stretching, kall avspolning, akupressur eller TNS kan vara tillräckligt vid lindriga former (13). Koffein, nikotin och alkohol kan försämra RLS och fysisk träning kvällstid ska undvikas. Bakomliggande orsaker till sekundär RLS ska utredas och behandlas. Fastän låga järdepåer, med eller utan påvisad anemi, är vanligare vid RLS, saknas ännu övertygande vetenskapligt stöd för att järntherapi mot RLS är effektivt. Klinisk erfarenhet talar för att järnbehandling vid ferritinnivåer < 50 mikrog/L, oberoende av om samtidig anemi föreligger, kan reducera RLS-symtomen.

Vid svårare RLS ska farmakologisk behandling övervägas (14). Intermittenta RLS-besvär behandlas med L-dopa 50–200 mg, 1 timme innan sänggående, högst 1–2 gånger/vecka. L-dopa kan ge rebound-effekter på natten och morgonen med behov av extradoser. Regelbunden användning av L-dopa kan ge augmentation med ökade RLS-besvär på

eftermiddag och kvällar. Följden kan bli att allt större doser för symtomlindring krävs. Måttlig till svår kronisk RLS ska därför behandlas med dopaminagonister (ergotalkaloider ska undvikas pga biverkningsrisk med fibros i lungor och hjärta), andrahandsval är antiepileptika och tredjehandsval är bensodiazepiner (klonazepam) samt opioider (Terapirekommendationerna – Farmakologisk behandling av RLS, s 935).

RLS under graviditet är vanligtvis lindrig, uppträder oftast under sista trimestern, och är oftare associerad till järn- eller folsyرابrist och upphör efter förlossningen.

### Dystoni

Dystonisjukdomar ger upphov till ofrivilliga toniska kramper, felställningar och ofta rytmiska muskelkontraktioner. Dessa kan omfatta ett begränsat område, t ex ansikte eller hals (fokala dystonier), ett mer utbrett område (segmentell dystoni), flera olika områden (multifokal dystoni), vara halvsidig (hemidystoni) eller mer omfattande (generell dystoni) (15). Dystonin kan vara hereditär, förekomma vid andra neurologiska tillstånd eller vara idiopatisk. Till den senare gruppen hör de fokala dystonierna blefarospasm (ögonlockskontraktioner), hemifacialisspasm (halvsidiga ansikts- och ögonlockskontraktioner), cervical dystoni (huvudvridning i sidled, bakåt eller framåt), skrivkramp och spasmodisk dysfoni (talstörning).

Botulinumtoxin intramuskulärt var 3–4:e månad är förstahandsbehandling vid fokala och segmentella dystonier (15) och som tillägg eller vid mer utbredda dystonier används ibland antikolinergika (framför allt trihexyfenidyl), baklofen, L-dopa, diazepam eller klonazepam (16).

Vid refraktär generaliserad dystoni kan intratekal/intraventrikulär baklofenbehandling eller neurokirurgisk intervention med elektrostimulering av globus pallidus bli aktuellt (17).

### Spasticitet

#### Symtom

Spasticitet orsakas av CNS-skada och ger upphov till en hastighetsberoende tonusökning, stegrade reflexer och spasmer. Obe-

handlad kan spasticiteten leda till kontrakturer och felställningar vilka kan försämra funktion och möjligheter till rehabilitering.

### Behandling

Sjukgymnastik och arbetsterapi ingår traditionellt i behandlingen av spasticitet men har oftast en begränsad effekt. Innan behandling inleds ska faktorer som urinvägsinfektioner, kronisk obstipation, trycksår och vissa läkemedel (SSRI, beta-interferon) uppmärksammias, eftersom dessa kan förvärra spasticiteten. Den spasmolytiska effekten av farmakologisk behandling måste avvägas då den ofta uppnås på bekostnad av sämre muskelstyrka. All peroral spasmolytisk behandling ska ske genom successiv dosökning för att minska biverkningsfrekvensen.

Baklofen är förstahandsval med startdos 5 mg 2–3 gånger/dag och med en måldos ofta på 40–100 mg fördelat på 4 doseringstillfällen (halveringstid 3,5 timmar). Plötsligt terapistopp kan ge upphov till konfusion, hallucinos och epileptiska kramper.

Diazepam, 5–10 mg, och klonazepam, 0,5–2 mg, är lämpliga mot nattliga spamer. De undviks ofta dagtid pga den sederande effekten och risken för toleransutveckling. Gabapentin i uppsträppande dos till 300–1 200 mg 3 gånger/dag är andrahandsval liksom licenspreparaten dantrolen (Dantrium kapslar 25 mg) och tizanidin (t ex Sirdalud tablett 2 mg, 4 mg och 6 mg, Sirdalud Retard depotkapslar 6 mg). Vid dessa licensförskrivningar måste risken för leverotoxicitet beaktas och leveramino transferaser (ASAT, ALAT) kontrolleras under behandlingen.

Vid fokal spasticitet, t ex i en hand/arm eller fot, är oftast intramuskulära injektioner med botulinumtoxin effektivast. Tera-piresistenta fall med svår och mer omfattande kronisk spasticitet, eller där de farmakologiska biverkningarna inte tolereras, kan remitteras till specialiserad enhet för ställningstagande till intratekal baklofenbehandling, blockadbehandlingar eller neurokirurgisk intervention.

### Tremor

#### Indelning och karakteristik

Tremor brukar indelas enligt följande:

### Innehåll

### Sökord

- Vilotremor som är grovvågig, långsam, avtar vid aktivitet och ses i hand/arm vid Parkinsons sjukdom.
- Postural tremor som är snabbare och ses när patienten sträcker ut och försöker hålla armar och händer stilla.
- Intentions- eller aktionstremor som uppträder vid rörelse när ett visst mål ska nås.

Ofta förekommer blandbilder med samtidig postural- och aktionstremor. Hit hör fysiologisk tremor, som ökar vid psykisk anspänning och accentueras vid metabola rubbningar (tyreotoxikos, hypoglykemi), alkohol- och drogabstinens samt som biverkningar vid läkemedelsbehandlingar (litium, neuroleptika, betareceptorstimulerare, valproat).

### **Essentiell tremor**

Essentiell tremor uppträder vanligtvis efter 40 års ålder. Svårighetsgraden ökar med stigande ålder och vid sen debut kallas den ibland senil tremor. I 50% av fallen föreligger hereditet varför den också benämns familjär tremor. Tremorn är postural, men är störande också vid rörelse, drabbar oftast båda armarna och i ca en tredjedel av fallen även huvudet. Typiskt är att alkohol brukar lindra tremorn.

### *Behandling*

I Sverige har endast propranolol indikationen. Vanligtvis används dagsdosering på 120 mg, ibland högre, fördelat på 1-3 tillfällen. I 50-70% av fallen uppnås en reduktion av tremorn. Primidon (licenspreparat, t ex Primidon Era Medical APS, tablett 50 mg och 250 mg och Primidon Holsten Pharma, oral lösning 50 mg/ml) 25-250 mg till natten kan vara ett behandlingsalternativ. Andrahandsval utgör betablockerarna atenolol och sotalol, vissa antiepileptika (topiramat, gabapentin) och bensodiazepiner som samtliga visat effekt i enstaka och mindre studier. Farmakologiskt terapiresistenta fall och av tremorn handikappande fall kan remitteras till neurokirurgisk klinik för ställningstagande till talamusstimulering (18).

### **Ofrivillig muskelaktivitet utan behov av utedrning eller farmakologisk behandling**

#### *Tics*

Tics är stereotypa snabba återkommande svårkontrollerade blinkningar, ryckningar, grimaser, smackningar eller harklingar med i övrigt normal motorik.

#### *Myokymier*

Myokymier är övergående småryckningar runt ögonen, ibland i bål- eller extremitetsmuskler och uppträder främst vid uttröttning.

#### *Benigna fascikulationer*

Benigna fascikulationer är kortvariga ofrivilliga muskelkontraktioner av enskilda muskelfibrer i skelettmuskulatur utan andra associerade symtom. Problemen ses framför allt efter muskelansträngning. Vid samtidig muskelsvaghets eller atrofier ska motorneuronsjukdom misstänkas (se ALS).

### **Neurologiska sjukdomar som ska remitteras till neurologspecialist för diagnos och behandling**

#### *Amyotrofisk lateralskleros*

Amyotrofisk lateralskleros (ALS) är en motorneuronsjukdom (19). I Sverige insjuknar årligen drygt 200 personer varav 5-10% har familjär disposition. Debuten sker i vuxen ålder med högst frekvens vid 50-60 års ålder.

#### *Symtom och prognos*

Symtomen karakteriseras av en progressiv förlamning med samtidiga symptom på övre (central) och nedre (perifer) motorneuron-skada (se Tabell 2, s 930) med avsaknad av sensoriska symptom, sfinkterpåverkan och ögonsymtom. Kognitiv dysfunktion förekommer i 30-40% av fallen och demens i ca 5%. Huvudtyperna är följande:

- Klassisk ALS, där central och perifer pares av armar, ben och bål domineras och senare även bulbära symptom.
- Progressiv bulbarpare (PBP) som domineras av tal- och sväljningsbesvär.

- Progressiv spinal muskelatrofi (PSMA) med tilltagande perifera pareser i armar och ben.

Femårsöverlevnaden är 25% men ca 10% av patienterna lever minst 10 år med övervikt för dem med PSMA.

#### *Behandling*

Riluzol, en glutamathämmare, i dosen 50 mg 2 gånger/dag förlänger överlevnaden och födröjer symptom med några månader och har störst effekt vid tidigt inledd behandling. Symtomatisk behandling av hypersalivation (skopolamin, glykopyrron, amitriptylin), sekretstagnation (acetylcystein), nutritions- (PEG) samt andningssvårigheter (ventilator) är betydelsefull och lindrar inte bara symptom utan förlänger överlevnaden och förbättrar livskvaliteten (20). Vid misstänkt motorneuronsjukdom bör patienten snarast remitteras till neurolog för säkerställande av diagnos, behandling och uppföljning.

#### **Myasthenia gravis**

Myasthenia gravis (MG) är en autoimmun sjukdom med abnorm muskulär uttröttbarhet som i 85% av fallen är orsakad av antikroppar riktade mot nikotinerga acetylkolinreceptorer (AKR-ak) i motoriska ändplattor. Av de som saknar AKR-ak har 40% antikroppar riktade mot muskelspecifikt tyrosinkinas (MuSK-ak). Vanligt är samtidig tymushyperplasi (80%) eller tymom (10%) samt i 10% av fallen andra autoimmuna sjukdomar (tyreotoxikos, reumatoïd artrit, perniciös anemi). I Sverige finns drygt 1 000 individer med MG, varav 2/3 är kvinnor mellan 20 och 40 år, medan män med MG oftare är äldre än 50 år. MG är således ovanlig men är viktig att känna igen då den kan behandlas framgångsrikt och numera saknar överdödlighet.

#### *Symtom*

Utbredning och svårighetsgrad av den muskulära uttröttbarheten varierar stort. Ofta sker en försämring under dagen eller efter ansträngning med återhämtning efter vila. Okulära symptom (dubbelseende, ptos) är vanliga debutsymtom, 15% debuterar med bulbära symptom (svårighet att tala, tugga, svälja) men i flertalet fall generalise-

ras symptom till framför allt proximal muskulatur (svårighet att hålla huvudet upprikt, gå i trappor samt hålla ut armar). Patienter med MuSK-ak har ofta fokal muskelsvaghetsansikts- (från tuggmuskulatur), nack-, eller svalgmuskulatur.

Misstänkta fall remitteras till neurolog där positivt edrofontest (kortverkande kolinesterashämmare), positivt AKR-ak- eller MuSK-ak-test och neurofysiologisk utredning säkerställer diagnosen. Patienter med MuSK-antikroppar har negativt edrofoniumtest eller blir paradoxalt sämre.

#### *Behandling*

MG behandlas med kolinesterashämmare (undantag MuSK-ak-positiva patienter), generaliserade fall genomgår tymekтомi och vid bristande effekt adderas immun-suppressiv behandling (21). Minskad muskeltrötthet kan också uppnås med adrenerga  $\beta$ 2-receptoragonister (terbutalin) och vid låga 25-hydroxy-D-vitamin nivåer kan D-vitamin substitution ge förbättrad muskelstyrka. Det är viktigt att känna till att infektioner, menstruation och graviditet kan förvärra symptom och att vid förlossning och operation ska speciella åtgärder vidtas. Nyfödda till mödrar med MG kan de första levnadsdygnen uppvisa myosten muskelsvaghetsångest som kan vara livshotande. Accentuerad muskelsvaghetsångest kan vara uttryck för ökad sjukdomsaktivitet (myosten kris), men kan också vara en konsekvens av övermedicinering av kolinesterashämmare (kolinerg kris). Patienten får då muskelryckningar, ökat svett-, saliv- och tårflöde, magknip, ökad tarmmotorik, diarré och bradykardi. Antikolinerg behandling lindrar besvären.

Myastena symptom kan förvärras av vissa antibiotika (aminoglykosider, linkosamider, fluorokinoloner, telitromycin) samt magnesiumsulfat, lithium, kinin och klorokin. Zolpidem såväl som zopiclon kan förvärra myosten vilket bör beaktas vid val av insomningsläkemedel. Konsultera neurolog om osäkerhet råder vid terapival.

#### **Inflammatoriska neuropatier**

De inflammatoriska neuropatierna är viktiga att uppmärksamma då de är behandlingsbara (22).

**Tabell 5.** Vanliga symtom vid MS

Vanliga symtom	Vid debut	Någonsin
Muskelsvaghets i en eller flera extremiteter	++	+++
Sensorisk störning och parestesier	++	+++
Gång- och balanssvårigheter	+	+++
Ensidig synnedsättning (dimsyn) och ögonrörelsesmärta	++	+++
Dubbelseende	+	+
Yrsel	+	++
Påverkan på miktion och defekation samt sexuell dysfunktion	+	+++
Trötthet	+	+++
Kognitiv dysfunktion	(+)	++
Psykiatiska symtom	(+)	++

**Akut inflammatorisk****demyelinisering polyneuropati**

Akut inflammatorisk demyelinisering polyneuropati (AIDP), också kallad Guillain-Barrés syndrom (GBS), ska misstänkas vid snabbt progredierande slapp tetrapares, nedsatta reflexer, perifer facialispares (50%) och liten eller ingen sensorisk påverkan. Patienterna ska remitteras akut för inläggning, utredning och övervakning. I upp till en tredjedel av fallen finns behov av respiratorvård. Risk för autonom dysfunktion med hjärtarytmia samt tromboembolism förekommer. I ca 2/3 av fallen uppträder GBS efter en infektion, varav den vanligaste orsaken är *Campylobacter jejuni*.

**Behandling**

Behandling med högdos immunglobuliner intravenöst (IVIG) 0,4 g/kg kroppsvikt/dag under 5 dagar ger snabbare remission av symptom, mindre behov av respiratorvård och förkortad intensiv- och sjukhusvård. IVIG är förstahandsval pga färre biverkningar och enklare administration men plasmaferes har i jämförande studier visat likvärdig effekt. Trots behandling är mortaliteten i GBS ca 5%. För övriga är prognosen som regel god med 70% av patienterna helt återställda eller med små restsymtom, 20% med måttliga funktionshinder och 10% med svåra funktionshinder.

**Kronisk inflammatorisk****demyelinisering polyneuropati**

Om sjukdomsförloppet progredierar mer än 8 veckor eller antar ett skovist förlopp (en

tredjedel av fallen) kallas neuropatin kronisk inflammatorisk demyelinisering polyneuropati (CIDP). Denna har symmetriskt proximalt och distalt engagemang och ofta förekommer även sensorisk påverkan. CIDP behandlas med IVIG eller prednisolon och ibland med annan immunsuppressiv behandling.

Multifokal motorisk neuropati (MMN) är en rent motorisk variant som progredierar under flera år, är asymmetrisk, distal och drabbar oftare armarna mer än benen. MMN behandlas med IVIG.

**Multipel skleros**

Multipel skleros (MS) är en autoimmun sjukdom som drabbar det centrala nervsystemet (CNS) där miljöfaktorer och genetiska riskfaktorer identifieras utan att den definitiva orsaken kunnat säkerställas. MS är efter trauma den vanligaste orsaken till neurologisk funktionsförlust hos unga vuxna. Incidensen är ca 5 fall/100 000 invånare och prevalensen har under senare år justerats upp till ca 190 fall/100 000 invånare vilket medför att det idag finns 17 500 MS-sjuka i Sverige. De flesta insjuknar mellan 10 och 60 års ålder (vanligtvis mellan 20 och 40 år, median 30 år) och kvinnor drabbas dubbelt så ofta som män. Synen på MS har påtagligt ändrats under de senaste decennierna. Numera vet vi följande:

- Sjukdomen är mer eller mindre kontinuerligt aktiv trots perioder av klinisk stabilitet.

- Inflammatoriska sjukdomsmekanismer domineras initialt medan mer neurodegenerativa processer styr sjukdomsutvecklingen senare.
- Utan behandling kommer flertalet patienter att utveckla påtagliga funktionsnedsättningar, endast ett fåtal får ett godartat sjukdomsförlopp.
- MS är en demyeliniseraende sjukdom i den vita substansen men redan tidigt föreligger även axonal skada och lesioner i djup grå substans och hjärnbarken.
- MS kan sedan mitten av 1990-talet behandlas med immunmodulerande läkemedel vilka påverkar sjukdomsförloppet.

Numera eftersträvas tidig diagnos och ofta inleds behandling tidigt efter sjukdomsdebuten. Nya misstänkta fall bör därför snarast remitteras till neurolog för utredning.

### Sjukdomsförlopp

Sjukdomsförloppet varierar stort mellan olika individer och är svårt att förutsäga. Initial hög skovaktivitet och/eller många cerebrale MS-lesioner på den diagnostiska MR-undersökningen talar för ett allvarligare sjukdomsförlopp. Naturalförloppet medför att den genomsnittliga tiden till behov av gånghjälpmiddel är 15–20 år och medellivslängden är 5–10 år kortare än förväntat. De olika förloppstyperna har betydelse för prognos och behandling.

#### *Skovvis MS (Relapsing-remitting, RRMS)*

Bland patienterna är det 80–90% som debuterar med skovvis MS. I genomsnitt förekommer  $\frac{1}{2}$ –1 skov/år med avtagande skovfrekvens med tiden. Benigna fall med liten eller ingen kvarstående funktionsförlust efter lång tids sjukdom (> 15 år) utgör 10–20% av patienterna.

#### *Sekundär progressiv MS (SPMS)*

För 80% av patienterna med RRMS övergår sjukdomen i SPMS med gradvis ökande funktionsförlust med eller utan pålagrade skov. Vanligtvis domineras symptomatologin av en progressiv spastisk para- eller hemipares och/eller cerebellär ataxi. I genomsnitt tar det 15–20 år från sjukdomsdebut

till progression, kortare tid vid sen sjukdomsdebut.

#### *Primär progressiv MS (PPMS)*

Bland patienterna insjuknar 10–20% med gradvis ökande funktionsförlust likartad den vid SPMS. MS-debuten vid PPMS inträffar senare (ca 40 år), drabbar relativt fler män (50%, jämfört med 30% för all MS) och ger en snabbare funktionsförsämring jämfört med MS med skovdebut.

#### *Progressiv skovvis MS*

Sjukdomen debuterar med progressiv utveckling med senare pålagrade skov.

#### **När ska MS misstänkas?**

MS ska framför allt misstänkas hos unga vuxna med gradvis ökande (dagar) och vanligtvis övergående neurologiska symtom (veckor till månader). Symtomen kan orsakas av en (monofokal) eller flera (multifokala) CNS-skador. Patienten söker ofta primärsjukvård, medicinsk akutsjukvård eller ögonsjukvård beroende på symptomatologin (Se Tabell 5, s 939).

#### **Diagnos**

MS-diagnosen bygger på sjukhistoria, neurologisk status, MRI av hjärna och ibland ryggmärg samt stöds ofta av undersökning av cerebrospinalvätska. Bevis för att sjukdomen drabbat 2 eller flera områden i CNS vid minst 2 olika tillfällen ska vara uppfyllda utan att någon annan uppenbar förklaring finns. MS-diagnosen kan ställas redan efter debutskovet genom att påvisa nya, icke symptomgivande lesioner av olika ålder, antingen genom en MRI-undersökning som samtidigt påvisar både kontrastladdande (nya) och icke kontrastladdande (äldre) CNS-lesioner eller genom upprepad MRI-undersökning som påvisar en eller flera nya CNS-lesioner.

#### *Ögonsymtom vid MS-debut*

Synnervsinflammation, oftast ensidig, utgör debutsymtom hos ca 20% av patienterna med MS. Under dagar till veckor föreligger dimsyn med samtidig ögonrörelsersmärta. Patienter ska bedömas av ögonläkare för att utesluta andra orsaker till synnedsättningen. Samtliga patienter med synnervsinflam-

#### Sökord

#### Innehåll

mation utan känd bakomliggande sjukdom ska remitteras till neurolog för utredning. Isolerat dubbelseende orsakat av hjärnstamslesion är betydligt ovanligare som debutsymtom vid MS.

#### Barn och MS

MS under barnåren är ovanligt och endast ca 5% insjuknar före 16 och 1% före 10 års ålder. Nästan alla insjuknar i den skovvissa formen.

Antalet differentialdiagnoser till MS är omfattande men till skillnad från vuxna, där den differentialdiagnostiska utredningen nästan alltid är negativ, så är andra CNS-engagerande sjukdomar betydligt vanligare hos barn vid akuta demyeliniseraende tillstånd och framför allt akut disseminerad encefalomyelit (ADEM) bör uppmärksammas. I det typiska ADEM-fallet insjuknar barnet efter en föregående infektion. Symtomen kan vara monofokala men oftare multifokala, och till skillnad från MS är medvetandegraden och vakenheten påverkad, och samtidig feber och meningism kan föreliggia. Utredning med MRI och analys av cerebrospinalvätska kan ofta säkerställa diagnosen. ADEM är oftast övergående men i ovanliga fall kan efterföljande skov förekomma.

Det finns flera mindre rapporter som visar att betainterferon och glatirameracetat har likartad sjukdomshämmande effekt på barn som hos vuxna. Numera bör tidig MS-behandling uppmärksammas även under barnåren (23) och natalizumab ska övervägas för de barn som trots immunmodulerande behandling har fortsatt sjukdomsaktivitet (24).

#### MS-skov

Skoven utgörs av nya eller förvärrade symptom som varar i minst 1–2 dygn. Vanligtvis pågår de under dagar till veckor för att övergå i perioder med relativ symptomfrihet under månader till år (remission). Skoven kan antingen helt gå över eller lämna kvarstående symptom (se Tabell 5, s 939). Akuta neurologiska försämringar kan vid MS också betingas av infektioner med feber (s k pseudoskov).

#### Steroidbehandling av skov

Steroidbehandling ges i högdos vid akuta funktionsnedsättande skov som nedsätter

t ex gångförmågan eller ger svåra symtom, t ex svårt smärtillstånd. Behandlingen med methylprednisolon, 1 000 mg dagligen intravenöst, ges under 3 dagar och påbörjas snarast innan spontan förbättring av skovet har skett. Skovets varaktighet förkortas och sannolikt minskas skovens svårighetsgrad men ännu saknas övertygande bevis för att

- långtidseffekt uppnås
- risken för ytterligare skov minskas eller
- att sekvele av skovet minskas (25).

#### Immunmodulerande behandling vid MS

Idag finns sju immunmodulerande behandlingar vid MS (Terapirekommendationerna – Immunmodulerande behandling vid MS, s 942). Samtliga har visat effekt på skovvis förlöpande MS. Inget av preparaten har ännu visat övertygande effekt på PPMS eller SPMS. Behandlingen bör skötas av neurolog. Behandlingskostnaden/patient och år är 85–200 000 kronor men hälsoekonomiska studier visar att läkemedelskostnaden utgör endast ca 10% av den totala kostnaden för MS i Sverige.

Betainterferon och glatirameracetat utgör första linjens behandling och fingolimod och natalizumab utgör andra linjens behandling. Indikation för byte till andra linjens behandling föreligger vid tecken på fortsatt sjukdomsaktivitet (skov och/eller nya MS-lesioner påvisade med MRI) trots pågående första linjens MS-behandling. Behandling med fingolimod och natalizumab kan också vara indicerat, utan att tidigare immunmodulerande behandling givits, i fall med hög sjukdomsaktivitet redan från sjukdomens tidiga skede.

#### Interferon beta-1a och -1b

De olika betainterferonpreparaten ger samtidigt ca 30% reduktion på skovfrekvensen, en moderat hämning på utvecklingen av neurologisk deficit och 60–80% reduktion av nya cerebrale MS-lesioner. De vanligaste biverkningarna är influensaliknande reaktioner, vilka ofta avtar med tiden och kuperas med paracetamol eller ibuprofen, och hudbiverkning vid subkutan administrering. Blod- och leverstatus kontrolleras pga risk för lymfopeni, trombocytopeni och aminotransferas-

Terapirekommanderationer – Immunmodulerande behandling vid MS				
Läkemedel	Substans	Administration	Dosering	Risk för NAB <sup>a</sup>
<b>Första linjens behandling</b>				
Avonex	Interferon beta-1a	Intramuskulärt	30 mikrog 1 gång/vecka	Låg
Betaferon	Interferon beta-1b	Subkutant	250 mikrog varannan dag	Måttlig
Copaxone	Glatirameracetat	Subkutant	20 mg dagligen	?
Extavia	Interferon beta-1b	Subkutant	250 mikrog varannan dag	Måttlig
Rebif	Interferon beta-1a	Subkutant	22/44 mikrog 3 gånger/vecka	Måttlig
<b>Andra linjens behandling</b>				
Gilenya	Fingolimod	Peroral	0,5 mg dagligen	Ingen
Tysabri	Natalizumab	Intravenöst	300 mg 1 gång/månad	Låg

a. Neutraliseraende antikroppar

stebring. Hypotyreos kan utvecklas i ett fåtal fall. Risken för utveckling av neutraliseraende antikroppar (NAB) mot betainterferon skiljer sig åt mellan preparaten (Terapirekommandationerna ovan). Vid höga nivåer blockeras behandlingseffekten. Kontroll ska därför göras efter 1 respektive 2 års behandling (26).

Två publicerade studier visar att kombinationsbehandling med interferon beta-1a och cykliskt givet peroralt metylprednisolon 1 gång per månad gav lägre sjukdomsaktivitet än enbart interferonbehandling (27,28).

#### Glatirameracetat

Glatirameracetat utgörs av 4 aminosyror som bildar myelinproteinliknande peptider. Vid behandling av MS tros glatirameracetat förskjuta T-cellsbalansen vilket leder till antiinflammatoriska effekter vid reaktivering av T-celler i CNS. Två jämförande studier visar att glatirameracetat och betainterferon har likvärdig klinisk effekt (29,30). Injektionsreaktioner i huden är vanliga och hos ca 15% av patienterna kan en självbegränsande post-injektionsreaktion utvecklas med ansiktsrodnad, hjärtklappning, tryck över brösten, andnöd och oro.

#### Natalizumab

Natalizumab utgörs av humaniserade monoklonala antikroppar som blockerar leukocy-

ternas migrationsförmåga genom kärväggen genom att binda till en adhesionsmolekyl VLA-4. Vid MS blockeras därmed leukocytternas passage över blod-hjärnbarriären. Natalizumab ger ca 70% reduktion av skovfrekvensen, en tydlig hämning av risken för ökat neurologiskt deficit samt en uttalad reduktion av nya cerebraла MS-lesioner.

I de pivotala studierna (31,32) förelåg ingen ökad risk för infektioner men en ökad risk för en mycket ovanlig opportunistisk JC-virusencefalit, kallad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), som är associerad till behandlingen. PML uppträder enbart vid uttalad immunsuppression.

Ett nytt kvalitativt test av IgG-antikroppar mot JC-virus visar att ca 60% av Sveriges befolkning och 50% av personer med MS, är bärare av infektionen. Vid negativt test är PML-risken mycket låg. Eftersom ca 2% serokonverterar årligen ska emellertid ny serologisk testning upprepas 1 gång/6 månader.

Risken för PML är mycket låg även för JC-virus-antikropspositiva patienter under första behandlingsåret med natalizumab. Under tredje till fjärde året stiger dock risken till 0,46% och om tidigare immunsuppressiv behandling givits är risken ca 1% (beräknat på data från 29 januari 2012) (33). Tidig identifiering och behandling av nya PML-fall är sannolikt avgörande för prognosen. Överkänslighetsreaktio-

ner är associerade till utveckling av NAB och kan uppstå vid de första infusionerna och i ca 1% som anafylaktisk reaktion.

Natalizumab ges som monoterapi och är förbehållen patienter med RRMS med antingen initialt hög sjukdomsaktivitet eller kvarstående hög sjukdomsaktivitet trots betainterferon- eller glatirameracetatbehandling (34). Behandlingsinstruktioner och ett nationellt säkerhetsprogram för natalizumab har tagits fram av svenska MS-sällskapet ([www.mssallskapet.se](http://www.mssallskapet.se)).

#### *Fingolimod*

Fingolimod är en peroral behandling som blivit tillgänglig för förskrivning hösten 2011. Indikationen är identisk med den som gäller för natalizumab. Behandlingen ges som 1 kapsel 0,5 mg dagligen.

Fingolimod verkar genom hämning av sfingosin 1-fosfatreceptorn. Denna är nödvändig för att aktiverade lymfocyter ska kunna frigöras från lymfoid vävnad ut i blodcirkulationen. Vid fingolimodbehandling erhålls en relativ lymfopeni. I en pivotal studie (35) erhölls 55% reduktion av skovaktiviteten, en moderat effekt på progressionen av neurologiskt deficit och en uttalad hämning på antalet nybildade cerebraла MS-lesioner. I en jämförande studie med intramuskulärt givet interferon beta-1a var behandlingseffekten tydligt bättre med fingolimod (36).

Behandlingen har effekter på flera andra organ som hjärta, lungor, ögon och lever. Fingolimod ger bradykardi som är mest uttalad vid första dosen och det finns även en risk för AV-block. Av denna anledning ska behandlingen startas på mottagningen med 6 timmars kontinuerlig hjärtövervakning. En kontroll av ögonbottenstatus ska genomföras efter 3 månaders behandling. Blodprovskontroller av leukocyter, lymfocyter och leverstatus ska också genomföras. Behandlingsinstruktioner och ett nationellt säkerhetsprogram för fingolimod har tagits fram av svenska MS-sällskapet ([www.mssallskapet.se](http://www.mssallskapet.se)).

#### **När ska behandlingen påbörjas?**

Effekten av betainterferon och glatirameracetat förefaller vara störst tidigt i sjukdomsförloppet och 4 oberoende studier visar

att behandlingseffekten är större vid påbörjad behandling redan efter första skovet jämfört med senare start av behandlingen (37–40).

#### **När ska behandlingen avslutas eller ändras?**

Ingen av de immunmodulerande behandlingarna har en kvarstående långvarig behandlingseffekt efter avslutad terapi. Rekommendationen är att fortsätta behandlingen om effekt, tolerans och säkerhet är tillfredsställande. Vid progression trots behandling bör utsättning övervägas. Vid hög skovfrekvens och/eller hög sjukdomsaktivitet mätt med MRI, oacceptabla biverkningar eller utveckling av höga nivåer av NAB bör behandlingen om möjligt ersättas av annan MS-behandling.

#### **Graviditet och amning**

Sjukdomsaktiviteten avtar under graviditeten, framför allt under sista trimestern, för att ånyo öka efter förlossningen. Tidigare misstankar om förhöjd risk för spontanaborter vid betainterferonbehandling har kunnat avskrivas. Betainterferonbehandling ska inte sättas in under graviditet men pågående behandling kan eventuellt fortsätta även under graviditeten om fortsatt hög sjukdomsaktivitet misstänks. Natalizumab och glatirameracetat ska sättas ut innan graviditet. Fingolimod har i djurförsök visat teratogena effekter på fostret. Övriga MS-behandlingar har inte visat någon ökad risk för missbildningar.

Inget av preparaten kan rekommenderas under amning i brist på tillräcklig erfarenhet av effekter på barnet.

#### **Symtomlindrande MS-behandling**

Symtomen vid MS är mångfacetterade och omfattningen och svårighetsgraden ökar ofta under sjukdomsförloppet (41). Ibland uppträder de dock tidigt och är då oftare övergående och associerade till skovaktivitet men som regel är behovet av symptomlindrande behandling störst och mest betydelsefull under det progressiva förloppet. Flertalet symptom kan framgångsrikt behandlas och behandlingen skiljer sig inte väsentligt vid MS från symptomatisk behandling vid andra neurologiska tillstånd.

**Terapirekommanderationer – Förstahandsval vid farmakologisk symptomatisk MS-behandling**

Symtom	Förstahandsbehandling	Dosering
Spasticitet	Baklofen	10–25 mg x 3–4
Ataxi och aktionstremor	Klonazepam	0,5–2 mg x 1–3
Överaktiv blåsa	Tolterodin SR	4 mg x 1
	Solifenacin	5 mg x 1
	Darifenacin	7,5 mg x 1
	Fesoterodin	4–8 mg x 1
Neurogen tarmrubbning	Bulk laxativa	x 1
Erektil dysfunktion	Sildenafil	50 mg vb
	Tadalafil	10 mg vb
	Vardenafil	10 mg vb
MS-trötthet	(Modafinil)	100–200 mg x 1 alt 1+1+0
Depression	Citalopram	20–40 mg x 1 <sup>a</sup>
Paroxysmala symptom	Karbamazepin	100–200 mg x 1–2
Kronisk neuropatisk smärta	Amitriptylin	25–75 mg tn

a. Ny rekommenderad maxdos av citalopram är 40 mg/dygn för vuxna och 20 mg/dygn för äldre och patienter med nedsatt leverfunktion ([www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)).

De vanligaste symptomen med tillhörande behandlingar tas upp nedan och förstahandsbehandling anges i Terapirekommandationerna ovan.

Nyligen har två symptomatiska behandlingar blivit godkända exklusivt för MS. Det ena läkemedlet är peroralt fampridin (Fampyra) för nedsatt gångförmåga och det andra läkemedlet är en cannabisinnehållande munspray (Sativex) för spasticitet.

**Nedsatt gångförmåga**

Fampridin är en "sustained release"-beredning av substansen 4-aminopyridin (4-AP) som har kaliumkanalblockerande effekt. I demyeliniseraende axon kan 4-AP återställa den skadade impulsöverleddningen.

I 3 randomiserade studier visade fampridin att gångförmågan kan förbättras hos MS-patienter (42–44). En förbättrad gångförmåga på ca 25% uppnåddes hos ca 35% av patienterna vilka betecknades som "responders". Vid nedsatt gångförmåga, som mest begränsad till några meters gångsträcka med stöd (EDSS 4–7), är fampridin indicerat (45). Behandlingseffekten ska utvärderas efter 2 veckors behandling med gångtest och vid tydligt förbättrad gångförmåga kan behandlingen fortsätta (se [www.mssallskapet.se](http://www.mssallskapet.se)). Fampridin ingår inte i högkostnadsskyddet.

Kontraindikationer utgörs av tidigare epileptiska krampfall och njurinsufficiens (kreatinin clearance < 80 ml/min) och försiktighet gäller vid samtidig behandling med läkemedel som är substrat för den organiska katjontransportören 2 (OCT2), t ex propranolol, karvedilol och metformin.

**Spasticitet**

Spasticitet är vanligt vid MS och ca 30% av patienterna får mer uttalade problem framför allt under det progressiva förloppet, oftaft i form av en spastisk parapares som kan vara funktionshindrande, leda till komplikationer och kräva stora vårdinsatser. Man bör observera att MS-patienter ibland nyttjar sin spasticitet vid förflyttningar varför en spasmolytisk behandling i vissa fall kan försämra funktionsförmågan. (För behandling, se även avsnittet om spasticitet, s 936.)

En munspray innehållande delta-9-tetrahydrocannabinol och cannabidiol (Sativex) har i en metaanalys av 3 randomiserade, placebokontrollerade studier visat god tolerans och effekt på spasticitet orsakad av MS (46). Sativex är godkänt för måttlig till svår spasticitet där tidigare spasticitetsbehandling inte givit tillfredsställande effekt. Föreskrivningen förutsätter att en försöksbehandling på ca 4 veckor visar signifikant sänkning av spasticiteten på en 10-gradig

**Sökord****Innehåll**

självskattningsskala (motsvarande ca –20% eller i genomsnitt –3,0, se [www.mssallskapet.se](http://www.mssallskapet.se)).

Det kan ta ca 2 veckor att titrera upp dosen till optimal effekt. Mediandosen i kliniska studier är 8 sprayningar per dag och antalet sprayningar ska inte överstiga 12 per dag.

De vanligaste biverkningarna är yrsel och trötthet framför allt under den inledande behandlingen och ökad fallrisk föreligger även då. Försiktighet ska gälla vid tidigare epileptiska anfall, psykiatriska sjukdomar och missbruksproblem.

Sativex omfattas inte av högkostnads-skyddet.

#### *Ataxi och tremor*

Cerebellär ataxi och aktionstremor är gravt funktionshindrande och mycket svårbehandlade vid MS. Sjukgymnastik och arbetsterapeutisk behandling inklusive utprovning av hjälpmedel kan förbättra livsbetingelserna.

Behandling med propranolol eller fleraltet antiepileptika har oftast ingen eller bristfällig effekt. Klonazepam 0,5–4 mg/dag kan ge viss lindring. Ingen varaktig effekt har uppnåtts efter stereotaktisk operation med anläggning av talamusstimulering.

#### *Neurogen blåsrubbnings*

Neurogen blåsrubbnings drabbar ca 80% av patienterna. Vanligast är överaktiv blåsa med begränsad fyllnadskapacitet, trängningar som är ”tvängande”, frekventa miktioner, nocturi och ibland inkontinens. Ofta förekommer detrusor-sfinkter-dyssynergi med fördröjd och ofullständig tömning. Basal utredning innefattar anamnes, uteslutande av urinvägsinfektion och förhöjd residualurin (> 100 ml).

Antikolinerga läkemedel (tolterodin, solifenacin, darifenacin, fesoterodin) är förstahandspreparat. Oxybutynin har pga påtagligare antikolinerga biverkningar minskad användbarhet, dock minskar dessa vid transdermal administrering med depåplåster. Vid nocturi eller vid behovsmedicinering, t ex vid flygresor och teaterbesök, kan desmopressin ges under samtidig vätskerestriktion. Hypoton blåsa med tömningssvårigheter och förhöjd residualurin är ovanligare. Tillståndet behandlas med ren intermittent

katetrering (RIK) 4–5 gånger/dag. Kvarstående svår blåsrubbnings ska utredas och behandlas av urolog. Flera behandlingsalternativ finns: oxybutynin instillationer direkt i blåsan, elektrostimulering, intravesikala injektioner med botulinumtoxin och kirurgisk behandling.

#### *Neurogen tarmdysfunktion*

Kronisk obstipation är vanligt och kan förvärras av bristfälligt vätskeintag, bristfällig rörelseförmåga och antikolinerg behandling. Om inte kostråd räcker får i första hand bulk laxantia insättas.

#### *Sexuell dysfunktion*

Sänkt sexuell lust och förmåga förekommer vid MS. Kvinnor kan besväras av nedsatt sensibilitet, nedsatt lubrikation och smärta vid samlag. Behandlingen är glidmedel och eventuell östrogeninnehållande salva. Män besväras av erektil dysfunktion. Behandling med antidepressiva, neuroleptika, bensodiazepiner, betablockare och antiepileptika kan nedsätta erektilförmågan. Peroral behandling (saknar läkemedelsförmån) med sildenafil, tadalafil och vardenafile har ofta god effekt. Injektion av alprostadil i penis corpus cavernosum eller som uretralstift (båda med läkemedelsförmån) utgör behandlingsalternativ.

#### *Trötthet (fatigue)*

Trötthet (fatigue) är vanligt förekommande, ofta funktionshindrande och föreligger ibland även tidigt i sjukdomsförloppet. Bakomliggande depression ska uppmärksammas vilken kan maskeras av MS-trötthet. Fatigue kännetecknas av orkeslöshet, uttröttbarhet och försämrar av värme, psykisk eller fysisk ansträngning. Tröttheten ökar ofta på eftermiddagen och kommer ibland relativt plötsligt utan specifik orsak. Problemen minskas av ”energihushållning”, kortare arbetspass och vilopauser. Kyla kan ha kortvarig effekt.

Amantadin 200–400 mg/dag (licenspreparat, t ex Amantadin Stada, tablett 100 mg) har visat effekt medan resultaten i studier med modafinil varit motsägelsefulla (47,48). Behandlingsförsök med modafinil 100–200 mg som en dos (morgon) eller två doser (morgon och mitt på dagen) görs ofta, trots bris-

tande bevis för att modafinil är effektivt mot MS-fatigue.

#### Depression

Hälften av MS-patienterna utvecklar depression under sjukdomsförloppet. Denna svarar ofta bra på sedvanlig antidepressiv behandling med citalopram eller annat SSRI-preparat.

#### Paroxysmala symptom

Hos 10–20% av patienterna uppträder besvärande paroxysmala symptom som trigeminusneuralgi, stereotypa smärtsamma sensoriska, ibland motoriska symptom. De uppträder ofta spontant eller triggas igång av något stimulus upprepade gånger om dagen och varar sekunder till några minuter. I första hand ges karbamazepin, i andra hand gabapentin (Terapirekommendationerna, s 944). Uppträder symptommen vid skov kan högdos methylprednisolon prövas (se avsnittet MS-skov).

#### Smärta

Smärta i någon form uppträder hos 50–80% av patienterna. Den kan vara såväl akut som kronisk. Akut, ibland paroxysmalt uppträdande smärta (trigeminusneuralgi, smärtsamma kramper, radikulär smärta) behandlas ofta framgångsrikt med karbamazepin, gabapentin eller pregabalin (se paroxysmala symptom och Terapirekommendationerna, s 944). Hos upp till en tredjedel av patienterna uppträder en kronisk dysestetisk svidande-brännande smärta i nedre extremiteterna, oftare hos kvinnor och framför allt nattetid. Förstahandsmedel är amitriptylin/nortriptylin, andrahandsval är gabapentin/pregabalin och tredjehandsval är duloxetin/venlafaxin (Terapirekommendationerna, s 944). Mer utvecklade funktionshinder, ofta hos rullstolsburna patienter, kan ge kronisk nociceptiv smärta, ofta ryggvärk som behandlas på sedvanligt sätt med sjukgymnastik och med NSAID-preparat.

## Referenser

1. Farmakologisk behandling av neuropatisk smärta – Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 2007;6:9–55.
2. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmi T, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010;17:1113–e88.
3. Garnock-Jones KP, Keating GM. Lidocaine 5% medicated plaster: a review of its use in postherpetic neuralgia. *Drugs.* 2009;69:2149–65.
4. Derry S, Lloyd R, Moore RA, McQuay HJ. Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD007393.
5. Carrazana E, Mikoshiba I. Rationale and evidence for the use of oxcarbazepine in neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage.* 2003;25(5 Suppl):S31–5.
6. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Houlden RL. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet.* 2009;374:1252–61.
7. Halperin JJ, Shapiro ED, Logopian E, Belman AL, Dotevall L, Wormser GP, et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2007;69:91–102.
8. Lockhart P, Daly F, Pitkethly M, Comerford N, Sullivan F. Antiviral treatment for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD001869.
9. Sullivan FM, Swan IR, Donnan PT, Morrison JM, Smith BH, McKinstry B, et al. Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy. *N Engl J Med.* 2007;357:1598–607.
10. Engström M, Berg T, Stjernquist-Desatnik A, Axelsson S, Pitkäranta A, Hultcrantz M, et al. Prednisolone and valaciclovir in Bell's palsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol.* 2008;7:993–1000.
11. Läkemedelsbehandling av borreliainfektion. Information från Läkemedelsverket. 2009;(20)4.
12. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, Trenkwalder C. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2003;4:121–32.

- 13.Vignatelli L, Billiard M, Clarenbach P, Garcia-Borreguero D, Kaynak D, Liesiene V, et al. EFNS guidelines on management of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in sleep. *Eur J Neurol.* 2006;13:1049–65.
- 14.Läkemedelsbehandling av restless legs syndrom – RLS – Ny rekommendation. *Information från Läkemedelsverket.* 2009;3:9–17.
- 15.Balash Y, Giladi N. Efficacy of pharmacological treatment of dystonia: evidence-based review including meta-analysis of the effect of botulinum toxin and other cure options. *Eur J Neurol.* 2004;11:361–70.
- 16.Cloud LJ, Jinnah HA. Treatment strategies for dystonia. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11:5–15.
- 17.Ozelius LJ, Lubarr N, Bressman SB. Milestones in dystonia. *Mov Disord.* 2011;26:1106–26.
- 18.Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB Jr, et al. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2011;77:1752–5.
- 19.Radunovic A, Mitsumoto H, Leigh PN. Clinical care of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet neurology.* 2007;6:913–25.
- 20.Van Damme P, W Robberecht. Recent advances in motor neuron disease. *Curr Opin Neurol.* 2009;22:486–92.
- 21.Garcia-Carrasco M, Escarcega RO, Fuentes-Alexandro S, Riebeling C, Cervera R. Therapeutic options in autoimmune myasthenia gravis. *Autoimmun Rev.* 2007;6:373–8.
- 22.Finsterer J. Treatment of immune-mediated, dysimmune neuropathies. *Acta Neurol Scand.* 2005;112:115–25.
- 23.Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet neurology.* 2007;6:887–902.
- 24.Tenembaum SN. Therapy of multiple sclerosis in children and adolescents. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010;112:633–40.
- 25.Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, Midgard R, Montalban X, Rieckmann P, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol.* 2005;12:939–46.
- 26.Sørensen PS, Deisenhammer F, Duda P, Hohlfeld R, Myhr KM, Palace J, et al. Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2005;12:817–27.
- 27.Sørensen PS, Mellgren SI, Svenningsson A, Elovaara I, Frederiksen JL, Beiske AG, et al. NORdic trial of oral Methylprednisolone as add-on therapy to Interferon beta-1a for treatment of relapsing-remitting Multiple Sclerosis (NORMIMS study): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2009;8:519–29.
- 28.Ravnborg M, Sørensen PS, Andersson M, Celius EG, Jongen PJ, Elovaara I, et al. Methylprednisolone in combination with interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (MECOM-BIN study): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Neurol.* 2010;9:672–80.
- 29.Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2008;7:903–14.
- 30.O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2009;8:889–97.
- 31.Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354:899–910.
- 32.Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al; SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354:911–23.
- 33.BiogenIdec. Global natalizumab safety update. In 2012. Data on file.
- 34.Kappos L, Bates D, Hartung HP, Havrdova E, Miller D, Polman CH, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol.* 2007;6:431–41.

- 35.Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:387–401.
- 36.Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:402–15.
- 37.Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;374:1503–11.
- 38.Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet.* 2001;357:1576–82.
- 39.Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343:898–904.
- 40.Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2006;67:1242–9.
- 41.Henze T, Rieckmann P, Toyka KV. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *European neurology.* 2006;56:78–105.
- 42.Goodman AD, Brown TR, Cohen JA, Krupp LB, Schapiro R, Schwid SR, et al. Dose comparison trial of sustained-release fampridine in multiple sclerosis. *Neurology.* 2008;71:1134–41.
- 43.Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, Krupp LB, Schapiro RT, Cohen R, et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010;68:494–502.
- 44.Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2009;373:732–8.
- 45.Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33:1444–52.
- 46.Wade DT, Collin C, Stott C, Duncombe P. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010;16:707–14.
- 47.Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollak CP, Nagaraja HN. Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *Journal Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72:179–83.
- 48.Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, Edan G, Debouverie M, Rumbach L, et al. Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology.* 2005;64:1139–43.

**För vidare läsning**

- 49.Fagius J, Nyholm D, red. *Neurologi.* 5:e uppl. Liber; 2013. ISBN13 9789147107902.

# Huvudvärk

Jan Hasselström, Centrum för allmänmedicin, Huddinge  
och Storvreten vårdcentral, Tumba

Martin Jägervall, Barn- och ungdomskliniken, Centrallasarettet, Växjö

Elisabet Waldenlind, Neurologiska kliniken, Karolinska  
Universitetssjukhuset, Stockholm

## Inledning

Huvudvärk är ett vanligt och återkommande symtom i befolkningen. I åldersgruppen 20–30 år drabbas > 90% av alla kvinnor och 75% av alla män då och då av huvudvärk. Med ökad ålder avtar förekomsten och efter 70 års ålder rapporterar endast 50% av kvinnor och 25% av män huvudvärk. Ett mindre antal av dessa söker vård och på en allmänläkarmottagning tar bara 4% av patienterna upp huvudvärk som primär eller sekundär besöksorsak. Hos ca 17% av dessa är huvudvärken infektionsassocierad (opublicerade observationer).

Noggrann anamnes och klinisk undersökning är grunden för att skilja ut de patienter som kräver akut handläggning och vidare utredning för att utesluta allvarlig bakomliggande orsak. Övriga patienter, där patienter med migrän och huvudvärk av spänningstyp utgör merparten, kan ofta ges lugnande besked och erbjudas riktad behandling.

Huvudvärk måste sättas in i sitt medicinska sammanhang, samtidigt som epidemiologisk kunskap (se Tabell 1) om de vanligaste huvudvärksorsakerna vävs in i bedömmningen.

Diagnoskriterier för olika huvudvärksformer finns samlade på International Headache Society's (IHS) webbsida ([www.ihste headache.org](http://www.ihste headache.org)). För en översikt se också referens (1).

Huvudvärk hos barn och ungdomar är ett relativt vanligt symtom och handläggningen beskrivs i ett eget avsnitt, se s 958.

**Tabell 1.** Prevalens i befolkningen (%) av olika specifika huvudvärksdiagnoser

Diagnos	Preva-lens	Andel män:kvinnor
Spänningshuvudvärk	16–39	4:5
Migrän	15	1:3
Hortons huvudvärk	0,05–0,1	4–5:1

## Huvudvärksmekanismer

Hjärnan saknar i sig nociceptiv innervation. Smärta från huvudet medieras av smärtkänsliga nerver belägna i större blodkärl, hjärnhinnor, periost och skalpmuskulatur. I främre och mellersta skallgropen medieras smärta av grenar till n. ophthalmicus. Detta förklrar varför supratentoriella sjukdomsprocesser ofta ger smärta eller värk i pannan och/eller kring ena ögat, oavsett processens exakta lokalisering. I bakre skallgropen leds smärtan främst via de övre cervikalrotterna. Detta ger smärtlokalisering till bakhuvudet, nacken och ibland örat.

Det är vanligast att huvudvärken utgår från någon av skallens smärtkänsliga strukturer, men sjukdomstillstånd utanför skallkaviteten är också viktiga. Ögonsjukdom (t ex akut glaukom), retningstillstånd i böhålorna (t ex sinuit), jättecellsarterit, tand-, käk- och bettproblem, cervical spondylos och nackmuskelsmärter måste alla hållas i minnet vid huvudvärksutredning.

Huvudvärk kan också förekomma vid blodbrist, njurinsufficiens, malign hypertoni och

Sökord

Innehåll

endokrina sjukdomar. Patienter med depression, posttraumatiska eller andra påfrestningsutlösta tillstånd beskriver inte sällan huvudvärk som ett framträdande symtom.

Även läkemedel kan orsaka huvudvärk, t ex NSAID, kalciumantagonister, kärlvidgande läkemedel och serotoninupptagshämmare (SSRI). Förhöjt intrakraniellt tryck med huvudvärk kan förekomma som biverkning (t ex tetracyklin, doxycyklin). Läkemedelsinducerad huvudvärk som del i komplicerad läkemedelsproblematik vid migrän och annan kronisk huvudvärkssjukdom är särskilt vanlig vid frekvent bruk av opioidinnehållande preparat, men har också rapporterats för koffein, ergotamin och triptaner.

### Diagnostik vid huvudvärk

Med utgångspunkt från en noggrann anamnes och undersökning av allmänsomatiskt och neurologiskt status kan de flesta huvudvärkspatienter få en rimligt säker diagnos, se Faktaruta 1. Ibland måste detta kompletteras med laboratorieundersökning, neuroradiologisk undersökning eller lumbalpunktion. Symtomatisk, sekundär huvudvärk måste alltid övervägas även om migrän och huvudvärk av spänningstyp är vanligast (se vidare Tabell 4 s 961).

#### Anamnestiska uppgifter som tyder på godartad, primär huvudvärk vid normalt status

- Patienten har haft likartad huvudvärk upprepade gånger.
- Patienten har haft huvudvärken en längre tid (månader, år) – ju längre tid desto mindre sannolikhet för allvarlig orsak.
- Anamnesen stämmer med IHS kriterier för migrän, huvudvärk av spänningstyp eller Hortons huvudvärk.

### Vanliga huvudvärksformer

Spänningshuvudvärk och migrän tillhör de återkommande och vanliga huvudvärksformer där behandling och diagnostik i huvudsak sker i allmän praxis. Mer ovanliga huvudvärksformer som Hortons huvudvärk, ansträngnings- och köldutlöst huvudvärk,

#### Viktiga undersökningsmoment vid huvudvärk

##### Somatisk undersökning

- Allmäntillstånd: tecken på avtackling, feber
- Blodtryck
- Lokalisering ömhet över skälp- eller nackmuskler, böhlor, käleder/tänder, temporal- eller occipitalarter etc
- Rörlighet i halskotpelaren, meningism, huvudvärksprovocerande rörelser
- Enklare laboratoriestatus: blodstatus, CRP, SR, elektrolyter, kreatinin, tyreoideaprover

##### Psykiskt status

- Tal, orientering, minnesförmåga, sinnesstämma

##### Neurologiskt status

- Personlighetsförändring, kognitiva defekter
- Kranialnervsfunktioner
  - Ögonbottnar (papillödem)
  - Synfältsprövning enligt Donders
  - Pupiller, ögonlock, ljusreflex
  - Ögonmotorik
  - Mimik (facialisparese)
  - Ansiktssensibilitet
- Motoriska funktioner
  - Gång och balans
  - Armar uppåt sträck
  - Finmotorik
  - Liksiktig extremitetsstyrka
  - Reflexer, Babinski tecken
- Sensoriska funktioner och koordination
  - Sensibilitet i bål och extremiteter
  - Koordination genom finger-näs, häl-knä-test och alternerande rörelser

idiopatisk ”stabbing headache” samt hostutlösad huvudvärk beskrivs också översiktligt. En differentialdiagnostisk översikt beskriver karakteristika för några vanliga huvudvärksformer, se Tabell 2, s 951.

### Huvudvärk av spänningstyp

Huvudvärk av spänningstyp är den vanligaste huvudvärkstypen och förekommer i en episodisk och en kronisk form. Det är oklart hur spänningshuvudvärk uppstår, men perifera smärtmekanismer anses förklara tillfällig huvudvärk, medan centrala störningar i de endogena opioid- och serotonininsystemen kan spela en roll vid kronisk huvudvärk av spänningstyp.

### Sökord

### Innehåll

Tabell 2. Differentialdiagnostiskt schema över olika huvudvärkstyper

Klassifikation enligt IHS 2004	Spänningshuvudvärk	Migrän	Hortons huvudvärk
A	Minst 10 attacker	Minst 5 attacker	Minst 5 attacker
B	Huvudvärk 30 minuter–1 vecka	Attacker 4–72 timmar, 1–72 timmar (barn < 15 år)	Svår eller mycket svår, unilateral, orbital, supraorbital och/eller temporal smärta, 15 minuter–3 timmar obehandlad
C	Minst 2 av följande: – bilateral – tryckande, molande – mild–måttlig intensitet – inte förvärrad av fysisk aktivitet	Minst 2 av följande: – unilateral (bilateral hos barn) – pulserande – måttlig–svår intensitet – förvärrad av fysisk aktivitet	Minst 1 av följande: – ögonrodnad och/eller tärlöde – nästäppa och/eller rinorré – ögonlocksödem – svettning i panna/ansikte – ptos och/eller mios – känsla av rastlöshet
D	2 av följande: – inte illamående/kräkning – en eller ingendera av ljus- eller ljudkänslighet	1 av 2: – illamående, kräkning – ljus- och ljudkänslighet	Attacker varannan dag–8 gånger/dygn
E	Inte förklarat av annan sjukdom	Inte förklarat av annan sjukdom	Inte förklarat av annan sjukdom
<b>Deskriptivt</b>			
Lokalisering	Vanligen hela huvudet ("band runt huvudet")	Kan växla sida mellan attackerna	Alltid samma sida
Karakter	Kontinuerlig	Intensiv, pulserande	Intensiv, kontinuerlig, skärande eller sprängande
Associerade symtom	Ofta tryckömhets över skalpen, nackens muskler. Tandgnisslare.	Ljus-, ljudkänslighet, illamående, kräkningar	Ögonrodnad, tärlöde, rinorré, eventuellt Horners syndrom
Duration	Episodisk: 30 minuter–1 vecka Kronisk: ≥ 15 dagar/månad, minst 3 månader	4–72 timmar 1–72 timmar (barn < 15 år)	15 minuter–3 timmar
Attack-frekvens	Sporadisk till nästan dagligen, fluktuerande. Inga tydliga attacker.	Varierande, ofta 1–3 gånger/månad	Dagligen i veckor–månader ("clusters")
Tid på dygnet	Hela dagen, väcker inte patienten	Ofta tidigt på morgonen	1–2 gånger/dygn, ofta nattetid
Remissions-längd	Beroende på yttre faktorer	Varierande, t ex vid graviditet	Månader–år
Utlösande faktorer	Psykiska påfrestningar, depression	Alkohol, sömnbrist, fasta, avslappning efter fysisk och psykisk stress, menstruation	Alkohol, nitroglycerin
Kön	Kvinnor:män 5:4	Kvinnor (60–70%)	Män (70–80%)
Debutålder	Barnaåren till 50 år	Barnaåren till 50 år	Tonåren till 60 år
Aura	Nej	Ja, 10–20%	Nej

När patienten söker läkare finns ofta en sjukhistoria som sträcker sig månader/år tillbaka. Värken (se Tabell 2) är tryckande, molande till sin karaktär och ofta bandformad eller bilateralt lokaliserad till pannanacke och bakhuvud. Den kan förekomma

flera dagar i rad och varierar i intensitet. Många gånger vaknar patienten med sin huvudvärk som blir värre framåt dagen.

Det är viktigt att tillsammans med patienten genom anamnesen försöka komma fram till bakomliggande orsaker. Kronisk

**Tabell 3.** Schematisk översikt av möjliga behandlingsåtgärder vid huvudvärk av spänningstyp

	<b>Åtgärd</b>	<b>Beskrivning</b>	<b>Kommentar</b>
<b>Steg 1</b>	Anamnes och status	Ta ordentlig anamnes, gör status och ta ställning till eventuella bakomliggande faktorer.	Bidrar aktivt till ökat förtroende och behandlingsframgång.
<b>Steg 2</b>	Uteslut sekundär spänningshuvudvärk	Genomföra adekvat behandling av bakomliggande faktorer.	Ibland finns effektiva specifika åtgärder som bettskena, tandbehandling, hörrapparat m m.
<b>Steg 3</b>	Livsstilsförändring	Stimulera till förändringar i livsstil. Kognitiv behandlingsansats (se kapitlet Smärta och smärtbehandling, avsnittet Kognitiv beteendeterapi, s 903).	Kan patienten i tidigt skede själv hitta lösningar är mycket vunnet.
<b>Steg 4</b>	Läkemedelsbehandling	Stor försiktighet med regelbunden medicinering med analgetika.	Läkemedel kan ibland bidra till försämrad situation och noggrann läkemedelsanamnes är viktig.
<b>Steg 5</b>	Avspänning	Fysioterapeutisk behandling med avspänningsteknik och kroppskänndom.	Låg evidensgrad, kan hjälpa på individnivå (2).
<b>Steg 6</b>	Kognitiv beteendebehandling (KBT)	KBT för stresshantering.	Låg evidensgrad, kan hjälpa på individnivå (2).
<b>Steg 7</b>	Akupunktur och TNS	Behandlingarna kan prövas och har ibland effekt.	Låg evidensgrad och större, kontrollerade studier saknas.
<b>Steg 8</b>	Specifik behandling	Tricykliska antidepressiva kan ha effekt utan att depressiv sjukdomsbild finns. Psykoterapeutiska insatser kan vara av betydelse.	Amitriptylin och nortriptylin har dokumenterad effekt vid spänningshuvudvärk. Dokumentation saknas för SSRI (3).

bettproblematik eller käkledsaffektion bör föranleda remiss till tandläkare. Vid cervical spondylos, whiplashskada eller postkomotionellt syndrom kan också huvudvärk av spänningstyp förekomma. Spänningshuvudvärk till följd av felaktig arbetsställning, felaktiga belysningsförhållanden eller okorrigerat synfel är inte ovanligt.

Vid stress-, oros- eller ångeststillstånd är inte sällan spänningshuvudvärk en ingående komponent, varför orienterande frågor runt livssituation, sömnproblem och förekomst av tidigare psykiska trauman alltid är på sin plats. Nydebuterad huvudvärk hos en äldre patient bör alltid utredas för att utesluta symptomatisk huvudvärk. Huvudvärk av spänningstyp brukar avta efter 50 års ålder.

### Behandling

Noggrann anamnes och status är ett viktigt första steg i behandlingen. Behandlingen är i första hand inriktad på att fånga upp och

informera om hur utlösande faktorer kan undvikas eller motverkas, t ex genom minipauser och aktiva avslappningsövningar. I möjligaste mån ska värvtabletter undvikas och inte användas regelbundet. Vid enstaka tillfällen kan paracetamol eller ASA användas, se Tabell 3.

Nästa steg kräver att läkaren satt sig in i patientens föreställningar och tankar om sin sjukdom. Informationen kan då anpassas bättre. Om läkare och patient i konsultationen kunnat finna en samsyn på problematiken ökar förutsättningarna för aktiv medverkan av patienten i behandlingen. Detta är helt avgörande om huvudvärksproblematiken visar sig bero på livsstilsfaktorer. Det är relativt vanligt att en kaotisk läkemedelsanvändning leder till en ond cirkel med ett försämrat huvudvärksläge, se Läkemedelsinducerad huvudvärk, s 957.

En viktig del i behandlingen är att hjälpa patienten identifiera stressmoment och där efter strukturera och hitta lämpliga delmål

för att minska påfrestningarna, se vidare Tabell 3, s 952.

## Migrän

Migrän är den vanligaste av de neurovaskulära huvudvärksformerna, se Tabell 1, s 949. Cirka 80% har migrän utan aura och 20% har migrän med aura.

För symtombeskrivning av migrän utan aura hänvisas till Tabell 2, s 951.

Bukmigrän är en migränekivalent som ej är ovanlig hos barn men som även förekommer hos vuxna. Se vidare Huvudvärk hos barn och ungdomar, avsnittet Migrän, s 959.

Vid migrän med aura föregås huvudvärken av andra neurologiska symtom. Den vanligaste formen av aura ger synrubbningar i form av lysande prickar, punkter eller sick-sacklinjer homonymt i båda ögonens synfält under 5–60 minuter. Ganska vanligt är också domningar eller parestesier i ena handen/armen, halva ansiktet eller tungan.

Begreppen status migränosus och kronisk migrän ska användas med försiktighet. Med status migränosus menas att personen haft migrän som tidigare följt kriterierna, men som denna gång varat  $\geq 72$  timmar utan annan medicinsk förklaring. Med kronisk migrän menas  $> 15$  migrändagar/månad i minst 3 månader i frånvärko av läkemedelsöverförbrukning eller annan åkomma.

Typisk migränaura utan huvudvärk, s k migränekivalent, förekommer också. Basilarismigrän och familjär hemiplegisk migrän är ovanliga diagnoser som kräver neurologisk utredning för att utesluta annan bakomliggande patologi.

Vid migrän saknas bakomliggande strukturell patologi. När aurans släppt är neurologiskt status normalt. Som en mycket ovanlig komplikation kan hjärninfarkt uppkomma i samband med migränanfall. Riskökningen är störst vid samtidig p-pilleranvändning och rökning (ca 14 gånger), som därför bör undvikas hos personer som har migrän med aura.

Frekvent analgetikaanvändning flera gånger/vecka vid migrän kan kronifiera huvudvärksbesvären och ge s k läkemedelsinducerad huvudvärk. Enda sättet att förbättra huvudvärken då är att göra en paus

i medicineringen, ett slags avgiftning under läkares överinseende. Vid långdragna och frekventa anfall ska man också misstänka att huvudvärk av spänningstyp komplicerar bilden.

## Behandling

Inför val av behandling måste anfallens svårighetsgrad värderas liksom frekvensen och hur de påverkar livskvaliteten genom sjukfrånvaro, störning av familjeliv och sociala aktiviteter. Migrändagbok och en skattningsskala är värdefulla hjälpmittel för att komma fram till lämpliga åtgärder och behandlingar tillsammans med patienten. En 4-gradig skala från 0 till 3 är enkel att använda, där 1 är lätt huvudvärk, 2 måttlig och 3 svår huvudvärk med kräkningar eller som hindrar arbete. En och samma individ kan ha olika svåra migränanfall från gång till gång. De flesta migränanfall är lindriga från starten och blir successivt intensivare.

Många lär sig känna igen prodromer till migrän och kan på så sätt ta läkemedel i tidigt skede. En viktig del i behandlingen är att identifiera och lära sig undvika migränframkallande faktorer. Andra sjukdomar och annan medicinering måste också kartläggas.

Enstaka migränanfall kan vara mer svårbehandlade och värre än vanligt, särskilt kring mens. Ett migränanfall går dock till sist alltid över. Långdragen huvudvärk med frekventa kräkningar som inte stämmer med diagnoskriterierna bör därför föranleda läkarbedömning.

## Läkemedel vid migrän

Den terapitrappa som föreslås i Terapirekommendationerna, s 954, är en uppdatering av Läkemedelsverkets rekommendationer med avseende på praxis och senare publikationer (4–5). Behandling på lägsta effektiva nivå eftersträvas. Om medicinen inte hjälper påbörjas nästa behandlingssteg. För varje individ bör varje steg ha testats vid 3 tillfällen innan nästa steg prövas. Ett eller två alternativ kan på så sätt prövas ut för patientens lättare och svårare anfall.

Terapitrappan är väldokumenterad men det saknas tillräckligt med direkta jämförelser mellan olika äldre och nya, betydligt dyra läkemedel. Flera studier har visat att

**Terapirekommandationer – Migränbehandling enligt trappstegsmodell för vuxna patienter<sup>a</sup>**

	Åtgärd	Beskrivning	Kommentar
<b>Icke-farmakologisk behandling</b>			
<b>Steg 1</b>	Undvika migränframkallande faktorer	Sömnbrist, sover för länge, oregelbundna måltider, psykisk stress, alkohol, vissa födoämnen, p-piller av sekvenstyp	Migrändagbok är ett mycket värdefullt instrument i detta steg
<b>Steg 2</b>	Vila, sömn, mörker, tystnad	Detta steg är ofta tillräckligt, särskilt hos barn	Placeboeffekten av huskurer bör tas tillvara
<b>Anfallskuperande farmakologisk behandling</b>			
<b>Steg 3</b>	Receptfria analgetika/ NSAID	Paracetamol 750–1 000 mg, ASA 750–1 000 mg, diklofenak <sup>b</sup> 25 mg, ibuprofen 400 mg	Läkemedlet tas så tidigt som möjligt under anfallet. Kombinationspreparat med koffein kan vara fördelaktigt eftersom koffein kan underlätta absorptionen av analgetika.
<b>Steg 4</b>	NSAID (recept)	Naproxen 500–750 mg, diklofenak <sup>b</sup> 50–100 mg, ibuprofen 400–800 mg	Använd så snabbverkande beredning som möjligt, vid illamående i suppositorieform
<b>Steg 5</b>	Metoklopramid	Adderas vid illamående i doserna 10 mg peroralt eller 10–20 mg rektalt	Påskyndar absorptionen av värtatablettorna. Kan ges under graviditet och vid amning. Kan ge akut dystoni i sällsynta fall.
<b>Steg 6</b>	Triptaner, ergotamin, dihydroergotamin	Finns för peroralt, nasalt och rektalt bruk samt för subkutan injektion. Generika är mest kostnadseffektivt. Ergotaminpreparat kan vara bra vid långa men glesa anfall.	Receptfria alternativ är Zomig Nasal 2,5 mg/ml och 5 mg/ml samt tablett med 50 mg sumatriptan. Små skillnader mellan olika triptaner i effekt.
<b>Steg 7</b>	Triptan + NSAID; Triptan + metoklopramid	Naproxen eller metoklopramid enligt ovan, kan adderas till triptan	När en triptan inte hjälper eller migränen återkommer samma dygn
<b>Profylaktisk farmakologisk behandling</b>			
<b>Steg 8</b>	Profylax	1. Betablockerare. Rekommenderad dos av propranolol är 80–160 (depåberedning). Dos av metoprolol är 50–200 mg/dag med minst en månad per dossteg. 2. Pizotifen (licenspreparat Sandomigrin NOVARTIS HEALTHCARE A/S, tablett 0,5 mg), topiramat 3. Amitriptylin, valproat (inte godkända för migrän i Sverige men med väldokumenterad effekt), flunarizin (licenspreparat, Sibelium kapslar och tablett 5 mg)	Propranolol, metoprolol  Ges av neurolog eller läkare med särskild erfarenhet av huvudvärksbehandling  Ges av neurolog eller läkare med särskild erfarenhet av huvudvärksbehandling
<b>Steg 9</b>	Profylax vid mensrelaterad migrän	Naproxen 500 mg 2 gånger/dag  Östrogenprofylax	Ges under kortast effektiva period från 6 dagar före till 7 dagar efter mensstart  När migränen enbart kommer vid mens kan östrogenpläster ges 2 dagar före till 4 dagar efter mens

a. Uppdatering av Läkemedelsverkets rekommendationer med avseende på praxis och senare publikationer (4–5).

b. Försiktighet vid hjärt-kärlsjukdom, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

kombinationer av t ex ASA och metoklopramid kan vara väl så effektiva som de dyrare triptanerna (6). För bästa effekt är det viktigt att pröva ut rätt dos och lämplig administrationsväg. Hos de patienter som har haft otillräcklig effekt bör man dock inte avstå från de dyrare alternativen, då de i det läget är klart kostnadseffektiva.

#### *Analgetika/NSAID*

##### *Receptfri användning*

Paracetamol, acetylsalicylsyra och ibuprofen har i kontrollerade studier visats ha god effekt på ett flertal studieparametrar vid migrän. Läkemedlen ska tas så tidigt som möjligt under ett anfall och ges i fulldos: paracetamol och acetylsalicylsyra i dosem 750–1 000 mg peroralt och ibuprofen 400 mg peroralt. Tillägg av koffein har visats tidigarelägga och möjligen öka absorptionen, men det är osäkert om den kliniska effekten förbättras.

ASA är ett NSAID och har dessas risker. Paracetamol är relativt riskfritt i rekommenderade doser och kan även ges under graviditet och amning. Varken ibuprofen eller ASA ska ges under sista trimestern (vid tidig graviditet endast efter särskilt övervägande av läkare). NSAID kan användas under amningsperioden.

##### *Ordination på recept*

På recept kan något högre doser av NSAID förskrivas. Bland de i Sverige använda NSAID har naproxen (initialdos 500–750 mg), diklofenak (initialdos 50–100 mg) och ibuprofen (initialdos 400–800 mg) givna peroralt eller rektalt tidigt under migränanfalllet vanligtvis god effekt. Man bör ge de snabblösliga formerna och undvika enteroberedning. Sedvanliga kontraindikationer för NSAID gäller.

NSAID har också en plats i den profylaktiska behandlingen av menstruationsrelaterad migrän. Man strävar då efter kortast effektiva doseringsperiod före och efter mens.

Tillägg av kodein till ASA eller paracetamol kan öka den analgetiska effekten men risken för beroende måste beaktas.

#### *Metoklopramid*

Under ett migränanfall ger analgetika peroralt lägre serumkoncentration än samma

dos mellan migränanfall. Metoklopramid i dosen 10 mg peroralt eller 10–20 mg rektalt minskar migränillamåendet och kan också normalisera det försenade upptaget av peroral medicinering, genom att förbättra ventrikelns tömning. I kombination med snabblösigt ASA (900 mg) har det givit god, och med sumatriptan (100 mg peroralt) jämförbar effekt i några studier. Metoklopramid kan också kombineras med triptaner.

Metoklopramid kan ge akut dystoni i sällsynta fall. Det kan ges både under graviditet och amning.

#### *Triptaner*

Triptaner (almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan och zolmitriptan) används när ASA, NSAID eller paracetamol prövats utan effekt. De har fördelen att de kan ges även när anfallet pågått en stund, men effekten är bättre vid tidig tillförsel. Triptaner bör inte ges under pågående aura. Mellan 30 och 40% av patienterna får återfallshuvudvärk och då kan en ny dos ges eller en dos NSAID enligt ovan. Vid frekvent återfallshuvudvärk kan kombinationsbehandling med naproxen, 500 mg, prövas.

Generiskt sumatriptan 50–100 mg peroralt är förstahandsval, övriga triptaner och administrationssätt är andrahandsval och endast subventionerade om sumatriptan per os inte fungerat eller är olämpligt. I de fåtaliga direkta jämförelser mellan olika triptaner och metaanalyser där indirekta jämförelser gjorts, har vissa skillnader i olika effektmått och biverkningar anförts (7). Några uttalade skillnader mellan de olika triptanerna tycks inte finnas vid peroral administrering, men om biverkningar uppkommer eller patienten inte är nöjd med effekten kan det löna sig att pröva en annan triptan eller annan administreringsväg. Smärre skillnader i interaktionsbenägenhet och administrationsformer liksom priset, får också vägas in i valet av andrahandsriptan. Läkemedelskommittéernas rekommendationslistor ger här god ledning. Se produktresumé/Fass för dosering av olika triptaner.

Vid svårt illamående och kräkningar är subkutan injektion, nässpray eller suppositorier bättre alternativ än tabletter.

#### *Sökord*

#### *Innehåll*

Triptanerna kan ge biverkningar i form av tryck över bröstet, krampkänsla i halsen, tyngdkänsla i olika delar av kroppen och parestesier. De ska inte ges vid koronarsjukdom, cerebrovaskulär sjukdom och inte heller vid svår eller obehandlad hypertoni.

### *Graviditet*

Erfarenheterna av sumatriptan användning under graviditet är ännu något begränsade (8). Sumatriptan torde kunna användas under graviditet utan någon ökad risk för fosterskador. Om exponering skett i tidig graviditet finns av detta skäl ingen orsak att diskutera ett avbrytande av graviditeten.

### *Amning*

Sumatriptan passerar över till bröstmjölk (8). Barndosen har beräknats till 3,5% av moderns viktjusterade dos vid subkutan administrering. Dokumentation om eventuella effekter på barnet saknas. Sumatriptan absorberas dåligt från mag-tarmkanalen och den orala biotillgängligheten är låg (ca 15%), varför risk för effekter på barn som ammas torde vara låg.

### *Ergotalkaloider*

Ergotaminpreparat användes mer förr, men kan vara effektiva och prisvärdta, särskilt vid långa men glesa migränanfall. Ergotamin har en långvarig kärlkontraherande effekt vilket innebär risk för s k ergotism (kraftig perifer kärlsammandragning), särskilt vid överdosering.

Ergotamin ska inte ges under graviditet eller amning.

Dihydroergotamin avviker något genom isolerad effekt på vensidan, men är också kontraindicerat vid graviditet och amning.

### *Profylaktiska läkemedel*

Migränprofylax kan övervägas vid  $\geq 3$  anfall/månad, oavsett vilken anfallsbehandling patienten har. Anfallsdagbok är ett viktigt hjälpmittel för att utvärdera den profylaktiska medicineringens effekt. Målet är att minska anfallsintensitet och frekvens med minst hälften. Effekten utvärderas efter 2–3 månader och ett utsättningsförsök görs efter 6–12 månader. Preparaten trappas då ut under loppet av ett par veckor.

Huvudvärk som kommer dagligen eller nästan dagligen är vanligen inte bara migränen utan bilden komplickeras av samtidig huvudvärk av spänningstyp eller analgetikainducerad huvudvärk. Vid terapiresistens bör alltid diagnosens ifrågasättas.

### *Förstahandsmedel*

Betablockerare är förstahandsval vid profylaktisk behandling av migränen om kontraindikationer uteslutits. Det verkar inte spela någon roll vilka farmakokinetiska egenskaper de olika betablockerarna har eller om de är specifika, däremot får de inte ha partiellt agonistiska egenskaper. I Sverige har propranolol och metoprolol indikationen profylax vid migränen. Propranolol doseras 60–120 mg/dygn fördelat på 3 doser eller 80–160 mg/dygn som depåpreparat och metoprolol 50–200 mg/dygn fördelat på 2 doser eller som depåberedning.

Vanliga biverkningar är trötthet, kraftlöshet, yrsel, kalla händer och fötter, gastrointestinala obehag, impotens och sömnstörningar.

### *Andrahandsmedel*

Andrahandsmedel är topiramat, pizotifen (licenspreparat Sandomigrin NOVARTIS HEALTHCARE A/S, tablett 0,5 mg) och dihydroergotamin. Dessa medel bör förskrivas av neurolog eller annan läkare specialiserad på migränbehandling. Topiramat är ett antiepileptikum. Man startar med 25 mg till natten och ökar med 25 mg per vecka till måldosen 50 mg 2 gånger/dygn.

Pizotifen är en 5-HT<sub>2</sub>-receptorantagonist. Behandlingen startar med 0,5 mg 3 gånger/dygn och dosen ökas vid behov successivt till 1 mg 3 gånger/dygn. Pizotifen kan kombineras med triptaner som akutbehandling. Biverkningar är sedering som går över efter några veckor samt viktökning.

Dihydroergotamin kan komma ifråga för patienter som inte tolererar betablockerare och ges i dosen 2,5–5 mg 2 gånger/dygn. Dihydroergotamin ska inte kombineras med triptaner.

### *Tredjehandsmedel*

Amitriptylin och valproat är inte godkända för användning som migränprofylax i Sverige, men de har en dokumenterad migränfö-

### Sökord

### Innehåll

rebyggande effekt genom minskad anfallsfrekvens. Flunarizin är ett licenspreparat som också finns att tillgå (Sibelium kapslar och tabletter 5 mg). Behandling med dessa läkemedel bör ske av migränspecialist.

#### *Menstruationsrelaterad migrän*

Vid menstruationsrelaterad migrän har naproxen god effekt, se Terapirekommendationerna, s 954.

Östrogenbehandling kan också prövas. Om migränen enbart kommer vid menstruation kan östrogenplåster ges under 3–6 dagar, se Terapirekommendationerna, s 954.

#### *Kronisk migrän*

Vid kronisk migrän är nu också botulinumtoxin (Botox) godkänt som preventiv behandling (9). Innan sådan behandling övervägs bör effektivast möjliga anfallsbehandling ha prövats ut samt 2 förebyggande läkemedel ha testats i adekvata doser i minst 2 månader. Huvudvärk pga överanvändning av analgetika måste också beaktas. Botoxbehandling bör ske hos huvudvärksspecialist/neurolog.

#### *Graviditet*

Inför planerad graviditet och under graviditet avråds generellt från profylaktisk läkemedelsbehandling. Oftast är migränhuvudvärken lindrigare då. Vid svåra besvär kontaktas huvudvärkspecialist.

#### **Läkemedelsinducerad huvudvärk**

Daglig eller nästan daglig huvudvärk av spänningstyp eller migrän kan vara orsakad av en överanvändning av analgetika, i all synnerhet av kombinationsmedel. Risken att utveckla läkemedelsinducerad huvudvärk är stor vid medicinering 3 eller fler gånger per vecka. Noggrann rådgivning och uppföljning av läkemedelsanvändningen är A och O.

Avgiftning under 4–8 veckor parallellt med preventiva åtgärder som samtalssstöd, stöd för stresshantering och avslappnings-teknik brukar ge en avsevärd förbättring. Det är viktigt att informera om att huvudvärken ofta försämras de första veckorna för att sedan successivt förbättras. Under den första svåra veckan kan antiemetika krä-

vas. Vid behov kan sjukskrivning behövas under ett par veckor. Eventuellt sätts migränpfylax in men farmakologisk pfylax ger oftast bättre effekt efter avgiftningsperioden.

#### **Hortons huvudvärk**

Hortons huvudvärk förekommer hos ca 1 av 1 000 individer och är genom sin karakteristiska symtombild lätt att känna igen. Hortons huvudvärk, som är 4–5 gånger vanligare hos män, debuterar i tonåren upp till 60 års ålder och uppträder i besvärsperioder om veckor till månader.

Under perioden drabbas patienten av dagsliga attacker med mycket svår smärta i ena halvan av huvudet med maximal intensitet kring öga och tinning. Smärtan är skärande och borrande och strikt ensidig. Attackerna varar i 15 minuter till 3 timmar. Under attacken uppträder också autonoma symptom som ögonrodnad, tårar eller nästäppa på den smärtande sidan. Däremot hör inte illamående till bilden. Hos en del patienter blir pupillen liten och ögonlocket hänger (mios och ptos).

#### **Läkemedel vid Hortons huvudvärk**

##### *Triptaner*

Eftersom attacker av Hortons huvudvärk är mycket smärtsamma och endast pågår ett par timmar måste akutbehandling med snabb effekt erbjudas. Bäst dokumenterad effekt har sumatriptan (6 mg subkutan). Effekten börjar komma redan efter 10 minuter och kuperar de flesta anfallen. Behandling med upp till 2 doser/dygn vid behov kan ges under hela besvärsperioden under förutsättning att kontraindikationer såsom okontrollerat högt blodtryck eller ischemisk hjärt-kärlsjukdom utesluts. Det har även rapporterats att intranasal och peroral behandling med triptaner kan hjälpa vissa patienter.

Inga allvarliga biverkningar har dokumenterats och inte heller toleransutveckling.

Försök med profylaktisk behandling med triptaner under besvärsperiod har visat mycket begränsad effekt och rekommenderas inte.

#### **Sökord**

#### **Innehåll**

### Ergotamin

Användningen av ergotamin har minskat på senare år till förmån för triptaner. Medlen ska inte kombineras. Ergotamin, 1–2 mg, kan ges till kvällen för att motverka nattliga anfall.

### Oxygenbehandling

Oxygen 100%, 7–12 L/minut via konventionell mask eller on-demand-mask under 15 minuter kan häva måttligt svåra attacker och är därför ett bra komplement eftersom triptaner inte bör användas mer än 2 gånger/dygn. Patienten kan behandla sig själv i hemmet eller på arbetet efter noggrann instruktion.

### Verapamil

Verapamil är en kalciumantagonist med profylaktisk effekt vid Hortons huvudvärk under pågående besvärsperiod. Doseringen är vanligen 80–160 mg 3 gånger/dygn. Kardiella kontraindikationer måste uteslutas. Obstipation är den vanligaste biverkningen. Verapamil kan kombineras med triptaner eller ergotamin.

### Pizotifen

Serotoninantagonisten pizotifen (licenspreparat Sandomigrin NOVARTIS HEALTHCARE A/S, tabletter 0,5 mg) har profylaktisk effekt vid Hortons huvudvärk och ges i samma dos och med samma restriktioner som vid migrän under besvärsperiod. Behandlingen ger en lindring av besvären men leder inte till remission. Pizotifen kan ges tillsammans med triptaner eller ergotamin.

### Litium, kortikosteroider

Vid svåra och långdragna fall av kronisk Hortons huvudvärk kan litium användas som profylax med samma uppföljning som inom psykiatrin, se kapitlet Förstämningssyndrom, Faktaruta 10, s 1047 (10). Vid svåra skov där effekten av annan medicinering är otillräcklig kan kortare kurser av kortikosteroider bryta eller lindra besvärsperioden. Dessa patienter bör remitteras till eller diskuteras med neurolog.

### Graviditet och profylaktisk behandling

Under graviditet avråds generellt från profylaktisk behandling. Kontakt med neurolog rekommenderas vid graviditet och amning.

## Andra former

### av återkommande huvudvärk

#### Ansträngningsutlöst huvudvärk

Ansträngningsutlöst huvudvärk (benign exertional headache, orgasmic headache) debuterar plötsligt och är i regel pulserande. Den drabbar oftare män än kvinnor. Huvudvärkens explosiva karaktär gör att subaraknoidalblödning måste uteslutas, åtminstone vid debuten genom CT-skalle och lumbalpunktion med spektrofotometri. (Obs! Normal CT-skalle utesluter inte subaraknoidalblödning.)

Den godartade ansträngningshuvudvärken utan påvisbart organiskt underlag brukar vara övergående inom loppet av några veckor till några månader. Behandling med indometacin 25–150 mg/dygn eller propranolol 40–200 mg/dygn kan prövas under en sådan period.

#### Idiopatisk "stabbing headache"

Idiopatisk "stabbing headache" med sekundkort huggande ilande smärta, oftast punktförmigt lokaliserad till kapillitiet, tinning eller orbita har ingen klarlagd patofysiologi. Den är godartad och förekommer något vanligare hos personer med migrän. Vanligvis behövs ingen medicinering.

## TACS

### (Trigeminoautonoma huvudvärkssyndrom)

Hortons huvudvärk är den vanligaste i gruppen men det finns flera andra ovanliga varianter av ännu mer kortvarig återkommande ensidig smärta runt ögat med autonoma symtom. Gemensamt för dem är att indometacin hjälper (11). För korrekt diagnos rekommenderas remiss till huvudvärksspecialist.

#### Trigeminusneuralgi

Se kapitlet Allmän neurologi och multipel skleros, avsnittet Trigeminusneuralgi och andra neuralgier, s 931.

## Huvudvärk hos barn och ungdomar

Huvudvärk är ett av de vanligaste hälsoproblemerna bland barn och ungdomar och ca 20% av pojkar och 30% av flickor i 12-årsåldern anger huvudvärksbesvär "minst 1 gång/vecka". Det finns många orsaker till

## Sökord

## Innehåll

huvudvärk, men huvudvärk av spänningstyp är den absolut vanligaste huvudvärkstypen hos barn och ungdomar, se Faktaruta 2.

Smärta är en subjektiv upplevelse och endast barnet vet smärtans intensitet. För smärtskattning hos barn se kapitlet Smärta och smärtbehandling, avsnittet Mätning av smärta, s 907. Förskolebarn har svårt att precisera sin smärtupplevelse, men från skolåldern kan barnet mer detaljerat beskriva lokalisering, karaktär och orsaker.

### Primär huvudvärk

Till denna grupp räknas huvudvärk av spänningstyp, migrän och Hortons huvudvärk. Gemensamt för denna huvudvärksform är att man inte finner någon organisk orsak till besvären. I Tabell 2, s 951, finns ett användbart, differentialdiagnostiskt schema för icke-symptomatisk, primär huvudvärk.

### Huvudvärk av spänningstyp

Mellan 30 och 40% av barn i åldern 7–15 år har någon gång haft huvudvärk av spänningstyp. Denna huvudvärk är molande och sitter som ett hårt band kring huvudet eller som ett tryck på hjässan. Huvudvärken är oftast inte svårare än att barnet kan sitta kvar i skolan även om värken är irriterande och koncentrationen blir dålig.

Värken kan vara allt från 30 minuter till att återkomma varje dag med olika styrka i flera dagar. Den utlöses ofta av stress, vantrivsel, skolleda, problem i skolan eller hemmet, men också någon gång pga dålig kroppshållning eller spänningar i bitmuskulaturen. TV-spelande och datorarbete upp tar idag mycket av många ungdomars tid och kan förorsaka huvudvärk pga dålig miljö (ventilation, belysning) eller ergonomi, brist på fysisk aktivitet etc.

Psykologiska besvär som ångest, depresiva symtom och andra somatiska symtom är också vanliga bland skolelever med återkommande huvudvärk, särskilt bland dem med frekvent huvudvärk och mer intensiv värk.

### Behandling

Se även vuxenavsnittet Huvudvärk av spänningstyp, s 950. Behandlingen består i

### Huvudvärksformer hos barn och ungdom

- Icke-symptomatisk, primär huvudvärk
  - Huvudvärk av spänningstyp
  - Migrän
  - Hortons huvudvärk
- Symptomatisk, sekundär huvudvärk

att försöka lösa bakomliggande problem. Avslappningsträning, bl a med hjälp av CD-skivor, kan vara till god hjälp. Fysisk träning, men även vila och avlastning, kan vara värdefullt. Massage, TENS (transkutan elektrisk nervstimulering) samt akupunktur kan prövas.

Smärtstillande läkemedel har en underordnad betydelse och gör ingen nytta mer än för en kort stund och kan i sig i upprepade doser ge huvudvärk. Antidepressiv behandling av typen SSRI kan, i samråd med läkare med erfarenhet av behandling med SSRI-preparat till barn och ungdomar, vara aktuell vid depressiva symtom och där annan behandling varit verkningslös.

### Migrän

Vart tionde barn i skolåldern har migrän. Migrän är lika vanligt hos pojkar och flickor till förpuberteten, men blir sedan vanligare hos flickor. Även barn i förskoleåldern kan ha migränanfall, men först i 4–5-årsåldern brukar barn kunna tala om att de då har huvudvärk.

Migrän är i hög grad en ärftlig sjukdom. Anamnestisk uppgift om migrän hos någon av föräldrarna fås i 90% om båda föräldrarna tillfrågas.

Typiskt för migränanfallet är en pulserande, dunkande huvudvärk på ena sidan av huvudet, oftast kring tinningen eller bakom ögat. Barn kan även beskriva en dubbelsidig, jämn, tryckande huvudvärk. Typiskt är också känslighet för ljus och ljud samt att värken blir värre vid fysisk aktivitet. De flesta barn mår illa och en del kräks. Barn har ofta besvär från magen med buksmärter och kräkningar än vuxna. Värken varar ett par timmar eller hela dagen. Om barnet somnar brukar anfallet vara över när det vaknar.

Vart tionde barn med migrän kan innan huvudvärken börjar ha en 15–30 minuter

### Sökord

### Innehåll

lång period, s k aurafas, med olika synstörningar. Synen blir suddig eller störs av prickar och stjärnor. Barnet får svårt att läsa. Under aurafasen kan barnet också få domningar i ena armen eller stickningar i huden på ena kinden. Ibland kan barnet ha övergående talsvårigheter. Störd kroppsuppfattning (Alice i Underlandet-fenomen) samt störd smak, lukt och hörsel kan också förekomma.

Aurasymtom kan förekomma utan efterföljande huvudvärk, s k migränekvivalent. Bukmigrän, dvs oförklarliga anfall av periumbilikalt lokaliserade smärkor, tillsammans med blekhet, illamående och ibland kräkningar, kan vara en migränekvivalent och är vanligare hos barn än hos vuxna.

Enskilda anfall kan utlösas av stress. Anfallet kommer då oftast först efter stressperioden, efter förhöret i skolan eller efter skoldagens slut. Andra orsaker kan vara starkt ljus, viss föda, oregelbundna måltider, datorarbete, sömnbrist, TV-tittande och -spelande. Hos tonårsflickor uppträder migrän ofta i samband med menstruation.

Migränvarianter förekommer, men är ovanliga. Vid familjär hemiplegisk migrän förekommer hemiparessymtom samt åtminstone en nära släktning med identiska attacker. Basilarismigrän innebär aurasymtom som uppkommer från hjärnstammen (t ex dubbelseende, balans- eller hörselstörning, påverkat medvetande). Oftalmoplegisk migrän är förknippad med förlamning av en eller flera av kranialnerverna III, IV och VI.

En fjärdedel av barn och ungdomar med migrän kommer att vara fria från migränsymtom vid 25 års ålder. Mer än hälften kommer fortfarande att ha huvudvärk vid 50 års ålder.

Hortons huvudvärk är mycket ovanlig hos barn och tonåringar. Anfallen är alltid ensidiga, belägna i eller ovanför ögat och/eller tinningen.

### *Behandling*

Man kan försöka förebygga migränanfall genom att hålla en jämn, lugn rytm när det gäller måltider, sömn och aktiviteter och undvika utlösande faktorer, t ex stress eller starkt ljus. Det är särskilt viktigt att barnet börjar dagen med en näringssiktig frukost i

lugh och ro utan jakt och sedan får regelbundna måltider under dagen.

Själva anfallet behandlas med vila och helst sömn i ett mörkt, tyst rum. I de flesta fall är smärtstillande läkemedel (NSAID, paracetamol eller ASA) tillräckliga, framför allt om medlet sätts in så tidigt som möjligt under huvudvärksfasen. För allmänna farmakologiska synpunkter angående behandling med NSAID, paracetamol och ASA till barn, se kapitlet Smärta och smärtbehandling, avsnittet Smärta hos barn, s 906.

Om effekten av smärtstillande läkemedel enligt ovan är otillfredsställande, bör man prova migränspecifika medel (triptaner, ergotaminpreparat) om inga medicinska hinder föreligger.

Triptaner är endast godkända för behandling från 18 års ålder, förutom Imigran nässpray och Zomig Nasal som är godkända från 12 års ålder. Perorala beredningar har inte visat signifikant effekt jämfört med placebo. Erfarenhet och studier har visat att tonåringar tolererar triptanpreparat väl. Vid svåra migränattackar torde man därför från 12 års ålder i vissa fall kunna pröva triptaner. Från 12 års ålder gäller samma doseringar som för vuxna, se produktresumé/Fass.

Ergotamin kan i vana händer och med försiktighet användas till barn från 10 års ålder. Ergotamin bör aldrig användas dagligen och inte heller för ofta under en längre period.

En sammanfattnings över tillgänglig behandling finns i Terapirekommendationerna s 961.

### *Profylaktisk behandling*

När attackfrekvensen blir så hög att den kraftigt påverkar patientens normala liv, dvs  $\geq 3-4$  anfall/månad, kan förebyggande behandling bli aktuell. Förstahandsmedel är hos barn och ungdomar, liksom hos vuxna, betablockerare. Man ska alltid börja med en låg dos och sedan långsamt öka till lägsta effektiva dos.

Propranolol ges i dosen 1–2 mg/kg kroppsvekt/dygn fördelat på 2–3 doser. Barn < 35 kg kan ges 10–20 mg 2–3 gånger/dag, barn > 35 kg 40 mg 2–3 gånger/dag. Metoprolol är ett alternativ. Andrahandsalternativ som förebyggande medel är topiramat (godkänt som

### *Sökord*

### *Innehåll*

**Terapirekommanderationer – Akut migränbehandling hos barn och ungdomar**

1. NSAID, t ex naproxen 10–15 mg/kg kroppsvikt eller ibuprofen 10–15 mg/kg kroppsvikt peroralt eller rektalt
- 2a. Paracetamol 40 mg/kg kroppsvikt peroralt eller rektalt som engångsdos, max 100 mg/kg kroppsvikt/dygn
- 2b. Acetylsalicylsyra 15–20 mg/kg kroppsvikt peroralt från 3 års ålder
3. Alternativ 1 eller 2 ovan i kombination med antiemetika, t ex meklozin 25 mg (< 5 år ¼ tablett 25 mg, > 5 år 1 tablett 25 mg) peroralt eller metoklopramid peroralt eller rektalt (< 6 år 5 mg, 6–14 år 5–10 mg, > 14 år 10–20 mg)

**I vissa fall (bör handläggas av läkare med erfarenhet av migrän hos barn och ungdomar)**

4. Triptaner, från 12 års ålder, Imitran nässpray och Zomig Nasal (dos som hos vuxna, se produktresumé/Fass)
5. Ergotamin, från 10 års ålder, Anervan Novum (ergotamin, klorcyklizin, koffein), 0,5 mg peroralt eller rektalt

**Tabell 4.** "Varningsflaggor" för sekundär huvudvärk

Symtom	Åtgärd
Urakut debut – aldrig haft så svår huvudvärk tidigare	Misstänk subaraknoidalblödning och remittera akut
Feber med påverkat allmäntillstånd och/eller nackstyrhet	Misstänk meningoencefalit och remittera akut
Krampanfall, swimning vid debuten Fokalneurologiska bortfall Personlighetsförändring Kräkningar (om inte del i känd migrän)	Bakomliggande cerebral eller cerebrovaskulär sjukdom måste uteslutas. Remittera akut!
Nytillkommen huvudvärk efter 50 års ålder Uppdrivna ömmande tinningartärer, hög SR	Symptomatisk huvudvärk, exempelvis jättecellsarterit, måste uteslutas

migränprofylax till vuxna) eller valproat (inte godkänt för migrän i Sverige, men med väldokumenterad effekt).

Behandling av migränvarianter, se s 960, följer samma riklinjer som behandling av klassisk migrän.

Effekten av den förebyggande behandlingen utvärderas efter 2–3 månader och kan på försök stevvis sättas ut efter 6 månaders behandling. Ofta kvarstår förbättringen lång tid efter det att den förebyggande behandlingen satts ut.

**Ansvar för behandlingen**

Akutbehandling med ergotamin eller triptaner samt förebyggande behandling bör handläggas av eller i samråd med läkare med erfarenhet av migrän hos barn och ungdomar.

**Lästips**

Det finns också flera översiktsartiklar om behandling (12–14).

**Symptomatisk sekundär huvudvärk**

Symptomatisk sekundär huvudvärk innebär att huvudvärken är ett mer eller mindre framträdande delsymtom till en organisk eller psykisk sjukdom. Ofta domineras då andra symptom, och noggrann anamnes och undersökning ger fynd som förklarar besvären. Se "varningsflaggor" för sekundär huvudvärk, Tabell 4. Bakomliggande sjukdom är dock ovanlig bland barn och ungdomar som söker för huvudvärk inom primärvård och skolhälsovård.

Huvudvärk efter skalltrauma eller infektion är de vanligaste typerna av sekundär huvudvärk. Synproblem kan ge huvudvärk och en enkel synundersökning hos skolsköterska är ofta indicerad som ett led i utredningen.

Hjärntumörer kan ge huvudvärk relativt tidigt i förloppet och beror oftast på en tryckstegring. Karaktären på huvudvärken eller andra symptom är inte specifika vid hjärntumörer, men vissa särdrag finns. Den accentueras oftast med tiden vad gäller frekvens och intensitet. På natten kan den

väcka barnet och vara speciellt besvärlig på morgonen, då kräkningar kan utlösas. I samband med huvudvärk orsakad av hjärntumör ses i de flesta fall även andra neurologiska avvikelser och/eller beteende-problem. Som regel är därför neuroradiologi inte indicerad hos barn och ungdomar med huvudvärk som samtidigt uppvisar ett normalt neurologiskt status.

## Referenser

- Waldenlind E, Nilsson Remahl I, Ekbom K. Huvudvärk. Fagius J, Nyholm D. red. Neurologi. 5:e upplagan. Stockholm: Liber AB; 2012. s 458–78. ISBN 9789147105403.
- Verhagen AP, Damen L, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Behavioral treatments of chronic tension-type headache in adults: are they beneficial? *CNS Neurosci Ther.* 2009;15:183–205.
- Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Manheimer E, Vickers A, White AR. Acupuncture for tension-type headache. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD007587.
- Behandling av migrän – Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 1999;(10)3. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
- Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2009;16:968–81.
- Kirthi V, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(4):CD008041.
- Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT1B/1D agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet.* 2001;358:1668–75.
- Om sumatriptan på Janusinfo, [www.janusinfo.se](http://www.janusinfo.se), under rubriken **Läkemedel och fosterpåverkan** respektive **Läkemedel och amning**.
- Frampton JE. OnabotulinumtoxinA (BOTOX): a review of its use in the prophylaxis of headaches in adults with chronic migraine. *Drugs.* 2012;16:72:825–45.
- Bussone G, Rapoport A. Acute and preventive treatment of cluster headache and other trigeminal autonomic cephalgias. *Handb Clin Neurol.* 2010;97:431–42.
- Rozen TD. Indomethacin-Responsive TACs (Paroxysmal Hemicrania, Hemicrania Continua, and LASH): Further Proof of a Distinct Spectrum of Headache Disorders. *Headache.* 2012 Dec 20. doi: 10.1111/head.12028. [Epub ahead of print].
- Damen L, Bruijn JK, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Symptomatic treatment of migraine in children: a systematic review of medication trials. *Pediatrics.* 2005;116:e295–302.
- Bonfert M, Straube A, Schroeder AS, Reilich P, Ebinger F, Heinen F. Primary headache in children and adolescents: update on pharmacotherapy of migraine and tension-type headache. *Neuropediatrics.* 2013;44:3–19.
- Eiland LS, Hunt MO. The use of triptans for pediatric migraines. *Paediatr Drugs.* 2010;12:379–89.

## För vidare läsning

- Larsson B, Dahlöf C, Eeg-Olofsson O, Fichtel Å, Laurell K. Återkommande huvudvärk hos barn och tonåringar (serie: Tema huvudvärk). *Läkartidningen.* 2007;23:1802–5.
- Larsson B, red. Migrän och spänningshuvudvärk hos barn och tonåringar. 2:a uppl. Lund: Studentlitteratur AB; 2009. ISBN 9789144048277.
- SBU. Triptaner vid akut migrän. SBU kommentarer. Stockholm. Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2009. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
- Triptanläkemedel mot migrän får förändrad subvention. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). 2010-10-15. [www.tlv.se](http://www.tlv.se)
- Jonsson P. Problematic medication use in headache – Epidemiology and qualitative aspects of medication overuse headache and non-adherence to prophylactic migraine treatment. Avhandling. Sahlgrenska akademien, Institutionen för medicin. Göteborgs universitet. 2012. ISBN 9789162885137. <https://gupea.ub.gu.se>

# Yrsel

Mikael Karlberg, ÖNH-kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund  
Patrik Midlöv, Vårdcentralen Tåbelund, Eslöv

## Inledning

**Yrsel som isolerat symtom är sällan ett tecken på en allvarlig sjukdom. Läkemedelsbehandling är av underordnad betydelse.**

### Vad är yrsel?

Yrsel är något för patienten strikt subjektivt och ofta svårt att beskriva. Yrsel uppstår när signalerna från olika sinnessystem inte stämmer överens inbördes eller med vad som finns lagrat i "balansminnet".

För att förstå yrsel måste man ha kunskap om de olika sensoriska systemen, de centralnervösa sammanställande systemen och de psykologiska mekanismerna som påverkar upplevelsen av yrsel.

### Balanssystemet

Balanssystemet sammanställer informationen från våra sinnen till en bild av var vi är och hur vi rör oss i rummet. Informationen används för att utlösa reflexmässiga kompenserande rörelser och för att finjustera balansen vid viljemässiga rörelser.

### Synen

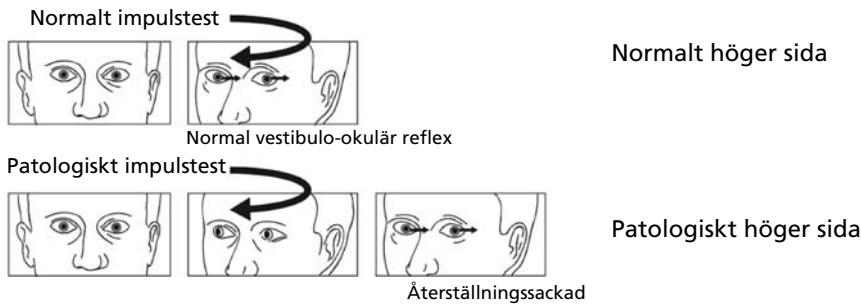
Med synen uppfattar vi hur omgivningen rör sig och våra egna rörelser. Synen ger oss rumsuppfattning och möjlighet att förutse hinder och planera våra rörelser.

### Vestibularisapparaten

Vestibularisapparaten består av otolit- och båggångsorganen. Otolitorganen är uppbyggda av mikroskopiska kalkkristaller. De fungerar som ett lod och informerar om huvudets läge i förhållande till jordens dragningskraft. Båggångsorganen registrerar huvudets rörelser. Signaler från båggångsorganen är viktiga för att styra ögonens rörelser via den vestibulo-okulära reflexen. Därigenom kan vi få en stabil bild av omgivningen också när vi rör oss.

Höger och vänster sidas vestibularisapparat arbetar i par och deras funktion kan liknas vid en balansväg. När man är stilla signalerar höger och vänster balansorgan lika mycket. Vid en rotation åt höger ökar höger sidas balansorgan sin signalering, medan vänster sidas balansorgan minskar sin signalering. Skillnaden i signalintensitet mellan höger och vänster sidas vestibularisapparat tolkas av hjärnan som att en rotation äger rum mot sidan med högst signalintensitet. Den vestibulo-okulära reflexen utlöser en ögonvridning åt vänster, vilket stabiliseras blicken.

Om ena sidans vestibularisorgan slutar att fungera, pga skada eller sjukdom, uppkommer också en skillnad i signalintensitet mellan höger och vänster sidas vestibularisapparat, varvid yrsel och nystagmus uppstår. Men balanssystemet kan justeras efter en skada. Den enkla princip som styr denna justering är: "Ju yrare du står ut med att vara, desto snabbare blir du fri från din yrsel!" Det är därför viktigt att patienter med vest-

**Figur 1.** Vestibulärt impulstest

1. Håll patientens huvud mellan dina händer.
  2. Be patienten hålla blicken på din näsa. Vrid patientens huvud snabbt 5–10° åt sidan.
  3. Kan patienten hålla kvar blicken?
- Nej = patologiskt test = påverkan på den testade sidans perifera vestibulära system  
Ja = normalt test = ingen säker påverkan på perifera vestibulära systemet

ibulära skador instrueras i rörelseträning (Faktaruta 4, s 968).

### Proprioceptionen

I muskler, ledkapslar och senor finns receptorer som reagerar på vävnadernas spänning. Dessa s.k. proprioceptorer informerar om kroppsdelarnas inbördes läge och rörelser. Nackmusklerna är särskilt rikt försedda med proprioceptorer och dessa är viktiga för att ge en referens till syn och vestibularissystemet om huvudets läge och rörelser i förhållande till bålen.

### Fotsulans tryckreceptorer

När vi går och står är fotsulorna den enda del av vår kropp som är i kontakt med marken. Tryckreceptorna registrerar hur kroppstyngden fördelar sig över fotsulorna. Neuropatier (diabetes, B<sub>12</sub>-brist m.m.) kan påverka informationsöverföringen. Olämpliga skor eller problem med fötterna (hammartår, hallux valgus m.m.) kan också ge balansproblem.

### Sammanställande system

Information från de olika sinnessystemen bearbetas i det centrala nervsystemet på flera olika nivåer (hjärnstam, cerebellum, basala ganglier, talamus). Den bearbetade informationen sänds dels vidare till storhjärnans bark och blir till medvetna intryck samt jämförs med lagrad information, dels utlösas reflexer som syftar till att behålla balansen.

### Yrsel och "själen"

Balanssystemet och "själen" hör intimt samman. Vid t.ex. panikångest är yrsel ett framträdande symtom. Å andra sidan kan yrsel leda till psykiska problem. En fjärdedel av patienterna med väldefinierad vestibulär yrselsjukdom drabbas i efterfölloppet av ångest/depression av varierande svårighetsgrad.

En viktig uppgift vid bedömning av en patient med yrsel är att bilda sig en uppfattning om patientens psykiska status och informera om hur patienten ska bär sig åt för att undvika psykisk pålägning (avsnittet Fobisk postural yrsel, s 966).

### Klassifikation av yrsel

Klassifikation kan ske utifrån patientens beskrivning av sin yrselupplevelse.

- Vertigo – en känsla av att patienten själv eller omgivningen rör sig. Detta antyder att yrseln härrör från vestibularissystemet.
- Presynkope – en känsla av att man håller på att svimma. Detta tyder på att yrseln härrör från det kardiovaskulära systemet.
- Ostadighet – en känsla av ostadighet när man står eller går.
- Okarakteristisk yrsel – ibland kan patienten inte alls i ord beskriva sin yrsel.

## Klinisk undersökning av en patient med yrsel

Beträffande anamnes, se Faktaruta 1, undersökning, se Faktaruta 2, s 966, bedömning av ögonmotorik och nystagmus, se Faktaruta 3, s 966, vestibulärt impulstest, se Figur 1, s 964, samt Dix-Hallpikes test, se Figur 2, s 967.

Förekomst av nystagmus (Faktaruta 3, s 966), antingen spontant eller efter provokation, är avgörande för diagnostik av vestibulära sjukdomar. Vestibulärt utlöst nystagmus kan undertryckas om man har något att fixera blicken på.

Spontannystagmus, framför allt icke-horisontellt släende, som syns tydligt i ett upplyst rum hos en opåverkad patient ska i första hand misstänkas vara centralnervöst utlöst.

Med Frenzelglasögon kan man undersöka patienten i mörker och minska patientens visuella fixation. Billigare hjälpmittel, t ex ett par mycket kraftigt positiva glasögon, kan vara till viss hjälp. Huvudskaknings-testet kan användas för att locka fram en latent vestibulär nystagmus.

### Fyra vanliga yrselsjukdomar

#### Godartad lägesyrsel

Godartad lägesyrsel eller benign paroxysmal positionell vertigo (BPPV) är vanligast och svarar för ca 20% av alla yrselfall. Patienten klagar över rotatorisk yrsel som uppstår vid lägesändringar. Om patienten stannar kvar i det provocerande läget brukar yrseln försvina efter 15–30 sekunder. Ibland kan insjuknandet föregås av vestibularisneurit eller av ett skulltrauma.

Godartad lägesyrsel beror på att otoliter lossnar. De är tunga och har en tendens att hamna i den bakre båggången, som är närmast marken när man ligger ner. Vid lägesändringar kommer de lösa otoliterna att flyttas i båggången och sätta endolymfan i rörelse, vilket ändrar båggångsorganets signaleringsåtart och typisk nystagmus uppstår. Om det provocerande läget behålls kommer otoliterna att lägga sig till rätta, endolymfrörelsen avstannar, nystagmusen och yrseln upphör.

Diagnosen ställs genom Dix-Hallpikes test (Figur 2, s 967). Ibland hittar man ing-

#### Anamnes

**Vad är det du upplever? Tala om det för mig utan att använda ordet yr!**

#### Vad utlöser yrseln?

- Huvud- eller kroppsrörelser?
- Lägesändringar, t ex lägga sig/stiga ur sängen?
- Vända sig i sängen?
- Vissa platser eller situationer, t ex affärer, torg?
- Bara i stående?
- Inget särskilt utlösande?

#### Hur länge varar yrseln?

- Sekundkorta attacker: fobisk postural yrsel.
- Halvminutlång yrselattack efter lägesändring: godartad lägesyrsel
- 1–2 timmar: Ménières sjukdom
- 1–2 dygn: migränyrsel
- Flera dagar: vestibularisneurit/cerebellär infarkt

#### Hur var det första/senaste gången du blev yr?

- Var det ett rotatoriskt yrselanfall, som sedan utlöste en mer ospecifik ostadihetskänsla? – något som talar för psykogen pålägning.

#### Antal yrselperioder? Frekvens av yrselperioder?

#### Tilltagande eller avtagande besvärs

- Tilltagande besvärs stärker indikationen för fortsett utredning.

#### Vad kan du göra för att förhindra eller framkalla yrseln?

#### Hörselnedsättning/tinnitus?

- Ensidig/dubbeltsidig

#### Samtidiga neurologiska symtom?

- Känselbortfall?
- Förslamning?
- Talstörning?
- Synstörning?
- Dubbelseende?

#### Svinning i anslutning till yrseln?

#### Andra tidigare sjukdomar och hereditet?

- Migrän är en förbiseedd orsak till yrsel.

#### Aktuell medicinering?

#### Alkoholvanor?

enting vid undersökningstillfället. Diagnos-en baseras då på den typiska anamnesen och ytterligare utredning är inte motiverad. Med Epleys manöver kan otoliterna återföras till den ursprungliga platsen. Behandlingen är enkel att utföra, innebär inga risiker och sannolikheten för snabb bot är hög (Figur 3, s 967).

## Sökord

## Innehåll

**Klinisk undersökning vid yrsel****Ögonmotorik**

Nystagmus – spontan/blickriktning?

Stördä ögonföljörörelser?

Pareser?

Vestibulärt impulstest (Figur 1, s 964) patologiskt?

**Frenzelglasögon**

Spontan-/blickriktning-/huvudskaknings-nystagmus? (Faktaruta 3)

**Dix-Hallpike's test (Figur 2, s 967)**

Ska alltid göras!

**Öronstatus**

Otit? Perforation? Hörsel? Yrsel vid tryckändring i hörselgången?

**Kranialnervsstatus**

Pareser? Sensibilitetsstörning?

**Neurologstatus**

Cerebellära tester? Sensibilitet/vibrationssinne i nedre extremiteten?

**Hjärta/kärl**

Hjärtfrekvens? Arytmia?

Blåsljud: hjärta/karotider? BT?

Ortostatiskt prov reproducerar symtomen?

**EKG****Nacke**

Uttalad muskelömhets?

**Bedömning av nystagmus**

- Nystagmus som är starkare med Frenzel-glasögon = vestibulärt utlöst
- Nystagmus som är starkare utan Frenzel-glasögon = "centralt" utlöst
- Icke-horisontell spontannystagmus = "centralt" utlöst tills motsatsen är bevisad
- Undersökning av spontan-/blickriktnings-nystagmus  
Be patienten: titta rakt fram, titta 30 grader åt sidan, titta upp/titta ned
- Huvudskakningstest (Frenzelglasögon)  
Låt patienten skaka huvudet i sidled 20 gånger med 1 Hz frekvens, stanna plötsligt – nystagmus?

Tillståndet utlöses ofta av en period med sjukdom, (ofta vestibulär), eller emotionell stress, av ett skall-/hacktrauma eller av ett fall. Det är inte ovanligt att uppleva yrsel/ostadighet i livsperioder med stora förändringar – då marken gungar under fötterna.

Diagnosen ställs utifrån den typiska anamnesen och den normala fysikaliska undersökningen. Eventuellt finner man lindrig till måttlig cervikal muskulär ömhet och tecken på ångest/depression.

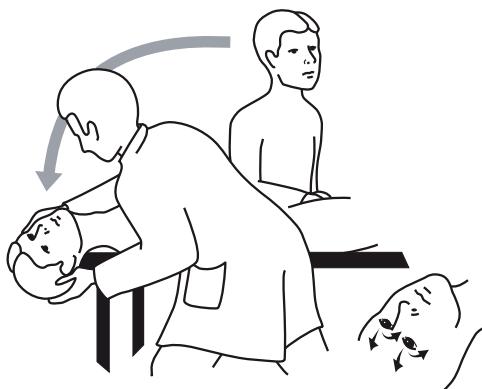
Det är mycket viktigt att patienten genomgår en noggrann undersökning (tveka inte att remittera!) och får lugnande besked och förklaring av bakomliggande mekanismer. Många patienter klarar sedan av att behandla sig själva. Patienten bör föreskrivas vestibulära rörelseövningar (Faktaruta 4, s 968) och uppmanas till fysisk träning, t ex promenader/stavgång. Patienten ska också successivt utsätta sig för de situationer som brukar utlösa yrseln.

Beteendeterapi och/eller stödkontakt kan behövas i svårare fall. Detta kan kombineras med sjukgymnastisk balans- och kroppskänndomsträning och behandling av eventuella nackmuskelbesvär. Öppna studier har visat goda effekter av behandling med SSRI-preparat (sertraline, median-dos 100 mg/dygn) om patienten tolererar biverkningarna (1).

**Vestibularisneurit**

Vid vestibularisneurit upplever patienten en plötslig debuterande kontinuerlig yrsel

**Sökord****Innehåll**

**Figur 2.** Dix-Hallpikes test

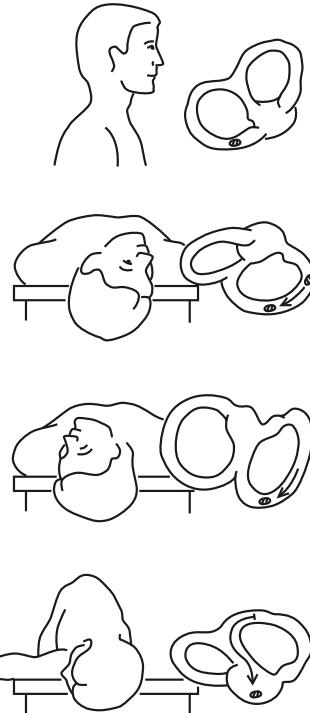
- Patienten sitter på en brits eller undersökningsstol med fällbar rygg. Patientens huvud vrider 45 grader mot det öra man ska undersöka.
- Med en snabb rörelse (max 2 sekunder) läggs patienten ned på rygg med huvudet hängande. Vid typiskt svar upplever patienten efter någon till några sekunders latens ysel och ofta ses en rotatorisk eller vertikal nystagmus.
- Efter 15–45 sekunder i det provocerande läget avstannar och försvinner yseln och nystagmus.
- När patienten reser sig till sittande uppstår ofta en svagare ysel och en nystagmus med riktning motsatt den i ryggläge. Om en Dix-Hallpikes-manöver upprepas 2–3 gånger uttröttas och upphör ysel- och nystagmussvaret.

(vertigo) utan några andra symtom. Yrseln varar i flera dagar och minskar successivt i intensitet. I typfallet får patienten en intensiv ysel och kräks upprepade gånger.

Det är troligen reaktivering av latent herpes simplex som skadar ena sidans balansnervsfunktion. Skillnaden i signalintensitet mellan de båda vestibularisnerverna tolkas av hjärnan som en rotation mot den friska sidan. Yrsel och nystagmus uppstår.

Diagnosen ställs med fynd av en mot den friska sidan horisontellt släende nystagmus, som blir tydligare vid observation med Frenzelglasögon och patologiskt vestibulärt impuls-test mot den skadade sidan (Faktaruta 3, s 966, och Figur 1, s 964). Övrig fysikalisk undersökning är normal. Ibland kan det kliniskt vara svårt att skilja vestibularisneurit från lillhjärnsinfarkt! Vid lillhjärnsinfarkt är det vestibulära impuls-testet normalt!

I svårare fall behöver patienten akutremitteras till sluten vård. Antiemetika,

**Figur 3.** Epleys manöver vid godartad längs-ysel höger sida

- Första delen av Epleys manöver är Dix-Hallpikes test. Låt patienten ligga kvar i det yselprovocerande läget under ca 3 minuter efter det att yseln upphört.
- Vrid sedan patientens huvud 90 grader över åt motsatt sida. Håll patientens nacke extenderad hela tiden. Låt patienten ligga i detta läge under 1–3 minuter.
- Låt patienten sedan ligga över på sidan och fortsätt huvudvridningen tills patientens näsa pekar snett ned mot golvet. Låt patienten ligga i detta läge under ca 3 minuter. Böj in patientens haka mot bröstkorgen och hjälp patienten att sätta sig upp.
- Det närmaste dygnet bör patienten undvika att böja huvudet bakåt och att ligga på den yselframkallande sidan. Patienten bör följas upp inom 1–2 veckor.

metoklopramid intravenöst 10 mg 3 gånger/dygn eller ondansetron intravenöst 4 mg 2 gånger/dygn, och intravenös vätskesubstitution bör ges. Höga doser kortikosteroider (prednisolon 60 mg/dygn under 5 dygn med nedtrappning under de följande 5 dygnen) givna inom 3 dagar efter insjuknandet ger snabbare och bättre utlärning (2,3). Så fort allmäntillståndet tillåter ska vestibulära rörelseövningar startas (Faktaruta 4, s 968) och antiemetisk behandling avslutas.

Patienten kan sjukskrivas 1–2 veckor beroende på typ av arbete och yrselintensitet. Passiv vila är kontraindicerad. Informera om den långvariga trötthet som ofta följer en vestibularisneurit. Remittera för utredning och behandling om patienten inte är klart bättre och i arbete efter några veckor.

### Ménières sjukdom

Vid Ménières sjukdom drabbas patienten av plötsliga attacker med kraftig yrsel (vertigo), ensidig hörselnedsättning, öronsus och tryckkänsla i örat. I typiska fall varar attacken 1–5 timmar. Med tiden blir hörselnedsättningen bestående.

Diagnostiken baseras på anamnesen och dokumentation av en varierande hörselnedsättning inom basområdet. Sjukdomen beror troligen på en störning i innerörats tryckreglering.

Patienten bör informeras om att sjukdomen är ofarlig, ordinarer antiemetika att ta vid anfall och någon gång under förloppet remitteras till ÖNH-läkare. Vid tätta anfall kan diuretika (tiazider eller loop-diuretika) verka förebyggande. Modern dokumentation saknas dock.

Behandling som på sikt kan motverka hörselnedsättningen saknas. Vid tätta yrselanfall ger destruerande behandling, t ex gentamicin intratympanalt, bot för yrseln.

### Yrsel vid CNS-sjukdomar

Många CNS-sjukdomar kan ge yrsel, liksom alkoholmissbruk och lösningsmedelsexponering. Vanligen, men inte alltid, förekommer andra samtidiga neurologiska symtom eller fynd.

Viktigt är att eventuell nystagmus vid skador i lillhjärnan/hjärnstammen brukar synas tydligt utan hjälp av Frenzelglasögon och detta bör föranleda vidare utredning, inklusive neuroradiologi.

### Hjärnstamsischemi

Vertebrobasilarisinsufficiens kan ibland ge övergående ischemi lokaliseras enbart till vestibulariskärnorna. Durationen kan variera från några minuter till flera timmar.

### Egenträningsprogram vid yrsel

Att bli av med yrsel efter en skada på balanssystemet kan jämföras med hur en sjöman får "sjöben" eller en balettdansös lär sig göra piruetter utan att bli yr. Det enda sättet är att utsätta sig för de rörelser och situationer som utlöser yrsel. Yrsel vid yrselträning kan jämnställas med träningsvärk vid muskelträning. "Ju yrare du står ut med att vara, desto snabbare blir du frisk!"

Gör följande program 1–2 gånger/dag. Bli inte rädd om du blir yr av övningarna! Det är ett tecken på att du behöver träningen.

1. Sitt ner. Vrid huvudet från höger till vänster, fram och tillbaka 5 gånger, som om du ser på en tennismatch. Fäst blicken på ett föremål i varje riktning. Vila. Upprepa 3 gånger. När denna övning går bra, stå upp och gör likadant.
2. Som övning 1, men rör huvudet uppåt och nedåt i stället för från höger till vänster.
3. Som övning 1, men med stängda ögon.
4. Som övning 2, men med stängda ögon.
5. Sitt ner. Fäst blicken på ett föremål 1,5–2 meter framför dig. Skaka på huvudet fram och tillbaka 15 gånger utan att släppa föremålet med blicken. Vila. Upprepa 3 gånger.
6. Som övning 5, men rör huvudet upp och ned i stället ("nicka").
7. Som övning 5, men stå upp i stället. Om det känns mycket osäkert, håll ett pekfinger mot en stol eller bord som stöd.
8. Som övning 6, men stå upp i stället.
9. Stå upp. Fäst blicken på ett föremål framför dig. Gå framåt samtidigt som du skakar på huvudet. Håll hela tiden blicken fäst på föremålet.

10. Om du har märkt att du brukar bli yr av någon speciell rörelse, gör just den rörelsen 3 gånger varje gång du gör ditt yrselträningsprogram.

11. Om du brukar bli yr på vissa platser eller i speciella situationer, försök lägga upp ett program där du uppsöker just dessa platser eller situationer och stannar kvar där längre och längre för varje gång.

Ta varje dag en minst 15 minuter lång promenad. Rör gärna mycket på huvudet under promenaden ("fönstershoppa").

### Migrän och yrsel

Yrsel är mycket vanligt hos patienter med migrän. Den kan förekomma som aurafenomen, som symptom mellan migränattackerna eller vara en migränekvivalent.

Yrselanfall vid migrän kan behandlas med antiemetika. Vid tätta attacker är migränprofylaktisk behandling motiverad.

### **Yrsel vid andra neurologiska sjukdomar**

Vid normaltryckshydrocefalus finner man triaden progredierande ostadighet, inkontinens och minnesstörning/demens. Tillståndet är botbart med neurokirurgiskt anlagd likvorshunt.

Ostadighet och gånggrubbing förekommer bl a vid ryggmärgspåverkan (spinal stenos/spinala tumörer), vid pyramidbane-skada, vid lillhjärnsskada (vanligen alkoholersakad) och vid Parkinsons sjukdom. Ostadighetskänsla är ett framträdande symptom vid neuropatier orsakade av diabetes eller  $B_{12}$ -brist.

Vid primär ortostatisk tremor upplever patienten en intensiv ostadighetskänsla, som lindras av att gå omkring eller sätta sig. Tillståndet förväxlas lätt med fobisk postural yrsel.

### **Cirkulatoriskt utlöst yrsel**

Hjärnans blodflöde är autoreglerat. Först när det arteriella trycket sjunker till 60–80 mm Hg sviktar den cerebrale cirkulationen. Den yrsel som patienten då kan uppleva karakteriseras oftast som presynkope. De vanligaste orsakerna är ortostatism och hjärtarytm. Vid hypertonibehandling hos äldre kan trycket sänkas under kritisk nivå och patienten drabbas av yrsel.

### **Ortostatism**

När man gör ortostatiskt prov är det viktigt att inte bara förlita sig på det uppmätta blodtrycksfallet, utan också bedöma om patientens symptom reproduceras. Eftersom yrseln utlöses vid uppresning till stående, kan den ibland förväxlas med godartad lägesyrsel.

### **Kardiell hypotension**

Attackvis uppträddande taky-/bradyarytmier kan ge yrsel, som uppträder oberoende av lägesändringar. Yrsel och svimmingskänsla vid ansträngning ses typiskt vid uttalad aortastenos. Patienter med spontana pre-

synkope- eller swimmingsattacker bör utredas kardiologiskt.

### **Andra yrselsjukdomar**

#### **Yrsel vid öronsjukdomar**

Vid akut otit kan innerörat påverkas av bakterietoxiner eller av en direkt spridning av infektionen till innerörat. Detta kräver urakut remiss till ÖNH-klinik. Blåsor på öra/hörselgång och samtidig öronsmärta och yrsel kan vara tecken på herpes zoster oticus, som kan ge ensidig dövhet och facialispare. Vid misstänkt zoster oticus bör intravenös aciklovirbehandling och högdos steroidbehandling inledas så tidigt som möjligt. Vid kroniska öroninfektioner kan yrsel uppträda pga fistelbildning till innerörat. Yrsel och ensidig hörselnedrättning/tinnitus kan vara tecken på en ponsvinkeltumör.

#### **Cervikogen yrsel**

Vid nacksmärta med muskelömhets kan de cervikala proprioceptorerna bli överretade och skicka felaktiga signaler. Detta kan ge upphov till yrsel av ostadighetskaraktär. Det finns i dagsläget inga test som kan visa att en enskild patients yrsel beror på en skada eller sjukdom i nacken. Behandling inriktad på att minska muskelömheten, som olika former av sjukgymnastik, brukar minska yrselbesvären.

### **Yrsel hos barn**

Yrsel är ovanligt hos barn men kan förekomma vid t ex en expansiv process i bakre skallgropen, vilket alltid ska misstänkas vid progredierande besvär. Paroxysmala symtom hos barn kan vara epilepsi och man kan överväga EEG-undersökning. En specifik yrselsjukdom hos barn är "benign paroxysmal vertigo of childhood". Den karakteriseras av kortvariga attacker – sekunder eller minuter med intensiv rotatorisk yrsel och nystagmus. Mellan attackerna är barnet som vanligt och inget onormalt framkommer vid kroppsundersökning. Tillståndet är godartat och troligen en migränekivalent. Vid ensidig otosalpingit förekommer ibland ostadighet.

**Tabell 1.** Exempel på läkemedelsgrupper och läkemedel som kan orsaka yrsel hos äldre

Organsystem som påverkas	Exempel på läkemedelsgrupper/läkemedel
Hjärt-kärlsystemet	Blodtrycksläkemedel såsom ACE-hämmare, betablockerare, kalcium-antagonister men också andra läkemedel som parkinsonläkemedel och neuroleptika kan ge yrsel genom att sänka blodtrycket och orsaka ortostatism.
Centrala nervsystemet (CNS)	Benzodiazepiner, neuroleptika, antiepileptika, parkinsonläkemedel, antidepressiva läkemedel men också analgetika som tramadol.
Vestibularissinnet (ototoxicitet)	Tobramycin och gentamicin (antibiotika), cisplatin (cytostatikum).

### Yrsel hos äldre ("presbyastasi")

Yrsel är ett vanligt besvär hos äldre. Hos redan sköra personer kan yrsel påverka livskvaliteten påtagligt. Yrseln är ofta förknippad med en oro för att falla. Med stigande ålder sker en successiv försvagning av alla involverade system utan att någon specifik sjukdom föreligger. Patienten klagar över ostadighet och rädsla att falla och besvären påminner mycket om fobisk postural yrsel. Ibland debuterar yrseln efter ett fall. Vid kroppsundersökning framkommer inga distinkta patologiska fynd. Man bör dock observera att även äldre drabbas av exempelvis godartad lägesyrsel och handläggningen blir då densamma som för yngre patienter.

Uteslut potentiellt botbara orsaker till yrseln, framför allt godartad lägesyrsel och optimera förutsättningarna för patienten. Syn- eller hörselhjälpmmedel? Starroperation? Hur ser hemmiljön ut? Bra skor? Uppmuntra till balansträning och allmän aktivitet. En utmärkt behandling är yrsel-/balans-/styrketräning hos sjukgymnast.

### Läkemedelsutlöst yrsel

Äldre har en ökad risk att drabbas av yrsel pga läkemedel jämfört med yngre personer; dels är "yrselträskeln lägre", dvs en mindre påfrestning/förändring kan utlösa yrsel hos äldre, dels har äldre i allmänhet fler läkemedel och har betydligt ökad risk att drabbas av läkemedelsbiverkningar (Se kapitlet Läkemedelsbehandling hos äldre, avsnittet Fysiolologiska förändringar med ökad ålder, s 1166).

Yrsel kan förekomma som biverkning av en lång rad läkemedel. Man kan grovt dela in läkemedel som orsakar yrsel i tre grupper utifrån vilka organer de påverkar, Tabell 1.

### Andra sjukdomar och yrsel

Många sjukdomar ökar i prevalens med stigande ålder. Det gäller flera sjukdomar som kan öka risken för yrsel, t ex de som ökar risken för hjärtarytmier eller som påverkar CNS. Detsamma gäller för många akuta eller halvakuta tillstånd som infektioner, anemier, elektrolytrubbningar etc. Äldre har vid sådana tillstånd större risk att drabbas av yrsel.

### Allmänt om yrselutredning och behandling

Yrsel är sällan ett tecken på allvarlig sjukdom. De vanligaste orsakerna är sjukdomar i vestibularisorganet och ångestsjukdomar. Rätt diagnos uppnås genom noggrann anamnes och klinisk undersökning, se Terapirekommendationerna, s 971.

Farmakologisk behandling är endast indicerad i det akuta skedet vid vestibulär yrsel och under så kort tid som möjligt (2–3 dygn). Undvik slentrianmässig långtidsbehandling med antihistaminer. De förlängsamar vestibulär kompensation och kan ge dyskinesier.

Instruera patienten i rörelseövningar (Faktaruta 4, s 968). De hjälper både vid vestibulära skador och vid fobisk postural yrsel. Visa några av övningarna och låt patienten själv prova i mottagningsrummet. Visar det sig senare att patienten inte klarar av att träna själv bör sjukgymnast kopplas in. Gruppträning är en rationell behandlingsform. Sjukgymnasten kan också hjälpa till med balans- och kroppskänmedomsövningar för patienter med fobisk postural yrsel och ge behandling vid cervikogen utlösad yrsel.

**Terapirekommandationer – Utredning och behandling av yrsel**

Utlösande faktorer	Lägesändring? Huvudrörelser? Vissa situationer? Spontant? Ångest?
Övriga symtom	Tinnitus? Hörselnedsättning? Neurologiska symtom? Swimning? Fall?
Läkemedel och alkohol	Antihypertensiva? Antiepileptika? Hypnotika? Alkohol?
Ensidig hörselnedsättning/tinnitus?	Överväg remiss för hörselutredning
Nystagmus under fixation?	Överväg remiss/neuroradiologisk undersökning
Positiv Dix-Hallpikes test?	Behandla med Epleys manöver
Uttalad cervical muskelömhet?	Remiss till sjukgymnast
Ångest? Depression?	Behandla ångest/depression?
Swimning/presynkope?	Ortostatiskt prov, EKG. Kardiologisk utredning?
Nedsatt sensibilitet i underbenen?	P/S-B <sub>12</sub> , S-folat, P-glukos, Fotstatus? Skor? Ryggssjukdom?
Migrän?	Anfallsbehandling, profylaktisk behandling?
Rörelse-/balansträning "Ju yrare du står ut med att vara, desto snabbare blir du frisk"!	Egenträning/gruppträning  Följ upp patienten!

Vanligen finns ingen indikation för långvarig sjukskrivning vid yrsel. Det kan tvärtom ha motsatt effekt. Ibland kan man sjukskriva med ändrade arbetsuppgifter för patienten eller ge möjlighet att åka taxi.

**Referenser**

1. Staab JP, Ruckenstein MJ, Amsterdam JD. A prospective trial of sertraline for chronic subjective dizziness. *Laryngoscope*. 2004;114:1637–41.
2. Strupp M, Zingler VC, Arbusow V, Niklas D, Maag KP, Dieterich M, et al. Methylprednisolone, valacyclovir, or the combination for vestibular neuritis. *N Engl J Med*. 2004;351:354–61.
3. Karlberg ML, Magnusson M. Treatment of acute vestibular neuronitis with glucocorticoids. *Otol Neurotol*. 2011;32:1140–3.

**För vidare läsning**

4. Ekwall Hansson E, red. Yrsel: utredning och handläggning. Stockholm: Läkartidningens förlag AB; 2011. ISBN 9789197880527.

# Epilepsi

Elinor Ben-Menachem, Institutionen för klinisk neurovetenskap och fysiologi,  
Ingrid Olsson och Paul Uvebrant, Barn- och ungdomsneurologi,  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

## Inledning

Epilepsi förekommer hos 0,5–1% av befolkningen, vilket innebär att ca 60 000 personer i Sverige har epilepsi, varav 10 000 barn. Varje år tillkommer epilepsi hos ca 4 500 personer. Se Faktaruta 1 för definition och Faktaruta 2 och 3 för klassifikation.

Den medicinska behandlingen är ofta långvarig och diagnosens har stor hälsoekonomisk betydelse pga höga kostnader för läkemedel och sjukfrånvaro. Epilepsi leder ofta till medicinska och psykosociala konsekvenser genom aktivitetsinskränkning och minskad social delaktighet. Det är av stor vikt att epilepsidiagnosen säkerställs och att epilepsi- och anfallstyp klassificeras på ett adekvat sätt, då detta har såväl prognostisk som terapeutisk betydelse.

## Vårdnivå

Barn med misstänkt epilepsi bör utredas och behandlas av neuropedialter (specialistläkare i barn- och ungdomsneurologi med

## Klassifikation av anfall

### Fokala anfall

- Fokalt anfall utan medvetandepåverkan
- Fokalt anfall med medvetandepåverkan
- Fokalt anfall med utveckling till ett bilateralt konvulsivt anfall

### Generaliseringade anfall

(med samtidig start i båda hemisfärerna)

- Tonisk-kloniska anfall
- Absenser
- Atypiska absenser
- Myokloniska anfall
- Toniska anfall
- Kloniska anfall
- Atoniska anfall

### Anfall som inte kan klassificeras

habilitering) eller av barnläkare i samråd med neuropedialter.

För vuxna bör den primära utredningen och initiering av behandling handläggas av, eller i samarbete med, neurolog. Den fortsatta uppföljningen sker företrädesvis hos neurolog, men där detta inte är möjligt följs patienten vid invärtessmedicinsk mottag-

## Definition

Epilepsi är en grupp tillstånd som kännetecknas av minst 2 epileptiska anfall som uppträtt spontan. Ett enskilt epileptiskt anfall leder som regel inte till diagnosens epilepsi, liksom inte heller anfall provokerade av akut sjukdom eller anfall med exogen orsak.

## Klassifikation av epilepsisyndrom

Klassifikationen baseras på etiologiska faktorer, ålder vid insjuknandet, EEG-fynd och anfallstyp. Exempel på syndrom är Wests syndrom (infantila spasmer) och Lennox–Gastauts syndrom, absensepilepsi i barndomen och juvenil myoklonisk epilepsi.

**Terapirekommanderationer – Behandling vid feberkramper**

- Kriterier: feber, generaliserat anfall < 15 minuter följt av snabb återhämtning.
- Vid feberkramp som varar > 4–5 minuter kan diazepam ges rektalt. Dosering: 5 mg vid åldern 3 månader till 2 år, därefter 10 mg.
- Vid benägenhet till upprepade feberkramper kan förebyggande behandling ges vid feber > 38,5 °C, i form av diazepam rektalt 5 mg var 12:e timma, högst 4 gånger.

**Diagnostik**

- Anamnes inklusive anfallsbeskrivning av ögonvittne
- EEG, helst också under sömn, ibland även hyperventilation, fotostimulering
- Kliniskt status
- CT/MRT
- EKG

**Differentialdiagnoser**

- Akutsymptomatiska anfall vid tillstånd som
  - Trauma
  - Abstinens
  - Intoxikation
  - Stroke
  - Infektion
- Feberkramper hos barn 6 månader till 4 år
- Icke-epileptiska anfall
  - Affektanfall hos barn
  - Pavor nocturnus hos barn
  - TIA hos vuxna
  - Migrän
  - Hypoglykemi
  - Synkope
  - Psykogena eller pseudoepileptiska anfall
  - Hyperventilationsattacker
  - Panikattackar
  - Långt QT-syndrom

**Körkort**

- En person med epilepsi kan i vissa fall få körkortstillstånd. För detta krävs läkarintyg (som regel utfärdat av neurolog eller barn-neurolog).
- Kravet för körkort för personbil är minst 1 års anfallsfrihet, med eller utan läkemedelsbehandling.
- EEG får inte visa regelbunden 3 Hz spike-and-wave-aktivitet, med eller utan läkemedelsbehandling.

ning eller i primärvården. I dessa fall bör neurolog konsulteras vid ofullständig eller försämrad anfallskontroll, liksom om biverkningar av läkemedelsbehandlingen noteras. För diagnostik se Faktaruta 4 och Tabell 1. För behandling av feberkramper se Terapirekommendationerna.

Körkortsfrågor, konsekvenser för yrkeslivet, graviditet samt avslutande av behandling bör också motivera neurologkontakt. Se Faktaruta 5 om körkort.

**Etiologiska faktorer**

Orsaken till den cerebrale funktionsstörning som ger epilepsi är ofta okänd. Missbildningar, sjukdomar och skador som involverar hjärnan kan självständigt, eller i kombination med genetiska faktorer, utgöra

**Tabell 1.** Fynd/symtom vid olika typer av anfall

Fynd/symtom	Epileptiskt anfall	Konvulsiv synkope	Psykogent anfall
EEG	ofta +	–	–
MR-/CT-fynd	ofta +	–	–
Provokation	–	+	+
Hyperventilation	–	+	+
Blodtrycksfall	–	+	–
Tungbett	ofta +	–	–
Postiktal trötthet	+	–	–

### Terapirekommanderationer – Behandling av tonisk-kloniska anfall och status epilepticus hos vuxna

- Under kontroll av andning och blodtryck ges diazepam 0,25 mg/kg kroppsvikt intravenöst (inte snabbare än 5 mg/minut) eller rektalt vid svårigheter att sätta nål. Hela diazepammängden ges även om anfallet upphör under pågående injektion. Dosen kan upprepas efter 5 minuter om anfallet inte har upphört och kombineras då med fosfenytoin.
- Fosfenytoin, 15–20 mg FE<sup>a</sup>/kg kroppsvikt, ges intravenöst med en hastighet av högst 150 mg/minut och under övervakning av EKG och blodtryck. (En praktisk regel är att initialt halvera fosfenytoindosen om patienten redan behandlas med fenytoin och därefter justera efter akut koncentrationsbestämning.) Alternativ till fosfenytoin är fenobarbital 10–20 mg/kg kroppsvikt eller valproat 15–30 mg/kg kroppsvikt intravenöst, alternativt levetiracetam 2 000–4 000 mg intravenöst (1).
- Om status epilepticus inte bryts inom 20 minuter efter avslutad fosfenytoininjektion ska patienten överföras till intensivvård för EEG-monitorering och narkosbehandling med tiopental alternativt propofol eller midazolam.

### Behandling av tonisk-kloniska anfall och status epilepticus hos barn

- Under kontroll av andning och blodtryck ges diazepam 0,25 mg/kg kroppsvikt intravenöst (inte snabbare än 2 mg/minut) eller rektalt 0,5–1 mg/kg kroppsvikt, högst 15 mg.
- Om anfallet inte upphör eller återkommer upprepas dosen tillsammans med fosfenytoin, motsvarande 15–20 mg FE<sup>a</sup>/kg kroppsvikt, intravenöst (10 mg FE/kg kroppsvikt om fenytoinbehandling pågår) – ges inte snabbare än 2–3 mg FE/kg kroppsvikt/minut.
- Under infusionen kontrolleras andning, blodtryck och EKG.
- Fosfenytoin är godkänt för barn 5 år och äldre.
- Ett alternativ till fosfenytoin är fenobarbital, 10–20 mg/kg kroppsvikt, långsamt intravenöst, eller valproat 15–30 mg/kg kroppsvikt alternativt levetiracetam 30 mg/kg kroppsvikt intravenöst (1).
- Vid utebliven effekt ges intensivvård för tiopentalnarkos, alternativt midazolam.

a. Dosen av fosfenytoin anges som fenytoin-natriumekvivalenter (FE).

orsaken. Vid flera, ofta godartade, epilepsi-syndrom hos barn är genetiska faktorer viktigast, medan epilepsi hos vuxna och äldre ofta orsakas av t ex stroke, trauma, kärlmissbildning och ibland av en tumör.

Andra symtom och tecken på cerebral funktionsstörning förekommer hos ca var tredje person med epilepsi. Kognitiv funktionsnedsättning, neuropsykiatrisk störning och rörelsehinder är vanliga. Sådana tillläggssymtom talar för en mer omfattande bakomliggande hjärnskada eller missbildning än när epilepsi förekommer isolerat. Epilepsi tillsammans med andra tecken på hjärnskada är ofta svårare att behandla och har större benägenhet att kvarstå i många år eller livslångt jämfört med enbart epilepsi.

### Akutbehandling av tonisk-kloniska anfall och status epilepticus

Definitionen av status epilepticus är pågående anfallsaktivitet > 30 minuter, alternativt två eller flera anfall under motsvarande tidsperiod utan återställt medvetande däremellan. I praktiken ska beslut om behandling fattas redan efter att anfallet pågått i 5–10 minuter, eftersom status epilepticus blir svå-

rare att behandla och risken för bestående skador ökar ju längre anfallet pågår.

Alla anfalltyper kan ge upphov till status epilepticus. I praktiken skiljer man mellan

- konvulsivt status epilepticus (tonisk-kloniskt, toniskt, kloniskt)
- icke-konvulsivt status epilepticus (t ex absensstatus, fokalt status med medvetandepåverkan).

Prognos vid status epilepticus beror på etiologi, behandlingsstrategi och hur snabbt anfallet kan brytas. Snabb, effektiv och aggressiv behandling är därför viktig liksom utredning av bakomliggande orsak.

Behandling av tonisk-kloniska anfall och status epilepticus hos barn respektive vuxna i sjukhusmiljö framgår av Terapirekommanderationerna ovan. Vid anfall i vardagssituationer används i första hand diazepam rektalt, 10–30 mg till vuxna och 0,5–0,75 mg/kg kroppsvikt (max 10 mg) till barn, eller midazolam buckalt, 10 mg till vuxna eller 0,3 mg/kg kroppsvikt (max 10 mg) till barn. För ytterligare behandlingsalternativ se Läkemedelsverkets rekommendationer (1).

**Terapirekommanderationer – Preparatval vid olika anfallsformer**

Epilepsi/anfallstyp	I första hand	I andra hand eller i kombination	Enbart som tilläggsbehandling
Fokala anfall med eller utan utveckling till ett bilateralt konvulsivt anfall	karbamazepin lamotrigin <sup>a</sup> oxkarbazepin <sup>a</sup> levetiracetam <sup>a</sup>	valproat topiramat <sup>a</sup> zonisamid <sup>a</sup>	gabapentin <sup>a</sup> pregabalin <sup>a</sup> lakosamid <sup>a</sup> eslikarbazepin <sup>a</sup>
<b>Generaliserade anfall</b>			
Tonisk-kloniska anfall	valproat lamotrigin <sup>a</sup>	topiramat <sup>a</sup> levetiracetam <sup>a</sup> zonisamid <sup>a</sup>	
Absenser	etosuximid valproat lamotrigin <sup>a</sup>	klonazepam	
Myokloniska anfall	valproat levetiracetam <sup>a</sup>	topiramat <sup>a</sup> klonazepam zonisamid <sup>a</sup>	
Atoniska och toniska anfall	valproat	rufinamid <sup>a</sup>	

a. För åldersgränser, se produktresumé/Fass.

**Profylaktisk behandling**

Sedan epilepsidiagnosen säkerställts och anfallsutlösande faktorer i möjligaste mån elimineras, påbörjas behandling med antiepileptika. Personen (eller föräldrarna när det gäller barn) ska ges fullständig information om diagnos, prognos och behandlingsalternativ samt vara delaktig i beslutet att påbörja läkemedelsbehandling.

Målet med läkemedelsbehandlingen bör vara anfallsfrihet, dock inte till priset av biverkningar med mer negativa konsekvenser än de anfall som behandlas.

Anfallsframkallande faktorer bör i största möjliga utsträckning elimineras. Sådana kan förutom tabletglömska (drabbar de flesta någon gång) vara alkohol, sömnbrist, stress, andra läkemedel, infektioner, feber och blinkande ljus.

Hematologiskt status samt lever- och njurfunktion bör undersökas inför behandlingsstart och, beroende på preparatval, efter insatt eller förändrad behandling. Däremot finns det inte någon anledning att rutinmässigt följa dessa parametrar om personen mår bra. Det är viktigare att omgående göra en kontroll vid symptom eller tecken på biverkningar. Behandlingsstart görs försiktigt med långsam upptitrering av dosen tills man uppnår effekt eller biverkningsnivå. Målsättningen ska alltid vara lägsta effektiva dos.

Koncentrationsbestämning av antiepileptika kan vara till hjälp vid frågeställningar som rör interaktioner och bristande följsamhet samt vid komplex farmakokinetik som hos fenytoin. För att styra behandlingen används effekt på anfall och tolerabilitet, snarare än antiepileptikakoncentration. De i Tabell 2, s 978, angivna intervallen utgör endast riktområden. Sävälv anfallskontroll som biverkningar kan finnas både under och över dessa riktområden.

**Preparatval**

Valet av antiepileptikum grundar sig inte enbart på vilka preparat som har dokumenterad effekt mot en viss anfallstyp utan tolerabilitet, biverkningsprofil mm maste också vägas in och behandlingen individualiseras (se Terapirekommandationerna ovan samt Läkemedelsverkets rekommendationer (1)). Monoterapi bör eftersträvas (2).

Terapirekommandationerna ovan baseras på effektivitet, men också på biverkningsprofil, farmakokinetik och kostnader.

**Särskilda patientgrupper***Barn*

Läkemedelsprövningar av antiepileptika har i huvudsak utförts på vuxna och nya medel godkänns därför i första hand för behandling av vuxna. Kunskapen om enskilda

**Sökord****Innehåll**

**Handläggning av barnet med epilepsi**

- Okomplicerad epilepsi kan utredas och behandlas av barnläkare.
- Vid utebliven behandlingseffekt inom 6 månader bör neuropediater på länsnivå konsulteras.
- Barn som inte svarat som förväntat på behandlingen inom 2 år bör remitteras till regionalt epilepsiteam.
- Små barn med allvarlig epilepsi som hotar att påverka barnets utveckling bör remitteras tidigare.
- Utsättning av antiepileptika kan övervägas efter 2 års anfallsfrihet, vid behov efter diskussion med neuropediater.

**Handläggning av den vuxne med epilepsi**

- Efter anfallsdebut bör patienten ses av eller samråd ske med en neurolog inom 3 månader.
- Om anfallsfrihet inte uppnås, bör remiss skickas till det regionala epilepsiteamet efter högst 2 år eller när 2 adekvata behandlingsförsök gjorts.
- Utsättning av antiepileptika bör ske i samråd med neurolog.

läkemedels farmakokinetik, effekter och biverkningar hos barn är sämre och mycket av behandlingstraditionen vid epilepsi hos barn bygger på beprövad erfarenhet. En viktig tumregel är att starta med låg dos som successivt höjs. Barn som samtidigt har andra funktionshinder har ofta stor känslighet för antiepileptika och kan få oacceptabla biverkningar, inte minst i form av beteendestörningar och kognitiva problem. Detta gäller även vid betydligt lägre doser än de gängse rekommenderade.

För handläggning av barn med epilepsi se Faktaruta 6.

**Vuxna**

För handläggning av vuxna med epilepsi se Faktaruta 7.

**Kvinnor**

Vid behandling av kvinnor i fertil ålder bör särskild hänsyn tas vid preparatval. Enzyminducerande antiepileptika (se Faktaruta 8)

**Interaktioner**

- Försiktighet måste iakttas vid kombinationsbehandling och vid samtidig behandling med andra läkemedel (se produktresumé/Fass för detaljerad information om interaktioner).
- Framför allt gäller detta de enzyminducerande läkemedlen fenobarbital, fenytoin och karbamazepin samt i viss mån lamotrigin, topiramat och oxkarbazepin.
- Observera särskilt interaktion med antikongruentalia!
- Interaktion med naturläkemedel såsom Johannesson, Ginkgo biloba och traditionella kinesiska örtemediciner kan förekomma.

interagerar med hormonella preventivmedel och kan minska effekten av dessa. Omvänt kan hormonella preventivmedel minska nivån av lamotrigin. Rådgivning om preventivmedel bör därför ges av, eller i samråd med, gynekolog och neurolog. Kvinnor med epilepsi bör om möjligt planera en graviditet, så att behandlingen kan anpassas.

Inför en planerad graviditet är det önskvärt att kvinnan får diskutera läkemedelsbehandlingen med en neurolog, både pga risken för teratogena effekter av vissa antiepileptika (se läkemedelsbeskrivningarna nedan) och eftersom optimal anfallskontroll under graviditeten är viktig.

Risken för neuralrörssdefekt hos barnet ökar om den gravida kvinnan behandlas med valproat, särskilt vid dygnsdoseringar över 800–1 000 mg. Kvinnor som behandlas med detta antiepileptikum rekommenderas tillskott av folsyra, 5 mg/dygn, inför planerad graviditet och under den första trimestern. Detta är en rekommendation även till andra kvinnor som löper ökad risk att föda barn med neuralrörssdefekt.

Under graviditeten bör kvinnan kontrolleras inom specialistmödravård och skötas i samråd med ansvarig neurolog. Monoterapi och längsta effektiva dosering bör eftersträvas. En kvinna med epilepsi bör förlösas under beredskap för generaliserade tonisk-kloniska anfall.

Kvinnor med epilepsi kan uppmuntras att amma då de flesta antiepileptika inte går över i bröstmjölken i sådan mängd att barnet riskerar att påverkas allvarligt. Vissa undantag finns och effekten är inte klarlagd för

**Sökord****Innehåll**

de nyare preparaten. Amningsfrågan bör därför diskuteras med neurolog och vid amning bör barnet observeras avseende symtom som sedering och avvikande viktutveckling.

### Äldre personer

Äldre personer har ofta sämre njurfunktion och sänkt nedbrytningshastighet av läkemedel. Detta betyder att de kan drabbas av biverkningar även vid "normala" doser av antiepileptika. Det är därför viktigt att börja med en låg dos som sedan långsamt ökas tills effekt uppnås. När det gäller fenytoin och karbamazepin bör serumkoncentrationen kontrolleras för att förhindra för höga blodkoncentrationer. Interaktioner bör särskilt uppmärksamas hos äldre, se Faktruta 8, s 976.

**Personer med kognitiv utvecklingsstörning**  
 Ungefär 20% av vuxna och 30% av barn med epilepsi har en kognitiv utvecklingsstörning. Många av dessa har även andra neurologiska funktionsnedsättningar eller neuropsykiatiska symtom. På grund av den bakomliggande cerebrale funktionsstörningen är det vanligare med läkemedelsresistenta anfall hos dessa personer och epilepsin har oftare en kronisk karaktär. Den kognitiva störningen, som ibland är kombinerad med beteendestörningar, gör det svårt att bedöma anfalls situationen och eventuella biverkningar av antiepileptika. Det tycks också som om känsligheten för biverkningar, i form av sedation, kognitiva störningar, ataxi och beteendestörning, är större i denna grupp.

Samtidig behandling med neuroleptika och andra läkemedel som påverkar centrala nervsystemet är vanlig. Det krävs därför större erfarenhet av epilepsi och mer individuell anpassning av epilepsibehandlingen vid samtidig utvecklingsstörning än när epilepsi förekommer som enskilt neurologiskt symtom.

### Avslutande av behandling

Ungefär 3 av 4 personer med epilepsi uppnår långtidsremission och de flesta av dessa kan avveckla behandlingen med läkemedel. Hos barn brukar man kräva 2 års anfallsfrihet innan försök görs att sätta ut medicinen och hos vuxna brukar motsvarande tid anges till 3–5 år.

Vid vissa epilepsisyndrom, som juvenil myoklonisk epilepsi, är återfallsrisken stor varför behandlingstiden som regel bör förlängas. EEG har begränsat värde för beslutet att försöka sätta ut antiepileptika. Risken för återfall vid utsättning av behandlingen är ca 35% och den är störst första året efter seponeringen. Enstaka anfall kan vara utsättningens uttryck för abstinens och måste inte leda till att utsättningen avbryts, men hastigheten i nedtrappningen kan behöva minskas. Behandlingen bör således inte utsättas abrupt utan successivt under loppet av några månader. Vid behandling med klonazepam eller fenobarbital kan utsättningsperioden behöva förlängas till 6–12 månader.

För den som får epilepsi i vuxen ålder handlar det oftast om sekundärt utlöst epilepsi orsakad av en hjärnskada, cerebrovaskulär insult, kärlmissbildning, trauma, tumor eller infektion. Eftersom dessa tillstånd som regel ger upphov till bestående skador i hjärnvävnaden är risken för anfallsrecidiv stor om antiepileptika sätts ut hos anfallsfria patienter. Ställningstagande till utsättning av antiepileptika bör därför ske i samråd med neurolog.

### Om behandlingen inte hjälper

Trots adekvat diagnostik, val och dosering av antiepileptika samt god följsamhet till läkemedelsbehandlingen, kvarstår epilepsianfall hos ca ¼ av dem som behandlas. Det är sällan meningsfullt att under flera år pröva sig igenom ett flertal antiepileptika, enskilt eller i kombination. Det har nämligen visats att sannolikheten för meningsfull effekt av ytterligare läkemedel är mycket låg redan efter försök med 2–4 adekvata läkemedelsalternativ.

För dessa patienter bör i stället andra behandlingsformer övervägas, t ex epilepsikirurgi, vagusnervstimulering eller ketogen (fettbaserad) kost. Samtliga dessa behandlingsalternativ bör handläggas på regionsjukhusnivå. Patienter vars anfall inte bringas under kontroll inom en 2-årsperiod bör således remitteras till en specialiserad epilepsienhet för ställningstagande till kompletterande diagnostik och behandlingsalternativ (3).

**Tabell 2.** Olika antiepileptika – dosering (peroralt), riktområde för serumkoncentration samt tid till jämviktskoncentration

Läkemedel	Dosering vuxna (mg/dygn)	Dosering barn (mg/kg kroppsvikt/dygn) <sup>a</sup>	Riktområde för serumkoncentration (mikromol/L)	Tid till jämviktskoncentration
Diazepam	5–15	Ej aktuell	Ej fastställt	1 dag
Eslirkarbazepin	800–1 200	Ej aktuell	Ej fastställt	4–5 dagar
Etosuximid	500–1 000	20–30	280–700 <sup>b</sup>	7–9 dagar
Felbamat	600–3 600	15–45 (max 3 600 mg/dygn)	Ej fastställt	2–7 dagar
Fenobarbital	50–150	2–5	40–130	ca 3 veckor
Fenytoin	200–400	5–8	40–80	2–4 veckor
Gabapentin	1 200–3 600	25–35	Ej fastställt	ca 1 dag
Karbamazepin	400–1 200	10–20	20–40	2–4 veckor
Klonazepam	0,5–8	Ej fastställd	Ej fastställt	5–10 dagar
Lakosamid	200–400	Ej aktuell	Ej fastställt	3 dagar
Lamotrigin	100–600	2–10 <sup>c</sup>	Ej fastställt	ca 5 dagar
Levetiracetam	1 000–4 000	5–30	Ej fastställt	2 dagar
Nitrazepam	5	Ej fastställd	Ej fastställt	1–2 dagar
Oxkarbazepin	600–2 400	8–30	Ej fastställt	2–3 dagar
Perampanel	4–12	Ej fastställd	Ej fastställd	Information ej tillgänglig
Pregabalin	150–600	Ej fastställd	Ej fastställt	1–2 dagar
Retigabin	600–1 200	Ej fastställd	Ej fastställt	3 dagar
Rufinamid	1 800–3 200	Ej fastställd	Ej fastställt	2–3 dagar
Topiramat	50–600	Ej fastställd	Ej fastställt	4–8 dagar
Valproat	900–2 500	10–40	300–700 <sup>b</sup>	3–4 dagar
Vigabatrin	2 000–3 000	50	Ej fastställt	5 dagar
Zonisamid	100–600	Ej fastställd	Ej fastställt	ca 13 dagar

a. Observera åldersangivelser i produktresumé/Fass när det gäller nyare antiepileptika.

b. Osäker klinisk relevans.

c. Observera lägre doser vid samtidig behandling med valproat.

Små barn med allvarlig epilepsi som hotar att påverka deras utveckling bör remitteras tidigare i förloppet för sådan bedömning.

### Läkemedel för behandling av epilepsi (i bokstavsordning)

#### Diazepam

Diazepam tillhör bensodiazepingruppen. Dess användning bör reserveras för att bryta akuta anfall. Eftersom risken för toleransutveckling är stor och trötthet är en

vanlig biverkning bör detta preparat inte ges som profylax. Diazepam är förstahandsmedel vid status epilepticus och ska då ges parenteralt eller rektalt. Diazepam kan också ges vid feberkrämper.

#### Eslirkarbazepin

Eslirkarbazepin är ett oxkarbazepinderivat. Det är effektivt mot fokala anfall med eller utan utveckling till ett bilateralt konvulsivt anfall. Information saknas om effekt på andra anfallstyper.

#### Sökord

#### Innehåll

Biverkningarna är mindre uttalade än för karbamazepin och oxkarbazepin, framför allt avseende överkänslighet och hyponatremi. Då preparatet är nytt är biverkningsprofilen fortfarande ofullständigt känd.

Eslikarbazepin kan ges i en dos per dygn.

### **Etosuximid**

Etosuximid används framför allt till barn (registrerat preparat Suxinutin oral lösning 50 mg/ml eller t ex licenspreparat Zardonan kapslar 250 mg). Vid behandling av absenser – den enda indikationen – har etosuximid lika god effekt som valproat och bättre effekt än lamotrigin (4).

Biverkningarna är huvudsakligen dosberoende och inkluderar illamående och andra gastrointestinala symtom, viktminskning, trötthet och huvudvärk. Utslag förekommer som en sällsynt biverkning.

### **Felbamat**

Felbamat är tillgängligt i Sverige i första hand för behandling av patienter med svårbehandlat Lennox–Gastauts syndrom. Preparatet har flera metaboliter och interagerar med många andra antiepileptika.

Svåra biverkningar, som aplastisk anemi och levernekros, begränsar användningen av felbamat. Patienter som behandlas med detta preparat måste därför kontrolleras med avseende på hematologiska parametrar och leverfunktionsprover bör tas varannan vecka under hela behandlingen.

### **Fenobarbital**

Fenobarbital är världens mest använda antiepileptikum och dessutom det billigaste. Detta preparat har påvisad effekt mot fokala anfall med eller utan utveckling till ett bilateralt konvulsivt anfall, men det har något sämre effekt än karbamazepin. Fenobarbital kan också användas vid generaliserade tonisk-kloniska anfall men har inte visats ha effekt mot absenser.

Användbarheten av fenobarbital är begränsad pga biverkningarna. Det har fortfarande en plats i behandlingen av anfall under nyföddhetsperioden och av status epilepticus, då det finns för parenteralt bruk. I speciella fall används det även till äldre patienter.

Fenobarbital, som metaboliseras i levern, har en halveringstid på 2–6 dygn hos vuxna och 1–3 dygn hos barn. Toleransutveckling förekommer, vilket gör att seponering bör ske långsamt.

Biverkningar, framför allt trötthet och somnolens, är vanliga vid behandling med fenobarbital. Negativ påverkan på kognitiva funktioner, beteendeproblem och hyperaktivitet är vanliga biverkningar hos barn. Utslag ses hos 5–10%, och även bindvävspåverkan som vid Dupuytrens kontraktur och frozen shoulder förekommer.

### **Fenytoin**

Globalt sett är fenytoin fortfarande ett viktigt antiepileptikum. Det är effektivt vid fokala anfall med eller utan utveckling till ett bilateralt konvulsivt anfall. Fenytoin är även verksamt vid generaliserade tonisk-kloniska anfall, men det har ingen effekt på absenser, myokloniska eller atoniska anfall och kan ibland förvärra dessa. Trots effekten är inte fenytoin idag ett förstahandspreparat pga biverkningar, ogynnsam farmakokinetik och talrika interaktioner.

### **Fosfenytoin**

Fosfenytoin är en ”prodrug” till fenytoin och har ersatt fenytoin när det gäller parenteral behandling av status epilepticus och när en patient inte kan ta fenytoin peroralt. Fosfenytoin är mindre kärretande än fenytoin. Läkemedlet kan också ges intramuskulärt.

En specifik biverkning är klåda i samband med injektion. Se i övrigt fenytoin.

### **Gabapentin**

Gabapentin är effektivt vid fokala anfall men inte vid generaliserade anfall. Preparatet har visats vara mindre effektivt än karbamazepin vid fokala anfall, men den använda dosen kan ha varit för låg och den dos som numera används vid epilepsi är högre. Gabapentin bryts inte ner i levern utan utsöndras i oförändrad form i urinen, vilket gör det till ett lämpligt medel då epilepsi förekommer tillsammans med leversjukdom.

Biverkningarna är få. Viktkönning förekommer men inte överkänslighetsreaktioner.

### **Sökord**

### **Innehåll**

### Karbamazepin

Karbamazepin är ett effektivt och säkert förstahandspreparat vid fokala anfall med eller utan utveckling till ett bilateralt konvulsivt anfall. Det är mindre effektivt mot generaliserade anfall och det kan framkalla myokloniska anfall hos predisponerade individer.

Karbamazepin metaboliseras i levern och oxideras till en aktiv metabolit (epoxid) som också har antiepileptisk effekt och som kan bidra till biverkningarna. Karbamazepin inducerar leverenzymen och kan inducera sin egen metabolism. Serumkoncentrationen är därför inte stabil förrän efter ca 3 veckors behandling och den kan också påverkas av interaktioner med många andra läkemedel inklusive andra antiepileptika.

Dosberoende biverkningar är trötthet, yrsel, dubbelseende, ackommodationssvårigheter och ataxi. Utslag förekommer hos 2–4%. Hyponatremi är vanligt men ger sällan symtom om den inte är uttalad. Leverpåverkan förekommer, liksom benmärgspåverkan med i sällsynta fall agranulocytos och aplastisk anemi.

### Klonazepam

Klonazepam är ett bensodiazepinpreparat. Det har ett brett antiepileptiskt spektrum, men det har sitt huvudsakliga användningsområde som andra- eller tredjehandsmedel vid svårbehandlade epilepsisyndrom hos barn, t ex vid Wests och Lennox–Gastauts syndrom. Klonazepam har påvisad effekt vid absenser och myokloniska anfall men kan öka risken för tonisk-kloniska anfall. Klonazepam finns även för parenteralt bruk och används också vid status epilepticus, framför allt till barn.

Biverkningar är vanliga och utgörs av trötthet, beteendeavvikelse samt ataxi och aggressivitet, vilka begränsar användningen. Toleransutveckling kan ske och utsättning av klonazepam medföljer hög risk för abstinensanfall. Seponering bör därför ske mycket långsamt.

### Lakosamid

Lakosamid kan användas som tilläggsbehandling vid fokala anfall med eller utan utveckling till ett bilateralt konvulsivt anfall.

Biverkningarna, som är dosberoende, utgörs mest av yrsel och ostadighet. Lakosamid finns även för parenteralt bruk (5).

### Lamotrigin

Lamotrigin har ett brett spektrum. Det är effektivt mot fokala anfall med eller utan utveckling till ett bilateralt konvulsivt anfall samt generaliserade anfall, absenser och atoniska anfall. Effekten är mindre säker mot myokloniska anfall som även kan förstärkas i vissa fall. I kliniska prövningar är lamotrigin lika effektivt som karbamazepin vid nydebuterad fokal epilepsi.

Utslag förekommer hos drygt 10% av patienterna och livshotande tillstånd som Stevens–Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys kan utvecklas. Risken kan minskas genom långsam upptitrering av dosen med höjning varannan vecka. Andra biverkningar är yrsel, dubbelseende, ataxi, huvudvärk och sömnsvårigheter. Valproat minskar nedbrytningen av lamotrigin, varför en avsevärt lägre dos av lamotrigin måste användas om det ges tillsammans med valproat. Vanlig vuxendos är 100–600 mg/dag, medan dygnsdosen vid samtidig valproatbehandling är 100–200 mg/dag.

### Levetiracetam

Levetiracetam är effektivt mot fokala anfall med eller utan utveckling till ett bilateralt konvulsivt anfall. Studier har visat att levetiracetam är effektivt som tilläggsbehandling vid juvenil myoklonisk epilepsi och generaliserad epilepsi med tonisk-kloniska anfall. Levetiracetam metaboliseras genom hydrolysis och endast till viss del i levern, vilket är gynnsamt vid behandling av epilepsi i kombination med leversjukdom.

Genom att långsamt titrera upp dosen kan man undvika trötthet, som annars är den vanligaste biverkningen. En reversibel och dosberoende biverkning är aggressivitet, i synnerhet hos predisponerade individer. Långsam upptitrering är särskilt viktig hos barn. Levetiracetam finns även för parenteralt bruk (se Terapirekommendationerna – Behandling av tonisk-kloniska anfall och status epilepticus, s 974).

### Midazolam

Midazolam, som tillhör bensodiazepingrupperna, används endast för att bryta ett anfall. Preparatet kan dels ges intravenöst i samband med status epilepticus, dels buckalt, dvs innanför kinden. Biverkningarna är desamma som för övriga bensodiazepiner.

### Nitrazepam

Nitrazepam är ytterligare ett bensodiazepinderivat med antikonvulsiv effekt. Det har stor terapeutisk bredd och låg akut toxicitet. Preparatet kan användas vid vissa anfallstyper som myokloniska och atoniska anfall hos barn samt vid Wests syndrom (infantila spasmer).

De vanligaste biverkningarna är dåsighet, ataxi, koncentrationssvårigheter, aggressivitet och hypersalivation. Det sistnämnda kan utgöra ett allvarligt problem hos barn med flerfunktionshinder inkluderande andningssvårigheter.

### Oxkarbazepin

Oxkarbazepin är ett derivat av karbamazepin och det metaboliseras snabbt i levern till en aktiv monohydroximetabolit som är ansvarig för effekten. Oxkarbazepin är effektivt mot fokala anfall med eller utan utveckling till ett bilateralt konvulsivt anfall men inte mot generaliserade anfall. Liksom karbamazepin kan det förvärra myokloniska anfall. Oxkarbazepin kan vara ett första handslag vid nydebuterad fokal epilepsi. Risken för interaktioner med oxkarbazepin finns, men är mindre än för karbamazepin.

Biverkningarna av oxkarbazepin är av samma typ som för karbamazepin, men för det mesta är de mindre uttalade. Idiosyntaktiska hypersensitivitetsreaktioner, som hudutslag, är mindre vanliga än vid behandling med karbamazepin medan hyponatremi ses oftare.

### Perampanel

Perampanel är den första selektiva, icke-kompetitiva antagonisten till AMPA-receptorn som har blivit godkänd som epilepsimedizin. Perampanel är avsedd som tilläggsbehandling vid fokala anfall med eller utan utveckling till ett bilateralt konvulsivt anfall.

Perampanel ges endast 1 gång/dag pga den långa halveringstiden (105 timmar). Vid

dosering i kombination med den starka CYP3A-induceraren karbamazepin var genomsnittlig halveringstid 25 timmar.

Biverkningarna är dosberoende och de vanligaste rapporterade är yrsel och trötthet (5).

### Pregabalin

Pregabalin är verksamt vid fokala men inte vid generaliserade anfall. Det bryts inte ned i levern utan utsöndras oförändrat i urinen. De vanligaste biverkningarna är viktökning, yrsel och somnolens.

### Retigabин

Retigabин är ett nytt antiepileptikum med indikationen tilläggsbehandling av fokala anfall med eller utan generaliserade tonisk-kloniska anfall. De vanligaste biverkningarna är yrsel, somnolens och trötthet. Urinretention kan förekomma (5). Pigmentförändringar i bl a näthinnan med synpåverkan som följd begränsar användbarheten av detta preparat.

### Rufinamid

Rufinamid är ett antiepileptikum med indikationen tilläggsbehandling vid Lennox-Gastauts syndrom. I kliniska prövningar har rufinamid visat bäst effekt på toniska och atoniska anfall (droppattacker). Effekten på andra anfallstyper är inte lika övertygande.

De vanligaste biverkningarna som har rapporterats är huvudvärk, yrsel, trötthet/sömnighet och kräkningar. Hudutslag kan förekomma.

Rufinamid absorberas bäst vid samtidigt matintag. Maximal plasmakoncentration uppnås efter 6 timmar. Biotillgängligheten minskar allteftersom dosen ökar. Rufinamid elimineras i första hand via njurarna men i viss mån även genom metabolism, dock inte via cytochrom P450-systemet eller som glutationkonjugat. Halveringstiden är 6–10 timmar vilket betyder att preparatet behöver intas två gånger per dag (5).

### Stiripentol

Stiripentol är en GABA-receptoragonist med ett mycket begränsat användningsområde. Det är endast indicerat som tilläggsbehandling vid allvarlig myoklonisk epilepsi i barndomen (Dravets syndrom).

## Sökord

## Innehåll

**Topiramat**

Topiramat är ett antiepileptikum med ett brett spektrum. Det har visat sig vara effektivt som monoterapi vid fokal epilepsi samt som tilläggsbehandling vid generaliseringade tonisk-kloniska anfall och vid Lennox-Gastauts syndrom. Kliniska prövningar har visat att topiramat även har effekt på myokloniska anfall och kan användas vid juvenil myoklonisk epilepsi. För att undvika biverkningar rekommenderas långsam upptitrering av dosen.

Biverkningarna är yrsel, trötthet, viktminskning och kognitiv påverkan. Njursten kan uppkomma hos predisponerade patienter. En ökad risk för fosterskador vid behandling med topiramat under graviditet har rapporterats.

**Valproat**

Valproat har effekt mot alla anfallstyper, dvs fokala anfall, generaliseringade tonisk-kloniska anfall, absenser, atoniska och myokloniska anfall. Valproat har rekommenderats som förstahandsmedel vid generaliseringade anfall, men de kliniska studierna är få. Medlet har visats vara effektivt vid behandling av absenser.

Valproat metaboliseras i levern och kan minska nedbrytningen av flera läkemedel, vilket kan medföra viktiga interaktioner. Metabolismen av valproat kan i sin tur påskyndas av flera läkemedel inklusive andra antiepileptika. Valproat finns också för parenteralt bruk.

Biverkningarna är viktiga att känna till. Tremor är en dosberoende biverkning. Ett fatale fall av överkänslighet har rapporterats. Viktuppgång är vanlig. Hos barn < 3 år har levertoxicitet med dödlig utgång rapporterats, särskilt vid samtidig behandling med enzyminducerande antiepileptika. Påverkan på trombocyter förekommer, liksom ökad blödningsrisk. Pankreatit är en ovanlig biverkning. Hormonell påverkan och ökad förekomst av polycystiska ovarier har rapporterats. Valproat kan ge encefalopati och har också teratogena biverkningar, i synnerhet ökar risken för neuralrörssdefekt, kognitiv påverkan och autismspektrumtillstånd hos barnet.

**Vigabatrin**

Vigabatrin har god effekt på fokala anfall, men har visat sig vara mindre effektivt mot

generaliseringade anfall och kan i vissa fall förvärra framför allt myokloniska anfall. Det har en särskild plats i behandlingen av Wests syndrom hos barn. Inga kliniskt betydelsefulla interaktioner förekommer.

Biverkningar är främst trötthet, viktuppgång, depression och huvudvärk. Allvarligast är att vigabatrin hos ca 30% av patienterna ger en irreversibel perifer synfältsinskränkning. Detta har begränsat användningen av preparatet och de patienter som behandlas med vigabatrin ska var 6:e månad genomgå synfältskontroll.

**Zonisamid**

Detta läkemedel kan användas som tilläggsbehandling vid fokala anfall med eller utan utveckling till ett bilateralt konvulsivt anfall hos vuxna. Zonisamid kan även ha effekt vid generaliseringad epilepsi. Det metaboliseras i levern med viss risk för interaktioner. Preparatet har yrsel och somnolens som de vanligaste biverkningarna.

**Referenser**

1. Läkemedelsbehandling av epilepsi – ny behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2011:1.  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
2. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, Kalviainen R, Mattson R, Perucca E, Tomson T. ILAE Treatment guidelines: Evidence based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006;47:1094–1120.
3. Svenska Epilepsisällskapet. Beslutsstöd för samverkan mellan olika vårdnivåer kring patienter med svårbehandlad epilepsi.  
[www.epilepsisallskapet.se](http://www.epilepsisallskapet.se)
4. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Drugos D, Masur D, et al; Childhood Absence Epilepsy Study Group. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med*. 2010;362:790–9.
5. Stephen LJ, Brodie MJ. Pharmacotherapy of epilepsy: newly approved and developmental agents. *CNS Drugs*. 2011;25:89–107.

# Parkinsons sjukdom

Håkan Widner, Neurologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund  
Caroline Marktorp, Medicinkliniken, Centralsjukhuset, Kristianstad

## Inledning

Parkinsons sjukdom är den näst vanligaste neurodegenerativa sjukdomen efter Alzheimers sjukdom. Prevalensen uppskattas till ca 20 000 i Sverige, och ca 2 000 nya fall tillkommer årligen.

Varje lesion i dopaminsystemet i de basala ganglierna, oavsett orsak eller mekanism, kan ge upphov till bradykinesi (långsamma rörelser), muskulär rigiditet (stelhet), och tremor (skakningar), vilka med ett samlingsnamn kallas parkinsonism, dvs något som liknar Parkinsons sjukdom. Ett 50-tal olika sjukdomar kan i någon fas ge upphov till parkinsonism och antalet patienter med annan form av parkinsonism är uppskattningsvis upp till dubbelt så många som dem med Parkinsons sjukdom, vilket ställer krav på noggrann diagnostik.

Dopaminbrist i de basala ganglierna och degeneration av icke-dopaminerger bansystem påverkar också många andra funktioner utöver rörelsekontroll och ger upphov till icke-motoriska symtom vid Parkinsons sjukdom.

Detta kapitel avser endast behandling av Parkinsons sjukdom, men omfattar både de motoriska och de vanligaste icke-motoriska symptomen.

## Bakgrund

Parkinsons sjukdom är en benämning på en progressiv neurodegenerativ sjukdomsprocess som ger upphov till relativt typiska

## Parkinsons sjukdom och parkinsonism – ICD-10

### Parkinsons sjukdom (G 20.9)

#### Sekundär parkinsonism (G 21)

Sekundär parkinsonism är en benämning på symptom som ger upphov till parkinsonism med känd mekanism och som inte uppvisar den typiska sjukdomsbilden eller det typiska förloppet som vid Parkinsons sjukdom. Typexempel är

- neuroleptikaframkallad parkinsonism (G 21.1)
- vaskulär parkinsonism (G 21.8).

#### Atypisk parkinsonism

Atypisk parkinsonism (tidigare benämning Parkinson plus) är en samlingsbeteckning för distinkta sjukdomar med parkinsonism och ytterligare neurologiska symptom som

- demens med Lewy-inklusionskroppar, DLB (G 31.8)
- progressiv supranuklear pares, PSP (G 23.1)
- multipel systematrofi – parkinsonistisk form (tidigare beteckning striatonigral degeneration, (G 23.2))
- det ovanliga tillståndet kortikobasal degeneration, CBD (G 23.8).

Kvantitativt utgör de sekundära och atypiska formerna lika många eller fler än de genuina fallen av Parkinsons sjukdom.

sjukdomsbilder och förlopp. Till en början påverkas ena kroppshälvens kontroll över rörelser med successivt utvecklade bilaterala rörelserelaterade symptom. Efter några års sjukdom tillkommer symptom från andra nervbanesystem med även icke-motoriska symptom. Se vidare Faktaruta 1, om Parkinsons sjukdom och parkinsonism.

## Sökord

## Innehåll

### Typiska rörelserelaterade symtom vid tidig fas av Parkinsons sjukdom

#### Unilateral symptomdebut

#### Hypokinesi/bradykinesi

Färre, inskränkta och förlängsammade rörelser.

#### Vilotremor

Tremor som finns när handen vilar och som försvinner då aktiva rörelser utförs.

#### Rigiditet

O tillräcklig muskulär agonist-/antagonistrelaxation vid passiv rörelse.

### Faktorer som talar emot diagnosen Parkinsons sjukdom i tidig fas

- Symmetrisk symptomdebut
- Snabb progress
- Cerebellära symtom
- Falltendens
- Kortikala demenssymtom
- Otillräcklig effekt av adekvat dopaminerg medicinering

## Diagnostik

För sjukdomsgrupperna finns det definierade diagnoskriterier med inklusions- och exklusionsfaktorer. Diagnosen Parkinsons sjukdom är fortfarande övervägande klinisk, men omfattar påvisande av typiska symtom och frånvaro av flertalet symtom och definierade omständigheter, se Faktaruta 2 och 3. Diagnosen förutsätter också information om progress av symtomen och kan således inte ställas vid ett tillfälle.

Feldiagnostik är vanlig och omvärdning av diagnosen kan behövas. Patienter bör förvärnas om att diagnosen kan komma att revideras om förloppet avviker från det förväntade. Tidigt i förloppet är symtomen ofta intermittenta och kan agraveras tillfälligt vid uttröttning eller infektioner.

## Utredning

Påvisande av ensidiga symtom – *hypokinesi*, *rigiditet* eller *vilotremor* – bör leda till vidare bedömning av läkare med erfarenhet av Parkinsons sjukdom för att så tidigt som möjligt skilja på de många olika möjliga tillstånden. Patienterna undersöks med fördel upprepade gånger med avseende på progress om inte uppennbart från anamnesen. Inga enskilda undersökningar eller laboratorieprover kan entydigt fastställa Parkinsons sjukdom och undersökningar avser delvis att utesluta andra tillstånd.

Tidigt debuterade, atypiska eller osäkra fall bör särskilt bedömas och utredas. Dominans av flera icke-motoriska symtom tidigt i förloppet talar emot Parkinsons sjukdom.

Datortomografi eller magnetresonanskameraundersökning kan påvisa strukturella lesioner som förklaring till lateraliserade symtom som talar emot genuin Parkinsons sjukdom. Special-MR-undersökningar kan ge underlag för fynd som har statistisk sannolikhet för olika former av parkinsonism men är inte enskilt avgörande diagnostiskt.

SPECT (single photon emission computed tomography/enfotonstomografi)-undersökning av det presynaptiska dopaminsystemet kan påvisa brist på dopamin. Det kan vara av stort värde att kunna fastställa att tidiga symtom har ett samband med dopaminbrist, inte minst när det gäller yngre patienter, för att motivera dem till medicinering. SPECT-påvisad dopaminbrist kan också bidra till att skilja Parkinsons sjukdom från essentiell tremor respektive Alzheimers sjukdom och DLB (demens med Lewy-inklusionskroppar), vilket i vissa fall annars kan vara svårt. Depression, defekt luktsinne och sömnrubningar är överrepresenterade vid parkinsonism men för närvärande är det inte av prediktivt värde för någon specifik sjukdom.

Två till tre månaders behandling med dopaminerga medel är mer prediktivt för Parkinsons sjukdom än ett akut endostest med levodopa och bör utvärderas genom jämförande bedömningar av symtom före och efter behandlingen.

## Patofysiologi

Orsaken till Parkinsons sjukdom är okänd i de flesta fall. För 5–10% av patienter med Parkinsons sjukdom har dock 10-talet olika monogenetiska faktorer identifierats och familjära former med olika nedärvningsmönster av Parkinsons sjukdom förekommer.

## Sökord

## Innehåll

Uppskattningsvis 50% av dem som insjuknar < 50 års ålder kan ha en identifierbar ärfältig form ibland med specifika förlopp. För resterande är det sannolikt ett samspel mellan predisponerande respektive protektiva faktorer såväl av genetisk natur som faktorer i omgivningen. I epidemiologiska studier har man funnit skyddande effekter av regelbundet bruk av NSAID-preparat och nikotin, medan pesticider och andra toxiska ämnen har ett sjukdomsrelaterat samband (1,2). För individuella fall är dessa statistiska samband svårvärderade.

Cellulära patofisiologiska mekanismer innefattar successiv ansamling av strukturproteinerna alfa-synuklein och ubiquitin i dopaminerga nervceller med en långsamt utvecklade dysfunktion till celldöd.

### **Basala gangliefunktioner**

De basala ganglierna har som övergripande funktion att planera, anpassa och genomföra alla former av rörelser. Detta inkluderar de ändamålsenliga rörelserna och de stödrörelser och funktioner som krävs för att kunna genomföra olika former av motorisk aktivitet. En planerad rörelse föregås under 200 ms av omfattande neuronala aktiviteter i flera kortikala regioner och basala ganglier med deltagande av ca 20-talet nervceller och 10-talet nervbanor. De basala ganglierna kan liknas vid en servomotor som faciliterar de samordnade funktionerna. Vid dopaminbrist uppstår först förlängsamningar av processerna, senare negativa kompensationsmekanismer som kan ge upphov till blockerad impulstrafik. Förutom dopamin medverkar GABA-, acetylkolin- och glutamatbildande nervceller.

Nervterminalerna i putamen drabbas först vid Parkinsons sjukdom. Putamen koordinerar de motoriska och visuella kontrollerna för rörelser och ger upphov till hypokinesi, rigiditet samt tremor. Senare i sjukdomsprocessen påverkas dopaminfunktionen också i caudatus, vilken koordinerar exekutiva och planeringsmässiga funktioner för rörelser. Dopaminbrist i caudatus leder till bristande koordination och nedsatt mental simultankapacitet samt förlängsammad anpassning av rörelserna till omgivningen.

### **Andra banskystem**

Parkinsons sjukdom drabbar först dopaminsystemet, och de första symptomen uppstår vid ca 50% sänkt halt i basala ganglier. Sannolikt är det en långsam sjukdomsprocess med dysfunktion av nervcellerna före celldöd, varför förhoppningar finns om skyddande behandlingar – neuroprotektion – men någon sådan är ännu inte kliniskt bevisad.

Senare i sjukdomsförloppet drabbar sjukdomsprocesserna också andra nervbane- och signalsystem, med sänkning av halterna av acetylkolin, serotonin och noradrenalin. Problem som då kan uppstå är nedsatt vakenhet, nedsatt inpräglingsförmåga, oro, nedstämdhet, sömnrytmrubbningsar och demens vilka kan överlagras symptomen av dopaminbrist. Farmakologisk substitution av dessa andra nervsignalssubstanser kan ha stor terapeutisk effekt men skapar risk för farmakologiska interaktioner och multi-medicinering.

Processerna vid Parkinsons sjukdom påverkar också nervceller i det perifera autonoma nervsystemet med en successiv utveckling av störda funktioner. De förefaller inte vara kopplade till durationen eller svårighetsgraden av Parkinsons sjukdom. De vanligaste dysfunktionerna är störd blodtrycksreglering med utveckling av ortostatisk hypotension, påverkad mag-tarmfunktion, miktionsrubbningsar samt påverkad svettning och värmereglering.

### **Behandlingsrelaterad bakgrund**

All behandling vid Parkinsons sjukdom är symtomlindrande. Det finns ännu ingen kausal behandling som övertygande visats upphäva eller dämpa nervcellsbotfallet. En omsvängning när det är lämpligt att initiera behandling har skett. Den tidigare uppfattningen om att det var en fördel att avvaka så länge som möjligt med all form av behandling är inte biologiskt relevant. Detta pga de delvis negativa kompensatoriska mekanismer som utvecklas under den tidiga sjukdomsfasen. Tidig terapi, som ökar tillgängligheten av dopamin oavsett farmakologisk mekanism, minskar den negativa kompensationen och är gynnsam för sjukdomsförloppet.

### Faser i sjukdomen

TVÅ system finns för att beskriva i vilken fas en patient med Parkinsons sjukdom befinner sig.

#### System enligt Hoehn och Yahr

- Detta är det mest vedertagna och använda systemet som beskriver motorisk försämring i 5 steg:
1. Endast unilateralala symtom.
  2. Bilaterala symtom utan balanspåverkan.
  3. Påverkad balans, med lindrig till moderat sjukdom. Fysiskt oberoende.
  4. Grav sjukdom, men kan stå och gå utan hjälp.
  5. Rullstols- eller sängbunden om inte hjälpt.

#### System enligt MacMahon och Thomas

Detta system bygger på ett funktionellt paradigm med 4 stadier:

1. diagnostiska stadiet
2. bibeihållandestadiet
3. komplikationsstadiet
4. palliativa stadiet.

Det är en mycket utbredd och vanlig missuppfattning bland patienter och vårdpersonal att antiparkinsonmedel endast har en effekt under några år. Detta är inte korrekt och patienterna har även efter många år en gynnsam antiparkinsonseffekt av levodopa. Den enskilda doseeffekten avtar dock och marginalen till biverkningar minskar. Det terapeutiska fönstret blir smalare med tiden, men stängs inte vid Parkinsons sjukdom, till skillnad från vad som är fallet vid vissa atypiska parkinsontillstånd.

### Faser i sjukdomen

System för att beskriva i vilken fas patienten befinner sig beskrivs i Faktaruta 4.

Enligt vissa studier kan ett förstadium med icke-motoriska symtom – bland dessa kan nämnas depression, REM-sömnsbeteendestörning, förlust av doftsinne, försämrat nattseende och ändrade känselfenomen – föreligga 5–6 år innan motoriska symtom blir uppenbara. Hastigheten i sjukdomsprogression varierar från individ till individ utifrån symtombild och vissa genetiska faktorer. Med modern behandling tycks livslängden för patienter med Parkinsons sjukdom under 60 år inte skilja sig från befolkningen i övrigt medan överlevnaden är något kortare än förväntat vid insjuknande i högre åldrar.

### Behandlingskomplikationer

#### Hyperkinesier och dyskinesier

Överrörlighet (hyperkinesi) beror på en rad faktorer som grad av Parkinsons sjukdom, behandling och grad av plasticitet i hjärnan. Det kan också vara likt ett överdoseringssymtom och förekomma en stund efter läkemedelsintag. Yngre patienter utvecklar hyperkinesier lättare.

Har en gång överrörlighet uppkommit genom en för kraftig dopaminstimulering är patienten "primad" och ett instabilt tillstånd föreligger. Ofta utvecklas detta tillstånd till dagliga omväxlande perioder av överrörlighet och perioder med akinesi, tremor, dystonibesvär, gångstörning och balansosäkerhet, det s k on-off-syndromet. Fluktuationerna kan anta många olika former och kan behöva analyseras noggrant med ett skattningsschema eller s k endotester. Remiss bör skickas till specialiserade motoritteam för bedömning och ställningstagande till justering/optimering av peroral terapi eller byte till mer avancerade behandlingar.

#### Dopaminerga dysregleringssyndromet

Dopaminerga dysregleringssyndromet karaktäriseras av snabbt ökat intag av dopaminerga medel, främst kortverkande medel. Det är främst yngre, med ett plastiskt nervsystem som drabbas. Symtomen varierar men innefattar "punding", dvs meninglösa stereotypa beteenden med upprepade rörelser och handlingar, hypomana beteenden, överdrivet köp- och spelberoende, samt hypersexualitet.

Vid misstanke om doseskalering bör skärpt behandlingskontroll och remiss till motoritteam på specialistklinik ske. Behandling med SNRI (serotonin-noradrenalinupptagshämmare) eller SSRI (selektiva serotoninåterupptagshämmare) kan vara effektiv. Atypiska neuroleptika (quetiapin 12,5–100 mg/dag eller klozapin 12,5–100 mg/dag) kan också vara effektiva. I extrema fall är neurokirurgisk behandling (Deep Brain Stimulation; DBS) indicerad genom behandlingens läkemedelsreducerande effekt.

#### Hypersexualitet

En ökad dopaminerg stimulering i limbiska centra hos parkinsonpatienter, framför allt vid en samtidig degeneration i dessa områden, kan ge ökad libido som i vissa fall kan bli mycket besvärande för den drabbade och närliggande. Vid mer avancerad sjukdom med demens kan symtomet också uppstå.

Behandlingen innebär justering av antiparkinsonmedicineringen eller byte av preparat med behållande av levodopa i fraktionerad låg dos och tillägg av ett SSRI-preparat. Vid psykosliknande tillstånd bör ett atypiskt neuroleptikum (quetiapin 12,5–100 mg/dag eller klozapin 12,5–100 mg/dag) prövas.

## Behandlingsarsenal

Flertalet, men inte alla, läkemedel för behandling av Parkinsons sjukdom substituerar dopamin. Sjukdomsprocesserna börjar sannolikt i dopaminerga neuron. Neurokirurgisk behandling med DBS (Deep Brain Stimulation)消除 en del av de felsignalerna som de kompensatoriska mekanismerna ger upphov till vilket förklarar dess effekter.

Symtom efter tillräcklig degeneration av de noradrenerga, acetylkolinerga och serotoninerga systemen kan också motivera substitution. Se Faktaruta 5, s 986, för behandlingskomplikationer.

### Levodopa

Levodopa är den mest effektiva medicinen vid Parkinsons sjukdom. Levodopa ombildas i kvarvarande nervterminaler i de basala ganglierna till dopamin och frisätts på ett normalt sätt under den tidiga fasen av Parkinsons sjukdom.

Levodopa har ofördelaktiga farmakokinetiska egenskaper: den biologiska halveringstiden i plasma är kort, ca 90 minuter, med en motsvarande kort effekt i hjärnan vid avancerad sjukdom och upptaget kan påverkas av andra aminosyror i kosten hos ca 25% av patienterna med minskad eller utebliven effekt kring måltider. Patienter som har denna känslighet kan vinna på att skilja tablettintaget från proteinrika måltider med mer än 30 minuter, eller minska proteinmängden i kosten under delar av dygnet, vilket bör ske efter dietisträdgivning. Levodopapreparaten innehåller också hämmare av dekarboxylas, benserazid eller karbidopa, vilka inte passerar blod-hjärnbarriären. Detta betyder att större mängd levodopa finns tillgänglig för transport till hjärnan och för omvandling till dopamin. De perifera effekterna och biverkningarna minskar därmed. Olika beredningsformer finns av levodopa – ”vanliga” tabletter som är lämpliga under dagen, depåtabletter som ger längre effekt nattetid och lösliga tablettter som kan tas vid behov för en snabbt insättande effekt. Kombinationstabletten med COMT (catekol-O-metyltransferas)-hämmaren entakapon har fördelen med totalt färre antal tablettter och med det en förenkling av ofta komplexa medicineringsscheman.

## Dosering

Levodopabehandlingen påbörjas vanligen med 50 mg på morgonen som sedan höjs långsamt till längsta effektiva dos. I tidiga sjukdomsstadiet ligger denna dos vanligen på mellan 300 och 400 mg/dag uppdelad på 3–4 dostillfällen. I senare sjukdomsstadiet kan 500 till 1 000 mg levodopa/dag behövas.

Monoterapi med levodopa leder oftast till fluktuationer som dosglapp, dyskinesier och ofrivilliga rörelser som ökar vid aktivitet och psykisk anspänning. Monoterapi med höga enskilda doser levodopa (> 150–200 mg per tillfälle) bör undvikas under längre tid. Inom 5 år har 70–90% av yngre patienter terapibegränsande dyskinesier och 50% av äldre patienter har besvärande fluktuationer.

### Biverkningar

Levodopas vanligaste biverkningar är minskad appetit, illamående och ortostatisk hypotension vid start av behandling, och vid längre tids behandling fluktuationer och dyskinesier. I avancerad sjukdomsfas kan hallucinationer och andra psykotiska reaktioner förkomma.

### Levodopa/karbidopagel med pumttillförsel

Läkemedelssystemet levodopa/karbidopagel för intrajejunalfusion via PEG med bärbar pump har utvecklats för att förlänga effekterna och förbättra upptaget av levodopa. Behandlingen kan jämna ut svåra fluktuationer och ofrivilliga rörelser. Den är personellt resurskrävande och bör inledas på klinik med erfarenhet av behandlingen. Patienter som kan ha nytta av behandlingen är de i komplikationsfas och som har motoriska fluktuationer med dyskinesier, trots optimerad peroral terapi.

Patienter har utvecklat allvarlig polyneuropati, och i enstaka fall encefalopati möjliggen relaterat till ökad omsättning av kobalaminer med åtföljande brist tillstånd.

### Dopaminagonister

Dopaminagonister stimulerar direkt dopaminreceptorer. Antiparkinsonseffekten är något mindre än för levodopa. Dopaminagonisterna har effekt i monoterapi, och risken

för dyskinesiutveckling är mindre än för levodopa i monoterapi.

Två kemiska typer av agonister finns. De icke-ergotbaserade agonisterna (pramipexol, ropinirol och rotigotin) har en bred anti-parkinsonseffekt och sannolikt också en egen antidepressiv effekt. De ergotbaserade preparaten (bromokriptin och kabergolin) kan förorsaka pleurala, pulmonella och retroperitoneala fibroser. Dessa läkemedel är nu andrahandsmedel inom preparatgruppen agonister.

Alla dopaminagonister har liknande biverkningar i olika utsträckning: illamående, ortostatisk hypotension, yrsel, psykotiska symtom och perifera ödem. Vid insättning av dopaminagonister kan domperidon, som har en perifer dopaminblockerande effekt, vara effektivt enligt doseringen 10–20 mg 3 gånger/dag för att lindra många av dessa besvär. Domperidon har begränsad subvention för bruk vid Parkinsons sjukdom, då alternativet, metoklopramid, ger upphov till betydande antidopaminerga effekter vanligen redan efter kort tids användning.

Det finns ett samband mellan dopaminagonistterapi och dagtrötthet. Vid behandlingsstart bör patienterna informeras om risken för att ofrivilligt somna. Risken är störst om sömnrubbning redan föreligger. När behandling med en agonist övervägs, kan med fördel eventuell sömnrubbning korrigeras före behandlingsstart. Det är läkarens ansvar att informera om sambanden, men patienterna har ansvar att bedöma sin lämplighet att framföra fordon vid ett enskilt tillfälle.

#### Injektions- och infusionsagonistbehandling

Apomorfin är en agonist som har en anti-parkinsonseffekt som är jämförbar med levodopa. Apomorfin ges som subkutana injektioner med penna för tillfällig vid behovsmedicinering vid dosglapp. Effekten av en injektion kommer inom 5–10 minuter.

I avancerade faser av Parkinsons sjukdom med komplicerade fluktuationer, t ex snabb "on-off"-symptomatologi (se Faktaruta 6) eller bifasiska dyskinesier, kan apomorfin infunderas subkutant med en pump. Behandlingen är effektiv men resurskrävande och bör inledas på klinik med erfarenhet.

#### Terminologi vid behandling av Parkinsons sjukdom

"Off" = "wearing off" = dosglapp

Orsakat av den korta halveringstiden för levodopa och nedsatt upplagringskapacitet – "effekten avtar" mellan tablettintag. Även övriga läkemedelsgrupper uppvisar dosglapp.

"On" = motsats till dosglapp, dvs gynnsam medicineffekt.

**Dyskinesier** = onormala rörelser av två typer:

- "överrörlighet" – vanligen i "on"-fas.
- "dystoni" – samtidig kontraktion av muskler kring en led – vanligen i "off"-fas

**Tremor** är ett symtom i sig, är ofrivilligt men kan undertryckas. Påverkas mycket av omständigheter. Förekommer såväl i "off"- som i "on"-fas.

De vanligaste biverkningarna är lokal irritation (noduli) i huden där apomorfin injiceras/infunderats och psykiska symtom som oro och hallucinos.

#### COMT-hämmare

COMT-hämmarna entakapon och tolkapon har ingen egen effekt, utan verkar genom att bromsa metabolismen av levodopa och dopamin. Effekten av levodopa förlängs med 10–30% utan att högre koncentrationstoppar erhålls. Vidare minskar fluktuationerna och tiden i "off" reduceras.

En vanlig biverkning av COMT-hämmare är diarré, men även förstopning förekommer. Andra biverkningar är illamående, trötthet, hallucinationer och ortostatisk hypotension. Entakaponfärgar urin och svett orangegul eller enbart orange.

Tolkapon är ett andrahandsmedel som kräver regelbunden provtagning av leverfunktionen pga risk för leverskada.

#### MAO-B-hämmare

MAO-B-hämmarna (selegilin, rasagilin) bromsar nedbrytningen av dopamin och har en viss egen symptomlindrande effekt. I monoterapi kan de användas som förstahandspreparat i tidig fas hos patienter med ringa symtom.

MAO-B-hämmarna potentierar effekten av levodopa och fungerar också som tillägg vid dosglapp. Hos patienter med fluktuationer uppnås en stabilisering av symptomatolo-

gin, med reducerad tid i "off" och mindre uttalade fluktuationer. Denna reduktion är jämförbar med effekten av COMT-hämmare.

Långtidsstudier med selegilin som tillägg till levodopa har visat längsammare symtomutveckling, lägre behov av levodopa och minskad dyskinesi, jämfört med placebo tillägg. Rasagilin och selegilin ges 1 gång/dag. Nedbrytningsprodukter av selegilin (1-metamfetamin och 1-amfetamin) kan ge upphov till ortostatiskt blodtryck, sömnubbningar och psykiska biverkningar. Rasagilin har inte dessa nedbrytningsprodukter vilket talar för att rasagilin kan användas till patienter där behandling med selegilin inte är möjlig. De vanligaste biverkningarna för rasagilin är de som är relaterade till dess dopaminhöjande effekt (illamående, yrsel) och egeneffekt (t ex muskelvärk). En direkt jämförelse av effekten av selegilin och rasagilin är inte genomförd och eventuella neuroprotektiva effekter är inte bevisade.

Kombination av levodopa med COMT- och MAO-B-hämning är möjlig, varvid additativa effekter erhålls.

### NMDA-hämmare

Amantadin (t ex Amantadin Stada, tabletter 100 mg) finns tillgängligt för licensförskrivning och reducerar levodopaassocierade dyskinesier. Mekanismen för amantadins effekt är inte fullständigt klarlagd men antas vara en antagonism på den glutaminerga NMDA (N-metyl-D-aspartat)-receptorn med särskild effekt i nucleus subthalamicus och har en snarlik och kompletterande effekt till DBS (Deep Brain Stimulation) i samma kärna. Doseringen varierar mellan 100 och 300 mg/dag.

På marknaden finns memantin som är en NMDA-hämmare som är registrerad för måttlig till svår demens av Alzheimertyper. Studier talar för gynnsam effekt på demenssymtom vid Parkinsons sjukdom och Lewy body-demens, men behandling sker då utanför godkända indikationer (3).

### Antikolinergika

Antikolinergika tillhör de äldsta parkinsonmedicinerna och det saknas moderna kontrollerade studier. På grund av risken för perifera och centrala biverkningar, inte

minst hos äldre, bör dessa läkemedel användas sparsamt. Läkemedelsgruppen kan vara effektiv mot tremordominant Parkinsons sjukdom och svåra dystona tillstånd där annan terapi inte räcker till.

### Avancerade behandlingar

Efter några års behandling uppstår ofta symtom från olika organsystem. Det kan innebära svår bemärkelse av symtom och/eller medföra komplexa och omfattande mediciner. Avancerade behandlingar, som pumpbehandling med levodopa, dopaminagonister eller neurokirurgiska ingrepp, kan ge behandlingsvinster. Det finns inga jämförande studier mellan de olika behandlingarna. En remiss till de multidisciplinära rörelseteamen vid universitetssjukhusen kan övervägas. Det är viktigt att patienten remitteras i tid innan alltför stora inskränkningar i arbete, sociala funktioner och familjesituation har uppstått.

### Neurokirurgi

Högfrekvent elektrostimulering i hjärnan (Deep Brain Stimulation, DBS) innebär en fokal elektrobehandling. DBS modulerar de elektriska komponenterna lokalt i hjärnan och innebär en unik behandlingsmodalitet skilt från läkemedelsbehandling.

DBS är justerbar i relation till individuell symtomatologi och symtomutveckling.

Permanent elektroder (1,27 mm i diameter) implanteras i olika s k målpunkter som utgörs av endera basalgangliiekärnorna subthalamus, globus pallidus eller VIM-kärnan i talamus. En programmerbar impulsivare (pacemaker) styr det elektriska fältets konfiguration i hjärnan. I huvudsak ger DBS en depolarisationsblockad.

Batteriet varar som regel i 3–5 år beroende på inställningarna och byts i lokalbedövning.

### Indikationer – kontraindikationer

Neurokirurgisk behandling vid Parkinsons sjukdom är indicerad när medicinsk behandling inte längre ger tillfredsställande resultat. Terapiresistent tremor är en viktig indikation, liksom svårbehandlade svängningar med dystonier och behov av mycket höga doser antiparkinsonmediciner. Pre-

operativ utredning och val av optimal målpunkt är viktiga steg för att behandlingen ska vara effektiv.

Kognitiv svikt är den vanligaste kontraindikationen och för vissa målpunkter är måttlig till svår talrubbning, uttalade autonoma symtom och psykossymtom kontraindikationer.

### Biverkningar

Kirurgisk komplikationsrisk vid DBS-kirurgi är låg: symptomgivande blödning < 1% och infektion < 3%.

Behandlingsrelaterade biverkningar av olika typer förekommer. Direkta stimuleringseffekter som parestesier, fokal dystoni, muskelsvaghets- och dysartri och dysfagi, karakteriseras av att de försvinner om DBS stängs av och återkommer vid reaktivering, men med god programmering kan dessa symptom vanligen elimineras.

Andra behandlingsrelaterade biverkningar är de som härrör från medicinreduktionen. Generellt är biverkningsrisken störst vid DBS i den subtalamiska kärnan och hos äldre patienter, men noggrann bedömning före operation kan vanligen förutse effekterna av ingreppet.

### Postoperativ medicinering och elektrostimulering

Den fortsatta behandlingen innebär en kombinationsbehandling där medicinering måste balanseras mot elektrostimuleringen. Båda behandlingarna påverkar varandra. Huvudansvar för behandlingskontroller och adekvat uppföljning ligger på teamen vid universitetssjukhusen och individuella arrangemang upprättas efterhand med andra kliniker.

## Terapiråd

### Behandlingsstrategier

All behandling vid Parkinsons sjukdom måste individualiseras och anpassas till den enskildes förutsättningar. Evidens i form av strikt kontrollerade studier för olika strategier saknas. Behandlingsstrategier i detta sammanhang avser inte ett enskilt medel som jämförs med ett annat, utan avser samverkan av flera olika långsiktiga behandlingar.

### Tidigt insatt behandling

Det finns ett flertal studier som talar för att tidigt insatt behandling – oavsett typ av medel – kan motverka de negativa kompenstationer som ett dopaminbristtillstånd medför. Den tidigare föreställningen om att avvaka så länge som möjligt med all form av behandling är inte biologiskt relevant.

### Tidig kombinationsbehandling

För att undvika höga doser av enskilda medel, för att uppnå tillräckliga effekter, bör kombinationsbehandling med olika klasser av läkemedel ske i stället. Syftet är att undvika ogygnnsamma effekter som kan kopplas till enskilda preparat.

Exempel på detta är att undvika att öka reguljära levodopadoser > 150 mg/enskild dos eller att undvika att öka en dopaminoagonist till höga doser innan tillägg av andra medel sker.

### Rimlighetsprövning

När höga doser krävs för att få effekt bör man överväga rimligheten i behandlingen. En orsak kan vara dålig följsamhet och bristande kommunikation mellan patient och forskrivande läkare, dopadysregleringssyndrom, atypiskt förlöpp som indikerar annan diagnos, eller behandling av mindre funktionshindrande symptom som ren vilotremor.

### Långverkande dopaminerg stimulering

Med långverkande dopaminerg stimulering försöker man undvika fluktuationer i läkemedelskoncentrationen och symptom genom förlängning av halveringstider eller byte till annan galenisk beredningsform.

### Tidsperspektiv

Symtomlindring är viktig men ett långtidsperspektiv för yngre patienter är också viktigt. En patient med Parkinsons sjukdom har i stort sett en normal förväntad livslängd och behandlingarna som ges ska för yngre patienter kunna ge god symptomkontroll i 30–40 år. En äldre patient med mindre plastisk hjärna kan under år ha en god behandlingseffekt utan utveckling av fluktuationer och andra komplikationer med enbart levodopa.

Med rätt strategi och kombinationsbehandling kan den parkinsondrabbade få fle-

## Sökord

## Innehåll

**Terapirekommanderationer – Behandling av Parkinsons sjukdom (4–7)****Yngre patient**

- Vid relativt lindriga symtom kan förstahandsmedlet vara en dopaminagonist, MAO-B-hämmare eller dopaminagonist och levodopa i låg dos, eventuellt i kombination med COMT-hämmare.
- Vid mer funktionshämmande symtom är en dopaminagonist lämplig med levodopa som antingen alternativ eller tillägg för att få tillräcklig effekt.
- Om behandlingseffekten är otillräcklig och ökad medicinering behövs, bör behandlingsstrategin vara att kombinera låga doser av olika typer av antiparkinsonmedicinering för att undvika utvecklingen av fluktuationer, och för att undvika höga doser av levodopa eller dopaminagonister.
- Motoriska symtom kan ibland kontrolleras väl, men en kvarvarande mental påverkan i form av stresskänslighet genom en nedslatt simultonkapacitet och mental uttröttbarhet kan vara svår att medicinera. Anpassning av arbetsuppgifter och arbetstidsförkortning kan ha större gynnsam effekt än ökad medicinering men måste individualiseras.
- Hypokinesi är vanligen det mest handikappande symtomet och när effekt uppnåtts är detta en lämplig första medicineringsnivå medan tremorn kan kvarstå.

**Medelålders patient**

- Lindriga symtom är motiverade att behandla. Förstahandsmedlet kan vara en dopaminagonist, MAO-B-hämmare eller levodopa fördelat på 3–4 doser dagligen. Hypokinesi är vanligen det mest handikappande symtomet, medan patienter och anhöriga ofta störs mer av vilotremorn. Uppmuntra till fysisk träning och anti-stressteknik.
- Vid funktionshämmande symtom finns flera alternativ. Om man väljer att starta med levodopa bör dosen fördelas på 3–5 tillfällen. Undvik doser högre än 500 mg levodopa/dag. Tillägg av dopaminagonist kan prövas om man inte uppnår tillräcklig symptomreduktion. Levodopadosen kan då ofta sänkas något.
- Om man väljer att starta med en dopaminagonist kan pramipexol 1–2 mg/dag, ropinirol 3–12 mg/dag, eller depåberedning av pramipexol/ropinirol, ges med långsam uppträppning. Vid biverkningar som illamående eller ortostatism, sänker man takten i dosupträppningen eller byter preparat. Vid illamående trots försiktig dosering, kan tillägg av domperidon 10–20 mg 3 gånger/dag under någon tid prövas. Tillägg av MAO-B-hämmare eller levodopa bör prövas vid otillräcklig symptomreduktion med dopaminagonist.

**Äldre patient**

- Lämplig startdos av levodopa är 50 mg på morgonen och sedan ökning med 50 mg/vecka till 300 mg fördelat på 3 tillfällen ca klockan 08, 12 och 17. Det är viktigt att inte ge levodopa för sent på kvällen för att undvika nattlig konfusion. Uppföljande utvärdering av sjukskötarska bör ske inom ca 3 veckor och återbesök till läkare inom 3 månader. Tydlig effekt av insatt behandling styrker diagnosen Parkinsons sjukdom. Demenser och cerebrovaskulära tillstånd kan ge upphov till sekundära parkinsonliknande symtom men svarar vanligen inte så uttalat på levodopa. Vid utebliven effekt kan dosen ökas till maximalt 600 mg/dag. Om ingen effekt uppnås bör diagnosen omprövas och behandlingen successivt trappas ut.
- Patienternas behov av levodopa ökar med sjukdomens progress. Vid otillräcklig effekt övervägs tilläggsbehandling med låga doser av en dopaminagonist eller COMT-hämmare för att få en jämnare dopaminerg stimulering.
- Den vanligaste biverkningen hos äldre är konfusion. Hos en patient med avtagande minnesfunktion kan konfusion uppträda redan vid en låg dos av dopaminerga medel. Andra läkemedel som ofta är förenade med biverkningar hos äldre är antikolinergika, tricykliska antidepressiva och läkemedel mot inkontinens. Vid känd kardiovaskulär sjukdom bör behandlingen ske med varsamhet. Utveckling av postural hypotension förstärks av pågående levodopabehandling med fall som följd. Blodtryck i liggande samt stående ska alltid mätas före och regelbundet under behandlingen.

ra goda år. Vid längre tids sjukdom försämrar behandlingssvaret. Symtomen fluktuerar i anslutning till medicineringen, troligen till följd av avtagande neuronal funktion och varierande koncentration av dopamin neuronalt. Med rätt kombination av antiparkinsonmedel kan ändå effektiv och långsiktig symptomlindring ges.

**Yngre patienter**

Diagnostik och terapistart av mycket unga patienter med misstänkt Parkinsons sjukdom bör ske av specialistläkare med erfarenhet av denna relativt sällsynta grupp av patienter. Tidigt insatt behandling bör komma till stånd, men med ett perspektiv att undvika behandlingskomplikationer – ett långtidsperspektiv är viktigt. Se vidare Te-

rapirekommandationerna – Behandling av Parkinsons sjukdom, s [991](#).

### Medelålders patienter

Terapistart av medelålders (avses upp till ca 65 år) patienter bör också ske tidigt. Liksom vid behandling av yngre patienter bör man ha i åtanke att en förväntad behandlingstid är upp till 20 år. Se vidare Terapirekommendationerna – Behandling av Parkinsons sjukdom, s [991](#).

### Äldre patienter

Det vanligen mest funktionshindrande symtomet för äldre patienter är hypokinesi och levodopa ger oftast en god symptomlindring utan större risk för biverkningar. Psykiska biverkningar och ortostatisk hypotension är mindre uttalade än vid behandling med andra antiparkinsonläkemedel. Se Terapirekommendationerna – Behandling av Parkinsons sjukdom, s [991](#).

### Bibehållande-/komplikationsstadiet

Medicinering och behov av stödjande åtgärder varierar under sjukdomens olika faser. Läkemedelsbehandlingen är symptomatisk och redan efter några år kan det uppstå problem med otillräcklig effekt. Associerade symptom och andra sjukdomar kräver ofta annan läkemedelsbehandling vilket kan medföra risk för multimedicing. Patienten, ofta med hjälp av närliggande, måste fortlöpande informeras och motiveras att ta läkemedlen på rätt sätt. Uppdelning i dossett eller utnyttjande av ApoDos kan underlätta och förbättra följsamheten liksom klocka som påminner om medicintiderna.

En parkinsonpatient som är underbehandlad kan felaktigt ge intrryck av att ha sänkt kognitiv förmåga, särskilt i "off"-tillstånd, varför behandlingen då bör optimeras.

### Behandling i palliativ fas

Så småningom blir behandlingen inriktad på palliation. NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence, har tagit fram rekommendationer för palliativ vård vid Parkinsons sjukdom ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)). Några hörnstenar är symptomlindring, anhörigstöd, god kommunikation och lagarbe-

te i teamet. Det är viktigt med realistiska mål överenskomna med patienten, de närliggande och teamet. Patienten kan ha bättre respektive sämre timmar/dagar/veckor. Att stötta och utnyttja patientens "on"-tid så långt det är möjligt är värdefullt.

Vid avancerad sjukdom kan en del patienter vara gravt hypokinetiska, och ha psykiska symptom som oro och konfusion. Det finns vanligen ett visst utrymme för levodopa att reducera symptomen. Vanligtvis bör levodopa inte utsättas helt då kompletta aknesyndromer kan bli följd. Andra antiparkinsonläkemedel bör sättas ut liksom andra läkemedel som kan bidra till de psykiska symptomerna. Tillstötande annan sjukdom, t ex infektioner, förvärrar vanligen temporärt parkinsonsymtomen, och vanligen kan dosökning av antiparkinsonmedel inte kompensera försämringen.

### Kvarvarande rörelserelaterade symptom

Olika kvarvarande rörelserelaterade symptom inklusive behandling beskrivs i Terapirekommendationerna – Kvarvarande rörelserelaterade symptom, s [993](#).

### Icke-motoriska symptom

Icke-motoriska symptom såsom ortostatisk hypotension, sömnstörningar, urininkontinens, erektsproblem, viktnedgång, depression, förstopning, ökad salivering och svettningar är vanliga problem hos personer med Parkinsons sjukdom. Dessa problem förekommer under alla stadier av sjukdomen.

### Blodtryck – ortostatisk hypotension

Den ortostatiska hypotensionen ses till följd av Parkinsons sjukdoms påverkan på hjärt- och kärlinnervationen. Bidragande orsaker kan vara hypovolemi och läkemedel. En utredning med avseende på vätskeintag, diabetes, anemi och saltbalans bör ske före behandling. Utsättning av blodtryckssänkande medel tillhör det basala. Dosminskning av antiparkinsonläkemedel, framför allt selegilin och dopaminagonister, bör övervägas.

Lättare ortostatism med ostadighet och trötthetssymtom kan behandlas med fysisk aktivitet och inlärd långsam uppstigning.

### Sökord

### Innehåll

**Terapirekommanderationer – Kvarvarande rörelserelaterade symtom (4-7)**

<b>Fluktuationer, dosglapp och "on-off"-fenomen</b>	<p>Dosglapp (eng "wearing off" eller "off"), förklaras delvis av otillräcklig lagringsförmåga (buffring) av levodopa och dopamin i nervsystemet. Förlust av normal synaptisk frisättning av dopamin med störningar av dopaminreceptorernas stimulering spelar också roll.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tillfälliga extradoser av snabbt släpigt levodopapreparat 25–50 mg kan prövas för att motverka dosglappen. Om det behövs mer än ca 3 extradoser/dygn eller ca 10 extradoser/vecka är det lämpligt att grundmedicineringen kompletteras.</li> <li>En nedbrytningshämmare, COMT-hämmare (entakapon, tolkapon) eller MAO-B-hämmare (rasagilin eller möjliga selegilin), kan minska dosglappen om levodopa redan tas. Ökning av agonist eller levodopa om fortsatt otillräcklig effekt.</li> <li>Vid ytterligare utveckling av fluktuationer kan s k on-off-fluktuationer uppstå med hyperkinesier. Dosjustering av levodopa bör prövas genom att doser minskas och tas tätare, eller genom att på annat sätt jämma ut läkemedelfsekterna med enzymhämmare eller dopaminagonist. Tillägg av amantadin (licenspreparat, t ex Amantadin Stada, tabletter 100 mg) kan vara effektivt om medicineringen inte kan justeras, men amantadin ökar risken för hallucinos.</li> </ul>
<b>Dystoni</b>	<p>Dystoni är en variant av rigiditet med defekt relaxation av ett muskelpar, vilket leder till ihållande kontraktion av en eller flera muskelgrupper. Dystoni är ofta, men behöver inte vara, smärtsam och kan vara ett tidigt symptom vid Parkinsons sjukdom eller komma senare som ett "off"-relaterat symptom. Det är vanligt som ett symptom på lång medicinkaren, på morgonen, eller efter ansträngning.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dystoni behandlas med ökad dopaminerg behandling. Apomorfininjektioner är en möjlig behandling.</li> <li>Vid smärtsamma dystonier kan 1–4 injektioner/år av botulinumtoxin fokalt i de dystona musklerna vara effektivt.</li> </ul>
<b>Smärta</b>	<p>Smärta är ett vanligt problem och förekommer oftast mest i den drabbade kroppshalvan till följd av ökad muskelspänning och kroppshällning. Smärtan ökar ofta under "off"-perioder. Viktigt att utesluta annan bakomliggande orsak och att smärtanalys görs. Behandlingen är följande:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Optimering av antiparkinsonläkemedlen.</li> <li>Analgetikatrappan kan användas inklusive låga doser av morfinpreparat.</li> <li>Gabapentin eller en låg dos av antidepressiva kan ge god effekt på neurogen smärtkomponent. Se också kapitlet Smärta och smärtbehandling, avsnittet Neuropatisk smärta, s 899.</li> <li>Botulinumtoxin kan prövas vid dystonier.</li> <li>Träningsprogram kan tas fram av sjukgymnast för att förebygga sekundära skador och muskelförkortningar.</li> <li>TENS (transkutan elektrisk nervstimulering) stimulerar kroppens egna smärtlindringssystem. Beröringsmassage har en lugnande och avslappnande effekt samt höjer smärtröskeln. Värmeuddar kan lindra. Kognitiv beteendeterapi kan vara värdefull.</li> </ul>
<b>Gångsvårigheter – "freezing of gait" och balansosäkerhet</b>	<p>Symtomet är vanligt förekommande i en mellanfas av sjukdomen och sannolikt spelar visuella stimuli stor roll och påverkan på det perifera seendet och dess funktion i basala ganglierna. Problemen förekommer vanligen som ett "off"-fenomen och yttrar sig t ex vid passage genom dörröppningar, eller vid gång på golv utan strukturer eller synstöd.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Övningar som en sjukgymnast kan pröva ut, kan vara mycket effektiva.</li> <li>Extra doser levodopa eller injektion med apomorfina kan vara framgångsrikt.</li> <li>Grundmedicineringen kompletteras med MAO-B-hämmare och/eller NMDA-hämmare som kan ha egen effekt på symptomen.</li> </ul>
<b>Tremor</b>	<p>Vilotremor är ett av kardinalsymtomen vid Parkinsons sjukdom, men är inte nödvändigt för diagnos. Endast 75% av alla patienter har tremor i någon fas under sin sjukdom. Rigiditet motverkar delvis tremor, och när rigiditeten minskar kan tremor uppträda. Tremor är ett dynamiskt symptom som inte avspeglar graden av dopaminbrist eller sjukdomsfas. Tremorn påverkas mycket av psykisk och fysisk anspänning samt muskulär trötthet förutom att vara ett symptom som förekommer i "off"-perioder. Tremorn genereras i talamus och i nervbanor som inte är dopaminerger.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dopaminsättning i alla former kan minska tremorn. Det kan behövas relativt höga levodopadoser för effekt. Det är viktigt att bedöma om tremorn ger upphov till funktionshinder. Det är stor risk att höga doser antiparkinsonmedel ges för att kontrollera tremorn och att detta leder till snabbare utveckling av svårbehandlade komplikationer som hyperkinesier.</li> <li>Betablockare, som kan passera in i CNS, liksom antiepileptika och bensodiazepiner kan ha effekt på samma sätt som vid essentiell tremor. Exempel på preparat är propranolol tabletter 10–40 mg/dag, gabapentin kapslar 100–300 mg/dag och klonazepam tabletter 0,5–2 mg/dag.</li> <li>Neurokirurgi med DBS i talamus är ett viktigt alternativ vid svårbehandlad tremor, och är så gott som utan åldersgräns eller medicinska restriktioner.</li> </ul>

### Terapirekommanderationer – Behandling av ortostatisk hypotension<sup>a</sup>

Vid blodtrycksfall systoliskt > 20 mm Hg, och/eller diastoliskt > 10 mm Hg OCH subjektiva symtom vid lägesändring rekommenderas handläggning enligt följande:

1. utsättning av antihypertensiva medel
2. + icke-farmakologiska behandlingar
3. + etilefrin eller dihydroergotamin
4. + tillägg av midodrin (licenspreparat, t ex Gutron Takeda Pharma, tablett 2,5 mg och 5 mg)
5. + tillägg av fludrokortison (för vissa patienter)

a. Dosering enligt produktresumé/Fass för varje enskilt läkemedel.

Fysiologiska (isotona) drycker med salter och kolhydrater är effektivt. Stödstrumpor kan användas men har ingen bevisad effekt. Höjd huvudända av sängen med hjärtat beläget i ett högre plan än njurarna ger på sikt en förbättrad blodtrycksreglering.

Mer uttalad ortostatism ger upphov till koncentrationsproblem och kognitiva svårigheter och vanligen behövs farmakologisk behandling. De svåraste fallen med nära swimmingar kan vara svårbehandlade och kan behöva utredas kardiellt.

Farmakologisk behandling innefattar sympathicomimetikum (t ex etilefrin), dihydroergotamin, mineralkortikoid fludrokortison, eller alfa-2-agonisten midodrin. Det senare är ett licensmedel (t ex Gutron Takeda Pharma, tablett 2,5 mg och 5 mg) med god effekt som kan kombineras med andra medel. Se vidare Terapirekommanderationerna – Behandling av ortostatisk hypotension.

### Värmereglering/svettningsar

Hos patienter med Parkinsons sjukdom förekommer ”utbrott” av uttalad svettning som kräver flera klädbyten per dag.

Besvären är ofta relaterade till ”off”-fas, och minskade fluktuationer genom medicinjusteringar kan vara effektivt. Antikolinergika, propranolol och mirtazapin kan ibland reducera och lindra besvären.

### Dregling och salivering

Svalgmuskulaturen är dopaminberoende och upprepade sväljningsrörelser kan leda till uttröttning.

Påverkan på den autonoma innervationen till spottkörtlarna leder till salivansamling, som inte sväljs undan och som ger en ökad mängd saliv i munhålan.

Behandlingen bör ske med analys av när besvären kommer, och om i ”off”-fas är optimerad antiparkinsonmedicinering mest effektivt. Logopedbedömning och rådgivning är viktigt. Lokalt antikolinergikum i munhålan (ögondroppar atropin 1%, 1–3 droppar under tungan) kan vara effektivt för att minska salivproduktionen (8). Om otillräcklig effekt kan lokal injektion av botulinumtoxin i parotiskörtlarna vara effektiv men kräver regelbunden behandling.

### Mag-tarmkanalen

Förlängsammad esofagusmotorik ses redan tidigt vilket kan bidra till risk för aspiration och pneumoni i senare fas av Parkinsons sjukdom. Nedsatt ventrikel- och tarmmotorik samt förstoppling och illamående är vanligt förekommande och kan bidra till ojämnt upptag av framför allt levodopa. Måltidens storlek och kostinnehåll, i synnerhet fett, kan fördröja ventrikeltömmingen.

Behandlingen innefattar råd om rikligt med dryck, fiberrik kost, fysisk aktivitet samt dietistkontakt med kostråd som att minska fettinnehåll och äta mindre måltider. För dem med konstaterad påverkan på upptaget av levodopa, pga interaktion på molekylär nivå med konkurrens med andra aminosyror, rekommenderas patienten att ta levodopatabletterna 30 minuter före måltid. Bulk laxantia bör prövas innan motorikstimulerande laxantia används.

Domperidon med perifert dopaminblockerande verkan kan ha effekt på illamående och tarmmotilitet, vanligen i relativt låga doser om 10 mg inför måltid (3–4 gånger/dag). Maxdosen bör var 90 mg då högre dos ger antidopaminerg effekt i hjärnan.

### Sökord

### Innehåll

## Täta trängningar och nykturi

Parkinsons sjukdom ger upphov till detrusorhyperreflexi och nedsatt bäckenbottenrelaxation i anslutning till miktion med miktionsstörningar som följd. Imperativa trängningar, förenade med långsam eller ofullständig blåstömning, är vanliga.

Icke-farmakologisk behandling omfattar minskat vätskeintag efter klockan 18 och höjning av sängens huvudända > 10 grader så att hjärtat kommer i ett högre plan än njurarna, vilket kan minska urinproduktionen med upp till 500 ml/natt.

Den farmakologiska behandlingen innefattar en optimerad dopaminerg stimuleringsmedel som levodopa eller dopaminagonister, eftersom urinblåsan är delvis dopaminergt innerverad. Antikolinergika med viss selektivitet för urinblåsan, t ex oxybutynin, solifenacin och darifenacin, kan ha effekt. Tolterodin kan provas men i komplikationsfas kan biverkningar som kognitiv dysfunktion överväga. Lågdos ADH (antiidiuretiskt hormon)-preparat som desmopressin kan ges för att minska urinproduktionen under natten, men elektrolytrubbningar kan ofta bli följd vid regelbundet bruk. Bedömningsavslutande uroterapeut är värdefull.

## Viktnedgång

Patienter med Parkinsons sjukdom har ofta nedsatt appetit i kombination med sväljningssvårigheter och inadekvat kostintag vilket påverkar livskvaliteten och effekten av andra vårdinsatser. Ofta är viktnedgången associerad med anhedoni och dystymi. Även viktnedgång trots adekvat kostintag är vanligt, och kan börja redan tidigt i sjukdomsutvecklingen.

Behandlingen innefattar dietistkontakt, intag av näringstryck och optimering av antiparkinsonläkemedlen.

## Fatigue

Fatigue (onormal mental trötthet) avser symptom med uttalad mental energibrist där vila inte hjälper och som skiljer sig från en depression samt förutsätter en normal nattsömn.

Behandlingen innefattar regelbunden, lustfylld fysisk och mental aktivitet. Läkemedel som kan ge trötthet sätts ut. Det är också viktigt att utesluta depression och be-

handlingsbar sömnrubbing. Man bör också utesluta att tröttheten betingas av organisk sjukdom, exempelvis anemi, kardiovaskulär sjukdom eller endokrina tillstånd som hypotyreoidism och kortisolbrist. Eventuellt kan SSRI eller SNRI provas.

## Sömnstörningar

Sömnstörningar är vanligt vid Parkinsons sjukdom och förekommer hos 90% av patienterna varav 50% har svårt att sovna och 75% har en fragmenterad sömn med minskad djupsömn, vilket i sin tur leder till dagtrötthet. Sömnrubbingen kan vara sjukdoms-, ålders-, depressions-, demens- eller läkemedelsbiverkningsrelaterad och orsakerna behöver klargöras för att effektivt åtgärdas. Se även kapitlet Sömnstörningar, avsnittet Sömnfysiologi och diagnos, s 1012. Diagnostiken är övervägande anamnestisk och sömlaboratorieutredning är sällan nödvändig.

Sömnstörande faktorer är bl a rörelsesymtom (rigiditet, tremor eller hyperkinesier), RLS (restless legs)-problem, dysuri, oro, mardrömmar och hallucinos. Sömnrytmrelaterade tillstånd är REM sleep behaviour disorder (RBD), som innebär våldsamma utagerande drömmar, andningsuppehåll, PLM (periodic limb movements in sleep) eller paroxismar med apnéer och andra andningsuppehåll.

Dagtid kan plötsligt insomnande förekomma. Behandling med antiparkinsonmediciner kan förstärka dagtrötthetsproblemen. Om sömnstörningen korrigeras före behandling kan sömnighet relaterad till insättande av medel lindras.

## Behandling

Alla patienter har nytta av sömnhygieniska åtgärder, se kapitlet Sömnstörningar, Faktablatt 4, s 1011. Tillgång till närliggande toalett och svag kontinuerlig nattbelysning kan vara av värde för att minska risken för konfusion.

Nattlig dopaminbrist kan förbättras med långverkande levodopapreparat och/eller dopaminagonister till natten. RLS vid Parkinsons sjukdom förekommer mest som ett "off"-fenomen kvällstid och vid nattlig undermedicinering, och är en sekundär form av RLS. Det finns inga belägg för att RLS-

patienter utvecklar Parkinsons sjukdom. Behandlingen är vanligen dopaminagonister till kvällen, eventuellt i kombination med levodopa.

Vid mardrömmar och överrörighet nättetid kan minskning av antiparkinsonmedicineringen hjälpa. Ett första steg är att sätta ut eventuellt använt selegilin. Ett andra steg är att reducera agonistdosen. Sederande antidepressiva, t ex mirtazapin 15–45 mg eller mianserin 10–30 mg, på kvällen kan förbättra fragmenterad sömn och sömnrubbnings relaterade till depressioner.

Vid RBD är den normala inhibitionen av rörelser under REM-sömen defekt, och intensiv motorisk aktivitet sker under aktivt drömarbete. RBD är vanligt vid Parkinsons sjukdom, multipel systematrofi och Lewy bodydemens. Behandlingen är dels att patienten får kännedom om tillståndet, dels läkemedel och då antingen klonazepam 0,25–1 mg eller mirtazapin 15–30 mg respektive mianserin 10–20 mg till natten. Sedativa med kort halveringstid som zopiclone 5 mg eller oxazepam 5–10 mg till natten kan prövas.

Vid hallucinos rekommenderas ett atypiskt neuroleptikum, i första hand quetiapin med dosen 6,25–25 mg som saknar allvarliga biverkningar och clozapin 6,25–50 mg i andra hand som dock kan ge allvarlig blodbildspåverkan och kräver regelbundna kontroller av vita blodkroppar med differentialräkning.

## Affektiva symtom

### Depression – ångest – oro

Omkring 40% av personer med Parkinsons sjukdom upplever ångest, depression eller en kombination av båda. Fluktuationer i behandlingseffekten av antiparkinsonmedicinering, s k on-off variationer, ger ofta upphov till ångestliknade tillstånd i samband med fluktuationerna. En jämn behandlingseffekt kan minska eller eliminera denna oro och ångest. Faktorer associerade med oro vid Parkinsons sjukdom har inkluderat hallucinationer, kognitiv svikt, avancerat sjukdomsstadium och funktionellt handikapp. Depression föregår i ca 30% ett senare insjuknande i Parkinsons sjukdom. Depressionssymtom innefattar bl a en ge-

nerell förlångsamning, koncentrationssvårigheter, nedsatt arbetsminne, sömnpromblem, men även en minskad appetit och viktnedgång.

Anhedoni, oförmåga att känna glädje, är ett tillstånd som finns hos personer med Parkinsons sjukdom och som är relaterat till såvälv apati som depression.

Apati förekommer hos upp till ca 40% av personer med Parkinsons sjukdom. Apatin visar sig som minskat intresse för och deltaende i sociala aktiviteter, initiativlöshet och nedslagenhet.

### Behandling

Oro som inte kan kopplas till ojämnn effekt av antiparkinsonmedicineringen, och "off"-tillstånd, lindras ofta av SNRI-preparat, venlafaxin 37,5–150 mg, eller med bensodiazepinpreparat som oxazepam 5 mg vid behov, max 3 tablett per dygn. Vid samtidig depression har stödsamtal ytterligare effekt. Vissa depressionssymtom överlappar med låg dopaminhalt och då kan både sjukdomarna förbättras med en ökad dopaminerg dosering. Bäst evidens för behandlingseffekt av depressiva symptom vid Parkinsons sjukdom har SNRI (venlafaxin). Vid fragmenterad sömn kan mirtazapin i låg dos läggas till. Tredjehandsmedel är SSRI, och i enstaka fall kan ECT-behandling vara effektiv.

### Kognitiv dysfunktion

I ett tidigt skede av Parkinsons sjukdom ses oftast en normal kognitiv förmåga. Det är dock vanligt att man ser indirekta tecken till kognitiv svikt i form av begynnande förlångsamning i informationsbehandlingen. Det är också mycket vanligt med fatiguel. Under flera år kan den parkinsondrabbade ha en "lindrig kognitiv påverkan", dvs en subtil påverkan på planeringsförmågan, initiering, arbetsminne och beslutsfattande. Hos yngre personer med Parkinsons sjukdom utgör detta en vanlig orsak till upplevd mental stress.

### Demens

Definition av demens enligt DSM-IV ges i kapitlet Demens, s 1087.

Kriterier för demens vid Parkinsons sjukdom kom först 2007 och definieras med

### Sökord

### Innehåll

minst 3 kognitiva domäner som påverkas inom ramen av en Parkinsons sjukdoms diagnos. Mellan 20 och 40% av patienterna med Parkinsons sjukdom utvecklar demens. Riskfaktorer som angivits är bl a hög ålder, uttalad bradykinesi och PIGD (postural instability and gait disorder), tidig levodopaassocierad konfusion samt depression. Symtom vid demens vid Parkinsons sjukdom är en markant kognitiv förlängsamtning och mental rigiditet. Försämring av exekutiva funktioner kan uppstå generellt. Tydliga svårigheter med simultankapacitet och responsinhibition är vanligt förekommande och också visuospatiala och visuokonstruktiva svårigheter. Se även kapitlet Demens, avsnittet Lewy body-demens och demens vid Parkinsons sjukdom, s 1088.

#### *Behandling*

Levodopa kan ha god effekt på exekutiva funktioner samt även på verbalt flöde och arbetsminne. I senare fas av Parkinsons sjukdom kan levodopa också ge upphov till negativa effekter som hallucinationer, förvirring och konfusion.

Behandling med antikolinesterashämmare (rivastigmin), med godkänd indikation för demens vid Parkinsons sjukdom, höjer de kolinerga nivåerna och kan ha viss effekt. Även memantin som är en NMDA-receptorantagonist kan provas vid demens för att förbättra ADL (aktiviteter i det dagliga livet). Behandling sker då utanför godkända indikationer. Antikolinergika ska undvikas då de kan ha en negativ effekt på kognitionen.

#### **Organisatoriska aspekter – multidisciplinära team**

Multidisciplinära team med tydliga rollfördelningar mellan olika yrkesgrupper har under senare år bildats på universitetskliniker och andra större sjukhuskliniker och beskrivs närmare i Tabell 1, s 998 (9).

#### **Information till patient och närliggande**

De flesta patienter tycks vilja bli informerade om sjukdomsförlopp och en allmän prognos om hur sjukdomen fortskrider (10). An-

höriga behöver få information om kognitiv svikt för att bättre förstå patientens beteende i vardagliga situationer. Det är viktigt att redan tidigt etablera en god kontakt med den parkinsondrabbade och de närliggande för att undra om att sjukdomen fortskrider höra med anhöriga hur de tänker om patientens tillstånd, sin egen roll och om de orkar. Korttidsplatser, växelvård och kommunal avlastning kan bli aktuellt för att underlätta de anhörigas situation. Kontakt med lokal patientförening kan också bli aktuell.

I teamets arbete kan patientundervisning hjälpa de parkinsondrabbade och deras närliggande (9). I en parkinsonskola ger teamet information om hur sjukdomen kan komma att utveckla sig och om hur man på olika sätt kan underlätta och hantera de problem som dyker upp. Förutom föreläsningar med olika teman kan praktiska övningar läggas in som t ex stavgång, Qigong och röstträning.

Tillgång till dagvård och rehabilitering kan vara ett viktigt tillägg vid behandlingssvikt och vid komplikationer av behandlingarna. Individuellt upplagda rehabiliteringsplaner efter behov och förutsättningar som följs upp och utvärderas är viktiga komplement (10).

#### **Rehabilitering och fysisk aktivitet**

Regelbunden fysisk aktivitet förbättrar kognition och motverkar nedstämdhet. Evidens finns för att riktad träning förbättrar balans och koordination (11–13), och gemensamma riktlinjer för sjukgymnastik vid Parkinsons sjukdom publiceras under året.

Så kallade cues (ledtrådar) kan framgångsrikt användas för att överbrygga ”freezing” (”frysta rörelser”) i vissa situationer. De innefattar att följa takter och rytmer vid gång, eller visuella stimulus som rutmönster i golv eller liknande.

Flertalet hjälpmedel finns och många är i utveckling för att underlätta medicinering, men också uppmuntra och underlätta fysisk aktivitet och rehabilitering.

Mental coaching för att minska mental stress och öka ”coping”-förmågan kan höja livskvaliteten.

**Tabell 1.** Multidisciplinära team med tydliga rollfördelningar

Roll	Uppgifter
Läkare	Läkaren ställer diagnos och ansvarar för medicineringen. Korrekt diagnos är en förutsättning för ett optimalt behandlingsresultat. Diagnosen bör ifrågasättas regelbundet. Patienten undersöks neurologiskt. Till sin hjälp att ställa diagnos och följa symtom kan den motoriska skalan "Unified Parkinson's Disease Rating Scale" (UPDRS), del III, ( <a href="http://www.mdvu.org">www.mdvu.org</a> ) och den icke-motoriska skalan "Non-Motor Symptom Scale" (NMSS), ( <a href="http://www.pdnmg.com">www.pdnmg.com</a> ), med fördel användas.
Sjuksköterska	Sjuksköterskan fungerar som samordnare i teamet och har kontakt regelbundet samt vid behov med patient, närliggande, andra vårdgivare och särskilda boenden. Hon bedömer behovet av omvärdnad och är behjälplig i kontakten med biståndshandläggare inom kommunen. Hon föreslår och utvärderar inom givna ramar viss läkemedelsjustering samt ger råd om planering och utnyttjande av "on"-tid och ger tips för att undvika stress. Vidare följer hon upp utvecklingen av icke-motoriska symtom.
Sjukgymnast	Sjukgymnasten bedömer fysisk förmåga som allmän kondition, muskelfunktion, balans och koordination samt gång- och förflyttningsförmåga. Hon skapar träningsprogram för patienten individuellt eller i grupp. Hon förmedlar strategier för att bemästra rörelsesvårigheter och genomföra en aktivitet samt försöker identifiera visuella eller auditiva ledtrådar för att överbrygga frysta rörelser.
Arbetsterapeut	Arbetsterapeuten ger stöd och råd som gör det möjligt för den parkinsondrabbade att delta i olika vardagliga aktiviteter i och utanför hemmet. Arbetsterapeuten ser över hjälpmedelsbehovet och visar vilka hjälpmedel som kan underlätta i olika situationer. Arbetsterapeuten kan göra hembesök hos patienten och utifrån bedömningen föreslå hur man kan anpassa bostaden och prova ut tekniska hjälpmedel. Arbetsterapeuten kan också göra en inledande kognitiv bedömning med hjälp av olika kognitiva bedömningsinstrument.
Kurator	Kuratorn står för den sociala/psykosociala kompetensen, vilket innebär att se individen i hans/hennes sociala sammanhang – hur de fysiska, psykiska och sociala faktorerna påverkar hela människan och hennes situation. Kuratorn ger råd och stöd i kontakten med olika myndigheter samt informerar om samhällets olika resurser och olika former av stöd. Hon kan vid behov ge stödsamtal enskilt eller i par. Hon kan för både den parkinsondrabbade och de närliggande ge stöd med krisbearbetning av förändrad livssituation och roller i relationerna.
Neuropsykolog	Neuropsykologen kan med en målinriktad utredning med evidensbaserade metoder kartlägga och kvantitativt dokumentera den kognitiva förmågan. Tillsammans utgör neuropsykologens och arbetsterapeutens bedömningar en bra bas för att läkaren ska kunna utarbeta individuella strategier för kognitiv träning och föreslå kompensatoriska strategier.
Logoped	Logopeden bedömer och ger råd vid röst-, tal-, språk- och sväljningssvårigheter. Bedömning sker genom samtal och formella testuppgifter för andning, röst, oralmotorik och artikulation. Träningen inriktas på röstteknik eller intensitetsträning för starkare röst eller övning i att tillämpa strategier för tydlig tal. Logopeden kan också informera om och ordnara kommunikationshjälpmedel som röstförstärkare eller skrivhjälpmedel där även anhöriga erbjuds att vara med.
Dietist	Dietisten ger råd om kostens sammansättning, konsistens och proteinfördelning över dagen i förhållande till medicineringstillfällena. Dietisten ger också råd om hur man kan förebygga förstopning och förhindra viktnedgång.
Tandhygienist	Tandhygienisten visar och provar ut hjälpmedel – för att patienten ska kunna sköta den dagliga munhygienen på ett så optimalt sätt som möjligt – och ger vid munorrhett information om saliversättningsmedel/salivstimulerande medel och natriumfluorid.
Uroterapeut	Uroterapeuten gör en bedömning av inkontinens- och blåstömningsproblem hos den parkinsondrabbade.
Sekreterare	Sekreteraren är den person som patient och närliggande möter först i receptionen och som dokumenterar läkarbesök samt samordnar kontakter mellan olika teammedlemmar.

**Sökord      Innehåll**

Fysisk rehabilitering är en viktig del i behandlingen av patienter med Parkinsons sjukdom och bör ses som en integrerad del i helhetsbehandlingen.

### Användning av antiparkinsonmedel inom barnmedicinen

Pediatriskt bruk av antiparkinsonmediciner är ovanligt och bör endast initieras av erfarna barnneurologer, men kan komma att användas vid definierade tillstånd som primär dystoni och DRD (doparesponsiv dystoni), som är en recessivt ärflig defekt i enzymet tyrosinhydroxylas. Tidig och vanligen livslång behandling med levodopa i doserna 1–5 mg/kg kroppsvikt per dag är ofta mycket effektiv.

Tidigt debuterande restless legs syndrom (RLS), vanligen som del i en autosomalt dominant ärflig form, kan behandlas med dopaminagonister.

Vid svår dystoni är antikolinergika (trihexyfenidyl) att betrakta som ett första-handsmittel. I pediatriskt bruk kan mycket höga doser komma att behövas, efter långsam upptitrering.

### Sammanfattning

Modern behandling av Parkinsons sjukdom är komplex och innefattar motoriska och icke-motoriska symtom. Behandlingsmöjligheterna är stora men vaksamheten måste vara stor för alltför komplex polyfarmaci och den stora risken för interaktioner. Ett multidisciplinärt behandlingsteam bidrar till optimal behandlingseffekt inte minst genom att optimera alla de icke-farmakologiska behandlingarna, och den mångfarterade utvärderingen bidrar till att hitta såväl sjukdoms- som behandlingsrelaterade problem. Genom ett professionellt förhållningssätt kan patientens och närliggandes ändrade livsbetingelser underlättas.

### Referenser

1. Gagne JJ, Power MC. Anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson disease: a meta-analysis. *Neurology*. 2010;74:995–1002.
2. Ritz B, Ascherio A, Checkoway H, Marder KS, Nelson LM, Rocca WA, et al. Pooled analysis of tobacco use and risk of Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2007;64:990–7.
3. Aarsland D, Ballard C, Walker Z, Bostrom F, Alves G, Kossakowski K, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2009;8:613–8.
4. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2006;13:1186–202.
5. Behandling av parkinsonism. Behandlingsrekommendationer. *Läkemedelsverket* 2008;(19).
6. NICE Clinical Guidelines, No. 35. Parkinson's Disease: National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians (UK); 2006. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
7. SweModis – Svenska riktlinjer för utredning och behandling av Parkinsons sjukdom, version 6 2013. [www.swemodis.se](http://www.swemodis.se)
8. Hyson HC, Johnson AM, Jog MS. Sublingual atropine for sialorrhea secondary to parkinsonism: a pilot study. *Mov Disord*. 2002;17:1318–20.
9. Hagell P, Hagstadius S, Lindskov S, Marktorp C, Westergren A. Tema Parkinsons sjukdom. I vården. 2010;4:17–33.
10. Den äldre parkinsonpatienten. Lökk J, Granérus AK, red. Sandvikens Tryckeri. Svensk geriatriisk förening; 2008. ISBN 9789163336929.
11. Hirsch MA, Farley BG. Exercise and neuroplasticity in persons living with Parkinson's disease. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2009;45:215–29.
12. Goodwin VA, Richards SH, Taylor RS, Taylor AH, Campbell JL. The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2008;23:631–40.

- 13.Ahlskog JE. Does vigorous exercise have a neuro-protective effect in Parkinson disease?  
*Neurology.* 2011;77:288–94.

**För vidare läsning**

- 14.MacMahon DG, Thomas S. Practical approach to quality of life in Parkinson's disease.

*J Neurol.* 1998;245:19–22.

- 15.SweModis - Behandlingsriktlinjer:

Konsensus kring behandling med Apomorfin 2013,  
Konsensus kring behandling med Duodopa 2013,  
Konsensus kring behandling med DBS 2013,  
Terapimöjligheter för Parkinsons sjukdom i avancerad fas.

- 16.Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence.

*Eur J Epidemiol.* 2011;26 Suppl 1:1–58.

---

---

# Porfyri och läkemedel

Christer Andersson, Vårdcentralen, Arvidsjaur  
 Pauline Harper, Porfyrcentrum,  
 Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

## Inledning

Porfyri är samlingsnamnet på sjukdomar som beror på genetiskt betingade enzymdefekter i hemsyntesen (1). Utmärkande för dem är att arv och miljö samverkar så att symptom kan utlösas av omgivningsfaktorer, inklusive läkemedel. Sjukdomsytringar beror på att den nedslatta enzymaktiviteten leder till att toxiska intermediärer ansamlas. Ackumuleras porfyrinförstädier uppträder symptom från nervsystemet (akuta porfyrer), medan porfyriner som upplagras i huden gör den solkänslig (hudporfyrer). Risk finns att patienten missbedöms inom sjukvården. Se även Faktaruta 1.

Tidig diagnos, släktutredning, rådgivning och förebyggande åtgärder utgör grunden inom porfyrivården. Därmed kan utvecklingen av sjukdomsattacker reduceras.

## Förekomst av olika porfyrisjukdomar

De åtta ärliga porfyrisjukdomarna sammansättas i Figur 1, s 1003. Akut intermittent porfyri (AIP) (se Tabell 1 för förkortningar) är den i särklass vanligaste akuta porfyrin i Sverige med en prevalens på 10:100 000, följt av porfuria variegata (VP) och hereditär koproporfyr (HCP) där prevalensen är 0,5–1:100 000. De har samma neurologiska symptom, men VP och HCP har

**Tabell 1.** Förkortningar i samband med porfyri

AIP	Akut intermittent porfyri
ALA	5-aminolevulinsyra
EPP	Erythropoetisk protoporfyr
GnRH	Gonadotropin releasing hormone
HCP	Hereditär koproporfyr
HMB	Hydroximetylbilan
PBG	Porfobilinogen
PBGD	Porfobilinogeneaminas
PCT	Porfuria cutanea tarda
SIADH	Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion
UPGD	Uroporfyrinogendekarboxylas
VP	Porfuria variegata

även hudsymtom med skör hud och blåsbildning, ofta utlöst av solexposition.

Behandlingsstrategin är densamma för de akuta porfyrerna, varför AIP får stå som modell. Porfuria cutanea tarda (PCT) är den vanligaste hudporfyrin i Sverige. Prevalensen av PCT är troligen högre än vid AIP.

Hudporfyrerna handläggs på annat sätt än akuta porfyrer.

## Akuta porfyrer

**Akut intermittent porfyri, porfuria variegata, hereditär koproporfyr**  
 I Faktaruta 2, s 1002, sammansättas de vanligaste indikationerna för utredning vid porfyrinmetabolisk störning. Prov med re-

### Indikationer för utredning

#### Symtom förenliga med akut porfyri

- Oförklarliga buksmärtor
- Smärtor i rygg, sätte eller ben
- Muskelsvaghets- eller förlamning
- Psykiska symptom, t ex irritabilitet, insomnia, depression, agitation och hallucinos
- Hos en patient som är förstoppad, kräks, har takykardi och hypertension och/eller uppvisar hyponatremi.
- Speciellt hos en individ som tillhör en porfyrisläkt, utsöndrar röd urin och/eller har fått symptomter efter exponering för läkemedel.

#### Röd urin

Röd eller rödbrun urin utan hematuri. Urinen färgas röd när den får stå någon halvtimme i ljus.

#### Överkänslighet mot sol eller annat kortvägigt ljus

Skör hud och blåsor, framför allt på fingrar, händer och i ansiktet och/eller bränande smärtor i huden (gäller inte AIP)

#### Ärftlighet för porfyri

miss och frågeställning skickas till Porfyricentrum Sverige.

### Epidemiologi

Det finns drygt 1 000 anlagsbärare av AIP i Sverige, varav hälften i Norrland. Prevalensen i de två nordligaste länen är 1:1 000, vilket är högst i världen (i Arjeplog 1:50). Cirka 1 000 anlagsbärare är registrerade vid Porfyricentrum Sverige, och har egna varningskort som bekräftar diagnosen. Mörkertalet för AIP-anlaget är sannolikt fortfarande stort i den södra delen av landet, framför allt bland invandrare.

### Patogenes och utlösande faktorer

Bakom porfyrisjukdomarna ligger mutationer i gener för enzymer i hemsyntesen. I de nämnda akuta porfyrerna är arvsgången autosomalt dominant, vilket innebär att hälften av barnen får anlaget. Mutationen leder till att det aktuella enzymet i hemsyntesen endast har 50% aktivitet, vilket normalt räcker för symptomfrihet.

*Risken för sjukdomsytringar bestäms till stor del av yttre faktorer.* Vid ökat hembehov i levern förorsakat av t ex vissa läkemedel,

narkosmedel, könshormoner, alkohol och lösningsmedel, vilka metaboliseras t ex via cytochrom P450-systemet, induceras det första enzymet, ALA-syntas. Detta leder till att det skadade enzymsteget överbelastas, toxiska metaboliter ansamlas och attacker kan utlösas. Samma resultat fås vid ökad nedbrytning av hem, t ex vid fasta, infektion och vid fysisk eller psykisk stress. Tar man hänsyn till dessa mekanismer är anlagsbärarens möjligheter att undgå allvarliga manifestationer av sjukdomen goda.

Den mest sannolika hypotesen som sammanbindar biokemiska fynd med kliniska manifestationer vid akuta porfyrer är att symtomen uppstår dels som resultat av en ansamling av ALA och PBG, där ALA anses neurotoxiskt, dels pga relativ hembrist som kan reducera intracellulär energiproduktion. Reversibla skador i nervsystemet uppkommer. Vid svårare attacker kan skadorna bli bestående. Vid VP och HCP ansamlas dessutom porfyriner i huden, vilka aktiveras av ljus och skadar vävnaden via toxiska radikaler.

### Symtom

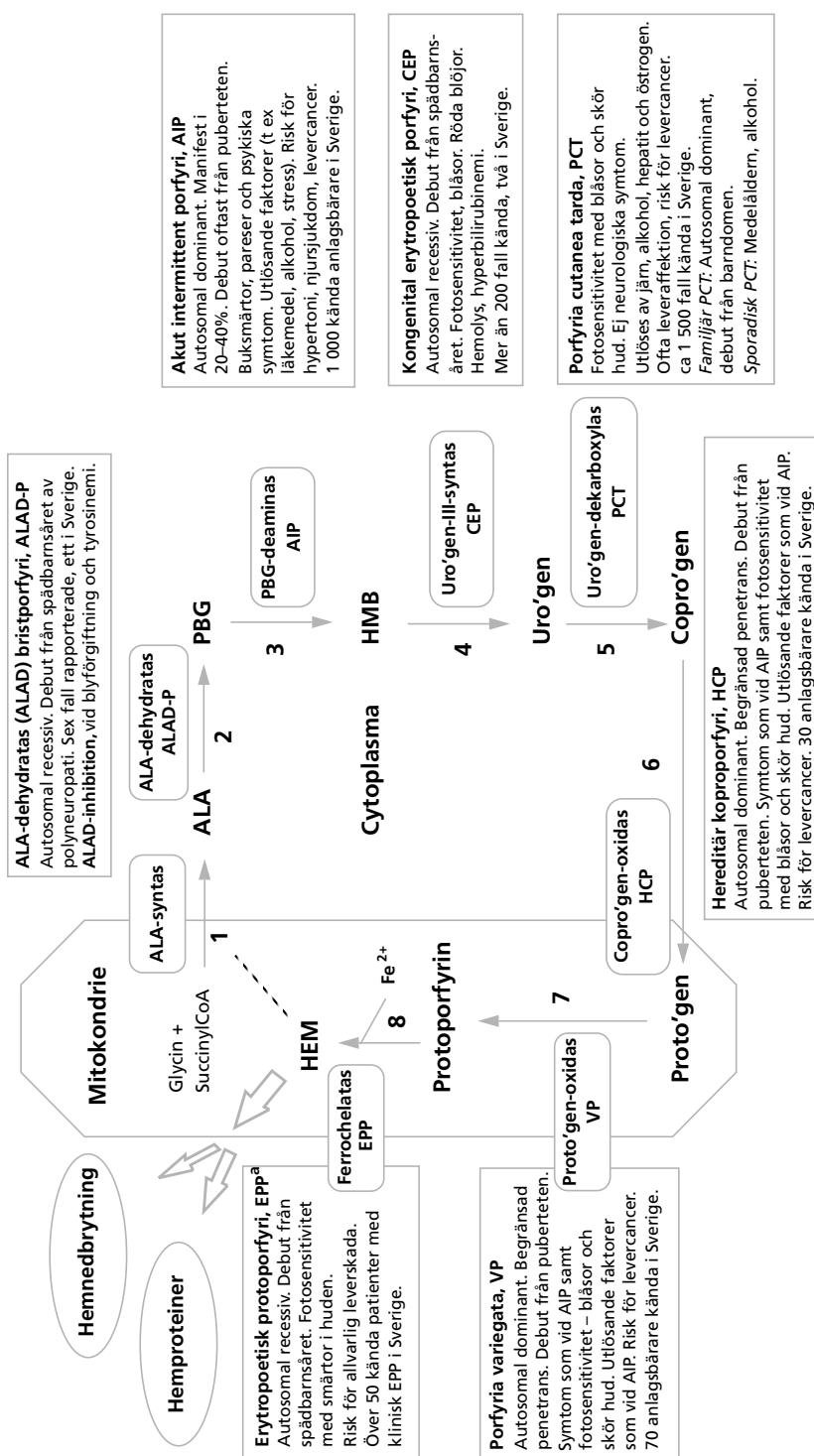
Det är relativt sällsynt att akuta attacker förekommer före puberteten. Mellan 20 och 40% av anlagsbärare av AIP har någon gång haft sjukdomsattacker (*manifest porfyri*), övriga förblir symptomfria hela livet (*latent porfyri*). Kvinnor i fertil ålder är hårdast drabbade – symtomen är svårare, attackerna flera och de kommer oftare. Många av kvinnorna uppger porfyrisymtom premenstruellt. Kvinnliga könshormoner är av betydelse för manifestation av sjukdomen (2,3).

Sjukdomen kommer vanligen i episoder, som brukar vara några dagar till några veckor. Vid attacker kan hela nervsystemet drabbas. De vanligaste symptomen kommer från autonoma nervsystemet och består av *svåra buksmärtor* (95%). Tarmmotiliteten upphör. Buken är mjuk och oöm. *Kräkning* och *obstipation* följer ofta. *Takykardi* är vanligt i samband med attackerna.

*Värk* i framför allt lår, glutealt och lumbalt förekommer vid hälften av attackerna och härrör från perifera nervsystemet. I svårare fall ses *kraftnedsättning* eller förlamning i extremiteterna och påverkan på andningsmuskulaturen.

### Sökord

### Innehåll



<sup>a</sup>Även en sällsynt X-bunden form förekommer utan nedsatt ferrochelatasaktivitet (X-linked protoporfiri, XLPP). Inga kända fall i Sverige.

Figur 1. Hemsyntesen och associerade ärlfliga sjukdomar. Steg 2–5 äger rum i cytoplasma.

### Provtagning för diagnostik av AIP<sup>a</sup>

#### Akut attack

- Urinprov: analys av U-PBG, kvalitativ snabbtest (Hoesch test). Följs upp med kvantifiering av U-PBG, se nedan.

#### Anlagsbärarutredning

- Remiss: AIP-symtom? AIP i släkten? Vem?
- Blodprov:
  - Känd AIP-släkt: genanalys, 5 ml heparin- eller EDTA-blod (barn 0,5 ml).
  - Inte känd AIP-släkt: PBGD-enzymanalys, 10 ml helblod i Na-Heparinrör.
- Urinprov: 20 ml morgonurin för analys av ALA och PBG. Förvaras i kylskåp inför transport, ljusskyddas med t ex aluminiumfolie.
- Transport: laboratoriet tillhanda följande dag.

a. Vid övriga porfyrisjukdomar. Kontakta Porfyrcentrum Sverige angående provtagning.

*Mentala symtom*, som följd av CNS-påverkan, är inte ovanliga. De består oftast av iritabilitet och oro, men ibland förekommer även depression eller hallucinos.

*Lågt natrium* och *lägt magnesium* ses inte sällan och kan leda till epileptiska kramper (5%), hallucinos och någon gång bestående CNS-skador samt allvarlig hjärtarytm. Elektrolytrubbningsarna kan förklaras av hypotalamuspåverkan (SIADH), men även av förluster från tarm och njurar. I samband med attacken blir urinen oftast röd, som följd av den höga halten av PBG.

*Prognostiskt allvarliga tecken* är pareser, sänkt medvetande, andningspåverkan och uttalad hyponatremi.

### Diagnostik

#### Akut attack

Kombinationen av oförklarliga buksmärtor, neurologiska och psykiska symtom, eller något av dessa i förening med rödfärgad urin ska alltid leda till utredning av porfyri-anlag. Under porfyriattacker är nivåerna av ALA och PBG i urinen förhöjda hos vuxna (4). Se Faktaruta 3 för diagnostik av AIP.

#### Anlagsbärarutredning

Alla medlemmar i en porfyrifamilj ska anlagstestas helst i god tid före puberteten. Genanalys är den säkraste diagnostikmetoden

### Råd till anlagsbärare av akut porfyri

- Undvik utlösande faktorer (se ovan). Vid VP och HCP gäller detta också soljus.
- Förmå syskon och barn att låta anlagstesta sig.
- Bli medlem i Riksföreningen mot Porfyri-sjukdomar (se s 1009).

vid AIP och kan göras från spädbarnsåldern. Analysen kan tillämpas i de fall personen tillhör en AIP-släkt där mutationen är känd.

I Sverige känner vi från till ca 50 olika mutationer i PBGD-genen som ger AIP. Mer än hälften av alla anlagsbärare av AIP har den så kallade ”Norrlandsmutationen” (W198X). Denna förekommer i Västerbottens och Norrbottens län i 90% av fallen.

Blodprovet för genundersökning bör åtföljas av urinprov (stickprov). Hög utsöndring av ALA eller PBG i urinen kan vara av prognostisk betydelse. Det räcker inte att enbart undersöka utsöndringen i urinen av ALA eller PBG, eftersom endast ca 30% av vuxna anlagsbärare med AIP har förhöjda värden i latent fas. Vid utredningen av VP och HCP undersöks utsöndringsmönster i urin och feces samt förekomst av plasmoporfyriter och mutationsanalys görs alltid.

Se Faktaruta 4 vad gäller råd till anlagsbärare.

### Behandling

Den akuta porfyriattacken kan vara livshotande. Behandlingen inleds direkt då diagnosen fastställts och differentialdiagnoserna beaktats. Konsultera om möjligt specialist på porfyri angående behandlingen. Terapin vilar på tre grundstenar:

- elimination av utlösande orsaker
- specifik behandling
- symptomatisk behandling.

Patienterna ska vara så välnuttrierade som möjligt och vätskebalansen ska kontrolleras då risk för låga nivåer av natrium och magnesium föreligger. All personal ska informeras om risken att tillföra olämpliga läkemedel och journalerna märks med ”Akut porfyri”.

### Sökord

### Innehåll

Vid svåra attacker ges infusion av hem, human hemin (Normosang), som via feedback-mekanism, mer uttalat än glukos, dämpar bildningen av porfyriner och dess förstadier. Symtomlindring ses efter 1–2 dygn. Se även Terapirekommandationerna – Behandling av porfyriattack.

Ett färlitligt sätt att behandla patienter med svår AIP är att ge en hög dos human hemin (Normosang) i 100 ml 20-procentig (200 mg/ml) albuminlösning. Ljusskyddas. Infusionen ges under 30 minuter, och bör ske inom 1 timme efter blandning.

### Egenbehandling vid lättare AIP-symtom

Finns någon utlösande orsak, t ex ett nytt läkemedel, hormonbehandling, stress? Eliminera! Öka intaget av socker – t ex 4–6 sockerbitar eller 2–3 dl sockerdricka/timme eller t ex Nutrical, 2 flaskor/dag. Regelbundna måltider och tillräckligt med kolhydrater är viktigt. Paracetamol ges mot smärta.

### Behandling av mensrelaterade porfyriattacker

Behandling med könshormoner är kontroversiell. P-piller har utlöst många porfyriattacker och står därmed på listan över farliga läkemedel vid AIP. Nutida lågdos p-piller är sannolikt mindre riskabla. P-piller har dock även kunnat förhindra cykliska attacker hos enstaka kvinnor. P-piller har i svenska studier rapporterats utlösa akuta attacker hos 25% av kvinnor med manifest AIP (3).

Kvinnor med mensrelaterade attacker kan behandlas med GnRH-agonist, buserelin (Suprecur), vilken kraftigt reducerar nivåerna av könshormoner.

För att undvika menopausala symtom och blödningsrubbningar ges en låg dos av östrogener samt intervallvis med gestagen. Köns hormonkoncentrationen blir endast 1/10 jämfört med p-pilleralternativet. Denna behandling bör skötas av, eller i samråd med, specialist på porfyrisjukdomar.

### Graviditet och akut porfyri

Graviditet kan någon gång utlösa porfyriattacker. Vid akut attack kan man använda human hemin (Normosang), ej teratogen, om det är indicerat.

Inför förlossning, som innebär stress för kroppen, görs glukosuppladdning med 2–3 liter 10% glukoslösning profylaktiskt. Till smärtlindring och narkos väljs läkemedel

### Terapirekommandationer – Behandling av porfyriattack

#### Utlösande faktorer

Eliminera

#### Starta specifik terapi

Glukos infusionslösning 10%, 2–3 L/dygn  
I svårare fall human hemin (Normosang; 3 mg/kg kroppsvikt/dygn i 4 dygn) löst i 100 ml 20-procentig (200 mg/ml) albuminlösning. Ljusskyddas.  
Infusionen ges under 30 minuter, och bör ske inom 1 timme efter blandning.

#### Nutrition

Adekvat kaloritillförsel och nutrition

#### Smärta

Opioider

#### Illamående, kräkning, oro

Haloperidol, ondansetron

#### Förstopning

Senna, laktulos, neostigmin, natriumpikosulfat

#### Hyponatremi, hypomagnesemi

Substitution. SIADH utgör ett specialproblem.

#### Psykos, konfusion

Haloperidol. Hyponatremi?

#### Epilepsi

Diazepam, magnesiumsulfat. Hyponatremi?

#### Hypertoni, takykardi

Atenolol, labetalol

#### Perifer neuropati

Sjukgymnastik

lämpliga vid porfyri. Den hormonella omsättningen under puerperium kan också leda till aktivering av porfyrisymtom.

### Prognos

Den tidigare höga dödligheten i akuta attacker är numera obefintlig. Det beror framför allt på att de farligaste utlösande situationerna, särskilt läkemedel, numera kan undvikas och att attackerna kan behandlas bättre.

Däremot finns en markant ökad risk för utveckling av *primär levercancer* bland äldre patienter (från 50 år) med AIP med en årlig incidens på ca 1% (6,7). Risken var störst hos kvinnor och hos anlagsbärare som haft porfyrisymtom. Detta gäller sannolikt även patienter med VP och HCP. Årlig ultraljudundersökning av levern rekommenderas från

50-årsåldern i nationellt vårdprogram för levercellscancer (8), varvid tumörerna kan upptäckas då de är små. Prognos vid primär levercancer kan endast förbättras genom tidig upptäckt och behandling.

### Läkemedel vid akuta porfyrer

Det gäller att skydda anlagsbärare av akuta porfyrer bl a från ämnen som metaboliseras via cytokrom P450-systemet i levern, inklusive lipofila läkemedel.

Känsligheten kan variera mellan porfyrer och hos en individ från tillfälle till tillfälle, beroende på den totala riskfaktorbelastningen. Ibland är det inte möjligt att finna ett för patienten säkert preparat. Risken att utlösa en porfyriattack måste då vägas mot indikationen för behandlingen. Samråd om möjligt med specialist inom området porfyrisjukdomar! I bedömningen ingår patientens tidigare benägenhet att få attacker, förhöjd urinutsöndring av ALA och PBG, könshormonell balans, aktuellt nutritionsläge och eventuellt samtidigt verkande utlösande orsaker.

Om ett potentiellt farligt preparat måste användas rekommenderas morgonurinprov för mätning av ALA och PBG. Två prover tas innan behandlingen inleds (basvärde) och därefter tas prover ett par gånger i veckan under de första behandlingsveckorna. Om stigande värden ses eller om tecken på porfyrisymtom uppkommer, avbryts behandlingen såvida den inte är livsviktig.

I Tabell 2, s 1007, anges användbara respektive potentiellt farliga läkemedel vid akuta porfyrer.

### Hudporfyrer

#### Porfyria cutanea tarda

Porfyria cutanea tarda (se Figur 1, s 1003) anges vara den vanligaste av samtliga porfyriformer i Sverige. PCT är viktig att särskilja från VP och HCP då behandlingarna är olika.

#### Symtom

Hudskörhet och blåsor, med ärr som följd, ses på partier som är exponerade för sol, framför allt händer och ansikte (9). Patienten märker att urinen ibland är röd. Av

hudsymtomen kan PCT inte skiljas från de två akuta porfyrerna, VP och HCP, som också kan ge skör hud och blåsbildning. Eftersom tillstånden inte får förväxlas, bör diagnosen verifieras med undersökning av porfyrinmönstret i urin och feces. Skulle det vara frågan om en VP- eller HCP-patient är risken avsevärd att felmedicinering orsakar en porfyriattack.

#### Patogenes och diagnostik

Bakom solkänsligheten ligger en ansamling av porfyriner i huden. Dessa härrör från en överproduktion i levern och är en följd av sänkt aktivitet av UPGD. Hos en del patienter är den sänkta aktiviteten av UPGD sekundär till en mutation, s k *familjär form* av PCT. Diagnosen ställs då med hjälp av analys av UPGD i röda blodkroppar. Om aktiviteten av Ery-UPGD är normal och om det inte finns andra skäl till att porfyriner ansamlas, klassas tillståndet som *sporadisk PCT*.

Diagnosen ställs med hjälp av urinprover, där en karakteristisk utsöndring av porfyriner ses.

#### Utlösande faktorer och behandling

Förutom ärftlig disposition krävs i allmänhet en utlösande faktor, där järn spelar en kritisk roll. Förutom solskydd utgörs behandlingen av upprepade venaesectio som tömmer järnförråden och/eller klorokin i lågdos, 125 mg 2 gånger/vecka (5). Klorokin driver ut porfyrinöverskottet ur levern. PCT är ofta associerat med faktorer som järninlagring, långvarigt bruk av alkohol, östrogenterapi, hepatit C och hepatotoxiner. Ett starkt samband har rapporterats mellan PCT och anlag för hemokromatos. *Risken för levercancer* är ökad men kan minskas med adekvat behandling av PCT. Hepatotoxiska preparat bör undvikas. *Varning för järn, östrogen och alkohol.*

### Erytropoetisk protoporfyreri Klinik

Se Figur 1, s 1003. Vid erytropoetisk protoporfyreri (EPP) och en nyligen beskriven genetisk variant (XLPP) ger ansamling av fria protoporfyriner upphov till en stickande smärtsam sveda i solexponerade hudområden. Patienterna har en uttalad överkänsl-

### Sökord

### Innehåll

Tabell 2. Läkemedel vid akuta porfyrier – en vägledning

Sjukdom/ grupp	Användbara läkemedel	Farliga läkemedel (förkortad lista) Fullständig lista se <a href="http://www.drugs-porphyria.org">www.drugs-porphyria.org (10)</a>
	Nedan nämnda läkemedel bedöms som riskfria eller troligen riskfria vid porfyri, men viss osäkerhet råder om preparat är satta inom parentes. Vissa läkemedel, t ex psykofarmaka, ges i lägre dos eftersom porfyripatienterna metaboliseras dessa läkemedel långsammare.	De klassiskt farliga preparaten är barbiturater och sulfonamider. Troligen farliga preparat är satta inom parentes. OBS! Preparat som inte finns på denna lista ska betraktas som riskabla vid akut porfyri tills annan information inhämtats via läkemedelslista från RMP, Internet ( <a href="http://www.drugs-porphyria.org">www.drugs-porphyria.org</a> ) eller konsultation.
Infektioner	Bensyl- och fenoximetylpenicillin, amoxicillin, ampicillin, kloxacillin, (flukloxacillin). Kinoloner. Cefalosporiner. Azitromycin, (klaritromycin), tienamyciner, fusidinsyra, gentamicin, (doxycyklin). Etambutol, streptomycin. Zanamivir, oseltamivir, aciklovir, valaciklovir. (Meflokin, klorokin, proguanil, kinin).	Erytromycin, (flukonazol), griseofulvin, meccillinam, pivmeccillinam, pivampicillin, nitrofurantoin, sulfonamider, trimetoprim, klindamycin, rifampicin. (Metronidazol, tinidazol, vaccin mot gula feber).
Smärta, reuma- tism, gikt	Acetylsalicylsyra, paracetamol, kodein, morfin, petidin, ketobemidon, (oxikodon), buprenorfir, diflunisal, (triptanter), (tramadol). Vissa NSAID: Ibuprofen, naproxen, ketoprofen, piroxikam, (sulindak, indometacin). Betametason, prednisolon, kortison, (gabapentin, pregabalin), triamcinolon. Allopurinol, penicillamin.	Dextropropoxifen, ergotaminderivat, orfenadrin, pyrazolidinderivat. Vissa NSAID: (Diklofenak). (Azatioprin. Guldsalter). (Probenicid).
Hypertoni, hjärta, lungor, allergi	Betareceptorblockerare. Alfa-1-receptorblockerare. Alfa-1 och betablockerare: Labetalol. ACE-hämmare. <i>Angiotensin-II-antagonister:</i> Kandesartan, valsartan, (losartan). <i>Diuretika:</i> Amilorid, bumetanid, tiazider, furosemid. <i>Hjärta:</i> Digoxin, organiska nitrater, atropin, (isoprenalin). <i>Lungor:</i> Acetylcystein, betastimulatorare, efedrin, inhalationssteroider, kodein, (teofyllinderivat). <i>Kalciumantagonister:</i> (Amlodipin, felodipin, nifedipin) klonidin. <i>Allergi:</i> Natriumkromoglikat, loratadin, desloratadin, levokabastin, cetirizin.	(Kalciumantagonister). <i>Diureтика:</i> Spironolakton. <i>Övriga:</i> Metyldopa, hydralazin. <i>Allergi:</i> (Klemastin), hydroxizin.
Narkos, lokalbe- dövning	Premedicinering: Morfin, (skopolamin, diazepam), oxazepam, (midazolam – barn). Induktion/underhåll: Propofol, desfluran, isofluran, (sevofluran – barn). Remifentanil och övriga opioider, lustgas, atropin. Muskelavslappnande: Suxameton, samtliga icke-depolariseraende preparat. Minskad salivation: (Glykopyrron). Lokalbedövning: Bupivakain, levobupivakain, artikain, prilocain, (mepivakain, ropivakain). EMLA (lidokain, prilocain) går bra till barn.	Induktion/underhåll: Barbitursyederivat, ketamin. Lokalanestesi: (Lidokain). Ytanestesi eller enstaka små infiltrationer med dessa medel är troligen riskfritt.

**Tabell 2. forts.** Läkemedel vid akuta porfyrier – en vägledning

Sjukdom/ grupp	Användbara läkemedel	Farliga läkemedel vid porfyri (förkortad lista)
Mag-tarm-kanalen	<p>Alginsyra, antacida, sukralfat. <i>Histamin-2-receptorantagonister.</i> <i>Protonpumpshämmare:</i> Omeprazol, pantoprazol, (esomeprazol). <i>Illamående:</i> Haloperidol, skopolamin, ondansetron, tropisetron, (metoklopramid). <i>Obstipation:</i> Neostigmin – vid tarmpares, sennaglykosider, laktulos, sorbitol, makrogol. <i>Diaré:</i> Loperamid. <i>Övriga:</i> Orlistat, (ursodeoxicholsyra, papaverin, mesalazin).</p>	<p>(Butylskopolamin, hyosciamin). <i>Illamående:</i> (Dimenhydrinat, meklozin). <i>Övriga:</i> (Lidokain), sulfasalazin.</p>
Ämnesom- sättning, blod	<p><i>Diabetes:</i> Insulin, metformin, glukagon. <i>Tyreoidea:</i> Levotyroxin, tiouracil. <i>Blod:</i> Järn, kobalamin, folsyra. Fragmin, heparin, warfarin, dipyridamol. <i>Tranexamsyra.</i> <i>Dyslipidemi:</i> Fibrater. Resiner. (Pravastatin) rosuvastatin, ezetimib.</p>	<p><i>Diabetes:</i> Sulfonureider, (Glitazoner). <i>Tyreoidea:</i> (Tiamazol). <i>Dyslipidemi:</i> (Simvastatin). <i>Övriga:</i> Anabola steroider.</p>
Gyn, köns- hormoner, urologi	<p><i>Antikoncepcion:</i> Kopparspiral, (levonorgestrel spiral). <i>Postmenopausal substitution:</i> Könshormoner lokalt, eller via plåster. (Östriol). <i>GnRH-agonister:</i> Buserelin. <i>Urologi:</i> Alprostadil, (sildenafil). Tolterodin, alfuzosin, finasterid. <i>Övriga:</i> (Klomifen). Oxytocin. (Nystatin, metronidazol och klotrimazol vaginalt).</p>	<p><i>P-piller:</i> Gestagen, östrogen. Undvik P-piller. Moderna läggdos p-piller är sannolikt mindre riskabla, men måste användas med största försiktighet och endast i stabil fas av AIP. <i>Kontakta porfyrispecialist.</i> Uppföljning av ALA- och PBG-utsöndringen i urin (avsnittet Läkemedel vid akuta porfyrier, s 1006). <i>Övriga:</i> Mifepriston, metylergometrin, (bromokriptin), tamoxifén. (Ekonazol, ketokonazol, flukonazol, mikonazol).</p>
Malignitet och im- mundsup- pression	<p>Platinaförningar, bleomycin, (klorambucil, doxorubicin, metotrexat, fluorouracil, melfalan, merkaptopurin, vinblastin, vinkristin, bikalutamid). Betametason, prednisolon, (takrolimus, ciklosporin, azatioprin).</p>	<p>(Busulfan, cyklofosfamid, estramustin, taxaner), medroxiprogesteron, tamoxifén.</p>
Epilepsi	(Diazepam), klonazepam, vigabatrin, gabapentin, (lamotrigin). Magnesiumsulfat (utförlig beskrivning i Läkartidningen 1996;93:2506–8).	Barbitursyrederivat, fenytoin, (etosuximid), karbamazepin, valproat.
Psykiatri	<p><i>Neuroleptika:</i> Haloperidol, flufenazin, perfenazin, levomepromazin, klozapin. <i>Lugnande- och sömnmedel:</i> Promihamin, prometazin, oxazepam, lorazepam, alprazolam, (midazolam), zopiclon, triazolam, (klometiazol), melatonin. <i>Antidepressiva:</i> Fluoxetin, (citalopram, sertralin, kloripramin, mianserin, mirtazapin, venlafaxin), lithium. <i>Demens:</i> (Donepezil), rivastigmin, memantin.</p>	<p><i>Neuroleptika:</i> (Risperidon) <i>Lugnande- och sömnmedel:</i> (Benzodiazepinderivat: Diazepam, flunitrazepam, nitrazepam), Hydroxizin. <i>Antidepressiva:</i> (Amitriptylin, paroxetin).</p>
Ögon	Betareceptorblockerare. Karbanhydrashämmare, sympato- och parasympatomimetika. Fusidinsyra.	Kloramfenikol.

lighet mot sol från barndomen. Även mycket kort exponering kan ge upphov till brännande smärter i huden som varar i timmar. Ofta kan ingen lokal hudreaktion observeras. Slemhinnor är ljuskänsliga och operationsljus kan ge svåra skador.

### *Diagnos*

Diagnosen av EPP ställs med blodprov (10 ml Na-heparinblod, Obs! helblod och ljusskyddas) för skanning av plasmafluorescens och analys av erytrocytporfyriner. De hydrofoba molekyler som ansamlas vid EPP återfinns i blodet och inte i urinen.

### *Behandling*

Hudsymtomen förebyggs bäst genom att undvika solexponering med hjälp av täckande kläder och speciella ljusfilter på t ex bilrutor. De porfyriner som bildas i överskott vid EPP utskiljs via gallan och resulterar i gallstenar hos många patienter (5).

Utfällning i de intrahepatiska gallvägarna kan resultera i en snabbt progredierande leverinsufficiens, en fruktad komplikation vid EPP. Liksom vid PCT motiverar lever-skadan försiktighet med hepatotoxiska preparat samt med preparat som har kolesterolbiverkningar.

Uppföljning av patienter bör ske med årliga kontroller av erytrocytporfyriner, Hb och leverstatus. Vid förändrade levervärden remitteras patienten snarast till hepatolog.

### **Ytterligare information**

För ytterligare information se Faktaruta 5.

### **Referenser**

1. Andersson C, Harper P. Porfyri. I: Dahlström U, Kechagias S, Stenke L (red). Internmedicin, bok med eLabb. 5:e uppl. Stockholm: Liber; 2011. s 634–45. ISBN 9789147908639.
2. Bylesjö I, Wikberg A, Andersson C. Clinical aspects of acute intermittent porphyria in northern Sweden: a population-based study. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009;69:612–8.
3. Andersson C, Innala E, Bäckström T. Acute intermittent porphyria in women: clinical expression, use and experience of exogenous sex hormones. A population-based study in northern Sweden. *J Intern Med.* 2003;254:176–83.
4. Harper P, Foderus Y. Porfyriner. I: Nilsson-Ehle P, Berggren Söderlund M, Theodorsson E, red. Laurells klinisk kemi i praktisk medicin. 9:e uppl. Lund: Studentlitteratur; 2012. s 616–24.
5. Harper P, Wahlin S. Treatment options in acute porphyria, porphyria cutanea tarda, and erythropoietic protoporphyrina. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2007;10:444–55.
6. Innala E, Andersson C. Screening for hepatocellular carcinoma in acute intermittent porphyria: a 15-year follow-up in northern Sweden. *J Intern Med.* 2010;269:1365–2796.

### **Ytterligare information**

#### **Porfyricentrum Sverige**

Nationellt kunskaps- och diagnostikcentrum för porfirinmetaboliska sjukdomar.

- **Kontakttuppgifter**

Tfn 08-517 714 45

E-post: [porfyricentrum@karolinska.se](mailto:porfyricentrum@karolinska.se)

[www.karolinska.se/porfry](http://www.karolinska.se/porfry)

- **Konsultation**

Specialister kan nås för frågor rörande medicinering, anestesi, behandling, rådgivning, utredning och diagnostik.

- **Nationellt porfyriregister**

Anlagsbärare är registrerade släktvis.

- **Läkemedelsbiverkningar vid porfyri**

Rapporter från alla tillfällen då läkemedel misstänks ha utlöst porfyriattacker ska skickas till Porfyricentrum.

#### **Riksföreningen mot Porfyrisjukdomar (RMP)**

RMP, de porfyrisjukas förening kompletterar sjukvården när det gäller information och råd till patienterna och tillhandahåller personliga varningskort.

- **Kontakttuppgifter**

Tfn 08-711 56 09

E-post: [porfyrisjukdomar@gmail.com](mailto:porfyrisjukdomar@gmail.com)

- **Läkemedel vid akut porfyri**

Denna folder kan erhållas från RMP, Porfyricentrum Sverige.

- **Läkemedelslistan** – Finns på Internet ([www.drugs-porphyria.org](http://www.drugs-porphyria.org))

#### **Gemensam europeisk information om porfyri**

• [www.porphyria-europe.com](http://www.porphyria-europe.com)

7. Sardh E, Wahlin S, Björnstedt M, Harper P, Andersson DEH. High risk of primary liver cancer in a cohort of 179 patients with Acute Hepatic Porphyria. *2013 J Inherit Metab Dis.*  
[DOI 10.1007/s10545-012-9576-9](https://doi.org/10.1007/s10545-012-9576-9).
  8. Nationellt vårdprogram Levercellscancer 2012  
[www.cancercentrum.se](http://www.cancercentrum.se)
  9. [www.dermis.net](http://www.dermis.net)
  10. Den svenska databasen för läkemedel vid akuta porfyrier [www.drugs-porphyria.org](http://www.drugs-porphyria.org)
- 
-

# Sömnstörningar

Jerker Hetta, Psykiatri Sydväst, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm  
Åke Schwan, Landstingets läkemedelsenhet, Uppsala

## Inledning

Sömnstörningar är vanligt förekommande i befolkningen, framför allt hos kvinnor och äldre samt bland individer med nedsatt hälsa. Människan sover närmare en tredjedel av livet och sömnen är en viktig process för individens välbefinnande. Sömnbrist ger både fysiska och psykiska symtom, och har stor inverkan på individens livskvalitet. För kvinnor anges förekomsten av sömnbesvär i enkätundersökningar till ca 30% och för män 20%. Sömnstörning är ett övergripande begrepp som innehåller 4 huvudgrupper: insomni, dygnssyntstörningar, hypersomni och parasomni.

Sömnproblem hos barn belyses också i kapitlet Vanliga problem under småbarnsåren, s 172.

## Bakgrund

De flesta som söker hjälp för sina sömnbesvär gör det för att man upplever otillräcklig sömntid och/eller dålig sömnkvalitet, vilket ger en nedsättning av välbefinnande och funktionsförmåga. Individen kan ange insomningsbesvär, uppvaknanden med oförmåga att somna om, för tidigt morgonuppvaknande eller kombinationer av dessa besvär. För en klinisk diagnos krävs dagsidabesvär. Ungefär en tredjedel av dem som i epidemiologiska undersökningar anger sömnbesvär uppfyller diagnoskriterierna för insomni, och då har besvären funnits i minst en månad, Faktaruta 1. Insomni

### Diagnos av insomni enligt ICD 10

- Klagomål på att inte falla i söm, eller att bibehålla söm, eller söm som inte ger välbefrivat vila.
- Sömnstörningen förekommer minst 3 gånger/vecka i minst 1 månad.
- Resulterar i tydligt personligt bekymmer eller interfererar med det personliga fungerandet i det dagliga livet.

kan kvarstå under lång tid. I en svensk prospektiv epidemiologisk studie som omfattade personer i åldern 45–65 år, framkom att 75% av dem som rapporterade insomni 1983 gjorde det även 12 år senare (1). Cirka 5% av befolkningen har bestående insomni. Insomni är förknippad med ökad sjukfrånvaro, ökat vårdsoekande och social funktionsnedsättning. Sömnbesvär har i epidemiologiska undersökningar även visats vara förknippade med ökad morbiditet och mortalitet (2–5).

Insomni behandlas i stor omfattning med läkemedel. Vanligtvis rekommenderas kortvarig behandling, men receptförskrivningsstudier visar att många, särskilt de äldre, får behandling under lång tid. Kunskapen om vilka effekter behandling av sömnstörningar har på kort och lång sikt är bristfällig, liksom behandlingsmetodernas eventuella bieffekter och deras kostnadseffektivitet.

Sömnbesvär finns regelmässigt vid psykiatiska sjukdomstillstånd och är också mycket vanliga vid olika somatiska sjukdomar. Sömnbesvär kan också ha prognostisk betydelse.

## Sökord

## Innehåll

delse för ohälsa i olika former och en bedömning av sömnbesvär är en angelägen klinisk uppgift.

### Äldre och sömnmedel

Prevalensen av kroniska sömnproblem ökar med åldern. Fysiologiska förändringar av sömnen sker hos äldre. Djupsömmen minskar och sömnen blir ytligare. Äldres sömnbesvär är också ofta sekundära till somatiska och psykiatiska hälsoproblem och i vissa fall till läkemedelsbruk. Känsligheten för sederande läkemedel ökar med åldern. Hos äldre är vanlig startdos därför hälften av ordinär vuxendos.

### Sömnfysiologi och diagnos

Den normala sömnens förlopp kan registreras med hjälp av EEG, EOG (elektrookulogram) samt EMG. Efter bearbetning presenteras vanligtvis registreringen i ett s k hypnogram. Normalt sker insomnanget på mellan 10 och 15 minuter.

Det normala sömnförföllet har en tydlig åldersförändring. Hos äldre mäniskor är inslaget av vakenhet under nattsömmen ökat och djupsömmen är minskad. Med ökad ålder kommer således en förändring av sömnkvaliteten. Förutom åldersförändringar finns också interindividuella variationer i sömnen. Somliga mäniskor är s k kortsovare, medan andra behöver längre sömn. I genomsnitt sover de flesta i vardagslivet knappt 7 timmar, men önskar sig ungefär en halvtimme till. I befolkningsundersökningar rapporterar de allra flesta en sömn på mellan 6 och 8 timmar. Sömntid < 6 timmar är oftast förknippad med sömnbesvär.

Insomni är ett tillstånd där individen upplever otillräcklig sömnängd. Det är således baserat på subjektivt angivna besvär, i form av förlängd insomningstid, ökat antal uppvaknanden under natten, avkortad sömn eller dålig vilokänsla i sömnen. För att kvalificera för en diagnos måste man också utöver dessa besvär ha en påverkan på sin dagtidsfunktion, se Faktaruta 1, s 1011. Insomni kan således definieras som en upplevd otillräcklig nattsömn, vilket medför en nedsättning av individens välbefinnande och funktionsförmåga. I ett kliniskt perspektiv är avspeglingen av insom-

### Tidsgränser för insomni

1. Förlängt insomnande (> 30 minuter)
2. Avbrutet sömn (vakenhet under natten överstigande 45 minuter eller fler än 3 upp-vaknanden)
3. För tidigt uppvaknande (total sömntid < 6 timmar eller < 80% av tidigare sömntid)

ni i form av förändrad dagtidsfunktion mycket viktig. De dagtidssymtom som avspeglar sömnbrist är vanligen något av följande: trötthetskänsla, sömnighet, energiförlust, värv och stelhetskänsla, nedsatt koncentration eller minnesförmåga, irritabilitet och sänkt stämningssläge. När en behandling av insomni inleds är det värdefullt att göra en bedömning av dagtidsbesvär och en framgångsrik behandling bör avspeglas i en minskning av dagtidsbesvären, utöver att ge mer nattsömn.

Insomniadiagnosen baseras således på subjektivt angivna besvär. I klinisk praxis och i kliniska prövningar används ofta tidsgränser för insomni enligt Faktaruta 2.

Insomningsstörningen är den vanligaste formen hos yngre personer och har samband med psykologiska faktorer och aktuella stressorer. Det kan också hänga samman med bristande sömhygien, eller dygnsrytmstörning. Den avbrutna sömnen kan ha stressorer som bidragande orsak, men är ofta ännu insomnin förknippad med kroppsliga orsaker. Det kan vara smärta, hjärtbesvär, astma eller andra andningsbesvär eller så kan den avbrutna sömnen vara betingad av läkemedel eller andra substanser/annat (t ex alkohol).

Insomni med för tidigt uppvaknande associeras med den melankoliska depressionen, men kan också förekomma vid vissa kroppsliga sjukdomar, eller t ex vid excessivt alkoholanvändande. Farmakologiskt betingad insomni förekommer också vid hypnotikaanvändning.

### Insomni relaterad till psykologisk eller psykiatrisk störning

Den vanligaste kopplingen mellan insomni och psykologiska mekanismer finns när det gäller ökad stress, ångest och oro inför besvärliga livsomständigheter. Dessa kan

Ibland behandlas farmakologiskt om dagsfunktionen är påtagligt störd. Det ska då betonas att läkemedel är en tillfällig hjälp. Syftet med en kortvarig behandling är att motverka uppkomsten av en ond cirkel, där förväntningsron inför natten ökar som ett resultat av upplevd sömlöshet. Ihållande sömlöshet kan nämligen ge upphov till en negativt laddad inlärning (betingning) med olust och vånda inför natten. Tillsammans med inslag av ökad muskulär spänning uppkommer då en ökad aktiveringsnivå som motverkar förmågan till insomning.

Insomni relaterad till en psykiatrisk störning är vanligt. Vid genomgång av stora material med patienter med långvarig och kronisk insomni kan uppemot 50–60% av patienterna diagnostiseras inom gruppen depressiva störningar (egentlig depression, melankoli och dystymi). Det är därför alltid viktigt att överväga depressiv genes till långvarig insomni. Andra psykiatiska tillstånd som har insomni är ångesttillstånden (framför allt generaliserad ångest, panikångest och i viss mån fobierna). Vid demenssjukdom, andra organiska hjärnskador och vid förvirringstillstånd är sömnstörningen oftast det som i första hand kräver behandlingsinsatser. Sömnstörningar kan vara ett första tecken på en uppseglande psykos eller manisk episod. Missbruk av alkohol och andra droger ger också sömnpproblem. Se kapitlet Alkohol – riskbruk, missbruk och beroende, avsnittet Psykiska problem, s 1111.

#### **Insomni relaterad till somatisk sjukdom**

Kroppslig sjukdom kan på olika sätt vara förknippad med insomni. Vid smärtande sjukdomar (artros, artriter, lumbago m m) ses vanligen insomni. Sömnbesvären kan användas som ett mått på om smärttillståndet behandlas adekvat, t ex kan en artrossmärta anses vara välbehandlad om patienten kan sova ostört. Sömnbrist i sig har en negativ inverkan på smärtröskeln, således skapas lätt en ond cirkel: mindre sömn, mer värk, mindre sömn osv.

Vidare finns störd nattsömn vid ulkussjukdom och vid gastroesophageal reflux, liksom vid koronarinsufficiens och vid kardiell inkompensation. Bland de endokrina sjukdomarna ger tyreoideasjukdomarna sömn-rubbningar. Nattligt behov av miktion vid

#### **Läkemedel som kan orsaka sömnstörningar**

- Teofyllin
- Fenylopropanolamin
- Betastimulerare
- Betablockare
- Steroider
- L-dopa
- Bromokriptin
- SSRI

t ex prostatasjukdom är vanligt och kan behöva behandlas. Ottillräcklig nattlig ADH-insöndring kan ge nokturi och kräva behandling med desmopressin.

Restless legs är ett tillstånd med obehagliga krypande sensationer i benen, som ger ett obetydligt behov av att röra på benen, vilket stör insomnandet. Dessutom finns under natten hos dessa patienter oftast myoklonier som stör sömnen. L-dopa eller dopaminoagonister kan vara effektivt. Se även kapitlet Allmän neurologi och multipel skleros, avsnittet Restless legs-syndrom, s 934.

#### **Insomni knutet till läkemedel eller annat substansanvändande**

Flera olika läkemedel kan störa sömnen. Exempel på sömnstörande läkemedel, se Faktaruta 3. Paradoxalt nog kan hypnotika ibland ge sömnbesvär, och den aktuella hypnotikabehandlingen kan vara orsak till accentuerande sömnbesvär. Vid toleransutveckling uppkommer försämrad sömn, och vid dosminskning eller utsättning kan abstinen försämra sömnkvaliteten.

Andra substanser som kan påverka sömnen är kaffe, framför allt om det intas för sent på kvällen. Alkohol påverkar sömnen på flera olika sätt främst genom en initial minskning av REM-sömnen, med rekyl när effekten upphör, vilket leder till att individen vaknar för tidigt. Alkoholvanor måste alltid penetreras vid kartläggningen av sömnbesvär. Sannolikt är alkohol orsak till försämrad sömnkvalitet hos ett stort antal män.

#### **Dygnsrytmstörningar**

Tillfällig och kortvarig insomni som ett resultat av förändringar i dygnsrytmen finns

vid skiftarbete och vid förflyttning mellan olika tidszoner (jet lag). Långvariga eller kroniska sömnstörningar finns emellertid också som ett resultat av en förändrad dygnsrytm. Hos vissa individer kan en s k framskjuten sömnfas uppfattas som insomni. Dessa patienter har oförmåga till insomning, t ex före klockan 03, men kan när sömnen väl initierats sova sammanhängande i 7–8 timmar. I detta fall är således placeringen av sömntiden svår att förena med de vanligaste arbetstiderna.

Vid en genuin dygnsrytmstörning ska hypnotika inte användas. I stället kan den biologiska klockan påverkas med ljusbehandling, eller med s k kronoterapi, vilket innebär en systematisk framflyttning av tiden för sänggående. En tidigarelagd dygnsrytm ses hos äldre män som exempelvis kan ha insomnande vid 20-tiden och uppvaknande vid kl 03. Flera sociala faktorer kan bidra till denna rytma. Ett medicinskt övervägande är huruvida kvardröjande hypnotikaefekter ger dagtidssedation vilket leder till ett för tidigt insomnande.

### Primär insomni

Hos somliga kan inte sömnstörningen knytas till några speciella livsomständigheter eller ohälsa. Sömnbesvären har funnits alltsedan barndomen och insomin kan tänkas bero på dåligt fungerande sömnmekanismer. Sömnsvårigheter finns både under perioder med gynnsamma sociala omständigheter och mer problemfyllda perioder och tycks inte påverkas så mycket av yttre omständigheter. Ofta finns ärlighet för sömnbesvär.

### Hypersomnier

Inom gruppen hypersommier finns två huvuddiagnoser, nämligen sömnapnésyndrom och narkolepsi.

Sömnapnésyndromet kan kortfattat beskrivas som ett tillstånd där det under sömnen förekommer upprepade andningsuppehåll (apnéer). Den vanligaste formen är obstruktiva apnéer, som uppkommer vid en temporär tilltäppning av de övre luftvägarna. Det beror på att luftvägarna faller samman under inandning. Syndromet är överrepresenterat hos överväktiga män, men finns även vid normal kroppsvikt och hos kvinnor. Apnéerna leder till förändring av

syremättnaden och koldioxidhalten i blodet, vilket i sin tur leder till kortvariga uppavknanden. Sömnen störs på detta sätt upprepade gånger under natten och får en dålig kvalitet med en försämrad effekt på att bli utvildad (försämrat återhämtningsvärdet). Under dagtid har patienten symptom på sömnbrist, framför allt sömnighet med ofrivilligt insomnande.

Anamnestiska uppgifter om störande snarkningar, orolig nattsömn och dagtröttethet ger misstanke om sömnapnésyndrom. Sömnapnésyndromet kan verifieras med hjälp av polygrafisk sömnregistrering, vilket möjliggör en kvantifiering av apnéantallet och en uppdelning i centrala, obstruktiva och blandade apnéer. Behandlingen är övertrycksandning (CPAP) eller bettskena. Hypnotika och alkohol ger försämring och ska undvikas.

Vid narkolepsi finns imperativa insomningsepisoder (ofta kortvarig sömn med visst återhämtningsvärdet) och oftast kataplexi (hastigt insättande muskeltonusförlust). Ibland finns också sömnapalys (uppvaknande med kortvarig förlamningskänsla) och hypnagogia hallucinationer (hallucinationer vid insomnandet). Sjukdomen, som har ett ärligt inslag, kan sägas bero på en defekt REM-sömnsreglering, orsakad av förändrad monoaminerg aktivitet i hjärnstammen. Då en säker diagnos etablerats kan behandling med vakenhetsökande läkemedel inledas. Modafenil har indikationen narkolepsi, och därutöver kan licensförskrivning av amfetamin (Amfetamin tabletter 5 mg) vara aktuell.

Under 2013 publicerade Läkemedelsverket ett kunskapsdokument om läkemedelsbehandling av narkolepsi, se [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

### Parasomni

Parasomni är samlingsnamnet för sömncräckar och sömnapalys. De vanligaste är sömngång, enures, nattskräck, mardrömmar och sömnapalys. De tre förstnämnda uppträder i deltasömn och de två sistnämnda sker i REM-sömn.

### Diagnostik av insomni

En klinisk värdering av klagomål på otillräcklig sömn ska baseras på en värdering

av dagsidssymtom tillsammans med de deskriptiva indelningsgrunder som angivits tidigare, samt med övervägande av etiologiska samband. Diagnostiken kommer således huvudsakligen att baseras på sjukhistorien. Utöver den anamnestiska kartläggningen har man vid långvarig och kronisk insomni i kliniken stort värde av att låta patienten föra sömndagbok under ett par veckors tid. Man kan här också ange intag av läkemedel, koffein och annat som ska värderas. Förändringar i sömnen inför ledighet respektive arbetsdagar ger viss vägledning med avseende på psykologiskt relaterade orsaker. Påtagliga förändringar i sömntidens längd i samband med ledigheter kan ge vägledning om förekomst av dygnsrytmstörning. För en fullständig kartläggning av sömnmönstret kan polysomnografi erfordras i speciella fall.

## Behandlingsmetoder

### Psykologisk behandling

Eftersom sömnstörningar har en komplex och multifaktoriell bakgrund är själva kartläggandet av bakomliggande faktorer och en diskussion om eventuella sömnstörare en viktig del av behandlingen. Detta innebär också en genomgång av sömnhygieniska principer, se Faktaruta 4.

Andra icke-farmakologiska behandlingsmetoder som har effekt vid sömnstörningar är s.k. stimuluskontroll (detta innebär särskild betoning av punkt 5, se Faktaruta 4). Vidare kan inlärning av avslappningsmetodik motverka den ökande muskulära spänningen kvällstid och på så sätt verka sömnbefrämjande. Strukturerade behandlingsprogram med kognitiv beteendeterapi (KBT) har dokumenterade effekter vid insomnibehandling (6,7). Ökad tillgänglighet av KBT via internet och självhjälpsböcker har etablerats under senare år.

### Läkemedelsbehandling

Förskrivning av sömnmedel måste ske med kännedom om patientens situation och den aktuella symtombilden. En första förskrivning av sömnmedel bör som regel endast omfatta tablett(er) för 1 eller 2 veckor. För en

### Sömnhygieniska principer

- Sträva efter att trimma in en regelbunden dygnsrytm. Försök att behålla läggnings- och uppstigningstider även vid ledighet.
- Undvik sömnstörare, t.ex. koffein i olika former, nikotin och alkohol.
- Försök att varva ner kvällstid, upphör med aktiverande fysisk och psykisk aktivitet någon tidsme före sänggåendet.
- Regelbunden fysisk aktivitet, dock ej för sent på kvällen, kan ha positiv effekt på sömnen.
- Om patienten inte kan sova bör han/hon stiga upp och göra något annat tills sömnigheten inträder.
- Se till att sovrumsmiljön är ändamålsenlig (bra säng, lagom temperatur, bullerfritt m.m.).

del patienter har långvarigt bruk av sömnedel inletts i samband med sjukhusvistelse. Recepten har därefter rutinmässigt förnyats, utan att behovet omprövats. Förnyelse av recept och fortsättning av behandlingen som initierats av annan läkare är ibland nödvändigt, men behovet av hypnotika måste regelbundet omprövas.

Många av våra vardagliga beteenden är invanda och inlärda mönster. Sömn och insomningsrutiner har tydliga sådana inlärda vanemönster, som hos normalsovaren verkar sömnbefrämjande, men som hos insomnipatienten kan ha motsatta effekter. Sömnmedelsanvändandet kan mot denna bakgrund komma att betingas till sömnförmågan, varvid patienten får ett psykologiskt beroende till sömnmedel. För många hypnotika finns där till vissa beroendeengenskaper av fysiologisk natur, framför allt manifesterade som "rebound" eller abstinenens vid plötsligt utsättande. Detta är för patienten, och ofta även för läkaren, svårt att särskilja från de initiala insomnisympomen. Båda dessa faktorer bidrar till att sömnmedelsbehandlingen kan vara svår att avsluta. Detta motverkas genom tidsplanerad behandling, en initial kartläggning av symptomprofil och av att behandlingseffekterna fortlöpande värderas. Utsättning efter långvarig sömnmedelsanvändning måste göras i en god patient-läkarrelation med tät stödkontakter. Ett individualiserat utsättningsschema görs upp med långsam och gradvis minskning av dosen.

### Farmakokinetik

Farmakokinetiska egenskaper har betydelse för att bedöma ett läkemedels egenskaper som hypnotikum. Av betydelse är främst absorptionshastighet, halveringstid, eventuell förekomst av aktiva metaboliter, åldersvariation för farmakokinetiska parametrar samt egenskaper vid upprepats användande. Halveringstidens betydelse för effektduration har relevans, men en ökad dos kan överbrygga sådana skillnader. Inte heller finns en fullständig korrelation mellan kinetiska parametrar och effektduration. Valet mellan ett mer lång- eller kortverkande hypnotikum sker huvudsakligen på kliniska grunder.

### Läkemedel

Läkemedelsgruppen hypnotika har som verkningsmekanism att förstärka GABA-transmittorns inhibitoriska effekt. GABA är en av de vanligast förekommande signalsubstanserna i det centrala nervsystemet. Den sederande effekten utövas via en specifik agonistaktivitet på GABA-receptorkomplexet som påverkar öppnandet av kloridjonkanaler, vilket leder till hyperpolarisation av nervceller. Skillnaden mellan hypnotika och anxiolytika/sedativa beror huvudsakligen på hur de har profilerats i kliniska prövningar. De hypnotika som används i kliniken har tidigare till stor del varit bensodiazepiner (BZ) men de har senare ersatts av andra substanser med likartad verkningsmekanism men som kemiskt sett har en annan struktur. Dessa kallas ofta bensodiazepinliknande läkemedel. Övergripande kan hela gruppen kallas GABA-erga medel.

#### GABA-erga hypnotika

##### Benzodiazepiner och bensodiazepinliknande hypnotika

Hypnotika inom gruppen BZ har dokumenterad effekt på insomningstid och sömnlängd. Andra effekter är minskad vakenhet under natten samt förbättrad sömnkvalitet. Vid polysomnografisk registrering finns ofta en viss minskning av djupsömmen (deltasömn) och av REM-sömmen, men en ökning av stadium-2-sömmen. De bensodiazepinliknande läkemedlen (zopiklon, zaleplon, zolpidem) har mindre, eller saknar, effekt på sömnarkitekturen mätt med polysomnografi. Dessa läke-

medel har också mindre muskelavslappnande effekt samt mindre anxiolytisk effekt. Farmakokinetiskt har de bensodiazepinliknande substanserna kortare omsättningstid jämfört med de tidigare dominerande BZ, t ex nitrazepam. Om t ex nitrazepam (halveringstid på 20 timmar) används kan man förvänta sig kvarstående sedation nästföljande dag, medan de bensodiazepinliknande medlen, som har en halveringstid på 2–6 timmar, mer sällan har den effekten. Alla GABA-erga hypnotika har relativt god effekt vid korttidsanvändning.

I den litteraturgranskning som genomfördes av SBU fann man att hypnotika inom gruppen bensodiazepiner har sämre dokumentation vid behandling av insomni än bensodiazepinliknande läkemedel (7). Kortvarig behandling med bensodiazepinbevälvade läkemedel – zopiklon, zaleplon och zolpidem – medför jämfört med placebo att patienten sostrar snabbare och får längre total sömtid.

#### Negativa effekter

GABA-erga hypnotika kan utlösa anterograd amnesi. Detta kan inträda flera timmar efter intag av läkemedlet, men vanligast är att individen har blivit störd under sömnen, t ex blivit väckt av en telefon och svarat men sedan inte minns något av samtalet.

Även om GABA-erga medel har stor terapeutisk bredd kan intoxikationer, särskilt med potenta bensodiazepiner, och särskilt tillsammans med alkohol, ge riskabel andningshämning. På grund av muskelrelaxerande effekter finns kontraindikationer för användning av hypnotika vid myastenia gravis. Medlen är också kontraindicerade vid sömnapnésyndrom, och vid starkt nedsatt leverfunktion.

#### Beroende och utsättning

För alla GABA-erga hypnotika finns risk för beroende, och utsättningseffekter kan bidra till detta. Användning (även vid terapeutiska doser) kan leda till fysiskt beroende och utsättning av behandlingen kan leda till abstinens eller ”rebound”-fenomen. Med ”rebound” menas att symptom som fanns vid behandlingens start återkommer i ökad intensitet när behandlingen avslutas. Ibland kan även ökad ångest,

### Sökord

### Innehåll

rastlöshet och humörsvägningar förekomma. Vilka individer som får problem med beroende beror på individspecifika riskfaktorer, där tidigare beroende-problematik är en viktig aspekt.

### Bensodiazepiner

#### *Nitrazepam*

Nitrazepam har en lång halveringstid, mellan 20 och 30 timmar, och ger oftast kvardröjande dåsighet dagen efter intag. En minskning av REM-sömmen kan uppkomma. De kvardröjande effekterna kan också påverka motorik och kognitiva funktioner. Standarddos är 5 mg en halvtimme före sänggående.

#### *Flunitrazepam*

Flunitrazepam har snabbt tillslag bl a genom hög fettlösighet. Klinisk effekt kan ses efter ca 20 minuter. Den snabbt insättande effekten bidrar till att medlet missbrukas. Flunitrazepam har en snabb och uttalad distributionsfas följt av en längsammare eliminationsfas med en halveringstid på 13–19 timmar. Flunitrazepam har en stark bindning till BZ-receptorn och kan sägas vara det kraftfullaste medlet inom gruppen BZ/hypnotika. Av detta skäl ska preparatet endast undantagsvis användas.

#### *Triazolam*

Triazolam har en kort halveringstid, 2–4 timmar i eliminationsfasen, samt en snabbt insättande effekt. Trots den relativt korta halveringstiden finns kvarstående dåsighet som biverkning. Läkemedlet ska tas vid sänggåendet, vanligen i dosen 0,125 mg.

#### *Oxazepam*

Oxazepam absorberas längsammare än de andra mer fettlösliga bensodiazepinerna och har inte rubricerats som ett hypnotikum. Halveringstiden är ca 10 timmar. Preparatet har en enkel metabolism via glukuronidering och utsöndring. Det har därigenom fått användning som sömnmedel för äldre. Om preparatet tas 1 timme före sänggåendet kan nackdelen med det långsamma tillslaget motverkas. Vanlig dos är 15–25 mg.

### Bensodiazepinliknande preparat

#### *Zopiklon*

Zopiklon har en snabbt insättande effekt, inom ca 30 minuter. Halveringstiden är 4–6 timmar, men hos äldre personer är den ökad till 7 timmar. Kvarstående sedation dagen efter intag förekommer, men den vanligaste biverkningen är en bitter smak, ofta övergående. Vanlig begynnelsedos är 5 mg zopiklon, och tabletten ska tas omedelbart före sänggåendet. Patienter som inte svarar på denna dos kan använda 7,5 mg.

#### *Zaleplon*

Zaleplon har en mycket kort halveringstid, ca 1 timme, och kan betecknas som ett insomningsmedel, med liten risk för kvardröjande effekter. Det finns en begränsad klinisk erfarenhet av läkemedlet. Rekommenderad dos är 10 mg.

#### *Zolpidem*

Zolpidem har en relativt kort halverings-tid, 1–3 timmar, samt en snabbt insättande effekt. Effektdurationen har angivits till ca 6 timmar, och dagsedering förekommer ibland. Om patienten inte lägger sig och somnar i samband med tablettintaget kan biverkningar som förvirring, avvikande beteende och minnesluckor uppträda. Rekommenderad dos till vuxna är 10 mg zolpidem omedelbart före sänggående. En lägre dos på 5 mg zolpidem ges till äldre patienter.

#### *Andra sömnmedel*

Bland andra läkemedel, som används vid behandling av insomni, finns preparat som tidigare benämndes som antihistaminer men som ur kemisk synpunkt tillhör gruppen fentiaziner. I Sverige används framför allt propiomazin. Den stora fördelen jämfört med de GABA-erga medlen är avsaknaden av beroende.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för slutsatser om effekten av propiomazin, antidepressiva läkemedel, neuroleptika (alimemazin) respektive antihistaminer vid behandling av sömnbesvär, då tillgängliga studier är få och bristfälliga. Bristande vetenskapligt underlag innebär inte att de nämnda läkemedlen inte kan användas som alternativa farmaka då det finns risk för beroende.

### *Propiomazin*

Propiomazin har viss dokumentation som sömnmedel och kan framför allt användas när man vill undvika BZ, bl a vid missbruk av alkohol och andra droger. Då det tillhör gruppen fentiaziner finns risk för extrapyramidalna biverkningar. Tiden till att hypnotisk effekt inträder är 30–60 minuter, vilket är längre jämfört med de flesta GABA-erga hypnotika. Propiomazin har inte någon påtaglig effekt på sömnmonstret hos friska försökspersoner. Halveringstiden är ca 8 timmar och ibland kan "hang-over" förekomma. "Restless legs" förekommer som biverkning.

### *Alimemazin*

Alimemazin är ett fentiazinderivat i gruppen högdosneuroleptika med sederande effekter. Läkemedlet används framför allt inom missbruksvården. Medlet har antihistamineffekt och viss antikolinerg effekt. Alimemazin ges 1–2 timmar före sänggående. Farmakokinetiska data saknas, men i likhet med andra högdosneuroleptika kan man i ett kliniskt perspektiv ange att effekterna är relativt långvariga, och trötthet kommande dag finns som en biverkning. Möjlig minskar den hypnotiska effekten vid kontinuerlig användning.

### *Prometazin*

Prometazin är ett fentiazinderivat med antihistaminerga och antikolinerga effekter. Halveringstiden är ca 13 timmar. Effekterna på sömnmonstret har inte undersökts. Den långvariga effekten med efterföljande dagtrötthet gör att substansen endast bör användas undantagsvis. Tolerans vid upprepad dosering har beskrivits.

### *Antidepressiva läkemedel*

Antidepressiva läkemedel används då insomni finns vid diagnostiserad depression. Om SSRI används kan dessa medel initialt ge ökade sömnsvårigheter. Hos en del patienter kan en sömnstörande effekt finnas kvar under lång tid. I initialskedet kan ett hypnotikum behövas som tillägg, men om insomnин kvarstår kan preparatbyte övervägas.

Sömnförbättrande effekter finns för en del antidepressiva, t ex mirtazapin och amitriptylin. Den sederande effekten av mirtazapin beror till viss del på blockad av histaminreceptorer. Preparatet har inga framträdande antikolinerga effekter och tolereras som regel väl, men kan ge sedering dagtid och viktökning. Nackdelen med amitriptylin är framträdande antikolinerga biverkningar där särskilt äldre personer är känsliga för muntrörelse, miktionsbesvär, trög mage och ackommodationsbesvär. Antikolinerga läkemedel kan också orsaka förvirring, särskilt hos äldre personer. Vid intag i suicidsyfte finns kardiotoxicitet.

### *Melatonin*

Melatonin är ett hormon som under natten utsöndras från tallkottkörteln. Utsöndring och syntes styrs av förändring av ljus-mörker, och hormonet är betydelsefullt för regleringen av dygnsrytmens. Störd dygnsrytm ger förändring i utsöndringen av melatonin. Hos blinda kan regleringen av melatonin vara rubbad och medföra en sömnstörning betingad av en förändrad dygnsrytm. Tillförsel av melatonin till natten kan ibland normalisera såväl dygnsrytm som sömn. Hos äldre minskar den nattliga utsöndringen av melatonin. Melatonin används ibland också för att minska problem med jet lag.

Behandling av insomni med depåberedning av melatonin (Circadin) leder jämfört med placebo till bättre sömnkvalitet hos äldre patienter (7).

### **Sömlnläkemedel vid graviditet och amning**

Prometazin och propiomazin bedöms som säkra preparat att använda under graviditet utan risk för kända fosterskador (8). Det saknas data om användningen vid amning varför man inte kan ge någon generell rekommendation. Risken för påverkan av barnet vid amning bedöms som låg eller mättlig av enskilda doser.

För bensodiazepiner och liknande preparat som zopiklon och zolpidem är data under graviditet begränsade och man kan inte utesluta en liten risk för fosterskadande effekt (9). Under sista trimestern och för det nyfödda barnet kan moderns bruk av dessa preparat ge påtagliga farmakologiska effekter hos barnet såsom hypotoni och and-

ningspåverkan. De bör i möjligaste mån inte användas under någon del av graviditeten. Preparaten passerar över till modersmjölken men den relativa koncentrationen hos det ammande barnet är låg (mindre än 4% av den som modern får) och sannolikt är risken för barnet liten men upprepade doseringar bör undvikas.

### **Utsättning av läkemedel**

Studier visar att utsättning av sömnmedel i nedtrappande dos under 2–3 veckors tid ofta kan vara framgångsrik om patienten samtidigt får kunskap om sömn och sovande samt information om psykologiska åtgärder för bättre sömn som kognitiv beteendeterapi (KBT). KBT ger till skillnad från sömnmedel en långvarig sömnlöftande effekt som kan bli bestående under ett år eller längre. KBT omfattar inte några svårätkomliga metoder men i praktiken behöver nog de flesta patienter ganska handfast hjälp för att genomföra den. Terapin består bl a av råd om sömnhygien. Genomförande av sömnrestriktion innebär att successivt minska tiden i sängen till endast sömntid kvarstår. Stimuluskontroll innebär att man undviker aktiviteter i sängen eller i sovrummet utöver sömn. I KBT-behandlingen ingår också att identifiera realistiska eller felaktiga tankar om hur eller hur mycket man ska sova. Därför är det väsentligt att föra ”sömndagbok” om sömntid och uppvaknanden.

KBT förmedlas traditionellt av psykologer. Råden vid insomni är i sig ganska enkla och rättframma. Dessa kan förmedlas och följas upp av annan vårdpersonal. Avgörande för att nå resultat är tid för information och uppföljning, något som det oftast saknas resurser till i vården. Man har visat att även internetbaserad KBT och självstudier ger god effekt.

### *Nedtrappning vid lågdosberoende*

Patienter som utvecklat lågdosberoende behöver ett bedömningsamtal och stöd för en planerad nedtrapping, som kan ta lång tid. Nedtrappningen av sömnmedlen vid lågdosberoende bör kunna genomföras i primärvård eller allmänpsykiatrisk vård. Ett alternativ till sömnmedel är psykologiska behandlingsmetoder i form av KBT och annan beteendeterapi som leder till att patienten

somnar snabbare och inte är vaken lika länge under natten. Även sömnkvaliteten blir bättre. Kognitiv eller annan beteendeterapi minskar även på längre sikt insomningstiden och vakentiden under natten.

### **Socialstyrelsen och SBU om behandling av sömnstörningar**

Socialstyrelsen (2010) framhåller att zopiclon och eventuellt oxazepam är första handsväl vid behandling av sömnstörningar hos äldre (10). Oxazepam har gynnsam metabolism som inte påverkas av åldrandet men bör ges 1 timme före sänggående pga långsam absorption. Zolpidem har väl kort verkningstid för äldre vars sömnstörningar ofta består i uppvakningar på efternatten. Triazolam kan leda till excitationstillstånd. Bensodiazepiner med lång halveringstid, t ex diazepam, nitrazepam och flunitrazepam, bör undvikas som sömnmedel. För propiomazin se tidigare avsnitt om detsamma, s 1018.

Rationell läkemedelsbehandling av sömnstörningar är enligt Socialstyrelsen att i första hand använda zopiclon och om möjligt undvika bensodiazepiner med lång halveringstid, triazolam, propiomazin, hydroxizin och alimemazin.

SBU anser att det är önskvärt med en förskjutning från läkemedel som saknar vetenskapligt stöd till sådana som har evidens för effekt (7). Zopiclon har evidens för förkortad insomningstid, ökad sömntid, minskat antal uppvaknanden och ökad sömnkvalitet jämfört med placebo. För vissa av dessa parametrar finns evidens för zolpidem, zaleplon och triazolam. Inget läkemedel har säker evidens för längre behandling än för fyra veckor. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av flunitrazepam, nitrazepam och propiomazin för behandling av sömnbesvärs.

### **Socialstyrelsens läkemedelsdatabas 2012**

Under år 2011 hämtade 628 000 patienter > 45 år ut receptbelagda sömnmedel (N05C). Till dessa patienter förskrevs i genomsnitt 243 DDD (DDD = definierad dygnsdos) fördelat på 6 receptuttag. Av sömnmedlen utgör zopiclon 42%, zolpidem 26%, propiomazin 24% och långverkande

bensodiazepiner 7%. Andelen propiomazin synes hög med tanke på avsaknad av evidens för effekt och dess biverkningsbild.

I genomsnitt hämtade patienter > 45 års ålder ut 100 DDD sömnmedel/1 000 invånare och dag år 2011, dvs 0,1 DDD/invånare och dag. Uppdelat på kvinnor och män är motsvarande siffror 124 respektive 75 DDD. Användningen av sömnmedlen ökar successivt med åldern och med en markant ökning för patienter som var 80–84 år och 85+. De hämtade ut 181 respektive 244 DDD/1 000 invånare och dag. Uttaget av sömnmedel på recept var oförändrat mellan 2008 och 2011 för hela åldersgruppen > 45 år men minskade för grupperna 80–84 år och 85+ med 6 respektive 17%.

Även om användningen av sömnmedel per 1 000 invånare varierar starkt med kön och ålder är antalet DDD/år anmärkningsvärt lika, oberoende av ålder, kön och delvis även för typ av sömnmedel, för de patienter som fått medlen förskrivna. De som fått sömnmedel förskrivet hämtar ut sömnmedel 5–6 gånger per år med undantag för de två äldsta åldersgrupperna som hämtar ut sömnmedlen 7–11 gånger per år. Propiomazin och långverkande bensodiazepiner förskrivs i högre årsdoser än zopiklon/zolpidem, ca 270 respektive 190 DDD/år.

Läkemedelsstatistiken indikerar att en förskrivning av sömnmedel tenderar att bli långvarig oberoende av patientens ålder.

## Sömnstörningar i primärvård/öppenvård

Människor med sömnpromblem söker oftast hjälp i primärvården. I allmänhet väljer läkaren att behandla sömnpromblemen farmakologiskt. I genomsnitt använder ca 3% av befolkningen i Sverige i åldern 20–79 år regelbundet sömnmedel, ATC-kod N05C, definierat som 0,5 DDD/dag. Knapp 1% är högkonsumenter och använder 1,5 DDD/dag. Användningen av sömnmedel är starkt korrelerad till åldern. Det är omkring sex gånger högre användning av sömnmedel i åldrarna 85–90 år än bland 50-åringar. I de högsta åldrarna använder upp till 60% av invånarna regelbundet sömläkemedel.

Sömnmedlen är dokumenterade endast för korttidsbehandling och indikationen

som anges i produktresumé/Fass är för tillfälliga och kortvariga sömnbesvärs. Trots detta är det vanligt med fortgående behandling under flera år, särskilt till äldre personer. Läkaren ställs här inför ett dilemma då den långtidsbehandlade patienten ofta uppfattar behandlingen som effektiv och utan biverkningar. För att minska eller avbryta användningen av sömnmedel bör läkaren informera patienten om att indikationen för medlen är begränsad till kortvarig behandling då evidensen huvudsakligen baseras på studier som pågått under några veckor. Kunskapserna om effekt och biverkningar av sömnmedlen vid långtidsanvändning är okända;bristfälliga. Äldre är särskilt känsliga för biverkningar. Dessa fakta bör läkaren informera patienten om och beakta vid förskrivning.

## Referenser

1. Mallon L, Broman JE, Hetta J. Relationship between insomnia, depression, and mortality: a 12-year follow-up of older adults in the community. *Int Psychogeriatr.* 2000;12:295–306.
2. Mallon L, Broman JE, Hetta J. Sleep complaints predict coronary artery disease mortality in males: a 12-year follow-up study of a middle-aged Swedish population. *J Intern Med.* 2002;251:207–16.
3. Mallon L, Broman JE, Hetta J. High incidence of diabetes in men with sleep complaints or short sleep duration – A 12-year follow-up study of a middle-aged population. *Diabetes Care.* 2005;28:2762–7.
4. Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, Klauber MR, Marler MR. Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59:131–6.
5. Roth T, Dement WC. Principles and practice of sleep medicine. 5:e uppl. 2010. ISBN 9781437707311.
6. Mitchell MD, Gehrman P, Perlis M, Umscheid CA. Comparative effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia: a systematic review. *BMC Fam Pract.* 2012;13:40.

7. SBU. Behandling av sömnbesvär hos vuxna. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2010. SBU-rapport nr 199. ISBN 9789185413355.  
[www.sbu.se](http://www.sbu.se)
  8. Uppsala läkemedelsinformationscentral, ULIC. Akademiska sjukhuset, Uppsala.
  9. Janusinfo. Läkemedel och fosterpåverkan.  
[www.janusinfo.se](http://www.janusinfo.se)
  10. Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre. Socialstyrelsen. 2010. Artikelnummer: 2010-6-29.  
[www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
-

# Ångest och oro<sup>1</sup>

Lars von Knorring, Institutionen för neurovetenskap,  
Psykiatri, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Katarina Hedin, FoU Kronoberg, Landstinget Kronoberg, Växjö

Anne-Liis von Knorring, Institutionen för neurovetenskap,  
Barn och ungdomspsykiatri, Akademiska sjukhuset, Uppsala

## Inledning

Begreppet ångest betecknar en grupp ospecifika, obehagliga symtom som liknar upplevelserna av och reaktionerna på skräck och fruktan. Ångest som enskilt symptom är mycket vanligt.

Till gruppen ångestsyndrom hör separationsångest, paniksyndrom, agorafobi, specifik fobi, social fobi, tvångssyndrom, posttraumatiskt stresssyndrom, akut stresssyndrom, generaliserat ångestsyndrom, ångestsyndrom orsakat av somatisk sjukdom samt substansbetingat ångestsyndrom.

## Bakgrund

Oro är en nödvändig del av mänskligt liv men kan ibland ste格ras så att den blir oproportionell eller orimligt stor och en börd. Ångestsyndrom är ett folkhälsoproblem. Livstidsrisken att insjukna i ett ångestsyndrom är ca 30%, Faktaruta 1 (1). Cirka 16% av befolkningen har vid en given tidpunkt ett ångestsyndrom. Ungefär hälften har lindriga tillstånd medan hälften har medelsvåra eller svåra tillstånd. Ångest kan finnas normalt och kännetecknas då av att den är lindrig och kortvarig samt att den uppfattas som förståelig med tanke på den situation personen befinner sig i. Mer uttalad ångest brukar vara en del i ett ångest-

Livstidsrisk att utveckla ett  
ångestsyndrom om man lever till  
75 års ålder (1)

Separationsångest	5%
Generaliserad ångest	8%
Panikångest	6%
Agorafobi	1–2%
Social fobi	13%
Specifik fobi	13%
Tvångssyndrom	2%
Posttraumatiskt stresssyndrom	9% <sup>a</sup>
Någon ångeststörning	32%

<sup>a</sup>Varierar i olika populationer

1. Kapitlet är skrivet innan DSM-5 publicerades i maj 2013.  
I slutet av kapitlet, s 1036, finns ett Addendum där de  
viktigaste förändringarna i DSM-5 beskrivs.

## Sökord

## Innehåll

## Ökad risk för andra sjukdomar vid ångest- och paniksyndrom

### Ångestsyndrom

Patienter med ångestsyndrom har en betydande överdödlighet och en ökad risk för att utveckla somatiska sjukdomar som

- cerebrovaskulära sjukdomar
- aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom
- hypertoni
- gastrointestinal sjukdom
- luftvägssjukdomar.

### Paniksyndrom

Patienter med paniksyndrom har

- 10 gånger ökad överdödlighet i infektions-sjukdomar
- 7–8 gånger ökad dödlighet i självmord
- 2 gånger ökad dödlighet i hjärt-kärlsjukdomar.

## Definition av panikattack enligt DSM-IV

En begränsad episod där minst 4 av följande symtom utvecklas hastigt och når sin kulmen inom 10 minuter:

- Palpitationer, bultande hjärta eller hastig puls
- Svettninjer
- Darrning eller skakning
- Känsla av att tappa andan
- Kvävningskänsla
- Smärta eller obehag i bröstet
- Illamående eller obehag i magen
- Svindel, ostadighetskänslor eller matthet
- Derealisations- eller depersonalisationskänslor
- Rädsala att mista kontrollen eller bli tokig
- Dödsskräck
- Parestesier
- Frossa eller värmevallningar

Ångestsyndromen kommer tidigt i livet. Hälften insjuknar före 11 års ålder och många lidande kommer aldrig till behandling. Vid paniksyndrom är det tio år efter debuten fortfarande endast hälften som fått behandling för tillståndet. Vid separationsångest, där hälften debuterar före 7 års ålder, är det ca 75% som aldrig får någon behandling.

I olika epidemiologiska studier finner man att ångestsyndrom hos vuxna är vanligare hos kvinnor än hos män, i förhållande 2:1. Hos barn och ungdomar före puberteten är dock ångestsyndrom lika vanliga, eller vanligare, hos pojkar.

Ångestsyndromen karakteriseras av betydande "samsjuklighet" mellan olika ångestsyndrom, med depressiva syndrom, med personlighetsstörningar, med missbruk och med vissa somatiska sjukdomar, t ex tyreotoxikos, se Faktaruta 2.

Hos barn och ungdomar med ADHD (attention deficit/hyperactivity disorder) är sekundära ångeststillstånd vanligt, särskilt hos flickor i tonåren. Flickor med ADHD har oftare än pojkar avsaknad av motorisk hyperaktivitet, och deras funktionsnedsättning blir därför oftare inte igenkänd i tidig ålder.

## Separationsångest

För närvarande klassificeras separationsångest under störningar som vanligen diag-

nostiseras hos spädbarn, barn eller ungdomar. I förslaget till DSM-5 kommer dock separationsångest att klassificeras bland ångestsyndromen.

Separationsångest karakteriseras av en för utvecklingsnivån avvikande och överdriven ängslan för att lämna den som barnet fått sig vid. Ibland kan det medföra svårigheter att lämna hemmet. Debuten sker ofta i tidiga skolår. Besvär kan finnas kvar hela livet.

## Generaliserad ångest

Generaliserat ångestsyndrom (GAD) karakteriseras av överdriven rädsla och oro samt svårigheter att kontrollera oron. En mer eller mindre ständig oro finns som patienten inte förmår koppla av. Beteendeförändringar, affektlabilitet, sömnsvårigheter, tremor, spänningshuvudvärk och klumpkänsla i halsen är vanliga symtom liksom andningssvårigheter och palpitationer.

## Ångest som uppträder i attacker

### Panikångest

Då ångesten kommer i attacker, antingen i speciella situationer eller oväntat och spontant, kan det vara en panikattack som enligt DSM-IV definieras enligt Faktaruta 3.

Den diffusa ogripbara karaktären av symptomen, utan förklaring i omgivningen, gör att ångesten upplevs som speciellt svår. Ofta

är det bara de kroppsliga symptomen som uppfattas och för patienten till läkare. En noggrann anamnes krävs för att identifiera ett panikångestsyndrom. Oro för ytterligare panikattackar kan leda till att förväntansångest skapas. Panikångest ses sällan hos barn före puberteten, men är vanligt under ungdomsåren.

### Paniksyndrom med agorafobi

Agorafobi betyder ordagrant torgskräck och innefattar i strikt mening ångest för öppna platser och i vidare mening oro att ta sig utanför hemmet. Agorafobin föregås ofta av panikattacker. För att hantera ångesten undviker patienten folksamlingar, allmänna kommunikationsmedel och platser som ligger långt från hemmet. Man söker vägar och platser som uppfattas som trygga. Endel patienter undviker helt att vistas utanför hemmet utan sällskap. Ett kroniskt tillstånd kan utvecklas med bestående agorafobi och ökad risk för andra ångeststillstånd, alkoholberoende, drogmiss bruk och sekundär depression.

Hos barn är vissa former av skolvägran en variant av agorafobi. Oftast rör det sig om separationsångest som utgör grunden till skolvägran. En ganska stor del av dessa barn kan senare i livet utveckla panikångest.

### Situationsbunden ångest (fobi)

Fobi är en bestående och irrationell rädsla för en särskild företeelse, aktivitet eller situation som resulterar i en stark önskan att undvika den fruktade företeelsen, aktiviteten eller situationen.

### Social fobi

Social fobi karakteriseras av en rädsla för situationer där man kan få andras uppmärksamhet, t ex på restauranger, vid arbeten i grupp och i situationer där man ska tala inför andra, t ex att redogöra för uppgifter inför klassen. Individer med social fobi undviker dessa situationer och de sociala konsekvenserna kan bli påtagliga. Som screening kan man ställa följande 3 frågor:

1. Drabbas du ofta av kraftig osäkerhet, t ex i gruppssituationer?
2. Reagerar du med rodnad eller skakighet eller blir du blockerad då du är tillsammans med andra?
3. Undvikar du många vardagliga situationer pga detta?

Om patienten svarar nej på samtliga frågor utesluter det i praktiken förekomsten av social fobi. Social fobi är vanligtvis generell och debuterar ibland före puberteten, men oftast i tonåren.

Selektiv mutism, som oftast debuterar vid 4–6 års ålder, har påtagliga inslag av social ångest och har därför föreslagits vara en variant av social fobi.

### Specifika fobier

Vid specifika fobier undviker patienten vissa specifika företeelser eller situationer, t ex att flyga, åka hiss eller vistelse på höga höjder. Vanligast är djur-, höjd- och blodfobier.

### Tvångssyndrom

För närvarande klassificeras tvångssyndrom bland ångestsyndromen. I förslaget till DSM-5 kommer dock tvångssyndrom att flyttas till en speciell kategori tillsammans med t ex dysmorfofobi.

Patienter med tvångssyndrom besväras av påträngande tankar och känslor som är svåra att få bort. För att minska dessa utförs tvångshandlingar. Det kan vara att tvätta sig ofta pga smittskräck, att ordna och samla eller behov av kontroll. Barn före 10–12 års ålder är ofta inte medvetna om att de har tvångstankar. De kan uppleva att tankarna inte är deras egna eller att de bara har tvångshandlingar.

Som en screening för förekomsten av tvångssyndrom hos vuxna kan man ställa följande 3 frågor:

1. Tvättar du dig onödigt mycket fastän du egentligen redan är ren?
2. Kontrollerar du upprepade gånger att du t ex låst dörren eller stängt av spisen?

3. Har du tankar med obehagligt eller skräckande innehåll som är svåra att slå bort?

Om patienten svarar nej på alla frågorna utesluter det i praktiken ett tvångssyndrom. Tvångshandlingar kräver lång tid, > 1 timme/dag, och kan bli ett hinder i vardagen och patienterna upplever ofta handlingarna som överdrivna. Oftast debuterar detta tidigt i tonåren. Tvångssyndrom förekommer även hos barn före puberteten och då förekommer inte så sällan annan psykisk sjuklighet som autismspektrumstörning och/eller Tourettes syndrom.

### Ångest utlöst av identifierbara psykosociala stressorer

#### Långvarig kronisk belastning

Ångest pga långvarig kronisk belastning är vanlig bland patienter som söker i primärvården. Belastning kan vara att ha en låst arbets- eller boendesituation eller att brottas med motsättningar inom familjen. Ångesten detta genererar blir en del av tillvaron. En uppgivenhet inför situationen gör att möjligheterna att genomföra en förändring inte tas tillvara ens när tillfälle bjuds. Risk finns att den initiaala ångesten går över i ett asteniskt syndrom.

Om belastningen är övergående och tillståndet ger vika inom 6 månader kallas detta en maladaptiv stressreaktion, som är en lindrigare dysfunktionell reaktion.

#### Posttraumatiskt stresssyndrom

Posttraumatiskt stresssyndrom (PTSD) förtusätter att man varit utsatt för ett svårt psykiskt trauma där individen upplevdé, bevitnade eller konfronterades med en händelse som innebar död, allvarlig skada, hot om allvarlig skada eller ett hot mot egen eller andras fysiska integritet, och där detta återupplevs genom minnesbilder och mardrömmar. Hos barn i förskoleåldern präglas ofta återupplevandet av att deras lek är repetitiv. Ofta undviker patienten att tänka på och prata om traumat han/hon upplevt, vilket kan leda till en känsla av främplingskap och isolering. Ihållande symptom på överspändhet kan ses, t ex irritabilitet, koncentrationssvårigheter, lättskrämdhet och sömnsvårigheter.

Livstidsrisken för posttraumatiskt stresssyndrom varierar kraftigt mellan olika samhällen. Detta är viktigt att minnas då man möter invandrare från kulturer med en hög frekvens av posttraumatiskt stresssyndrom och barn som växer upp med krig och förföljelser men också i familjer där misshandel eller övergrepp förekommer. Sjukdomen är ofta kronisk och har en hög frekvens av samsjuklighet/komorbiditet.

### Läkemedel och missbruk som orsak till ångest

#### Ångest och missbruk

Patienter som missbrukar alkohol försöker ofta dölja detta och söker ofta sjukvård för diffusa symtom. Ångest kan vara ett framträdande symtom, både under långvarigt missbruk och i samband med abstinens. Som ångestlindring använder missbruken ofta bensodiazepiner som kan bli en del i, eller en komplikation till, missbruket. Alkoholmissbruk är dock inte det enda missbruk som kan resultera i ångest. Det är vanligt med ångestproblem vid t ex amfetamin-, cannabis-, kokain- eller koffeinmissbruk. Ångestproblem är vanliga speciellt vid hög konsumtion av kokain (se även kapitlet Narkotikaberoende, avsnittet Centralstimulantia, s 1136).

#### Läkemedelsbetingad ångest

Då ångest beror på ett läkemedel finner man ett samband mellan att ett nytt preparat satts in (eller att dosen ökats) och debut av ångest. I Fass finner man att ca 100 läkemedel från en rad olika läkemedelsgrupper har ångest som biverkning. Hit hör även flera läkemedel som används för behandling av ångestsyndrom, t ex antidepressiva, samt även kortikosteroider, tyreoideahormoner m fl. Antihypertensiva medel som vissa betareceptorblockerare, alfa-1-receptorblockerare och angiotensin II-antagonister kan ge ospecifik ångest/nervositet som biverkning.

### Ångest hos äldre

Den kliniska bilden hos äldre präglas ofta av diffus ångest, oro samt spänning med depressiva inslag i form av dysfori, hopplöshetskänslor, hypokondriskå idéer, somatis-

**Tabell 1.** Evidensbaserad<sup>a</sup> psykoterapeutisk behandling av olika ångestsyndrom enligt en systematisk litteraturöversikt gjord av SBU (2)

Ångestsyndrom	Kognitiv beteende-terapi (KBT)	Avslappning	Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR)	Psykodynamisk psykoterapi <sup>b</sup>
Paniksyndrom	1	3		
Specifik fobi	1			
Social fobi	1			
Tvångssyndrom	1			
Posttraumatiskt stressyndrom	2		2	
Generaliserad ångest	2			

a. Evidensstyrka 1 – starkt vetenskapligt underlag.

Evidensstyrka 2 – mättligt starkt vetenskapligt underlag.

Evidensstyrka 3 – begränsat vetenskapligt underlag.

b. Det finns ingen dokumentation för effekt trots att psykodynamisk psykoterapi varit en mycket använd behandlingsform.

ring samt ibland också fobier och tvångssyndrom. Karaktären på ångesten kan variera från en allmän oro till panikattacker. Hos äldre är det vanligt med en kombination av ångest och depression och behandlingen bör fokuseras på båda tillstånden. Utredningen blir ofta komplex då många äldre har komplicerande somatiska sjukdomar och en rad läkemedel som kan orsaka ångest.

Ångest på basen av en demens är också en differentialdiagnos att ta hänsyn till.

### Ångest hos barn

Ångesttillstånd växer ofta fram successivt hos barn som upplevs som sårbara eller ovanligt känsliga för olika typer av stress. En del barn är mer ångsliga än andra redan vid något års ålder. Ibland är det mer frågan om temperament än om avgränsade sjukdomsepisoder. Barn med sådan överdriven känslighet och sårbarhet visar förhållandevis liten sjuklighet i ångestsyndrom i unga vuxna år. Vanligast är att flera ångestsyndrom finns samtidigt hos barnet.

Ångesten kan hos barn, som hos vuxna, ha sådan intensitet, duration eller prägel av panik att vuxna, och andra barn, kan ha svårt att leva sig in i det lidande som föreligger. Detta kan vara orsaken till att föräldrar relativt sällan söker pga att barnet har ångest.

### Omhändertagande och diagnostik

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård av depression och ångestsyndrom (3) rekommenderas inte screening för att upptäcka fler patienter med obehandlade ångestsyndrom. Detta trots att man vet att det finns många individer som har långvariga, svåra, obehandlade tillstånd. Nuvarande screeningmetoder har dock för lågt positivt prediktivt värde och det är inte visat att screening leder till förbättrad behandling, förbättrade behandlingsresultat eller förbättrade långtidsresultat. Däremot bedöms det som ytterst angeläget att genomföra en första bedömning med hög tillgänglighet och att tillhandahålla god kontinuitet under hela sjukdomsförloppet.

Det finns stora likheter mellan hur man ställer diagnos inom primärvården och inom psykiatrin. Inom båda områdena är kommunikationen med patienten utgångspunkten, medan t ex symtomskattningskalor är ett komplement. Inom primärvården är den patientcentrerade konsultationen huvudverktyget i diagnostiken, och används för att förstå personens sjukdomsupplevelse utifrån personens eget perspektiv. Att ställa diagnos är en process som växer fram ur den patientcentrerade konsultationen, medan strukturerade diagnostiska intervjuer och symtomskattningsskalor fungerar som hjälpmedel.

## Behandling av ångest och oro

Utvecklingen under senare år har gått mot farmakologisk behandling med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och psykoterapeutisk behandling med kognitiv beteendeterapi (KBT). Se Tabell 1, s 1026.

### Ångestsymtom och lindriga tecken på ångestsyndrom

Vid symptom på ångest utan att patienten uppfyller kriterierna för något enskilt ångestsyndrom kan det ofta vara adekvat med s k aktiv expektans (3), dvs snar förynad kontakt och uppmärksamhet på hur symptomatologin utvecklas.

Vid lindriga ångestsyndrom kan det vara rimligt att diskutera egenvård i form av ökad fysisk aktivitet. Självhjälplitteratur eller textbaserad behandling med eller utan behandlerstöd kan också vara av värde. Textbaserade behandlingsinsatser för depression omfattar självhjälplitteratur och Internetbaserad behandling, exempelvis Internetbaserad KBT. Behandlingen sker via texter. Innehållet i behandlingsprogrammen utgår ofta från KBT och varar i genomsnitt 6–10 veckor. Behandlingen kan ges i primärvården eller vid specialiserade enheter. Graden av interaktivitet med en behandlare varierar, men ofta ingår telefonstöd eller kontakt via e-post. Undantaget är de datoriserade program som har en viss inbyggd interaktivitet.

### Psykoterapeutisk behandling av ångestsyndrom

Ett begränsat antal randomiserade, kontrollerade studier med psykoterapeutisk behandling av ångest har gjorts i primärvårdsmiljö, men i de få studier som gjorts har ofta likartade resultat erhållits som vid farmakologisk behandling.

I en systematisk litteraturöversikt fann man att det finns evidens för effekt av KBT vid paniksyndrom, specifika fobier, social fobi, PTSD och GAD (2). Det har nu gått några år sedan SBU-rapporten publicerades. Under arbetet med Nationella riktlinjer (3) har dock kontinuerliga uppdateringar gjorts och slutsatserna i SBU-rapporten står sig i allt väsentligt. Via regeringens s k rehabiliteringsgaranti har tillgången på KBT starkt förbättrats under senare år.

### Benzodiazepiner vid ångest

#### Kortvarig behandling t ex

- vid tillfällig försämring
- när behandling med SSRI initieras
- vid akuta kriser.

#### Långtidsbehandling

Långtidsbehandling är inte lämplig

#### Risker

Beroende och toleransutveckling

KBT är en form av psykologisk behandling som fokuserar på patientens tankar, känslor och beteende från ett inlärningsperspektiv. Inom KBT betonas betydelsen av självhjälp och utvecklande av förmågan att lära sig handskas med sina problem. Datorbaserad KBT innebär att patienten går igenom en behandling som är baserad på KBT och som har anpassats till ett datorformat. Ofta finns också en terapeut tillgänglig för att svara på frågor via e-post eller telefon eller ibland vid korta personliga möten. I en rapport från SBU alert gör man bedömningen att det finns begränsat vetenskapligt stöd för att datorbaserad KBT har gynnsam effekt vid paniksyndrom och social fobi (4). Det vetenskapliga underlaget för att värdera effekten vid behandling av tvångssyndrom respektive blandade ångest-/depresionsstillstånd är ändå otillräckligt. Det tillkommer dock kontinuerligt nya rapporter om effekten av datorbaserad KBT och metoden prövas nu inte bara i experimentella situationer utan även i klinisk rutinsjukvård.

Viss evidens finns också för effekt av avslappning vid paniksyndrom. Det finns också visst stöd för s k ögonrörelseterapi (EMDR, Eye Movement Desensitization and Reprocessing) vid PTSD (2).

Andra studier antyder att psykoterapi inte alltid är gynnsamt. Krisintervention efter större katastrofer kan, enligt en metaanalys, ge sämre långtidsutfall än ingen intervention alls (5). Dessa studier gäller dock en-gångsinsatser.

En studie av barn, 7–17 år, med separationsångest, GAD och/eller social fobi visade att 60% förbättrades mycket eller väldigt mycket vid behandling med KBT. Kombina-

**Tabell 2.** Evidensbaserad farmakologisk behandling av olika ångestsyndrom enligt en systematisk litteraturöversikt gjord av SBUs (2)

Ångestsyndrom	SSRI	Övriga antidepressiva	Buspiron	Hydroxizin	Benzodiazepiner
Paniksyndrom	1	1			1
Specifika fobier					
Social fobi	1	1			3
Tvångssyndrom	1	1			
Posttraumatiskt stressyndrom	1				
Generaliserad ångest	1	1	3	2	1

a. För förklaring av evidensstyrka enligt graderingen 1–3 se Tabell 1, s 1026.

tionsbehandling med sertraline ökade förbättringen mycket/väldigt mycket hos 81%, vilket var klart bättre än med placebo (24% mycket/väldigt mycket förbättrade) (6). Stödjande samtal i vidare bemärkelse kan enligt en Cochraneöversikt vara av värde (7). I de aktuella studierna har den psykologiska behandlingen givits av paraprofessionella behandlare med varierande yrkesbakgrund, en del betalda, en del frivilligarbetare.

**Läkemedelsbehandling av ångestsyndrom**  
Det finns idag endast ett fåtal mindre studier från primärvårdsmiljö som kartlagt effekten av läkemedelsbehandling vid ångestsyndrom. Det saknas också studier som har klargjort om kvinnor och män svarar olika på läkemedelsbehandling.

De rekommendationer som finns för farmakologisk behandling av ångestsyndrom idag baseras således till stora delar på studier som gjorts inom psykiatrisk öppen- och slutenvård, där patientklientele, sjukdomspanoramata och behandlingssituationen oftast är en annan än i primärvården (2).

I SBU:s systematiska litteraturöversikt fann man starkt stöd för effekt av olika SSRI-preparat vid samtliga ångestsyndrom, förutom specifik fobi, se Tabell 2 (2). Bland de godkända preparaten finns dock en del olikheter vad gäller godkända indikationer (se Terapirekommandationerna, s 1030). För ungdomar gäller t ex att vid behandling av ångestsyndrom med SSRI är Number Needed to Treat (NNT) 4 och Number Needed to Harm (NNH) är 143 (8). Vid specifik fobi har farmakologisk behandling testats i begränsad omfattning. Totalt finns

12 studier: 8 med lågt bevisvärde och 4 med medelhögt bevisvärde. Patientmaterialen har omfattat 8–99 patienter/studie. Ett skäl att farmakologisk behandling inte på allvar testats vid specifik fobi kan vara att beteendeterapi har så god effekt med begränsad behandlingsinsats.

Naturläkemedlens effekt på ångestsyndrom är inte klarlagd.

I SBU:s litteraturöversikt fann man stöd för effekt av olika bensodiazepiner vid paniksyndrom, social fobi och generaliserat ångestsyndrom (2). Bensodiazepiner är dock inte indicerade för långtidsbehandling. De kan vara av värde vid försämring, t ex vid GAD eller när behandlingen med SSRI initieras, då man ofta initialt ser en ångestinduktion, se Faktaruta 4, s 1027. Vid akuta kriser kan behandling med bensodiazepiner till natten vara en förutsättning för att patienten dagsid ska orka ta itu med problemen. Risken med bensodiazepinbehandling är beroende- och toleransutveckling. Vid intermittent behandling tar det längre tid innan beroende och tolerans utvecklas. De olika bensodiazepinpreparaten skiljer sig framför allt beträffande halveringstid och effektduration. Vid ekvipotent dosering är effekten likvärdig för de olika preparaten.

Det finns också ett visst, om än svagare, vetenskapligt stöd för effekt av buspiron och hydroxizin vid generaliserat ångestsyndrom. En fördel är att dessa läkemedel inte är beroendeframkallande, men den kliniska effekten är ofta otillräcklig.

Det finns också dokumentation för att pregabalin har effekt. I de kontrollerade studier som gjorts och som varat i 4–8 veckor, har dock endast ca 50% av patienterna fått en

## Sökord

## Innehåll

50-procentig förbättring. I behandlingsrekommendationer från Läkemedelsverket 2006 gjorde man bedömningen att pregabalin är ett andrahandsmedel, dels pga biverkningsbildens, dels pga att det är relativt nyintroducerat och att det således finns bristande klinisk erfarenhet (9). Det saknas också data på incidens och svårighetsgrad av utsättningssymtom vid längre tids behandling.

Läkemedelsverket har under de senaste åren fått indikationer på att pregabalin kan missbrukas. I de kontrollerade kliniska studierna som totalt omfattade 5 500 patienter rapporterade 4% av patienterna som stod på Lyrica (pregabalin) "eufori" som en biverkning jämfört med 1% av dem som fick placebo. I vissa patientpopulationer kunde rapporteringsfrekvensen vara så hög som 12%. De första signalerna till Läkemedelsverket om ett möjligt missbruksproblem med Lyrica kom från kriminalvården. Preparatet var "efterfrågat" och patienterna var ofta påstötiga och krävde höga doser. I Läkemedelsverkets biverkningsregister, SWEDIS, är den första rapporten om missbruk från mars 2008 och fram till mars 2010 hade 13 rapporter identifierats vid sökning med sökorden "beroende", "narkomani", "toleransökning", "tillvänjning" och "abstinensbesvär" (10).

EU-myndigheten EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drugs Addiction) har konstaterat att rapporter om missbruk av pregabalin inkommit från Finland, Sverige och Norge. Vidare noteras att rapporter om dödsfall inkommit från Finland och Storbritannien (11). Det finns också gott om rapporter om missbruk på Internet och preparatet verkar missbrukas såväl intravenöst som rektalt (12).

Slutligen har TLV omprövat subventionen för pregabalin och i ett beslut som gäller från 1 april 2012 bedömer TLV att pregabalin inte är ett kostnadseffektivt förstahandsalternativ vid behandling av generaliserat ångestsyndrom. Subventionen av pregabalin begränsas därför till de patienter som inte nått behandlingsmålet med antingen SSRI eller SNRI (serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare) eller då dessa inte är lämpliga av medicinska skäl.

Vid behandling av ångest hos äldre är SSRI förstahandsalternativ och behandling-

en bör inledas försiktigt. En låg startdos bör övervägas och rekommenderad maxdos är lägre hos äldre. För t ex citalopram kan detta innebära en startdos om 10 mg/dygn och en maxdos om 20 mg/dygn. Nedslatt lever- och njurfunktion bör leda till extra försiktighet. Bensodiazepiner ger hos äldre mer uttalade biverkningar, framför allt muskelsvaghets, ataxi och koncentrationssvårigheter. Även kognitiva störningar förekommer.

### *Separationsångest*

KBT är effektiv vid behandling av separationsångest och effekten kvarstår vid uppföljningar upp till 2 år. Flera olika SSRI-preparat har också dokumenterad effekt vid separationsångest men indikationen är inte godkänd. Behandling av barn och ungdomar med SSRI innebär också speciella problem, se vidare avsnittet Behandling av ungdomar med SSRI, s 1033.

### *Maladaptiv stressreaktion*

En lindrig ångest som led i en maladaptiv stressreaktion behandlas troligen bäst med stödjande terapi, även om evidensen för stödjande terapi generellt är svag. Strategier för att lösa och hantera situationen är väsentliga. Detta kräver ofta tätta kontakter med sjukvården, men kanske inte alltid med en läkare. Sjuksköterska eller kurator på vårdcentralen eller i omgivningen kan vara väl så lämpligt. Om ångestsymtomen blir svåra eller är mer långdragna än man förväntat sig bör en ny bedömning göras.

### *Generaliserat ångestsyndrom*

I behandlingsrekommendationerna från Läkemedelsverket rekommenderas SSRI eller SNRI samt KBT (9). Bensodiazepiner rekommenderas inte pga den beroendeframkallande effekten. Buspiron rekommenderas inte pga bristfällig dokumentation. GAD är ofta ett långvarigt, ibland kroniskt tillstånd, varför man får räkna med att läkemedelsbehandlingen kan bli långvarig (3,9,13,14).

### *Paniksyndrom*

SSRI är den bäst tolererade farmakologiska behandlingen vid paniksyndrom. Låg startdos och långsam dosökning minskar risken för initialt, övergående, ångestförstärkning.

**Terapirekommanderationer – Behandling av ångestsyndrom<sup>a</sup>**

Sjukdom	Effektiv (Evidensstyrka 1 eller godkänd indikation)	Troligen effektiv (Evidensstyrka 2–3)
Generaliserat ångestsyndrom	<ul style="list-style-type: none"> <li>SSRI: escitalopram, paroxetin</li> <li>SNRI: venlafaxin, duloxetin</li> <li>Pregabalin</li> <li>KBT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Buspiron<sup>b</sup></li> </ul>
Paniksyndrom	<ul style="list-style-type: none"> <li>SSRI: citalopram, escitalopram, paroxetin, sertralin</li> <li>SNRI: venlafaxin</li> <li>Klonipramin</li> <li>KBT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tillämpad avslappning</li> <li>Fysisk aktivitet</li> </ul>
Posttraumatiskt stressyndrom	<ul style="list-style-type: none"> <li>SSRI: paroxetin, sertralin</li> <li>KBT</li> <li>EMDR</li> </ul>	
Separationsångest	<ul style="list-style-type: none"> <li>KBT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Flera av SSRI-preparaten har dokumenterad effekt men indikationen är inte godkänd. Behandling av barn och ungdomar med SSRI innebär speciella problem.</li> </ul>
Social fobi	<ul style="list-style-type: none"> <li>SSRI: escitalopram, paroxetin, sertralin</li> <li>SNRI: venlafaxin</li> <li>Moklobemid</li> <li>KBT</li> </ul>	
Specifik fobi	<ul style="list-style-type: none"> <li>KBT</li> </ul>	
Tvångssyndrom	<ul style="list-style-type: none"> <li>SSRI: citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin (fr o m 6 års ålder)</li> <li>Klonipramin</li> <li>KBT</li> </ul>	

a. Rekommendationerna är baserade på de läkemedel som har godkänd indikation vid olika ångestsyndrom samt de psykoterapier som det finns evidens för enligt SBU (2) eller enligt de uppdateringar som gjorts inför Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom (3).

b. I behandlingsrekommendationerna från Läkemedelsverket rekommenderas inte buspiron pga bristfällig dokumentation (9).

Dosen kan sedan under 2–3 veckor höjas successivt så att bästa behandlingsresultat nås. För t ex citalopram kan det innehålla en initial dosering om 10 mg/dygn. Optimal dosering är 20–30 mg/dygn. Måldosen varierar dock från patient till patient och ibland kan det dröja upp till 8 veckor innan man upplever effekt av behandlingen.

Sedan november 2011 rekommenderar Läkemedelsverket en maxdos av citalopram på 40 mg/dygn för vuxna och 20 mg/dygn för äldre och patienter med nedsatt leverfunktion. Detta pga att citalopram ger en dosberoende QT-förlängning i synnerhet vid doser om 60 mg/dygn. QT-förlängning kan leda till allvarlig hjärtrytmrubbing (15).

Utöver SSRI-preparat (se Terapirekommanderationerna) har även bensodiazepinen

alprazolam godkänd indikation. Man får dock räkna med långa behandlingstider varför toleransutveckling och beroende kan bli problem. Bensodiazepiner kan därför inte rekommenderas för långtidsbehandling av paniksyndrom. Klonipramin, ett klassiskt tricykliskt antidepressivum (TCA), är ett alternativ vid behandling av paniksyndrom och effekt kan ofta nås vid betydligt lägre doser än de som används vid depressionsbehandling. Man får dock mer biverkningar, t ex antikolinerga, än vid behandling med SSRI. Det finns visst stöd för att kognitiv psykoterapi ökar följsamheten till farmakologisk behandling (14).

TCA och SSRI anses normalt jämbördigt effektiva på gruppennivå. SSRI tolereras dock betydligt bättre och blir därmed naturligt ett

**Sökord**

**Innehåll**

förstahandsalternativ (16). Om patienten inte svarar på behandling med SSRI kan dock framför allt klomipramin vara ett fullgott andrahandsalternativ. Även SNRI-preparatet venlafaxin är indicerat vid paniksyndrom. Det rekommenderas att en dos på 37,5 mg/dygn venlafaxin i depåform används i 7 dagar. Dosen ska sedan ökas till 75 mg/dygn. Patienter som inte svarar på dosen 75 mg/dygn kan ha nyttå av dosökningar upp till högst 225 mg/dygn. Dosökningar kan göras i intervall på 2 veckor eller mer.

Vid paniksyndrom blir behandlingsperioderna ofta långa. Patienten bör ha varit fri från symptom i 1 år innan dosen försöksvis långsamt sänks och preparatet eventuellt sätts ut helt.

#### *Social fobi*

I de fall den sociala fobin är begränsad till några få situationer, t ex att tala inför publik, kan tillfällig läkemedelsbehandling med betablockerare, t ex 20–40 mg propranolol ca 1 timme före den fruktade situationen, prövas. Oftast är dock inte den sociala fobin så begränsad utan kräver annan handläggning. SSRI-preparaten escitalopram, paroxetin och sertraline har en god dokumentation vid social fobi. Även SNRI-preparatet venlafaxin är indicerat vid social fobi. Rekommenderad startdos för venlafaxin i depåform är 75 mg 1 gång/dag. Det finns inga belägg för att högre doser medföljer någon ytterligare nyttå.

Barn och ungdomar med social fobi, separationsångest och/eller GAD har lika god effekt av KBT och sertraline, men KBT ger mindre biverkningar. Kombinationsbehandling ger dock bäst effekt.

Social fobi är ett kroniskt tillstånd, varför man kan behöva behandla under lång tid.

Även monoaminoxidashämmaren moklobemid är godkänd vid social fobi. Moklobemid ger vanligen mindre sexuella biverkningar än SSRI.

#### *Specifik fobi*

Vid specifik fobi brukar beteendeterapi med systematisk exponering för de fruktade situationerna ge goda resultat och farmakologisk behandling brukar sällan vara indicerad. Tillfällig medicinering med ångestdämpande preparat brukar inte hjälpa

även om undantag finns. Man ska dock vara medveten om att ytterst få studier finns där läkemedel testats vid specifik fobi.

#### *Tvångssyndrom*

Primär behandling vid tvångssyndrom är ett SSRI-preparat. Citalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin och sertraline har alla god effekt. För ungdomar gäller t ex att vid behandling med SSRI vid tvångssyndrom är NNT 6 medan NNH är 200 (8). Hos barn och ungdomar är det dock endast sertraline som har godkänd indikation. Kombinationsbehandling med KBT ökar dock förbättringen från 30% (med enbart SSRI) till 69% (17).

Vid behandling med SSRI höjs dosen successivt tills full effekt uppnås, vilket kan ta flera veckor, och effekten kvarstår vid långtidsbehandling. Eventuellt kan man, efter 1 års behandling med full effekt, försöka minska dosen. KBT bör prövas i första hand på barn och ungdomar, men ett tillägg av sertraline förbättrar om enbart KBT inte har god effekt.

Ett behandlingsalternativ är klomipramin, 75–250 mg/dygn. Effekten är minst jämförbar med effekten av SSRI-preparaten. Tyvärr är biverkningarna ofta påtagliga, varför användningen i praktiken blir begränsad (9,18).

#### *Posttraumatiskt stressyndrom*

Vid långdragna posttraumatiska stressyndrom är SSRI av värde. Såväl sertraline som paroxetin är godkända för behandling av PTSD. Behandlingen reducerar förekomsstenen av "flashbacks" och undvikande, och behandlingsresultatet tycks vara oberoende av genesen till traumata (9,19).

Den rekommenderade dosen för paroxetin är 20 mg/dygn och för sertraline 25 mg/dygn, vilken efter 1 vecka kan höjas till 50 mg/dygn. Vid otillräcklig effekt kan dosen av sertraline ökas med 50 mg/vecka till maxdosen 200 mg/dygn. Om behandlingssvaret med paroxetin är otillräckligt kan vissa patienter ha nyttå av gradvis dosökning i steg om 10 mg till maximalt 50 mg/dygn. Bensodiazepiner ska användas med försiktighet vid korttidsterapi och inte alls som långtidsterapi.

## Läkemedelsbehandling av ångest-syndrom

### Inledande av behandling

- Börja med en låg dos
- Informera patienten om den förväntade effekten
- Informera patienten om biverkningar

### Uppföljning

- Efter några dagar till en vecka bör telefonuppföljning ske
- Efter 2–4 veckor börjar ångestbesvären minska och ett återbesök är lämpligt
- Efter 3 månader ska full effekt av behandlingen ses. Om så inte är fallet, ändra dosen eller byt preparat och/eller konsultera psykiater.

### Behandlingstidens längd

- Oftast långa behandlingstider (år).

### Avslutande av behandlingen

- Sänk dosen gradvis för att undvika utsättnings-symtom.

5

Vid behandling med SSRI har koncentrationsbestämning i plasma främst betydelse för att kontrollera följsamheten.

### Läkemedelsbehandlingens längd

Det kan vara av värde att initialt använda den diagnostiska skalan Prime MD (Primary care evaluation of mental disorders) som är speciellt utvärderad för primärvården. Behandlingseffekten kan följas via läkarskattningar och självsättningar av ångestsyndromen. De skattningsskalor för ångestsyndrom som finns, t ex ”Klinisk ångestskala” (Clinical Anxiety Scale, CAS) eller ”Psykiatrisk egenbedömningskal” som bygger på ångest-item ur CPRS (The Comprehensive Psychopathological Rating Scale), är dock inte lika väl etablerade som t ex Montgomery-Åsbergs Depressionsskattningsskala (MADRS) är vid depressionsbehandling.

Ångestsyndromen har ett kroniskt, ibland fluktuerande förflopp, och förbättring men inte bot är därför ett realistiskt behandlingsmål. Behandlingstiderna blir ofta långa. Om tillståndet stabiliseras kan det vara indicerat att reducera dosen försiktigt, men om symtomen återkommer bör dosen snabbt höjas igen.

Uppföljningar efter 1 år har visat att SSRI tycks ge ökad effekt över tid. Det är inte givet att alla SSRI har likvärdiga effekter vid de olika ångestsyndromen. Det kan därför vara klokt att använda sig av ett läkemedel som har dokumenterad effekt och är godkänt vid aktuell indikation.

Vid avslutande av behandlingen kan det i vissa fall vara av värde att successivt sänka dosen. Det finns dock inga specifika riktlinjer för hur detta bäst kan ske.

### Biverkningar

Under de första dagarna med SSRI-behandling är illamående och diarré vanliga biverkningar. Med en låg initial dos brukar illamåendet bli mindre uttalat. Illamåendet kan reduceras om preparatet intas efter frukosten. Symtomen klingar oftast av inom 2 veckor. Biverkningar i form av huvudvärk, svettningar, tremor, sömnstörningar och sexuella störningar kvarstår ofta under behandlingen. Barn före puberteten kan bli avvisande och aggressiva, vil-

### Sökord

### Innehåll

ket i dessa fall brukar vara kvarstående under hela behandlingen.

De sexuella biverkningarna inkluderar nedsatt libido och ejakulations-/orgasmsvärligheter. Vid långtidsbehandling är de sexuella biverkningarna ett problem. Eftersom de är dosberoende kan man ofta reducera problemen genom att välja längsta möjliga dos vid långtidsbehandling. Försök med tabblettfria dagar är ofta mindre framgångsrika då preparaten har långa halveringstider.

Antikolinerga biverkningar som munorrhett, miktionsbesvär och ackomodationsstörningar förekommer hos alla SSRI, men är mest uttalade för paroxetin. Biverkningsfrekvensen är beroende av vilka doser som används.

För moklobemid är illamående, diarré, yrsel, huvudvärk och sömnstörningar de vanligaste rapporterade biverkningarna. Moklobemid ger mindre sexuella biverkningar än SSRI-preparaten.

Vid behandling med venlafaxin är illamående, huvudvärk och sömnbesvär de vanligaste biverkningarna.

Vid behandling med både SSRI och SNRI förekommer hyponatremi som kan ge diffusa symtom som trötthet speciellt hos äldre, somatiskt sjuka och vid samtidig behandling med diureтика. Ökad blödningsbenägenhet har också rapporterats vilket bör beaktas vid samtidig behandling med andra läkemedel som ger ökad risk för blödningar, t ex NSAID. Både SSRI och SNRI är också kramptröskelsänkande vilket bör beaktas om patienten har anamnes på krampsjukdom. Osteoporos med ökad risk för frakturer har diskuterats som biverkning till SSRI-behandling hos äldre. Även depression ger dock i sig självt ökad risk för osteoporos och frakturer varför sambanden många gånger är svårbedömda.

#### **Utsättning av antidepressiva läkemedel**

Utsättningssymtom förknippas ofta med SSRI-preparaten, men man har även tidigare vetat att också tricykliska antidepressiva kan ge upphov till symtom vid alltför snabbt avbrytande av medicineringen. Utsättningssymtomen tycks dock vara mer påtagliga vid behandling med SSRI eller SNRI och beror på att medlen utövar en kraftfull effekt på serotonerga bansystem.

Barn och ungdomar är mer känsliga för utsättning än vuxna.

Utsättningssymtomen kan likna de initiala symptomen, men kan också bestå av mer diffusa symtom, t ex allmän sjukdomskänsla eller yrsel. Att snabb utsättning av antidepressiva läkemedel leder till utsättningssymtom innebär dock inte att dessa läkemedel är beroendeframkallande och klassiska tecken på beroende såsom dosökning, rus-effekter m m förekommer inte. Det är vanligt att alla läkemedel som påverkar fysiologiska funktioner via hämning eller förstärkning av signalöverföringen i CNS kan utlösa kompensatoriska mekanismer och ge fysiologisk obalans om effekten plötsligt upphör. Detta brukar kallas rebound-effekt.

Man bör även ha i åtanke att patienter med bristande behandlingsförlsamt ofta glömmer sina mediciner och de kan då få upprepade perioder med utsättningssymtom under pågående läkemedelsbehandling. Detta förekommer inte minst bland ungdomar.

#### **Kontakt med psykiater**

De flesta patienter med ångestsyndrom behandles idag inom primärvården. Remiss till psykiater kan bli aktuell vid suicidrisk. Det kan också vara aktuellt med psykiaterremiss om patienten utvecklar beroende, om ångestsyndromet är sekundärt till ett missbruk, om patienten vid normal dosering har oväntat svåra biverkningar eller vid bristande förlsamt.

Vid ångestsyndrom är det vanligt med andra sjukdomar, t ex depression, ADHD och demens, där läkemedelsbehandling också kan vara aktuell. Se vidare i kapitlet Förstämmningssyndrom, avsnittet Behandling, s 1043, kapitlet Utvecklings- och neuropsykiatiska störningar, avsnittet Läkemedelsbehandling, s 1079 och kapitlet Demens, avsnittet Läkemedelsbehandling vid demens, s 1092.

#### **Behandling av ungdomar med SSRI**

Endast en SSRI-substans är funnen godkänd för behandling av barn och ungdomar med tvångssyndrom (sertraline från och med 6 års ålder). Under senare år har dock säkerheten vid behandling av barn och ungdomar med SSRI diskuterats. Extrapo-

lering av effekt- och säkerhetsdata från vuxna kan endast göras i begränsad omfattning, utom möjligens då det gäller äldre tonåringar. Den kunskap som trots detta finns rörande effekt och säkerhet av antidepressiva läkemedel hos barn bygger huvudsakligen på ett begränsat antal korttidsstudier.

I Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer för depression hos barn och ungdomar framhålls att djurstudier, liksom fallrapporter, tyder på att behandling med SSRI-preparat kan hämma längd tillväxt, skelettuppgögnad och sexuell utveckling (20). Före och under behandling bör tillväxt och pubertetsutveckling därför registreras. Om längdutvecklingen avstannar eller om puberteten försenas bör man ompröva indikationen för behandlingen.

Vidare har en ökad förekomst av självmordsbeteende och självdistructivt beteende rapporterats. I de placebokontrollerade studierna har dock inga fullbordade självmord rapporterats. Hos barn före puberten rapporteras i stället aggression, fientlighet och utagerande beteende som biverkningar. Behandling av barn och ungdomar med SSRI kräver därför specialkunskaper och skärpt övervakning.

I de fall läkemedelsbehandling efter noggrant övervägande blir aktuell, rekommenderas att den unge patienten och föräldrarna informeras om vilka effekter och biverkningar som noterats i de kliniska studierna. Föräldrarna har en viktig roll att fylla under behandlingen, bl a genom att hjälpa till med medicineringen och genom att vara observanta på eventuella biverkningar.

### Behandling med SSRI under graviditet

Följderna av obehandlade ångeststillstånd hos en gravid kvinna måste ställas mot eventuella ogyllsamma läkemedelseffekter hos fostret. Behandlingen måste därför alltid diskuteras med kvinnan.

I Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer om farmakoterapi vid unipolar depression hos vuxna och äldre framhålls att behandling med antidepressiva läkemedel under graviditet inte ökar risken för missbildningar hos barnet (21). Under 2010 har EMAs europeiska arbetsgrupp för farmakovigilans (PhVWP) utrett risken för

### Patientföreningar

Föreningen för patienter med tvångssyndrom  
Föreningen Ananke  
Svalövsvägen 1  
121 53 Johanneshov  
tfn 08-628 30 30  
e-post [mailbox@ananke.org](mailto:mailbox@ananke.org)  
[www.ocdforbundet.se](http://www.ocdforbundet.se)

Riksförbundet Svenska Ångestsyndromsällskapet  
Mellangatan 1  
431 01 Göteborg  
tfn 031-138120  
e-post [rikskansli@angest.se](mailto:rikskansli@angest.se)  
[www.angest.se](http://www.angest.se)

pulmonell hypertension samt hjärt-kärlmissbildningar hos barnet när modern behandlats med SSRI. För pulmonell hypertension bedöms risken vara mycket låg, dock något ökad, dvs cirka 5 fall på 1 000 födslar mot 1–2 fall på 1 000 födslar i en normalpopulation (22).

Även när det gäller hjärt-kärlmissbildningar förefaller risken vara låg, dock något ökad. Data tyder på att risken att få ett barn med hjärt-kärlmissbildning efter användning av fluoxetin under första trimestern är 2 på 100 graviditeter, vilket ska jämföras med 1 på 100 graviditeter i en normalpopulation (23).

I en studie där man utgått från det svenska födelserегистret kunde man verifiera en ökad förekomst av pulmonell hypertension då modern behandlats med SSRI. Man fann också en något ökad frekvens av missbildningar, speciellt då modern använt TCA. Man kunde också verifiera en ökad mängd hjärtmissbildningar då modern använt paroxetin. Man konstaterar dock samtidigt att det är så stora skillnader mellan de kvinnor som använt SSRI eller TCA under graviditet och andra blivande mödrar, att det är svårt att säkert fastslå vad som orsakat den ökade komplikationsfrekvensen (24).

För många av de nya medlen är dock dokumentationen begränsad. Bland SSRI-preparaten är avsaknad av teratogenicitet bäst dokumenterad för fluoxetin beroende på att fluoxetin har så lång halveringstid

att det varit omöjligt att sätta ut preparatet vid oplanerad graviditet. Det är därför relativt många kvinnor som använt fluoxetin under graviditet. Fortfarande är dock kunskapen för begränsad för att säkra rekommendationer om preparatval vid graviditet ska kunna ges. Det finns numera inget skäl till att föredra tricykliska antidepressiva före SSRI hos gravida kvinnor.

Behandling under den senare delen av graviditeten kan medföra kortvarig (1–2 veckor) adaptionsstörning, t ex irritabilitet, skrökighet och sömnproblem hos det nyfödda barnet. Trots detta rekommenderas inte utsättning av läkemedlet inför förlossningen. Inga ogygnssamma långtidseffekter på barnet har påvisats, men dokumentationen är bristfällig. Se även kapitlet Sjukdomar och läkemedel under graviditet och amning, avsnittet Depression, s 504, och kapitlet Förstämnings syndrom, avsnittet Graviditet och psykisk sjukdom, s 1051.

### **Behandling med SSRI efter förlossning och under amning**

I Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer framhålls att den positiva effekten av amning i allmänhet bedöms vara större än den ringa risken för barnet vid antidepressiv behandling av modern (21). Även i denna situation är det dock viktigt att riskbedömningen sker i samråd med kvinnan. Mot bakgrund av mer omfattande klinisk erfarenhet rekommenderas SSRI i första hand.

Paroxetin och sertraline utsöndras i modernsmjölk i mindre grad än övriga medel inom denna grupp. Den kliniska relevansen av dessa skillnader är dock oklar. Se även kapitlet Sjukdomar och läkemedel under graviditet och amning, avsnittet Depression, s 504.

### **Patientföreningar**

För kontaktuppgifter till patientföreningar se Faktaruta 6, s 1034.

### **Referenser**

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:593–602.
2. SBU. Behandling av ångestsyndrom. SBU rapport 171/1+2 2005. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
3. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom 2010 – Stöd för styrning och ledning, Stockholm: Socialstyrelsen, 2010. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
4. Datorbaserad kognitiv beteendeterapi vid ångestsyndrom eller depression. SBU rapport nr 2007-03. [www.sbu.se/alert](http://www.sbu.se/alert)
5. Rose S, Bisson J, Churchill R, Wessely S. Psychological debriefing for preventing post traumatic stress disorder (PTSD). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. CD 000560.
6. Walkup JT, Albano AM, Piacentini J, Birmaher B, Compton SN, Sherill JT, et al. Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety. *N Engl J Med*. 2008;359:2753–66.
7. den Boer PCAM, Wiersma D, Russo S, van den Bosch RJ. Paraprofessionals for anxiety and depressive disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. CD004688.
8. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2007;297:1683–96.
9. Läkemedelsverket. Farmakoterapi vid ångest – Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2006:4. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
10. Lyrica – ska vi oroa oss för missbruk. Information från Läkemedelsverket. 2010:3. s 6–7. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
11. EMCDDA–Europol 2010 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA. [www.emcdda.europa.eu](http://www.emcdda.europa.eu)
12. Schifano F, D'Offizi S, Piccione M, Corazza O, Deluca P, Davey Z, Di Melchiorre G, et al. Is there a recreational misuse potential for pregabalin? Analysis of anecdotal online reports in comparison with related gabapentin and clonazepam data. *Psychother Psychosom*. 2011;80:118–22.

- 13.Kapczinski F, LimaMS, Souza JS, Cunha A, Schmitt R. Antidepressants for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2. CD003592.*
- 14.National Institute for Clinical Excellence. Clinical Guidelines for the Management of Anxiety. Management of anxiety (panic disorder, with or without agoraphobia, and generalised anxiety disorder) in adults in primary, secondary and community care. McIntosh A, Cohen A, Turnbull N, Esmonde L, Dennis P, et al (2004). *Sheffield: University of Sheffield/London: National Collaborating Centre for Primary Care. (NICE-ANX).*
- 15.Läkemedelsverket. Citalopram – sänkt maxdos rekommenderas. 2011-10-27.  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
- 16.Zohar J, Westenberg HG. Anxiety disorders: a review of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2000;403:39–49.
- 17.Franklin ME, Sapyta J, Freeman JB, Khanna M, Compton S, Almirall D, et al. Cognitive behavior therapy augmentation of pharmacotherapy in pediatric obsessive-compulsive disorder: The pediatric OCD treatment study II (POTS II) randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;306:1224–32.
- 18.National Institute for Clinical Excellence. Obsessive-compulsive disorder: Core interventions in the treatment of obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder. National Clinical Practice Guideline Number 31. British Psychological Society and Royal College of Psychiatrists. 2006. ISBN 9781854334305. (NICE-OCD).
- 19.National Institute for Clinical Excellence: Post-traumatic stress disorder. The management of PTSD in adults and children in primary and secondary care. National Clinical Practice Guideline Number 26. London: Royal College of Psychiatrists and the British Psychological Society. 2005. ISBN 9781904671251. (NICE-PTSD).
- 20.Läkemedelsverket. Farmakoterapi vid depression hos barn och unga – Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2005:5. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
- 21.Läkemedelsverket. Farmakoterapi vid unipolar depression hos vuxna och äldre – Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2004:5. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
- 22.Läkemedelsverket. Månadsrapport från CHMP och PhVWP. 2010-04-01.  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
- 23.Läkemedelsverket. Månadsrapport från CHMP och PhVWP. 2010-03-05.  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
- 24.Reis M, Källén B. Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data. *Psychol Med.* 2010;40:1723–33.
- 25.Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-5. 5th edition. Washington: American Psychiatric Association; 2013. ISBN 9780890425558.

#### För vidare läsning

- 26.Ottosson J-O, Ottosson H, Ottosson M, Åsgård U. Akut psykiatri. 4:e uppl. Liber; 2010. ISBN 9789147094158
- 27.Ottosson J-O, Psykiatri, bok med eLabb. 7:e uppl. Liber; 2010. ISBN 9789147093175
- 28.Herlofson J, Ekselius L, Lundh L-G, Lundin A, Mårtensson B, Åberg M (red). Psykiatri. 1:a uppl. Sverige: Studentlitteratur AB; 2009. ISBN 9789144040264.
- 29.von Knorring A-L. Psykisk ohälsa hos barn och ungdomar. Sverige: Studentlitteratur AB; 2012. ISBN 9789144056692.

---

#### Addendum

I maj 2013 publicerades DSM-5 (25). De väsentligaste nyheterna är:

- Tvångssyndrom klassificeras inte längre bland ångestsyndromen utan i ett separat kapitel med tvångssyndrom och närbesläktade störningar.
- Akut stressyndrom och posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) klassificeras inte längre bland ångestsyndromen utan i ett separat kapitel med trauma och stressrelaterade störningar.
- Separationsångest, som i DSM-IV klassificerades bland störningar som vanligen diagnostiseras hos spädbarn, barn eller ungdomar, klassificeras nu bland ångestsyndromen. I Sverige inkluderas separationsångest bland ångeststörningarna redan i Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer 2006 (9).
- Selektiv mutism, som i DSM-IV klassificerades bland störningar som vanligen diagnostiseras hos spädbarn, barn eller

ungdomar, klassificeras nu bland ångestsyndromen.

- I DSM-IV kunde paniksyndrom klassificeras med eller utan agorafobi. I DSM-5 klassificeras paniksyndrom och agorafobi som separata syndrom. I DSM-IV krävdes för diagnos av agorafobi, specifik fobi och social fobi att vuxna ( $> 18$  år) hade en insikt om att rädslan är överdriven eller orimlig. Detta kriterium har tagits bort i DSM-5 då senare forskning visat att personer med fobier ofta missbedömer riskerna i de fobiska situationerna. Samtidigt krävs i DSM-5 minst 6 månaders duration för diagnos. I DSM-IV krävdes detta endast för barn och ungdomar.
- En panikattack kan i DSM-5 kodas som en tilläggsdiagnos till en annan störning.

DSM-5 kommer att översättas till svenska och successivt inkluderas i framtida behandlingsrekommendationer och riktlinjer, t ex Svenska Psykiatriska föreningens kliniska riktlinjer för ångestsjukdomar som beräknas utkomma sent 2013 eller tidigt 2014. Under 2014 kommer också arbetet att påbörjas med en revision av Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom (3).

# Förstämningssyndrom

Lars Häggström, Affecta Psykiatrimottagning, Halmstad  
Maria Magnil, Capio, Husläkarna, Kungsbacka

## Inledning

Depression är, vid sidan av hjärt-kärlsjukdom, den mest kostsamma sjukdomen i västvärlden, där huvuddelen av kostnaderna är indirekt, exempelvis långa sjukkravningsepisoder. Att tidigt upptäcka, diagnostisera och behandla depression minskar inte bara personligt lidande utan också långvarig frånvaro från arbete och socialt liv för den drabbade. Återkommande och/eller långvarig depression påverkar på ett negativt sätt viktiga centra i hjärnan med risk för koncentrationsbesvär och minnesstörningar.

## Prevalens

Prevalensen anges till ca 6% och kvinnor drabbas nästan dubbelt så ofta som män under kvinnans fertila period. Före puberteten och efter menopaus är förhållandet mellan män och kvinnor lika.

I en amerikansk studie var livstidsprevalensen för kvinnor 24% och för män 15%. Depression kan drabba alla åldrar, även barn och ungdomar. Med stigande ålder finns en ökad risk att insjukna i depression och för äldre individer anges prevalensen till 12–15%.

## Depression

### – somatisk hälsa och självmord

Till förstämningssyndrom räknas unipolära depressioner och olika former av bipolära

syndrom där den depressiva fasen oftast är den kliniskt dominerande.

De känslor av djup sorgsenhet, förlust, sömnlöshet, koncentrationsstörningar, trötthet och aptitlöshet som kan uppträda i samband med sorg och kris är inte en sjukdom utan ett uttryck för att vara mänskliga och en naturlig reaktion på en förlust. Depression är ett tillstånd som kvalitativt skiljer sig från sorg och kris. Det är en genomgripande förändring av en individs psykiska och hormonella balans. Därför ökar depression risken för somatisk sjukdom, främst hjärt-kärlsjukdom. Nyare forskning har också visat ett tydligt samband mellan depression och inflammation vilket kan förklara stora delar av den ökade somatiska samsjukligheten med depression.

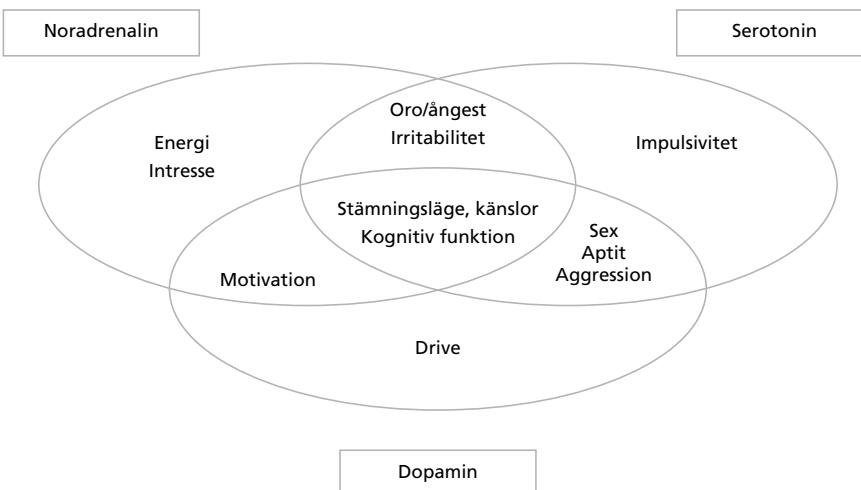
Depression ökar risken för självmordsförsök och fullbordade självmord. Retrospektiva studier visar att det sannolikt är mycket ovanligt att någon tar sitt liv utan att ha drabbats av en depressionssjukdom. Självmord är vanligare vid bipolära syndrom än vid unipolära depressioner. Så många som 15–20% riskerar att ta sitt liv i ett depresivt sjukdomsskrov. Att upptäcka, diagnostisera och adekvat behandla depression är därmed en av de viktigaste suicidprofylaktiska åtgärderna.

## Depressionens specifika symtombild

Depression är inte ett enda tillstånd utan har olika ansikten och uttryckssätt. Även om det inte finns så många studier gjorda på detta, går det ofta kliniskt att styra behand-

## Sökord

## Innehåll



**Figur 1.** Monoaminer och depression (1,2)

lingen efter symtombild och välja det farmakologiskt mest lämpliga preparatet. Förenklat brukar man definiera serotonerga, noradrenerga och dopaminerga symptom beroende på vilken signalsubstans som främst anses engagerad eller dysfunktionell. Den största skiljelinjen går mellan serotonerga och dopaminerga symptom. Noradrenerga och dopaminerga symptom ligger närmare varandra. Figur 1 beskriver de olika monoaminernas funktion och kan ge viss vägledning i behandlingsvalet.

#### Egentlig depression

Begreppet egentlig depression är en översättning av det amerikanska ”major depression” och innebär enligt diagnosystemet DSM IV att fem av följande nio kriterier ska vara uppfyllda under en tvåveckorsperiod för att diagnosen ska få ställas:

- nedstämdhet eller irritabilitet
- anhedoni – oförmåga att känna glädje
- aptitstörning/viktförändring (alternativt utebliven för åldern normal viktuppgång)
- sömnstörning
- psykomotorisk störning
- energilöshet

- känslor av värdelöshet eller skuld
- svårighet med koncentration, tänkande och beslut
- tankar på döden, dödsönskan, tankar och planer på självmord.

#### Melankoli

Med melankoli definieras en specifik symtombild av egentlig depression där tre av följande symptom ska förekomma, utöver övriga depressionssymtom:

- nedstämdheten har distinkt kvalitet (upplevs annorlunda än vid sorg)
- nedstämdheten är värst på morgonen
- tidigt uppvaknande
- stark psykomotorisk hämning eller agitation
- betydande aptitlöshet eller viktminskning
- överdrivna eller obefogade skuldkänslor.

Melankoli innehåller en specifik svårighetsgrad av depression. Intensifierad antidepressiv behandling är oftast nödvändig, ibland genom kombinationsbehandling med flera antidepressiva läkemedel. Äldre tricykliska preparat, t ex clomipramin, kan här ha

### Poängbedömning enligt MADRS

Följande regler brukar anges för poängbedömning enligt MADRS med 10 frågor:

- |                      |  |
|----------------------|--|
| <b>&lt; 10 poäng</b> | Innebär oftast att inga aktuella depressionssymtom finns                     |
| <b>15–20 poäng</b>   | Lindriga depressionssymtom   |
| <b>21–30 poäng</b>   | Måttliga, men kliniskt tydliga depressionssymtom                             |
| <b>&gt; 30 poäng</b> | Svåra depressionssymtom  |
| <b>&gt; 40 poäng</b> | Innebär ofta så svåra symtom att inläggning på psykiatrisk klinik är aktuell |

### Differentialdiagnos

- Tyreoidea- och parathyreoidesjukdomar
- Diabetes
- Anemi, vitamin B<sub>12</sub>-brist
- Maligna sjukdomar
- Demens
- Biverkning av läkemedel (rökavvänjningspreparat, viktminskningsläkemedel, p-piller, migrän-läkemedel, betablockerare m fl)

sin plats. Vid svår melankoli är ECT (elektrokonvulsiv behandling) indicerad.

### Atypisk depression

Atypisk depression innebär en klinisk bild där vissa symtom är annorlunda än och motsätta de som förekommer vid egentlig depression. Nedstämdheten uttrycks mer som en konstant olust som under kortare perioder, t ex vid social stimulans, tillfälligt kan förbättras. Ångestkomponenten är inte så påtaglig. Två av följande symtom ska, enligt DSM IV, ha funnits under minst en tvåveckorsperiod:

- betydande aptitökning, viktökning
- sover för mycket
- tyngdkänsla i armar och ben
- ett långvarigt mönster av att ha känt sig avvisad av andra som ett resultat av en signifikant funktionsnedsättning socialt eller i arbetslivet.

Det fjärde kriteriet har ifrågasatts på senare år och vissa forskare har velat se det mer som ett personlighetsdrag. Vid långvarig atypisk depression ser man också ofta koncentrationsbesvär och minnesstörningar, som vid egentlig depression.

Nya epidemiologiska studier har visat att atypisk depression är vanligare än man trott och att det främst drabbar kvinnor. Det finns belägg för att serotonin som signalsubstans är till mindre grad involverad i den atypiska symtombilden och att dopamin och noradrenalin är viktigare mål för behandlingen. Kliniskt ser man också effekt av medel som bupropion eller agomelatin.

### Diagnostik

I bland kan det vara svårt att upptäcka och känna igen en depression. I primärvården är det inte ovanligt att patienter söker för olika kroppsliga symtom som ett uttryck för psykiskt illabefinnande. I kliniken är den patientcentrerade konsultationen ett viktigt ”arbetsredskap” för att upptäcka depression.

För diagnostik används det kriteriebaseerde amerikanska klassifikationssystemet DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) och det europeiska systemet ICD-10.

En lättanhanlig diagnostisk frågemanual är MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) som är validerad mot båda diagnossystemen. För primärvården finns också ett validerat diagnostiskt instrument PRIME-MD (Primary Care Evaluation of Mental Disorders), [www.viss.nu](http://www.viss.nu).

Depressionsdjupet är viktigt att klarrägga eftersom det påverkar behandlingsvalet och är en väsentlig del i bedömningen av självmordsrisken. Mätningen kan ske med hjälp av en skattningsskala, t ex MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) ([www.viss.nu](http://www.viss.nu)) (se Faktaruta 1). Skalan är inte något diagnostiskt instrument utan ska användas när diagnosen depression är ställd. Skalan är enkel, tar inte lång tid att använda och används med fördel för att följa ett behandlingsförflopp. Skalan mäter bara psykiska symtom på depression och inte somatiska symtom, t ex smärta. Vid uttalade atypiska symtom som energibrist, ökad sömntid eller ökad aptit ger MADRS ofta för lågt utslag. Instrumentet finns även i en självskattningsversion, MADRS-S, som kan användas för att mäta depressionens djup och följa förloppet ([www.nll.se](http://www.nll.se)).

### Sökord

### Innehåll



**Figur 2.** Att tänka på vid olika insjuknandeåldrar

En annan vanlig validerad skattningsskala är HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), som mäter både depressions- och ångestsymtom.

För ytterligare bedömning av depressionens karaktär är det viktigt att under konsultationen ta hänsyn till patientens ålder, ärflichkeit, tidigare episoder av depression, samsjuklighet med t ex ångestsjukdom, tecken på bipolaritet, självmordsrisk, missbruk, läkemedel och kartläggning av patientens psykosociala situation (se Figur 2). För differentialdiagnoser ser Faktaruta 2, s 1040.

### Ärflichkeit

#### Fråga efter:

- Känd depressions- eller ångestsjukdom i släkten – Har någon behandlats, varit långvarigt sjukskriven?
- Bipolär sjukdom i släkten.
- Alkoholmissbruk, även episodiskt med "fria intervall" mellan perioder med överkonsumtion. Detta kan vara en indikation på återkommande insjuknandeperioder.
- Självmordsförsök eller fullbordade självmord i släkten.

Vid tydlig ärflichkeit kan det finnas anledning att överväga långtidsbehandling med antidepressiva läkemedel eller kombinera farmakologisk behandling och kognitiv psykotera-

pi. Detta är ännu viktigare om ett definierat trauma föregått insjuknandet eller om bristande själv tillit och negativt tänkande kvarstår efter behandling av depressionen.

### Tidigare insjuknanden

- Identifiera noga antal insjuknanden efter debutåldern.
- Vid > 3 insjuknanden:
  - Var noga med att behandla till full symptomfrihet.
  - Låt verksam farmakologisk behandling pågå i minst 2 år, i flera fall längre, 5 år eller mer.
  - Vid negativ självbild och stressande livshändelser, ge möjlighet till samtalskontakt, helst kognitiv beteendeterapi. Om inte detta finns tillgängligt är andra stödjande och pedagogiska insatser viktiga (kurator, psykolog, distriktsjukskötarska).

Vid insjuknande av en ung person, 14–20 år, och förekomst av bipolär sjukdom i släkten bör detta föranleda tätare kontroller och längre tids uppföljning.

Självmord i släkten eller hos någon kamrat eller nära vän, kan öka risken för egen självdestruktiv handling. Detta gäller inte minst unga mänskor med ett första insjuknande. Följ upp inom några dagar! Ta helst med anhöriga. Se även Faktaruta 3, s 1041.

### Depression hos barn och ungdom

Puberteten är en tadelare då det gäller symtombild och incidensen av depression.

Före puberteten är det lika många pojkar som flickor som drabbas av depression men efter puberteten är relationen för insjuknade flickor/pojkar 3:1. Incidensen ökar i studier också från 1–2% till 4–5%.

Det deprimerade barnet är ofta hängigt och gnälligt, klagar över kroppsliga besvär som magont och sover dåligt.

I tonåren kvarstår sömnstörning men symtombilden innefattar att tonåringen ofta blir mer irritabel, men också dyster och energilös med bristande självförtroende och tankar på misslyckanden och död, där också självmordstankar kan förekomma.

Det är viktigt att ha depression som en viktig differentialdiagnostik hos barn och ungdomar och i tid kontakta specialist i barn- och ungdomopsykiatri.

### Antal tidigare insjuknanden

Flera studier har påvisat att tredje eller fjärde depressionsskovet så långt möjligt

### Samsjuklighet med ångestsyndrom

- Behandla alltid svåra ångestsyndrom under de första veckorna av en depressionsbehandling. Använd gärna måttliga doser av bensodiazepiner, t ex oxazepam 10–15 mg x 3–4.
- Behandling av ångest i början av en depressionsbehandling ger bättre behandlingsförljsamhet och minskar risken för ökad ångest initialt.
- Om tillgång till samtalskontakt – psykoterapi – finns, är det ett viktigt inslag i den inledande behandlingen. Om inte, var pedagogisk och inge hopp. Sätt upp ett snart återbesök. Ge patienten möjlighet att t ex kunna ringa en sjukskötarska.
- Ångest ökar risken för sekundärt missbruk.
- Att behandla ångest vid en depressionssjukdom är en viktig självmordsprophylaktisk åtgärd!

bör undvikas. Risken för såväl återfall som att tiden mellan återfallen blir allt kortare är stor. Sjukdomen får mer ett ”eget förlopp”, även om livshändelser tidigare varit en utlösande faktor. Detta har ibland kallats ”kindlingfenomenet” och modern neuropsykiatrisk forskning har funnit allt säkrare förklaringar till denna utveckling. Flera andra tillstånd med ursprung i CNS såsom epilepsi och smärta, följer samma förlopp. Se även Faktaruta 4.

### Samsjuklighet med ångestsyndrom

Ångest är ett vanligt symtom vid depression. I en studie hade 10% av depressionspatienterna även ett generaliserat ångestsyndrom. Före insjuknandet i depression hade 27% haft ett generaliserat ångestsyndrom.

Ångest under depression upplevs ofta som en mullrande bakgrundston som kan förvärras vissa tider på dygnet, oftast på morgonen. Den blir allt svårare att avleda ju djupare depressionssymtomen blir. Om ångest plötsligt börjar uppträda som mer panikartade känslor tyder det på en försämring av depressionen. Panikliknande attacker under pågående depression är därför ett observandum och innebär ofta en ökad självmordsrisk.

Ångest som symtom är mer uttalat vid depression med melankoliska drag. Vid atypiska depressioner är svår ångest ovanligare. Måttligt malande oro är dock vanligt. Se även Faktaruta 5.

### Innehåll

### Sökord

**Självmordsrisk**

- Tidigare självmordsförsök.
- Djup depression med MADRS > 40.
- Depression med psykotiska symtom: djupa orealistiska skuld- eller skamupplevelser, ovanliga eller bisarra föreställningar om kroppslik sjukdom.
- Depression vid bipolär sjukdom.
- Depression i samband med plötslig oönskad livsförändring eller besked om egen svår sjukdom.
- Depression i kombination med alkoholmissbruk.
- Depression och svår outhärdlig ångest.
- Depression efter förlossning.
- Tidigare självmord hos anhörig eller nära vän.

6

**Tecken på bipolär sjukdom**

Studier tyder på att patienter som har haft mer än två recidiverande depressioner under de senaste två åren eller har haft mer än fem episoder under sin livstid samt inte svarat på två behandlingsförsök med adekvata doser, i ca 50% av fallen har någon form av bipolärt syndrom, oftast bipolärt syndrom typ II eller UNS, se Figur 3, s 1046.

Atypisk depression är betydligt vanligare vid bipolärt syndrom typ II. Antidepressiva läkemedel har oftast sämre effekt och kan i vissa fall på sikt göra tillståndet mer instabilt, med snabbt svängande stämningsläge som följd. Se vidare under Bipolära syndrom, s 1047.

**Självmordsrisk**

Klinisk erfarenhet talar starkt för att följande symtom alltid är alarmsymtom vid värdering av självmordsrisk:

- svår ångest med motorisk rastlöshet
- sömnstörning
- försyndelsetankar.

Omedelbar farmakologisk dämpning av ångestsymtomen kan vara livräddande. Se även Faktaruta 6.

**Sekundärt missbruk**

I en svensk primärvårdsstudie från 2005 med sammanlagt 1 400 patienter hade 17% av dem med depressionsdiagnos alkoholproblem i måttlig eller svårare grad (3). Detta är vanligare vid bipolära syndrom hos både kvinnor och män.

**Sekundärt missbruk**

Misstänk alltid överkonsumtion av alkohol vid

- svårbehandlade ångestsymtom
- svårbehandlad sömnstörning
- oväntat dålig effekt av insatt antidepressiv medicinering
- initiativlöshet, olust och irritabilitet som inte helt stämmer med den förväntade kliniska bilden
- ta alltid upp frågan om alkoholkonsumtion vid behandling av depressionssjukdom (AUDIT).

Missbruket kan vara episodiskt, vilket är vanligt vid bipolärt syndrom, eller mer kontinuerligt. För att lindra ångest- och depressionssymtom är en alkoholkonsumtion med t ex 7–9 folköl dagligen inte ovanlig samtidigt som man upprätthåller arbete och normala sociala kontakter. Se även Faktaruta 7.

Vid pågående missbruk kan det vara svårt att fastställa en depressionsdiagnos, då den inledande abstinensfasen ofta innebär depressiva symtom. Två veckor efter avslutad alkoholkonsumtion bör man dock vara noggrann med diagnostik och behandla depressiva symtom som kvarstår och ofta föregått missbruket.

**Aktuella livshändelser eller trauma**

Sorg eller en krisupplevelse är en process medan depression är ”stillstående”. Hos en person med sårbarhet för depression eller annan affektiv sjukdom kan en traumatisk händelse initiera ett insjuknande med klassiskt depressivt mönster. De flesta personer som har erfarenhet av ett depressionsinsjuknande kan skilja på depression och sorg.

Om och när eventuell farmakologisk depressionsbehandling ska sättas in avgörs av tillståndets längd, symtombild och eventuella tidigare depressionsinsjuknanden. Se även Faktaruta 8, s 1044.

**Behandling**

Socialstyrelsen kom 2010 ut med nya nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom (4). Lindriga och medelsvåra depressioner bör behandlas i primärvården. De svårare depressionerna bör be-

### Terapirekommanderationer – Behandling med antidepressiva läkemedel

Initialt kan ångest förstärkas vid insättande av serotonininpåverkande medel som SSRI och TCA. Starta med låga doser och behandla vid behov med anxiolytikum de första dagarna. Se även Faktaruta 8.

En vanlig anledning till utebliven farmakologisk effekt är för låga doser. Använd adekvata slutdoser:

Citalopram 30–40 mg/dygn

Sertralín 75–100 mg/dygn

Paroxetin 20–40 mg/dygn

Fluoxetin 20–40 mg/dygn

Escitalopram 10–20 mg/dygn

Venlafaxin 150–300 mg/dygn (säker noradrenerg effekt först vid > 150 mg/dygn)

Duloxetin 60–90 mg/dygn

Bupropion 300 mg/dygn

Mirtazapin 45–90 mg/dygn, tas till natten

Agomelatin 25–50 mg/dygn (de flesta klarar sig på 25 mg/dygn)

Dosen vid långtidsbehandling är densamma som effektiv dos vid initial behandling, dvs den dos som ger behandlingsvar till remission.

Vid kombinationsbehandling, håll kvar dosen av det ursprungliga läkemedlet och lägg till det nya i upp-trappande dos.

En vanlig orsak till bristande behandlingseffekt är för låga antidepressiva doser. Terapirefraktariteten innebär ofullständig effekt på två behandlingsförsök med antidepressiva läkemedel i adekvata doser och under tillräckligt lång tid (8–12 veckor). Se vidare under Behandlingsval, nedan.

Sexuell biverkning är vanlig, 30–40%, vid behandling med SSRI-medel, även efter det att depressionen är utläkt. Informera och ha en fortlöpande dialog. Medel som inte har en serotonerg profil saknar denna biverkning.

Antidepressiva läkemedel ska sättas ut successivt under t ex en 4–6-veckorsperiod. Utsättningssymtom i form av illamående, sömnbesvärs, diarré, "ljusblixtar" framför ögonen, domningar och parestesier kan annars förekomma upp till 1 vecka efter utsättningen – svårast brukar detta vara för venlafaxin. Utsättningssymtom är inte densamma som biologiskt beroende.

#### Aktuella livshändelser eller trauma

- Vid sorg/kris ska i första hand samtalsstöd eller annat relevant psykosocialt stöd sättas in. Det kan vara viktigt att efter någon/några veckor säkerställa att sömnen fungerar.
- Vid klart långvarig reaktion, > 2 månader, utan tecken på utveckling (inga fria perioder utvecklas mellan känslorna av förtvivlan) och bilden börjar likna symptomen vid depression, kan antidepressiv medicinering vara av värde tillsammans med psykosocialt stöd.
- Vid känd affektiv sjukdom och om klassisk symtombild uppträder redan innan 2 månader ska farmakologisk behandling sättas in.

- strukturerad bedömning av självmordsrisk
- uppföljning och utvärdering av insatt behandling
- god kontinuitet
- sammansatta och individanpassade vårdåtgärder.

#### Behandlingsval

Flera studier har visat att resultaten efter 6–12 veckors behandling inte är bättre än 30–40% då det gäller revision, dvs full symptomfrihet (5–6). Utterligare ca 30% får en viss symptomlindring, s k respons, men har kvarstående symptom, vilket är en av de viktigaste orsakerna till senare återfall. Cirka 30% får ingen symptomlindring alls vid det första behandlingsförsöket. För dem som svarar sämre på behandling är ångestsymtom ett dominerande inslag i depressionen. Detta har i amerikanska studier gällt både farmakologisk behandling och kognitiv beteendeterapi (KBT). En anledning kan vara att depression inte är ett tillstånd utan att

handlas inom psykiatrisk specialistvård pga de svåra symptomen och den stora risken för självmord. Flera faktorer bedöms vara viktiga i vården av patienter med depression:

- hög tillgänglighet för en första bedömning
- strukturerad diagnostik

**Terapirekommanderationer – Behandlingstid vid unipolär depression med debutålder kring 40 år**

Skov	Behandlingstid
Första skovet	8–9 månader
Andra skovet	Ca 2 år
Tredje skovet	5 år eller längre

Det är av stor vikt att undvika fler skov än tre, då detta är prognostiskt ognynsamt.

Vid depression hos unga, med debut < 30 år, måste en bedömning göras avseende ärfatlighet och tecken på bipolaritet. Detta kan avgöra valet av behandlingstid.

det symptomväxande kan se olika ut, möjligen beroende på vilka bansystem och signalsubstanser i hjärnan som främst är engagerade. slutsatsen är att det är viktigt att noga följa upp och utvärdera behandlingen, inte minst under de första veckorna. Se även Terapirekommanderationerna, s 1044.

Lindriga depressioner kan behandlas med olika former av psykologisk terapi. Här rekommenderas främst KBT enligt de nationella riktlinjerna (4).

Medelsvåra depressioner kan behandlas med psykologiska metoder där KBT har visat bäst effekt i studier, eller antidepressiva läkemedel. Senare studier har visat att bäst kostnadseffektivitet vid farmakologisk behandling uppnås med sertraline eller escitalopram (7).

Svåra depressioner ska behandlas med läkemedel gärna tillsammans med samtalsstöd och senare KBT. Vid tydliga ångestsymtom kan även här behandlingsvalet i första hand vara SSRI. Det är viktigt att gå upp i adekvata doser. En signal på behandlingssvar bör komma efter ca två veckor. Vid uteblivet behandlingssvar kan SNRI, venlafaxin eller duloxetin, provas. Venlafaxin har en successivt insättande noradrenalinseffekt som är säkerställd först vid doser > 150 mg/dag. Det är svårt att trappa ut venlafaxin efter en behandlingsperiod pga betydande utsättningssymtom. Viktigt är därför att trappa ut det med successiv dosminskning.

Vid uttalade atypiska symptom (energilöshet, trötthet, olust, ökat sömnbehov) kan bupropion vara ett behandlingsalternativ då SSRI-medel oftast inte har effekt på dena symtombild.

Agomelatin har en agonistisk effekt på melatoninproduktionen, vilken ofta är störd

vid depression med svår sömnstörning som följd (8). Agomelatin har också en antidepressiv effekt medierad via dopamin och noradrenalin och är i studier likvärdig med SSRI- och SNRI-preparaten.

ECT-behandling rekommenderas vid de svåraste fallen.

Sömnstörning vid depression är i ett flertal studier korrelerat till självordsförsök och agomelatin kan övervägas vid depression då denna symtombild är betydande.

Övergripande för läkemedelsbehandling:

- Behandla alltid svår ångest med t ex oxazepam under de första veckorna av en depressionsbehandling (t ex 10–15 mg 3–4 gånger/dag). Kom ihåg att ångestbehandling är en viktig självordsprofylaktisk åtgärd.
- Behandla sömnstörning de första veckorna med t ex zopiclon eller zolpidem.
- Oberoende av depressionsdjup utnyttja alltid möjligheten till pedagogiskt och kognitivt/stödjande förhållningssätt. Informera! Gärna både muntligt och skriftligt.
- Be patienten ta med någon anhörig eller en god vän. Informera igen!

**Vikten av att behandla till symptomfrihet**

Att behandla till symptomfrihet är ett av de viktigaste behandlingsmålen vid depression. Symptomfrihet definieras kliniskt som en MADRS-skattning < 10 poäng.

Om behandlingen inte leder till symptomfrihet finns det risk för att patienten utvecklar kognitiva funktionsstörningar som koncentrationssvikt, försämrat arbetsminne, försämrat simultankapacitet samt nedslatt stresstolerans. Dessa bortfall kan

**Bipolär I**

Debutålder 17–25 år

**Maniska symtom**

Upprymdhet eller irritabilitet, motorisk rastlöshet, snabbt tankeförförflyttning, rikliga associationer, grandiositet, ofta ökad libido, nedsatt omdöme, ibland tydliga psykotiska symtom

Korta och lättare depressiva faser eller överaktivitetsfaser kan förekomma

**Depression**

- Ofta med melankoliska inslag
  - djup nedstämdhet
  - ångest
  - förkortad sömntid
  - koncentrationssvikt
  - ibland psykotiska symtom med försyndelsetankar
- Ofta döds- eller självmordstankar

**Bipolär II**

- Debuterar vanligen från puberteten och upp till 25 år
- Kvinnor > män

- Överaktivitetsfaser med snabbare tankeförförflyttning, projekt och idéer, minskat sömbehov, överdrivet social, ibland ökad libido, gör av med mer pengar
- Inga psykotiska symtom

Långa depressiva faser, ofta 1–3 månader, med övervägande atypiska symtom: trötthet, initiativlöshet, olust, oro, ibland ökat sömnbehov och ökad aptit/ökat sötsug, koncentrationssvikt

Ofta förekommer korta och lättare depressiva faser. Efter flera depressioner kan stämningsläget mer konstant anta en dysforisk och olustpräglad ton.

**Figur 3.** Bipolära faser

Sökord      Innehåll

**När bipolär sjukdom ska misstänkas**

- Vid ärftlighet för bipolär sjukdom.
- Patienten har inte svarat adekvat på antidepressiv behandling.
- Antidepressiv behandling förorsakar överaktivitet (hypomania) eller stämningsinstabilitet (fluktuerande ångest och irritabilitet).
- Depressionsinsjuknandet och tillfrisknandet sker snabbt – inom några dagar till en vecka.
- Patienten har haft > 5 depressioner i livet, främst med atypiska inslag och besvärande irritabilitet.
- Depressionen har debuterat före 30 års ålder, oftast strax efter puberteten.
- Symtombilden har varit brokig med inslag av ångest, ätstörningsproblem, självskadebeteende och episodiskt missbruk.
- Återkommande självdestruktivitet och/eller själv-mordhandlingar har förekommit.
- Depressionen har debuterat efter en förlossning.

**Att screena för bipolär sjukdom**

- MDQ är en screeningsskala för bipolär sjukdom. Den innehåller 13 frågor som besvaras med antingen ja eller nej.
- Vid mer än 7 ja-svar är det 70% sannolikhet att patienten lider av en bipolär – och inte unipolär – depression.
- MDQ är enkel och går snabbt att använda, t ex på alla patienter med recidiverande depression, terapirefraktär depression eller andra indikatorer på bipolaritet. Observera att MDQ screenar fram en statistisk sannolikhet. Skalan ställer inte sluttgiltig diagnos!

komma att kvarstå eller gradvis försämras och utgör den vanligaste orsaken till långtidssjukskrivning vid depressionssjukdom. Risken för återfall i en ny och svårare depressionsepisod ökar. Ju fler depressioner som förekommit desto större är också risken för återfall. Se också Terapirekomendationerna om behandlingstid, s 1045.

**Bipolära syndrom**

Vid bipolära syndrom drabbas patienten av återkommande skov av både depressiv och manisk karaktär. Depressionerna överväger vid alla former av bipolaritet. Överaktivitetsfasen kan vara intensiv med psykotiska symtom – mani – eller mindre intensiv utan psykotiska symtom – hypomani. Utifrån detta indelas bipolariteten i bipolar I och bipolar II.

Att vara ”upparvad” behöver inte vara detsamma som att vara hypoman. Vid tillstånd som ADHD kan patienten ha symptom som liknar hypomani utan att ha diagnosen bipolär sjukdom.

Cyklotymi innebär ett instabilt och svängande stämningsläge med korta överaktivitetsfaser som snabbt växlar till depressiva symptom under samma dag eller mellan dagar. Detta är inte ovanligt vid bipolära syndrom – mellan de svårare sjukdomsskoven –

men kan också vara svårt att skilja från stämningsinstabilitet vid ADHD.

Livstidsprevalensen har successivt räknats upp de senaste åren. Prevalensen för bipolär typ I är knappt 1% och för typ II 2–4% (varierar mellan olika författare beroende på hur man definierat syndromet). Se även Faktaruta 9 och 10.

**Behandling**

Behandling av bipolära syndrom bör ske vid eller i samråd med en psykiatrisk specialist-mottagning där det även ska finnas kunskap om andra behandlingsmetoder, t ex patient- och anhörigutbildningar. Farmakologisk uppföljning vid stabilt sjukdomsförlopp kan efter överenskommelse ske i primärvården med psykiatrin som konsultativt stöd. Viktigt är att behandla depressionstillstånden till symptomfrihet!

**Läkemedelsbehandling**

Akuta depressioner hos patienter med bipolärt syndrom kan behandlas med antidepressiva läkemedel, dock alltid tillsammans med stämningsstabiliseraende medel. Några studier visar dock att antidepressiva generellt har sämre effekt vid bipolära syndrom. Vid långtidsbehandling finns också risk för att tillståndet blir mer instabilt med svängande stämningsläge, sömnstörningar och oro. Detta gäller främst läkemedel med noradrenerg effekt (t ex venlafaxin) och om patienten haft fyra insjuknanden/år, s k rapid cykling) som således ska undvikas.

Vid behandling av akut mani är ett atypiskt neuroleptikum vanligast, ofta i kombination med bensodiazepiner. Valproat

### Provtagning vid litiumbehandling

#### Inför insättning

- Tyreoidea: TSH, tyroxin.
- Paratyreоidea: kalcium alternativt joniserat kalcium, albumin.
- Njurar: kreatinin normalerat för ålder/längd/vikt (patienten kan sedan fungera som sin "egen kontroll").

#### Efter insättning

- S-litium till önskvärd nivå (0,6–0,8 mmol/L). Efter två stabila värden, var 3:e månad i minst 1 år. Därefter minst var 6:e månad.
- TSH (tyroxin) var 3:e månad första året, därefter minst var 6:e månad.
- Kreatinin, åldersnormalerat (9), var 3:e månad första året, därefter varje år (alternativt cystatin C).
- Kalcium alternativt joniserat kalcium och albumin varje år.

### Att tänka på vid lamotrigin-behandling

För att undvika hudbiverkningar ska dosen successivt trappas upp enligt schema:

- 25 mg/dag i 2 veckor
- 50 mg/dag i 2 veckor

Därefter upptrappning med 50 mg/vecka till en sluttos på 200–400 mg/dag. Hos äldre får dosen ofta hållas lägre pga risk för biverkning med ostadighetskänsla.

har likvärdig effekt med atypiska neuroleptika vid mani, liksom akutbehandling med lithium, vilket dock är ovanligare idag.

Stämningsstabiliseraende läkemedel är att föredra vid långtidsbehandling. Lithium är vårt äldsta stämningsstabiliseraende medel, men det är fortfarande ett av de vanligaste. Lithium har bäst effekt vid bipolär I-sjukdom, både på manisk och depresiv fas. Vid andra bipolära tillstånd är effekten ofta inte lika påtaglig, men lithium ska inte glömmas som behandlingstillägg vid återkommande svåra depressioner, aningen de är unipolära eller bipolära. Senaste årens forskning har också påvisat lithiums skyddande och tillväxtbefrämjande effekter på nervcellerna. Se även Faktaruta 11.

Det finns olika typer av stämningsstabiliseraende läkemedel. Lamotrigin är ett antiepileptikum som har blivit ett viktigt medel vid bipolär depression. Även om studier endast finns på depressionsförebyggande behandling vid bipolärt syndrom typ I är den kliniska erfarenheten samstämmig att den bästa effekten oftast finns vid bipolärt syndrom typ II, framför allt om depressionerna recidiverar regelbundet, t ex varje år. Lamotrigin kan också ha en stabiliseraende effekt vid cyklotymi. Se även Faktaruta 12.

Atypiska neuroleptika som risperidon, quetiapin, aripiprazol, olanzapin och zipra-

sidon används ofta som tillägg i låg dos till annan stämningsstabiliseraende behandling. I långtidsuppföljningar har detta medfört lägre återfallsfrekvens. Flera läkemedel har också visat sig ha en antidepressiv effekt, förutom den antimanaiska. Quetiapin har i dosen 300 mg/dag uppvisat en klar antidepressiv effekt i monoterapi vid bipolär depression (10).

Kliniskt används ofta flera preparat i kombination, t ex lamotrigin och ett atypiskt neuroleptikum, eller ibland lithium + lamotrigin.

Biverkningar med viktuppgång har de senaste åren kommit alltmer i fokus. Tydligast är denna biverkning för olanzapin. Det är väsentligt att direkt vid insättandet av ett läkemedel informera om möjliga biverkningar och hur de ska hanteras. Detta gäller inte minst viktuppgång. Rätt kost och motionsråd bör ingå och följas upp vid återbesöken. Mätning av bukomfång är ett enkelt men effektivt mått. Om viktuppgången sker de första 6 veckorna av behandlingen är patienten extra sårbar och bör följas noga. Preparatbyte kan då bli aktuellt.

### Depression hos unga vuxna

Tonåren är en brytningstid. Flera affektiva sjukdomar som depression och bipolära syndrom får då en symtombild som liknar den i vuxen ålder. Barnets depression eller bipolära syndrom kan se mycket annorlunda ut, se Tabell 1, s 1049.

Före puberteten är depression lika vanligt hos pojkar och flickor. Efter puberteten är förhållandet pojkar till flickor 1:3. Depression i tonåren är alltid en varningssig-

**Tabell 1.** Vanliga depressionssymtom hos tonåringar

<b>Nedstämdhet</b>	Det är inte ovanligt att tonåringar kämpar för att dölja sin nedstämdhet för familj och kamrater. Flickor har ofta lättare att visa sina känslor än pojkar. Pojkar i nedre tonåren har ofta svårt att beskriva sin ledsenhet. Livet kan, i ensamheten, bli svårt att uthärda.
<b>Irritabilitet</b>	Iblant kan irritabiliteten dominera och dölja andra depressionssymtom. Betenkeförändringar med problem i skolan eller hemma kan bero på depression.
<b>Oförmåga att uppleva glädje</b>	Samvaron med kompisar avtar och föreningslivet upphör.
<b>Tankar av värdelöshet och skuld</b>	Det egna utseendet nedvärderas. "Ingen kan älska någon som ser ut som jag." Rädsla för egna "elaka" tankar. Rädsla för att ha gjort någon kamrat ledsen. Skuldkänslor gentemot föräldrarna för att inte vara lyckad och framgångsrik.
<b>Koncentrationsbesvär</b>	Oförmåga till fokusering och koncentration försämrar drastiskt skolresultaten. Alla val blir svåra från att välja linje i skolan till valet att gå på bio eller inte.
<b>Tankar på självmord</b>	Självmordsbenägenheten kan utvecklas under depressionens gång från tanken att inte behöva finnas till, till tanken att ta sitt liv. Tonåringen kan pendla mellan färdiga planer på självmord till skuldkänslor för att göra föräldrarna illa. En plötslig motgång kan utlösa en självmordshandling. Fråga alltid om livsvilja och självmordstankar. Tonåringen känner sig lättad av att få berätta. Frågor om självmord utlösar inte självmordshandlingar!
<b>Energilöshet</b>	Tonåringen blir helst liggande på sitt rum, släpar sig fram och kommer inte igång med läxläsningen. Detta kan av omgivningen betraktas som att tonåringen är nonchalant och lat.
<b>Sömnstörning</b>	Vanligast hos tonåringar med depression är svårigheter att sovna, vilket medför nattsudd, förändrad dygnsrytm och trötthet i skolan. Ökad sömntid – hypersomni – är också vanligt med sömnbekov på 12–14 timmar.
<b>Aptitstörning</b>	Apitit saknas ofta, och både frukost och skollunch kan hoppas över. Iblant förekommer också ökat matintag. Vid depression kan därför misstankar om både anorexi och bulimi väckas hos föräldrar och kamrater.
<b>Psykomotoriska symtom</b>	Hämningen är oftast mest påtaglig i mimik – ansiktet blir utsläpat och tappar sitt normala uttryckssätt. En del tonåringar blir också påtagligt stilla och rör sig allt mindre. Agitation kan förekomma med rastlöshet. Den tidigare normalfungerande tonåringen kan inte längre sitta still i skolan eller hemma.

nal. Noggrann utredning med kartläggning av ärftlighet och aktuella trauman eller stressfaktorer är viktig.

### Bipolärt syndrom typ I

Bipolärt syndrom typ I kan debutera från puberteten upp till 20 års ålder. En specifik form börjar i barndomen och samsjuklighet med ADHD är då hög. Debuten i tonåren är ofta dramatisk och kan sammanfalla med livsförändringar, t ex militärtjänstgöring eller utflyttnings från hemmet. Det maniska skovet är oftast tydligt med utagerande beteenden hos en tidigare ganska stillsam tonåring. Det kan t ex vara olovlig bilköring, destruktiv leverne med alkohol, droger och många plötsliga relationer. Ofta följer en djup depressiv fas som kan vara mycket farlig. Flera fullbordade självmord hos unga män har skett efter utskrivning

från psykiatrisk klinik efter den första maniska episoden.

### Bipolärt syndrom typ II

Bipolärt syndrom typ II debuterar ofta i tonåren med depressiva symtom med atypiska inslag. Tonåringen tappar oförklarligt energi och lust. Ångestsymtom kan förekomma dels som bakgrundssoro, dels som panikattacker. Vid svår ångest är självmordstankar och självmordsförsök inte ovanligt.

### Behandling

Psykoterapi/stödjande samtal ska alltid erbjudas en ung person med depressiva symtom. Identifiering av utlösande trauma och information om normala reaktionsmönster och vad nedstämdhet och depression är, bör ingå. Kurator eller psykolog på skolan eller

på vårdcentral är, vid lindriga och måttliga symtombilder, en adekvat vårdnivå. Förutsättningen för att detta ska fungera är att det finns ett tydligt och bra samarbete med en psykiatrisk klinik dit skolan eller vårdcentralen vid behov snabbt kan vända sig för att få hjälp med ytterligare bedömning och behandling. Vid svårare symptom och om ärftlighet för psykisk sjukdom föreligger, bör kontakt tas med psykiatrisk klinik. Om remiss skrivs får det inte bli något långt tidsgrapp innan tid kan erbjudas hos psykater. Vid uttalat negativ självbild bör den unga patienten erbjudas kognitiv beteendetterapi om sådan finns tillgänglig på vårdcentral eller psykiatrisk öppenvårdsmottagning.

### Läkemedelsbehandling

Antidepressiv medicinering bör sättas in vid följande ihållande symptom:

- melankolisk depression
- oförmåga att vara i skolan och klara skolarbetet
- självmordstankar
- svår sömnstörning
- stora svårigheter att tänka och koncentrera sig
- anhedoni (oförmåga att känna glädje) och hopplöshetskänslor.

Därtill kan läkemedelsbehandling bli aktuell om psykoterapi gett bristande resultat. SSRI-preparat är förstahandsval. Om misstanke om bipolär sjukdom finns (ärftlighet, tydlig hypomana eller cyklotyma symtombilder) kan antidepressiv medicinering i monoterapi utlösa impulsartade självdestruktiva handlingar. Rådgör med psykiatrisk specialist.

Viktigt är att upplysa om eventuella biverkningar av medicinerna, även sexuell dysfunktion, och att dessa går över då medicineringen avslutas. Behandling med bupropion kan vara ett alternativ om atypiska depressiva symptom domineras.

### Depression hos äldre

Depression hos äldre > 65 år är vanligt och man räknar med en prevalens på 12–15%.

### Symtom som är typiska för depression hos äldre

- Oro, ångslan och ångest, ibland med accentuering på morgonen, men det förekommer inte alltid.
- Olust, trötthet och initiativlöshet vilket ofta leder till social passivisering.
- Somatiska symptom: smärta, mag-tarmproblem samt ofta diffusa och ibland lite bisarra somatiska klagomål.
- Sömnstörning, ofta med insomningsbesvär och orolig fragmenterad sömn.
- Minnes- och koncentrationsstörningar.
- Minskat intresse och glädje snarare än nedstämdhet.
- Lättare psykotiska symptom, t ex misstänksamhet.
- Vid djup depression kan skuld och försyndelse-tankar förekomma. Detta är alltid allvarligt och innebär ökad självmordsrisk!

Vissa somatiska och neurologiska sjukdomar ökar prevalensen och vid t ex samtidig hjärtsjukdom eller cancer räknar man med att 30–40% lider av en klinisk depression. Det är ibland svårt att identifiera depressionstillstånd hos äldre eftersom symtombilden kan vara väldigt heterogen. Bilden grumlas ytterligare av att äldre patienter ofta har andra samtidiga sjukdomar och symptom. Depression hos äldre kan ge en brokig, varierande och symptomfattig bild med ett smygande förlopp, se Faktaruta 13.

Vi vet att även lindriga depressioner hos äldre kan ge betydande funktionsnedsättningar och att dessa patienter löper en ökad risk att utveckla djupare depressioner om de inte identifieras och behandlas. Prognosens för äldre med depression är generellt dålig och risken för att depressionen blir kronisk är hög. Detta gäller speciellt för patienter som har en svår depression, har nedsatt ADL-funktion, tidigare haft episoder av depression eller har allmänt nedsatt psykisk hälsa. Idag finns effektiva behandlingsmetoder vilket gör att det är viktigt att hitta och behandla äldre med depression.

### Behandling

Både läkemedelsbehandling och psykoterapeutisk behandling har god effekt. Det finns evidens för goda behandlingsresultat med KBT och den äldre patienten bör få möjlighet

**Äldre och behandling med SSRI**

- Låg startdos, öka successivt.
- Maxdos citalopram 20 mg/dygn.  
([www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se))
- Maxdos escitalopram 10 mg/dygn.  
([www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se))
- Kontrollera natrium, framför allt vid samtidig behandling med diureтика.
- SSRI i kombination med NSAID kan öka risken för mag-tarmblödningar.
- Utvärdera behandlingen kontinuerligt med exempelvis skattningsskalor.
- Vid god effekt: behandlingstid 6–12 månader.
- Om recidiv vid utsättning: återinsätt ytterligare 6 månader och gör ett nytt utsättningsförsök.
- Successiv utsättning: halvera dosen i 2-veckors-intervall.

till denna behandlingsstrategi, gärna i kombination med läkemedel (11–12). Uppföljning, utvärdering och kontinuitet är viktigt oavsett behandlingsval.

SSRI och mirtazapin är förstahandsläkemedel antingen som monoterapi eller i kombination. Startdosen bör vara låg och ökas stegevis. I andra hand kan man välja venlafaxin eller duloxetin. Ibland kan man även använda tricykliska läkemedel, särskilt om patienten med recidiverande depressioner tidigare haft god effekt av dessa. Var uppmärksam på eventuella antikolinerga effekter som kan öka vid hög ålder. Man bör också vara uppmärksam på hyponatremi som förekommer som biverkning av SSRI (buspiron ger ingen hyponatremi). Se även Faktaruta 14.

KBT och problemlösningsterapi har god effekt vid lindrig depression.

ECT har god effekt hos de allra äldsta och kan vara en skonsammare metod än läkemedel.

Sömnstörningar är vanliga hos äldre och ska dessa behandlas bör man välja zolpidem. Melatonin kan också prövas. Undvik zolpidem som kan ge "paradoxala" reaktioner med nattlig konfusion och obehagliga beteendestörningar.

**Graviditet och psykisk sjukdom**

Depression och ångest tillstånd är de viktigaste och dominerande psykiska sjukdom-

arna under och efter graviditet. Ofta finns ångestsymtomen som en del i en depression.

I Sverige sker ca 100 000 fölossningar/år. Under graviditeten är ca 10 000 kvinnor deprimerade och lika många insjuknar i post partum-depression. Mellan 100 och 200 kvinnor/år utvecklar en post partum-psykos. Depression under graviditet innebär risk för både barnet och mamman. Depression efter graviditet ska alltid behandlas och följas upp noga. Vid djup depression och post partum-psykos är självmordsrisken stor.

Av ca 10 000 gravida kvinnor som varje år drabbas av depression har 2 av 3 haft någon depressiv episod tidigare. En av tre får sin första depression under graviditeten. Graviditet kan ibland ge symptom som förväxlas med depression (se Figur 4, s 1052).

Riskbedömning vid behandling av en kvinna under graviditet och efter förlossning måste göras utifrån både fostrets/barnets och mammans perspektiv. På ett realistiskt sätt måste riskerna med medicinering vägas mot risken för att depressionen förvärras utan behandling.

Riskerna för återfall vid utsättning av fungerande antidepressiv behandling med SSRI-preparat var i en studie 68% jämfört med 26% om behandlingen fortsatte (13). Vid en fungerande lithiumbehandling vid bipolärt syndrom typ I var risken för återfall 50% under de första 16 veckorna av graviditeten om behandlingen avbröts. Vid svår bipolär I-sjukdom som svarat väl på lithium och recidiverat vid utsättningsförsök, kan det därför vara adekvat att behandla med lithium under hela graviditeten. Det är viktigt att göra detta i nära dialog med den blivande mamman och pappan.

Hos fullgångna barn efter SSRI-behandling under senare delen av graviditeten, har det i vissa studier påvisats en ökad risk för den mycket ovanliga lungskadan persisteraende pulmonell hypertension (PPHN). Studieresultaten är dock motsägelsefulla.

Då det gäller SSRI-preparat har tillräckligt många kvinnor exponerats under graviditet för att man med god statistisk marginal kan säga att ingen teratogenicitet föreligger med undantag för paroxetin och fluoxetin, där man sett en lätt ökad risk för hjärtmissbildning. Samma risk föreligger



**Figur 4.** "Graviditetssymtom" som kan förväxlas med depressionssymtom

för det äldre tricykliska medlet klomipramin.

Barn som exponerats för antidepressiva läkemedel under fosterstadiet har följs upp till skolåldern. Hos dessa barn har man inte kunnat se några kognitiva eller andra psykiska följer. Man har dock kunnat visa att om modern varit deprimerad – under lång tid eller flera gånger – efter graviditeten, mårde inte barnen bra. De uppvisade mer kognitiva störningar och sämre språkutveckling jämfört med barn till mammor utan återfall i depression.

För preparat som venlafaxin, mirtazapin och duloxetin finns inte samma statistiska underlag som för SSRI, inte heller för nyare medel som bupropion och agomelatin.

Av antiepileptiska medel är lamotrigin det enda som inte har uppvisat någon teratogenicitet i de doser som normalt används som stämningsstabilisering vid bipolära syndrom, dvs 200–300 mg/dag.

Valproat bör definitivt undvikas under graviditet då det har en hög teratogen risk, både för ryggmärgsbråck och för andra neurologiska skador.

För risperidon och olanzapin, atypiska neuroleptika, finns ingen tydlig evidens för teratogena skador. Erfarenheten för behandling under graviditet är dock relativt begränsad. För all antipsykotisk behandling gäller minsta möjliga dos under senare delen av graviditeten för att undvika CNS-påverkan hos det nyfödda barnet. Ett observandum för olanzapin är risken för kraftig viktuppgång hos kvinnan.

För nyare atypiska neuroleptika finns ännu inte tillräckligt med data för att man med statistisk säkerhet kan utesluta foster-skador. Rent generellt har foster som expo-

nerats för antipsykotika under graviditet en något ökad missbildningsrisk men det går inte att säga om det är sjukdomen i sig eller beror på läkemedlet.

Tillfällig behandling med bensodiazepiner i normala kliniska doser har inte uppvist någon teratogen effekt. Däremot ska man vara försiktig i slutet av graviditeten för att förhindra påverkan på det nyfödda barnet.

## Amning

Amning vid behandling med antidepressiva läkemedel är välstuderat, främst vad gäller SSRI. Alla preparat passerar över i modersmjölken men i olika hög grad. Lägst överföring sker med sertraline. Generellt kan sägas att man kan amma under pågående behandling med ett antidepressivt läkemedel: att fördelarna överväger nackdelarna och att påverkan på barnet anses mycket liten. För fluoxetin finns dock rapporter om en något ökad risk för magbesvär hos barnet.

Vid litiumbehandling av modern har man i flera fallstudier funnit att barnen har 25% av moderns litiumkoncentration. Tidigare avrådde man från amning vid litiumbehandling men numera tillåter vissa kliniker det, dock med mycket noggrann kontroll av barnet (Obs följ TSH!).

Det nyfödda barnet saknar enzymsystem för att bryta ner lamotrigin, varför amning under de första månaderna är diskutabel. Några definitiva riktlinjer för detta finns dock inte i dag.

För antipsykotiska läkemedel finns inte lika välgjorda studier som för SSRI-preparaten. Amning måste då bli en klinisk bedömning från fall till fall.

---

## Referenser

---

1. Stahl MS. Essential Psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications. 2:a uppl. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. s 135–97. ISBN 0521646154.
2. Nutt D, Demytteenaere K, Janka Z, Aarre T, Bourin M, Canonico PL, et al. The other face of depression, reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure. *J Psychopharmacol.* 2007;21:461–71.
3. Nordström A. Alkoholvanor bland patienter inom primärvården – relaterat till ångest och depression. *Västerbottens läns landsting.* 2005.
4. Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom. Socialstyrelsen. 2010. Artikelnummer: 2010-3-4. ISBN 9789186301941. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
5. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, Norquist G, Howland RH, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry.* 2006;163:28–40.
6. Fava M, Alpert JE, Carmin CN, Wisniewski SR, Trivedi MH, Biggs MM, et al. Clinical correlates and symptom patterns of anxious depression among patients with major depressive disorder in STAR\*D. *Psychol Med.* 2004;34:1299–308.
7. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2009;373:746–58.
8. de Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaër E, Renard P, Muñoz C, Millan MJ. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9:628–42.
9. Bocchetta A, Ardau R, Carta P, Ligas F, Sardu C, Pani A, Del Zompo M. Duration of lithium treatment is a risk factor for reduced glomerular function: a cross-sectional study. *BMC Med.* 2013 Feb 11;11:33. doi: 10.1186/1741-7015-11-33.
10. Cruz N, Sanchez-Moreno J, Torres F, Goikolea JM, Valentí M, Vieta E. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010;13:5–14.

11. Stanley MA, Wilson NL, Novy DM, Rhoades HM, Wagener PD, Greisinger AJ, et al. Cognitive behavior therapy for generalized anxiety disorder among older adults in primary care: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2009;301:1460–7.
12. Areán PA, Cook BL. Psychotherapy and combined psychotherapy/pharmacotherapy for late life depression. *Biol Psychiatry.* 2002;52:293–303.
13. Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, Nonacs R, Newport DJ, Viguera AC, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA.* 2006;295:499–507.

### För vidare läsning

14. Goodwin FK, Redfield Jamison K. Manic-Depressive illness. 2:a uppl. Goodwin & Jamison: Oxford University Press; 2007. ISBN 0195135792.
15. Taylor MA, Fink M. Melancholia – The diagnosis, pathophysiology and treatment of depressive illness. Cambridge University Press; 2006. ISBN 9780521841511.
16. Mood and anxiety disorders in women. Castle D, Kulkarni J, Abel KM, red. Cambridge University Press; 2006. ISBN 9780521547536.
17. Häggström L, Reis M. När kroppen är gravid och själen sjuk. Affecta; 2009. ISBN 9789163353789.
18. d'Elia G. Det kognitiva samtalet i vården. Natur & Kultur; 2004. ISBN 9127098230.
19. Olsson G. Depressioner i tonåren: ung, trött och ledsen. Gothia AB Förlagshuset; 2005. ISBN 9789172054851.
20. Genomgången av läkemedel mot depression. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). 2008. [www.tlv.se/depression](http://www.tlv.se/depression)
21. Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64:327–37.
22. Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom. Socialstyrelsen. 2010. Artikelnummer: 2010-3-4. ISBN 978-91-86301-94-1. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
23. Kunskapsguiden. Depression och ångestsyndrom – stöd till införande av Socialstyrelsens Nationella riktlinjer. [www.kunskapsguiden.se](http://www.kunskapsguiden.se)
24. Åsberg M, Mårtensson B. Förstämningsyndrom I: Herlofson J huvudred. Psykiatri. Lund. Studentlitteratur; 2010. s 305 –334. ISBN 9789144040264.
25. National Institute for Health and Clinical Excellence. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)

# Ätstörningar<sup>1</sup>

Anna-Maria af Sandeberg,  
Stockholms centrum för ätstörningar, Stockholm  
Olav Bengtsson, BUP, Stockholm

## Inledning

**Att äta är inte bara ett sätt att tillfredsställa kroppens behov av näring utan ätandet har också en viktig social, kulturell och relationsskapande betydelse. Dock är det sällan som vårt förhållande till mat är helt oproblematiskt. Alla föräldrar vet att barn kan ha mycket bestämda idéer om mat. Vägran att äta kan vara ett användbart och normalt sätt att protestera och uttrycka sin ilska. Även som vuxen är det vanligt att vi oroar oss för att vi har ätit för mycket eller fel sorts mat. Många räknar kalorier och hoppar på de senaste trenderna inom bantning och motion. För de flesta av oss medför vårt förhållande till mat sällan något hälsoproblem, men för vissa personer blir det ett så stort problem att den naturliga tillfredsställelsen av biologiska behov upphör, eller till och med upplevs som ångestfyllt.**

**Kroppsfixering och smalhetsideal sammankopplas med upplevelsen av framgång och moralisk styrka. Unga mäniskor som söker sin identitet blir lätt offer för sådana föreställningar, som ofta förstärks av reklamen, och reagerar med en överdriven upptagenhet av kroppen och utseendet som ett sätt att förbättra en bräcklig självkänsla.**

1. Under arbetet med kapitlet har det diagnostiska systemet DSM uppdaterats med DSM-5 i dess engelskspråkiga version. Vid slutförandet av detta kapitel föreligger ännu ingen svensk version av DSM-5, varför diagnostiska begrepp från DSM-IV har behållits.

## Bakgrund

Ätstörningar, dvs anorexia nervosa, finns beskrivet i medicinsk litteratur som enskilda fall från 1600-talet. På 1800-talet finns ett flertal fall beskrivna. Dock är det först efter kriget, dvs på 1950-talet, som ätstörningar blir allt vanligare. Anorexia nervosa ökar fram till 1980-talet men antalet har sedan dess varit relativt konstant.

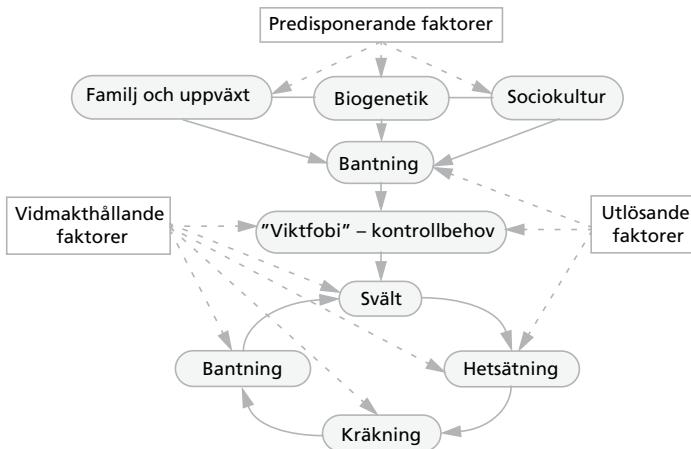
Begreppet ätstörningar är en samlingsbezeichning för anorexia nervosa, bulimia nervosa och ätstörningar UNS (atypiska ätstörningar och hetsättningsstörningar), vilka är psykiatriska diagnosser enligt klassifikationssystemet DSM-IV och ICD 10.

Anorexia och bulimia nervosa är vanliga tillstånd, som tar sig uttryck i ihållande störningar i ätbeteende eller i viktkontrollerande beteende och som påtagligt försämrar hälsa eller psykosocial funktion. För diagnos ska störningen inte vara sekundär till någon känd allmänenmedicinsk sjukdom (t ex hypotalamisk tumor) eller någon annan psykisk störning (t ex ångestsyndrom eller depression).

Det kan upplevas som ytterst provocerande att unga friska och normalviktiga personer utsätter sina kroppar för livshotande svälttillstånd eller förstör sin ekonomi på mat som sedan kräks upp. Ätstörningar innehåller även en mycket stor påfrestning för familjen och det sociala nätverket. Det är därför ofta nödvändigt att ta med hela familjen i behandlingsarbetet.

## Sökord

## Innehåll



**Figur 1.** Ätstörningar – riskfaktorer och multifaktoriell orsaksmodell för ätstörningar

### Förekomst och prognos

Anorexia och bulimia nervosa förekommer huvudsakligen (90%) hos tonårsflickor och unga kvinnor. Nyinsjuknandet i ätstörningar har under de senaste 25–30 åren varit relativt konstant. Hos flickor i åldern 14–24 år förekommer allvarlig anorexi hos 0,5% och allvarlig bulimi hos 2%. Om man också inkluderar andra former av ätstörningar (ätstörningar UNS) blir siffran betydligt högre. Vid varje tidpunkt rapporteras 10% av kvinnor i övre tonåren eller vuxen ålder symtom på någon form av ätstörning. Förekomsten av ätstörningar är ca 10 gånger vanligare bland vuxna kvinnor än bland vuxna män. Under de senaste åren har det rapporterats allt fler fall med debut av anorexi i yngre tonåren och bland barn så unga som 9 år (1). I denna yngre åldersgrupp är andelen pojkar betydligt högre (20–30%).

Ätstörningar är vanligare hos kvinnor som elitidrottar (2), se vidare Ätstörningar och idrott, s 1058. Ätstörningar är också vanligare bland kvinnliga diabetiker jämfört med åldersmatchade personer i befolkningen vilket sannolikt beror på den ökade fokuseringen på mat och särskild kosthållning (3).

Ätstörningar är tillstånd med utdraget och symptomatiskt varierande förlopp. Återfall hos förbättrade patienter, liksom över-

gångar mellan olika ätstörningsdiagnoser är vanligt. Att beskriva generellt utfall för ätstörningar är därför mycket svårt. Det beror dels på att metodologin har varierat mellan olika utfallsstudier, dels på att kriterierna för tillfrisknande skiljer sig avsevärt åt mellan olika studier. Från internationella studier brukar det anges att på 5–10 års sikt tillfrisknar 50–75% av patienterna. En svensk multicenterstudie visar på mer gynnsamma resultat (4), se Tabell 1.

**Tabell 1.** Anorexia nervosa hos flickor i adolescensen, utfall efter 2 års behandling

Mortalitet	0,5%
Frisk	72,0%
Förbättrad	10,0%
Oförändrad	11,5%
Försämrad	6,0%

### Orsaker och riskfaktorer

Vid ätstörningar finns ofta många olika och samverkande faktorer av psykologisk, biologisk och kulturell natur. Man bör skilja på predisponerande, utlösande och upprättahållande faktorer, se Figur 1.

Till predisponerande faktorer hör genetisk sårbarhet samt vissa personlighetsdrag som perfektionism och tvångsmässighet. Dessa personlighetsdrag är starkt knutna

till diagnosen anorexia nervosa, medan impulsiva personlighetsdrag i högre utsträckning är knutna till diagnosen bulimia nervosa (5). En negativ självbild och få nära vänner är riskfaktorer för både anorexi och bulimi.

Utlösande faktorer kan vara stressande och traumatiska livshändelser, t ex dödsfall, separationer i familjen och övergrepp.

Vidmakthållande faktorer är svälttillståndet och kräkningsbeteendet i sig, som via vissa hormoner, t ex endorfiner och kortisol, kan ge en känsla av välbefinnande. Långvariga anorektiska tillstånd ger också en sjukdomsidentitet som i sig kan vara svår att bryta.

### Dödsorsaker

Anorexia nervosa är associerad med en signifikant förhöjd mortalitetsrisk jämfört med jämnåriga kvinnor i den allmänna populationen. För bulimia nervosa finns det dock ingen evidens för förhöjd mortalitet. Den genomsnittliga dödligheten i anorexi har angetts till 6–9 gånger högre än i motsvarande åldersgrupp i normalbefolkningen (6). Dödsfallen orsakas enligt en studie till 54% av somatiska komplikationer, 27% av suicid och 19% av andra okända orsaker (siffrorna är osäkra pga varierande obduktionspraxis) (7).

De vanligaste somatiska dödsorsakerna är hjärtrytmrubbningar, akut hjärtsvikt, hjärtinfarkt, pneumoni och hypoglykemi. I sällsynta fall kan dödsfall orsakas av s k refeedingssyndrom (se s 1061 Behandling av anorexia nervosa), som beror på att långvarig svält försvagat hjärtmuskulaturen. Kräckningar och missbruk av laxermedel medverkar till hypokalemiutveckling. Hypokalemia, hypoglykemi, hypofosfatemi och syra-basbalansrubbningar är de viktigaste markörerna till ett fatalt förlopp.

Bradykardi inträder relativt tidigt i sjukdomsförloppet vid anorexia nervosa pga minskad produktion av adrenalin och norepinefrin. Enbart måttlig bradykardi (med en puls på ca 50 slag/minut) ger ingen ökad risk för hjärtrytmrubbningar. Vid mer uttalade svälttillstånd får man ofta en hjärtfrekvens under 40 slag/minut. Om en sådan person plötsligt (från en dag till en annan) får en relativ takykardi, dvs en puls på

60–70 slag/minut kan detta vara ett allvarligt tecken på begynnande hjärtsvikt.

Några väl gjorda studier (bl a den s k Göteborgsstudien) har rapporterat få eller inga dödsfall, varför man har spekulerat i om vårdens blivit bättre på att förebygga och ta hand om potentiellt livshotande tillstånd vid anorexi (8).

### Anorexia nervosa

Anorexia nervosa börjar oftast med en önskan om att gå ned i vikt och med en viljemässig bantning. Inte sällan startar symptomen i samband med någon stressande händelse. Den anorektiska personen har en uttalad skräck för att gå upp i vikt och känner sig ständigt tjock trots betydande undervikt. Tillståndet börjar oftast smygande med minskande portioner och reduktion av fett i maten ("fettfobi"). Det är vanligt att personen övergår till vegetarisk kost. Efter hand går all tid och energi åt till tankar på mat, vikt och kroppsutseendet. Kropps- och viktfixeringen förvärras ofta med sjunkande vikt. Till symtombilden hör också ibland ett tvångsmässigt överdrivet motionerande.

Då varje måltid är förknippad med en stark ångest och skräck för att gå upp i vikt blir självkänslan direkt kopplad till hur man lyckas kontrollera sitt ätande och vikten. Om man kan avstå från mat trots en betydande hunger, känner man sig nöjd och självkänslan ökar.

Efter hand utvecklas symtombilden så att personen blir alltmer självupptagen, tvångsmässig och socialt isolerad. Hon/han blir lättirriterad om något stör de tvångsmässiga rutinerna. Man undviker ofta gemensamma måltider i familjen eller skolan genom att uppege att man redan har ätit. Däremot uppehåller man sig gärna i köket för att övervakta matlagningen. Sömnsvårigheter, ångest, koncentrationssvårigheter och depression är vanliga psykiska symtom.

Den låga vikten leder också till somatiska symtom, se Faktaruta 1, s 1057. Kontrollera tandstatus hos patienter med anorexi. Svälttillståndet påverkar salivsammansättningen, med ökad risk för karies, gingivit och tandlossningsproblem. Om patienten kräks ökar risken för syraangrepp och skador på tandemaljen.

### Sökord

### Innehåll

**Anorexia nervosa****Somatiska symtom**

- Avmagring (BMI < 17,5 för vuxna krävs för diagnosen anorexia nervosa)
- Kalla händer och fötter
- Perifer cyanos
- Bradykardi
- Hypotension
- Hypotermi
- Lanugobehåring
- Perifera ödem
- Försenad längdtillväxt
- Försonad pubertetsutveckling
- Tand- och tandköttskador

**Fynd vid somatisk utredning**

- Anemi
- Leukopeni
- Trombocytopeni
- Granulocytopeni
- Hypoglykemi
- Elektrolytrubbningsar
- EKG-förändringar (ST-sänkningar, avflackad T-våg, förlängt QT-intervall)
- Tyreоideapåverkan
- Leverpåverkan (förhöjda värden av ALAT)
- Låga värden av LH och FSH (vid amenorré)
- Osteopeni/osteoporos

**Psykiska symtom**

- Ångest
- Hyperaktivitet
- Irritabilitet
- Tvångsmässighet
- Depression och självmordstankar
- Låg självkänsla
- Social isolering

Det finns ett flertal differentialdiagnostiska tillstånd som i sin debut kan ge symtom i form av ätproblem och viktminskning, se Faktaruta 2.

**Bulimia nervosa**

Personer med bulimi har på samma sätt som personer med anorexi, en patologisk fixering vid mat, vikt och kroppsutseende. Rädslan för att gå upp i vikt styr också deras liv och självkänsla. Till skillnad från anorektikern, som har total kontroll över matintaget, så brister kontrollen med jämna mellanrum hos bulimikern. Hon/han vräker då i sig stora mängder mat på kort

**Somatiska differentialdiagnoser**

- Hypertyreos
- Diabetes mellitus
- Binjurebarksinsufficiens (Addisons sjukdom)
- Hypofysisinsufficiens
- Inflammatorisk tarmsjukdom
- Celiaki
- Hjärntumör

tid. Hetsätningen väcker intensiv ångest, vilket gör att man omedelbart måste göra sig av med maten. Det vanligaste sättet är att provocera kräkning, men användning av laxermedel, lavemang och diureтика är också vanliga kompensatoriska metoder. Intensivt och tvångsmässigt motionerande hör också ofta till symtombilden.

Hetsätningsepisoderna kan efterföljas av någon eller några dagar med normalt eller restriktivt ätande. En del patienter hetsäter och kräks emellertid en eller flera gånger varje dag tills de är fullständigt utmattade.

Den bulimiska patienten upplever oftast ett stort misslyckande över att inte kunna ta kontroll över maten. Känslor av äckel, skam, ångest och maktlöshet är vanliga. Självbilden är ofta negativ och det är vanligt med samtidig förekomst av depression.

Kroppsliga symtom vid bulimia nervosa blir oftast inte lika dramatiska och svårartade som vid anorexi eftersom patienten i allmänhet är normalviktig, se Faktaruta 3, s 1058.

**Ätstörning UNS**

Ätstörning UNS omfattar den största gruppen av patienter med ätstörningar. En person med denna diagnos har vissa anorektiska eller bulimiska symtom, men uppfyller inte alla kriterier för någon av de specifika ätstörningarna.

Till denna grupp hör också patienter med hetsätningsstörning ("binge eating disorder"). Ätstörning UNS beskrivs ofta som en lindrigare form av ätstörning, men den kan kliniskt vara nog så svårbehandlad, framför allt då ätstörningssymtomen är kombinade med psykiska symtom som ångest, nedstämdhet och självdestruktivitet.

**Sökord****Innehåll**

### Bulimia nervosa

#### Somatiska symtom

- Esofagit
- Tandemaljskador
- Parotishypertrofi
- Buksmärtor

#### Fynd vid somatisk utredning

- Förhöjt S-amylas
- Hypokalemi
- Hypokloremi
- Hypokalcemi
- Metabolisk alkalos

#### Psykiska symtom

- Ångest
- Depression och självmordstankar
- Självdistraktivitet
- Låg självkänsla
- Missbruk

Hetsättningsstörning innebär att personen återkommande vräker i sig stora mängder mat på kort tid, på samma sätt som den bulimiska patienten. Det förekommer dock inget kompensatoriskt beteende, som kräckningar, användande av laxermedel eller motionerande. Det betyder att dessa personer med tiden får en betydande övervikts, ofta med sekundära obesitaskomplikationer som hypertoni och diabetes. Behandlingen bör därför riktas både mot ätstörningen och övervikten.

### Psykisk sam-sjuklighet vid ätstörningar

Det finns en hög grad av psykiatrisk sam-sjuklighet vid ätstörningar. Hos barn och ungdomar < 18 år är samsjukligheten ca 45% medan det hos vuxna personer finns en samsjuklighet på 65–75%. De vanligaste samtidiga diagnoserna vid ätstörning oavsett ålder är ångest och depression, som finns hos 30–40%. Personlighetsstörningar och missbruk är vanliga samsjuklighetsdiagnoser hos vuxna patienter med bulimia nervosa. Tvångssyndrom är vanligare hos patienter med anorexi än vid bulimi. Vad gäller samsjuklighet med neuropsykiatiska diagnoser är relativt lite publicerat, men en studie från USA visar att flickor med ADHD löpte 3,6 gånger större risk att få en

ätstörning än en kontrollgrupp (9). ADHD är vanligare vid bulimiska symtom medan Aspergers syndrom och andra autismspektrumtillstånd är vanligare hos patienter med anorexia nervosa (10).

### Ätstörningar och diabetes

Ätstörningar, inkluderande både anorexi och bulimi, är vanligare hos diabetiker under förpuberteten och puberteten jämfört med icke-diabetiker i samma åldersgrupp. Vissa undersökningar har visat på en förekomst på 14–17% i åldersgruppen 11–19 år (11). Hos diabetiker med ätstörningar är det vanligt med dålig kontroll av blodsockernivåer vilket leder till ökad risk för diabeteskomplikationer (12). Studier har visat att 86% av unga flickor som har en svår form av ätstörning utvecklar en diabetes-retinopati redan 5 år efter sjukdomsbuten jämfört med 24% hos dem som har ett normalt ätbeteende (13).

”Insulin purging”, dvs viktreduktion genom undersubstitution av insulin är vanligt bland typ 1-diabetiker. Genom undersubstitution av insulin minskar aptiten och socker förloras genom urinen, vilket medför en viktminskning. Dessa patienter påverkar sin blodsockerreglering på ett negativt sätt och har en betydligt ökad risk för senkomplikationer, framför allt neuropati och retinopati.

### Ätstörningar och idrott

Ätstörningssymtom är vanligt hos elitidrottande flickor. Risken att utveckla ätstörningar är störst i estetiska grenar och individuellt presterande idrottsgrenar, där hård träning och låg vikt är betydelsefull för att uppnå goda idrottsresultat. Sådana grenar är orientering, längdskidåkning, balett, gymnastik och konståkning. Många unga idrottande flickor får inte i sig tillräckligt med näring i förhållande till den hårda träningen.

Ett vanligt första symtom på den negativa energibalansen är menstruationsbortfall. ”Idrottsanorexi” anses i allmänhet vara en lättare form av ätstörning än den klassiska anorexin, framför allt för att viktfobin

och den störda kroppsuppfattningen är mindre framträdande eller saknas. Ibland övergår emellertid "idrottsanorexin" till en klassisk anorexia nervosa.

## Behandling av ätstörningar

### Evidensläget

Den vetenskapliga evidensen avseende behandling av ätstörningar är mycket blandad. För anorexia nervosa är evidensläget svagt, medan det för bulimia nervosa och hetsättningsstörning är bättre och bitvis mycket bra. För ätstörning UNS är den vetenskapliga evidensen obefintlig. SBU har sammanfattat två systematiska översikter från Cochrane Collaboration som har sammanställt det vetenskapliga underlaget för psykoterapeutisk behandling av barn och vuxna med anorexia nervosa (14).

Den enda behandling som har något så nära stöd vid anorexia nervosa är familjeterapi för ungdomar, men inte för vuxna. Det finns också preliminär evidens för att KBT (kognitiv beteendeterapi) kan minska återfallsrisken hos vuxna patienter med anorexi när viktrestitution är uppnådd. Att behandla anorexipatienter med enbart medicinering saknar stöd i befintlig evidens. Det finns ingen medicinering med visad effekt på de centrala medicinska eller psykologiska anorexisymtomen.

För bulimia nervosa finns tre behandlingar med bra stöd i befintlig evidens (15–18). Dessa är KBT, IPT (interpersonell psykoterapi) och farmakologisk behandling. Medicinering med SSRI (fluoxetin) har kortslirkiga effekter på centrala beteendemässiga och psykologiska bulimisymtom. KBT, individuellt eller i grupp, har liknande effekter på såväl kort som lång sikt. IPT har också stöd i befintlig evidens och är lika effektiv som KBT, men kräver längre tid för att uppnå samma resultat. Förutom detta finns preliminär evidens för att olika former av självhjälp kan vara effektivt, likaså guidad självhjälp på Internet.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) i England publicerade 2004 kliniska riktlinjer för behandling av ätstörningar. Bakom dessa riktlinjer står en grupp forskare och kliniker som på ett mycket noggrant sätt gått igenom befintlig

forsknings. De har sammanfattat sina rekommendationer i ett antal punkter som även ligger bakom aktuella svenska rekommendationer (19).

### Allmänna behandlingsprinciper

#### *Att upptäcka ätstörningar*

Tidig upptäckt och snabbt insatt behandling är en av de viktigaste faktorerna för god prognos. Om nyckelpersoner upptäcker och diagnostiseras ätstörningstillstånd i ett tidigt skede, innan ätstörningen har blivit en fastlåst del av identiteten, finns det en god möjlighet att bryta ett annars ofta långdraget förflopp. Det är därför viktigt att man inom skohälsovården, primärvården och ungdomsmottagningarna är uppmärksam på tidiga tecken på utveckling av ätstörning.

#### *Tidiga tecken*

- Vill äta "nyttigt" (inga kakor eller bullar).
- Slutar äta godis (trots att övriga familjen äter lördagsgodis).
- Vill övergå till vegetarisk kost.
- Utesluter fett i maten.
- Motionerar mer och oftare än tidigare.
- Hoppar över skolmaten/middagen med motiveringen "är mätt" eller "har redan ätit".
- Symtom på trötthet, huvudvärk, förstopning och frusenhet.
- Viktnedgång eller utebliven förväntad viktuppgång vid fortsatt längdtillväxt.

#### *Ortorexi*

Ortorexi är ett begrepp som är vanligt förekommande och som närmast kan betraktas som ett livsstilsfenomen. Ordet kommer av grekiskans "ortos", rak/riktig och "orexos", aptit. En person som själv benämner sig som ortorektisk är ofta överdrivet fixerad vid att äta rätt och hälsosamt (ofta i kombination med överdriven motion och träning) och tillhör givetvis en riskgrupp för att utveckla ätstörning. Men ortorexi är inget sjukdomsbegrepp och ingår inte i ätstörningsdiagnoserna.

### Behandling

Vid lindriga ätstörningar kan stödjande samtal hos skolsköterska/distriktskötterska eller skolläkare/distriktsläkare vara tillräckligt. Även vuxna patienter kan behöva stöd och hjälp av sin partner för att ta sig igenom ätstörningen. Det är därför mycket värt om också patientens sambo/make/maka blir informerad om situationen och vilket stöd patienten kan komma att behöva.

Det är mycket vunnet om man tidigt kan få patienten motiverad till behandling och fortsatt samarbete. Detta är emellertid inte alltid så lätt då framför allt yngre patienter ofta förnekar sitt sjukdomstillstånd. Även något äldre patienter kan vara påtagligt ambivalenta och omotiverade till förändring. Man måste komma ihåg att ätstörningssymtomen ofta har blivit en livsstrategi och fungerar som ett kontrollsysteem för att upprätthålla balans i självbilden. Att bygga en förtroendefull relation med patienten är själva grunden för fortsatt förändringsarbete. Patientens ambivalens och rädsla för förändring kan finnas med under mycket lång tid och kräver ofta ett ständigt pågående motivationsarbete. Som behandlare ska man försöka att förmedla hopp, men också tydligt sätta gränser när utvecklingen går åt fel håll.

Barn och ungdomar ska alltid behandlas tillsammans med sina föräldrar. Det är viktigt att se föräldrarna som en resurs och inte som ett hinder. I familjer som har barn med anorexi har matsituationerna ofta blivit kaotiska och känslomässigt laddade. Föräldrarna har inte sällan tappat sin föräldraauktoritet och sitt självförtroende då barnet har tagit över kontrollen av köket och matsituationen. För att lyckas i behandlingen blir det därför lika nödvändigt att stötta och hjälpa föräldrarna som att stötta och hjälpa den anorektiska patienten. Ibland sker det i gemensamma samtal, ibland i separata samtal. Barn och yngre tonåringar bör initialt inte själva ta ansvar för maten.

Behandlaren och föräldrarna beslutar om matinnehåll, mängd och matordning samt viktökningstakt. Målsättningen är en återgång till normala måltider vad gäller innehåll och mängd. När viktökningen är tillfredsställande och symtomen i övrigt har

### Akuta/relativa indikationer för intagning på slutenvårdsavdelning vid anorexia nervosa

- Låg puls < 40 slag/minut
- Låg kroppstemperatur < 35,5–36 °C
- Elektrolyter i obalans
- Total dryck-/matvägran
- Förlängd QT-tid
- Eller risk för att några av ovanstående fynd/symtom kommer att inträffa inom något dygn om svälten fortgår

minskat kan ansvaret gradvis överlämnas till barnet. Äldre tonåringar kan ofta ta ett större eget ansvar direkt. I början av behandlingen kan patienten behöva komma till mottagningen 2 gånger/vecka för stöd, uppföljning och medicinska kontroller (puls, blodtryck och vikt). Detta kan mycket väl genomföras av en sjuksköterska. Viktkontroller bör endast ske på mottagningen och inte i hemmet då det finns en risk för ett tvångsmässigt överdrivet kontrollerande av vikten.

Om man inte når resultat inom några veckor bör man remittera patienten vidare till specialist inom BUP/vuxenpsykiatri eller specialiserad ätstörningsklinik. Patienter som rasat i vikt under kort tid och som dessutom kräks bör remitteras direkt till specialist inom ätstörningsområdet. Vid lågt BMI eller snabb viktnedgång kombinerat med låg puls och låg temperatur bör man överväga inläggning för nutritionsbehandling, se Faktaruta 4.

På många större orter finns specialiserade ätstörningsverksamheter eller ätstörningsteam. Inom dessa verksamheter bör det finnas utrymme för kvalificerad diagnostik och utredning av patientens somatiska och psykiatriska tillstånd och ett brett utbud av behandlingsmetoder, som tar hänsyn till olika aspekter av ätstörningen, se Terapirekommanderationerna, s 1061 och s 1062.

Tvångsvård (LPT) kan ibland bli nödvändig att tillämpa om patientens liv är i fara och hon/han motsätter sig vård eller om patienten är självmordsbenägen.

Patienter med ätstörningar kan behöva många års uppföljning (2–3 gånger/år) även efter att den aktiva behandlingen har av-

### Sökord

### Innehåll

**Terapirekommanderationer – Behandling av anorexia nervosa**

- Konkret stöd för att bryta svälten och normalisera ätbeteendet (t ex användande av matdagbok)
- Medicinska kontroller och eventuell korrigering av medicinska komplikationer (hypokalemia)
- Överväg användning av näringssdryck vid otillräckligt näringssintag
- Familjeterapi vid behandling av yngre patienter
- Psykologisk samtalsbehandling i öppenvård
- Behandla komorbiditet t ex tvångssyndrom, depression och ångest
- Vid substitutionsbehandling vid vitamin- och mineralbrist ges multivitaminpreparat och B-vitaminer, se kapitlet Vitaminer, mineraler och spärämnen, avsnittet Behandling, s 227

slutats. Risken för återfall under de 2 första åren efter avslutad behandling är relativt stor framför allt vid nya kriser i livet.

**Behandling av anorexia nervosa**

Det viktigaste första steget i behandlingen är att bryta svälten och normalisera ätmönstret. Ofta behövs ett konkret stöd i matsituationen och att behandlaren tillsammans med patienten utarbetar mål och delmål för viktuppgång och matintag. Användandet av matdagböcker kan utgöra ett stöd. Under denna fas i behandlingen är det viktigt med en noggrann medicinsk kontroll och eventuell korrigering av allvarliga somatiska komplikationer (t ex låga kaliumvärden).

Om matintaget är otillräckligt kan man behöva komplettera med tillägg av näringssdrycker. Man får dock se upp så att inte patienten byter ut mat mot näringssdryck. Vid allvarliga svälttillstånd och otillräckligt födotintag kan sondnäring bli nödvändig. Man bör vara ytterst försiktig med intravenös näringstillförsel pga risken att överbelasta hjärta och cirkulation.

Risken för ett s k refeedingsyndrom ökar vid alltför snabb näringsspäfyllnad då patienter med allvarliga svälttillstånd ofta har elektrolytrubbningar (hypofosfatemi) och minskad hjärtkapacitet och därmed riskerar att utveckla hjärtsvikt, ödem och koma. Näringstillförseln måste därför vara reducerad till ca 20–30 kcal/kg kroppsvikt/dygn under de 2 första veckorna hos gravt avmagrade patienter.

Psykoterapeutisk behandling vid anorexi kan ofta inte påbörjas förrän den akuta svältsituationen är under kontroll. Familjeterapi är den terapiform som har bäst effekt vid behandling av yngre patienter med anorexi som fortfarande bor hemma. Individualterapi bör vara orienterad till ”här-och-nu-

situationen” i början, med fokus på att förbättra patientens självkänsla och relationer.

Farmakologisk behandling har inte i några studier visat effekt på själva sjukdomen anorexi.

Vid samtidig förekomst av depression och tvångssyndrom kan behandling med SSRI vara indicerad. Ångest och sömnsvårigheter är vanliga symtom hos patienter med ätstörningar. Om dessa symtom blir svåra kan det vara indicerat att ge anxiolytika och sömmedicin under en begränsad tid. Man bör dock komma ihåg att värdet av psykofarmakologisk behandling kan vara begränsad vid svår katabol fas av anorexisjukdomen.

Vitamin- och mineralbristen kan bli uttalad hos patienter med anorexia nervosa. Brist på B<sub>12</sub> och folsyra är vanligt – efter en längre tids sjukdom – och dessa kan behöva substitueras liksom även kalk. Vid frekventa kräkningar kan en uttalad hypokalemia behöva åtgärdas med tillskott av kalium. Vid svåra och långdragna svälttillstånd kan man behöva kontrollera patientens syrasbasstatus.

Vid långvarigt menstruationsbortfall (> 1 år) ökar risken för osteoporos. Östrogensubstitution har dock inte visat någon positiv effekt på bentätheten. Näringstillförsel och viktuppgång är den viktigaste åtgärden för att minska risken för framtida men av osteoporos.

**Behandling av bulimi**

Den första målsättningen med behandlingen är att hjälpa patienten att få stopp på hetsätningen och kräkningarna och eventuellt andra kompensatoriska beteenden (laxermedelsmissbruk, överdrivet motionerande etc). Strukturerade vårdplaner med mål och delmål och användandet av matdagböcker kan underlätta behandlingen

### Terapirekommanderationer – Behandling av bulimia nervosa

- Konkret stöd för att normalisera ätbeteendet och bryta hetsätning och kräkningar (t ex användande av matdagbok)
- Använd självhjälpsmanualer
- Korrigera medicinska komplikationer (hypokalemia)
- Familjeterapi vid behandling av yngre patienter
- Individuell terapi eller gruppteriapi med KBT eller IPT med fokus på att förbättra patientens självkänsla och relationer
- Behandla komorbiditet
- Kontroll av tandstatus – remittera till tandläkare
- Farmakologisk behandling – Symtomlindring vid bulimi: Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI; fluoxetin). Initiativ rekommenderas 60 mg/dag, dvs högre dos än vid normal depressionsbehandling.

under denna fas. Användandet av självhjälpsmanualer kan fungera bra för en del patienter. Idag finns flera böcker på svenska med konkreta självhjälpsinstruktioner steg för steg. Det är ofta självhjälp som utgår från samma principer som tillämpas inom kognitiv beteendeterapi (20).

Bulimiska patienter med frekventa kräkningar bör uppmanas att uppsöka tandläkare för att motverka erosionsskador.

Psykoterapeutisk behandling vid bulimi har visat väldokumenterat goda resultat och bör alltid erbjudas som en basbehandling (15–17). Det är framför allt kognitiv beteendeterapi och interpersonell terapi som givit positiva effekter – dock är tillgången på interpersonell terapi ännu begränsad i Sverige. KBT i gruppteriapi är en effektiv behandlingsform vid bulimi och kan rekommenderas.

Farmakologisk behandling vid bulimi kan erbjudas som ett komplement till övrig behandling. Det är framför allt SSRI-preparat (fluoxetin) som har god effekt på hetsätningssymtomen (18). Studier och klinisk erfarenhet har visat att biverkningarna är få. Behandlingen bör pågå minst 6 månader – därefter nedtrappning under noggrann uppföljning.

Samtidig förekomst av ångest och depression kan också behöva behandlas farmakologiskt, se kapitlen Ångest och oro, avsnittet Behandling av oro och ångest, s 1027, respektive Förstämningsyndrom, avsnittet Behandling under Depression hos unga vuxna, s 1049.

### Patientföreningar

För patientföreningar se Faktaruta 5.

### Patientföreningar och information om anorexia och bulimia nervosa

- Riksföreningen Anorexi/Bulimi-Kontakt, Inedalsgatan 5, 112 33 Stockholm  
[www.abkontakt.se](http://www.abkontakt.se)
- Kunskapscentrum för Ätstörningar (KÄTS), Karolinska Universitetssjukhuset, Solna, 171 76 Stockholm  
[www.astorning.se](http://www.astorning.se)

### Referenser

1. Nielsen GB, Lausch B, Thomsen PH. Three cases of severe early-onset of eating disorder: Are they cases of anorexia nervosa? *Psychopathology*. 1997;30:49–52.
2. Johnson C, Power PS, Dick R: Athletes and eating disorders: National Collegiate Athletic Association study. *Int J Eat Disord*. 1999;26:179–88.
3. Colton PA, Olmsted MP, Daneman D, Rydall AC, Rodin GM. Natural history and predictors of disturbed eating behaviour in girls with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2007;24:424–9.
4. Thurfjell B, Eliasson M, Swenne I, von Knorring A-L, Engström I. Perceptions of gender ideals predict outcome of eating disorders in adolescent girls. *Eat Disord*. 2006;14:287–304.
5. Godt K. Personality disorders in 545 patients with eating disorders. *Eur Eat Disord Rev*. 2008;16:94–9.
6. Rosling A, Sparén P, Norring C, von Knorring A-L. Mortality of eating disorders: a follow-up study of treatment in specialist unit 1974–2000. *Int J Eat Disord*. 2011;44:304–10.

7. Button EJ, Chadalavada B, Palmer RL. Mortality and predictors of death in a cohort of patients presenting to an eating disorders service. *Int J Eat Disord.* 2010; 43:387–392.
8. Wentz E, Gillberg IC, Gillberg C, Råstam M. Tenyear follow-up of adolescent-onset anorexia nervosa: Physical health and neurodevelopment. *Dev Med Child Neurol.* 2000;42:328–33.
9. Biederman J, Ball SW, Monuteaux MC, Surman CB, Johnson JL, Zeitlin S. Are girls with ADHD at risk for eating disorders? Results from a controlled, five year prospective study. *J Dev Behav Pediatr.* 2007;28:302–7.
10. Wentz E, Lacey JH, Waller G, Råstam M, Turk J, Gillberg C. Childhood onset neuropsychiatric disorders in adult eating disorder patients: A pilot study. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2005;14:431–7.
11. Colton P, Olmsted M, Daneman D, Rydall A, Rodin G. Disturbed eating behavior and eating disorders in preteen and early teenage girls with type 1 diabetes: a case-controlled study. *Diabetes Care.* 2004;27:1654–9.
12. Peveler RC, Bryden KS, Neil HA, Fairburn CG, Mayou RA, Dunger DB, Turner HM. The relationship of disordered eating habits and attitudes to clinical outcomes in young adult females with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:84–8.
13. Rydall AC, Rodin GM, Olmsted MP, Devenyi RG, Daneman D. Disordered eating behavior and microvascular complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1997;336:1849–54.
14. Psykoterapeutisk behandling vid anorexia nervosa. SBU kommenterar publicerad 2011-10-18. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
15. Agras WS, Rossiter EM, Arnow B, Schneider JA, Telch CF, Raeburn SD, et al. Pharmacologic and cognitive-behavioral treatment for bulimia nervosa: a controlled comparison. *Am J Psychiatry.* 1992;149:82–7.
16. Fairburn CG, Cooper Z, Doll HA, O'Connor ME, Bohn K, Hawker DM, Wales JA, Palmer RL. Trans-diagnostic cognitive-behavioral therapy for patients with eating disorders: a two-site trial with 60-week follow-up. *Am J Psychiatry.* 2009;166:311–9.
17. Shapiro JR, Berkman ND, Brownley KA, Sedway JA, Lohr KN, Bulik CM. Bulimia nervosa treatment: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Eat Disord.* 2007;40:321–36.
18. Fluoxetine in the treatment of bulimia nervosa. A multicenter, placebo-controlled, double-blind trial. Fluoxetine Bulimia Nervosa Collaborative Study Group. *Arch Gen Psychiatry.* 1992;49:139–47.
19. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Eating Disorders: Core interventions in the treatment and management of anorexia nervosa, bulimia nervosa, and related eating disorders. National Clinical Practice Guideline Number CG9. London: National Institute for Clinical Excellence 2004; 60–61 ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)).
20. Fairburn C. Att övervinna hetsätning, ett nytt vetenskapligt behandlingsprogram. Cura bokförlag och utbildning AB, 2003. ISBN 9789189091337.

# Psykoser

Håkan Jarbin, Barn- och ungdomspsykiatriska kliniken, Psykiatrin i Halland  
Kjell Lindström, Primärvårdens FoU-enhet, Jönköping  
Mussie Msghina, Karolinska Institutet, Huddinge, Stockholm

## Inledning

**Psykos kännetecknas av en förvrängd upplevelse av omvärlden, svårighet att tolka intryck och bedöma trovärdighet samt svårt att pröva sina egna tolkningar. Vitala funktioner som viljeliv, känsloliv, uppmärksamhet och kontakt med människor påverkas. Vanliga symtom vid psykos är hallucinatoner, vanföreställningar och osammanhängande tal.**

**Psykos innebär ett tillstånd som förekommer episodiskt vid schizofreni och liknande syndrom. Psykos kan även förekomma vid andra allvarliga psykiska sjukdomar samt sekundärt till hjärnskador, förgiftningar och som läkemedelsbiverkning. De vanligaste psykossjukdomarna är schizofreni, schizoaffektivt syndrom, vanföreställnings-syndrom, kortvarig psykos/schizofreniformt syndrom samt substansutlöst psykos.**

## Psykos – både ett symtom och en sjukdom

Hos ungdomar är ett kraftigt affektivt sjukdomsskov och då oftast med mani den vanligaste orsaken till psykostillstånd. Psykos-symtom, och då främst hallucinos med sjukdomsinsikt i varierande grad, förekommer också ofta hos unga med annan psykisk störning som allvarlig beteendestörning (antisocial), instabil (borderline) personlighetsstörning och posttraumatisk stress. I elevhälso- och primärvård bör man vid misstanke om

psykossjukdom även intervju näststående och om misstanke om psykosutveckling kvarstår, ta kontakt med tillämplig specialistpsykiatri för diagnostisk bedömning och rådgivning. Vid psykosmisstanke hos barn bör handläggningen vara att snarast hänvisa till specialiserad barn- och ungdomspsykiatri (BUP). Undvik inför sådan kontakt medicinering i primärvård och elevhälsa. Upprätthållen frivillig vård underlättar processen när en patient i förekommande fall överförs till BUP.

Schizofrenispekrumpsykos hos äldre ser vanligen ut som hos övriga vuxna. I övrigt avseende psykos vid demens och hjärnskada hos äldre hänvisas till avsnittet Differentialdiagnoser i kapitlet Demens, s 1089.

Symtom som är karakteristiska för psykossjukdom förekommer även i befolkningen utan att samtidig sjukdom föreligger. Hörbara röster och icke-korrigerbara vanföreställningar (orimliga uppfattningar t ex om förföljelse och om partners otrohet som personerna bibehåller trots att de under klargörande samtal uppenbart visar sig orimliga) är betydligt vanligare i en normalbefolkning än kliniskt signifikant psykossjukdom. Mellan 5 och 10% av en normalbefolkning kan ha sådana symtom (hörbara röster eller icke-korrigerbara vanföreställningar), medan endast 1–2% har psykossjukdom. En viktig distinktion är att hörbara röster, alternativt isolerade icke-korrigerbara vanföreställningar, kan förenas med god funktionsnivå och medför inte nödvändigtvis behov av behandling. Om dessa symtom själva eller tillsammans däremot före-

Sökord

Innehåll

**Tidiga tecken på psykossjukdom**

- Tidiga tecken på psykossjukdom kan vara en kombination av följande:
- social isolering och minskat umgänge med anhöriga och vänner
  - drar sig undan från arbete eller studier under en längre tid
  - ändrad uppfattning om den egna personen eller att inte känna igen sig själv
  - ändrad verklighetsuppfattning och realitetsprövning
  - svårbegripliga känsloutbrott och udda framtoning
  - ökad känslighet för sinnesintryck
  - ändrad dysrytm eller sömnlängd
  - misstanken skärps väsentligt vid känd, ärflig belastning.

kommer vid psykossjukdom, åtföljs detta i allmänhet av signifikant påverkad funktionsnivå och kliniskt behandlingsbehov.

Tidiga tecken på psykossjukdom se Faktaruta 1 och fenomenologi vid schizofreni se Faktaruta 2.

**Symtom och sjukdomsförlopp**

Vid schizofren psykos föreligger nedsatt realitetsprövning, ofta med samtidiga hör- och hallucinationer och förvrängda sinnesintryck. Nedsatt realitetsprövning leder sekundärt till vanföreställningar och försämrad social funktion. Vid undersökning av förmåga att genomföra vardagliga aktiviteter observeras ofta omfattande tränings- och hjälpbeförslag och en neuropsykologisk undersökning visar i allmänhet nedsatt exekutiv förmåga. Med exekutiv förmåga menas bl a att kunna se och förstå händelseförlopp över tid och att kunna planera och handla ändamålsenligt.

Hallucinationerna vid schizofren psykos är vanligen för hörsel. Rösthallucinationer i form av en eller flera kommenterande röster är särskilt karakteristiskt för paranoid schizofreni. Det är också vanligt med påverkan på tankeförlopp och -innehåll, vilket ger ett splittrat intryck för omgivningen. Känslolivet kan uppfattas som avvikande och inadekvat.

Schizofreni kan ha mycket olika förlopp och svårighetsgrad. Förloppet är ofta lång-

**Fenomenologi vid schizofreni****Några karakteristika**

- Långdraget förlopp
- Familjär segregering (hereditet)
- Förstorade hjärnventriklar och minskad hjärnvolym
- Nedslatt funktion i tanke- och viljeliv (kognitiv och konativ funktion)
- Förbättring av antipsykatiska läkemedel

**Schizofreni och dess undergrupper beskrivna med symtomdimensioner**

- Psykotisk – hallucinationer, vanföreställningar
- Desorganiserad – tankestörningar, beteende- och manisk dimension)
- Negativa symtom – affektiv avflackning, språklig torftighet, viljelöshet

**Schizofreni med debut i tidiga tonår**

- Ökad ärflig belastning
- Sämre premorbid funktion och inte sällan autistiska drag
- Övervikt för pojkar och utdragen prodromalfas
- Mer negativa symtom, sämre prognos och sämre svar på antipsykosmedel
- Ökad känslighet för biverkningar (motoriska, endokrina och metabola) av psykosmedel

draget. Den premorbida funktionsnivån och psykomotorisk utveckling kan vara påverkade. *Prodromafasen*, då grund för diagnos ännu inte föreligger, kan pågå under månader eller år och innefatta såväl ökad symptomnivå (ångest, nedstämdhet, misstänksamhet, udda tankegångar och perceptuella förvrängningar) som försämrad funktion med ökad isolering och minskat intresse för skolgång och vänner. Under denna fas finns goda möjligheter till angelägen och tidig identifiering och eventuell intervention. Tidig diagnostik och effektivast möjliga behandling anses ge ett gynnsammare sjukdomsförlopp (1). Var särskilt uppmärksam på om det föreligger ärflichkeit för psykossjukdom och samtidigt en tydligt försämrad vardagsfunktion.

Den *akuta fasen* präglas av s k positiva symtom (hallucinationer, vanföreställningar samt desorganiserat tal och beteende). Dessa symtom svarar ofta bra på antipsykatisk medicinering, medan de s k negativa (brist på engagemang, initiativförmåga och social kontakt) och kognitiva symtomen (svårigheter i tanke- och viljeliv) ofta är mindre responsiva.

heter med planeringsförmågan, problemlösningsförmågan, minnes- och koncentrationssvårigheter) ofta påverkas i mindre grad och/eller långsammare.

När effektiva åtgärder satts in och får effekt påbörjas stabiliseringfasen. I det skedet är det övergripande målet att uppnå remission, dvs en maximalt återställd funktion. Möjlighet att uppnå remission förutsätter i allmänhet att vårdplaneringen och behandlingens genomförande inbegriper flera vårdaktörer samt patientens nätnätverk och närliggande. När de positiva symptomen helt avklingat kvarstår oftast negativa och kognitiva symptom och en varierande grad av funktionsnedsättning, vilket vårdaktörer alltså inte bör nøja sig med. Även arbetsförmågan är i allmänhet nedslatt, så en optimal återhämtning med möjlighet till ett självständigt och aktivt liv kräver uthållighet.

*Stabil fas* präglas av symptomkontroll och upprätthålls genom uppföljning med monitorering och återfallsförebyggande program. Det väsentliga målet i stabil fas är att uppnå och upprätthålla remission (*stabil remissionsfas*), vilket kort innebär att vara återställd eller ha mycket lindriga symptom och besvär. I det här skedet är det också viktigt att justera den farmakologiska behandlingen till minsta effektiva dos för att minimera biverkningar som kan påverka behandlingsförlåtelsen och rehabiliteringsprocessen negativt. För mer omfattande resonemang avseende sjukdomsprocessens olika faser och relevanta behandlingsmål hänvisas till Svenska Psykiatriska Föreningens kliniska riktlinjer för schizofreni (2).

Nedsatt funktion kan vid kronisk psykosjukdom föreligga inom olika områden. Detta kan gälla kognitiva funktioner som tolkning av vardagshändelser betydelse, planning av egna aktiviteter och omsorg om egen hälsa och eget välbefinnande. Förmåga till förvärvsarbetet och social förmåga är också ofta påverkade och träning av dessa är viktig för gynnsammare förlopp.

En väsentlig men ofta förbisedd aspekt på prognosens är en försämrad somatisk hälsa vid schizofreni. Den förväntade livslängden är 12–15 år kortare än för övrig befolkning och skillnaden kan öka om inte förebyggande åtgärder vidtas. Den förhöjd

dödigheten beror till en mindre del på självmord men främst på somatisk sjukdom pga sämre tillgång till vanlig sjukvård och ökad anhopning av kardiovaskulära riskfaktorer såsom dålig kosthållning, stilstasittande, fetma och rökning (3).

## Etiologi

Schizofreni är till en betydande del genetiskt betingad (4). Sjukdomen förekommer familjärt men även sporadiskt. Sporadisk genetisk orsak kan möjligen förstås genom att en mångfald gener tycks samspela för att utveckla schizofreni. Risken att drabbas av psykossjukdom senare i livet grundläggs under hjärnans utveckling och *omgivningsfaktorer* tycks under denna period kunna spela en viktig roll (5). Infektioner under fosterstadiet och förlossningsomständigheter kan påverka insjuknanderisken (6).

Hjärnans strukturer och funktioner är under utmognad ända upp till vuxen ålder. *Psykologiska och sociala omständigheter* under uppväxten har troligen också betydelse för risk för senare insjuknande och riskfaktorer för detta förefaller vara bl a migration och brist på känsla av tillhörighet i ett socialt sammanhang. Sådana psykologiska eller sociala belastningsfaktorer kan också påverka tidpunkten för sjukdomsdebut.

Övergående psykos kan utlösas av drogmissbruk. Amfetamin och cannabis är vanliga beroendeframkallande medel som vid regelbunden exponering riskerar att utlösa psykos. Mekanismen för detta är en s k sensitisering av dopaminreceptorer, vilken tilltar med upprepade episoder av droginducerad psykos (7). Bruk av cannabis i yngre ålder ökar risken att senare i livet drabbas av schizofreni (8) och den risken varierar dessutom med individens genotyp (9).

Akut psykos kan uppstå sekundärt till somatisk sjukdom, exempelvis encefalit och metabola rubbningar. Ibland kan dessa förete likhet med akut schizofren psykos. Då risk för allvarlig komplikation föreligger, om exempelvis behandlingsbar encefalit förblir obehandlad, ska fall av akut insjuknande i psykos handläggas akut av specialist i psykiatri.

## Sökord

## Innehåll

## Neurobiologi

Vid schizofreni tycks en förhöjd frisättbar mängd dopamin finnas vid nervterminalerna i vissa delar av hjärnan (10). Möjlig föreligger även en funktionell sensitisering (receptormedierad överkänslighet) för dopamin vilken också tycks föreligga vid amfetaminpsykos (7).

För psykos och antipsykotisk läkemedelseffekt verkar basala ganglier, mediale och laterala delar av tinningloben och prefrontala neocortex vara inblandade.

Vid schizofreni är hjärnans lateralventriklar vidgade. På senare år har strukturell magnetresonanstomografi visat att hjärnvolymen vid schizofreni är minskad, liksom mängden grå substans (11). Förändringarna ses redan första året efter insjuknandet. Vid insjuknande redan under puberteten är det visat att hjärnsubstansminskningen, som man normalt ser under tonårens hjärnmognad, är fyrfaldigt ökad och särskilt drabbar frontala och temporala områden. Ovanstående fynd understryker det neurobiologiska fundamentet i schizofrenisjukdomen.

Enligt preliminära undersökningar kan optimal läkemedelsbehandling troligen motverka de sjukdomsinducerade förändringarna i hjärnan. Andra undersökningar indikerar att kognitionsdefekter, som åtföljer psykosinsjuknande, kan påverkas gynnsamt med rätt avvägd antipsykotisk läkemedelsbehandling.

## Förekomst

Den vanligaste psykossjukdomen är schizofreni. Insjuknandet sker sällan före 13 års ålder utan vanligen mellan 15 och 30 års ålder och kan i sämsta fall medföra livslång funktionsnedsättning, med varierande grad av hjälpbefov. Nyinsjuknande sker i något tidigare ålder för män. Från medelåldern och uppåt är insjuknanderisken avsevärt minskad. Särskilt vid tidig debut ses nedslatt psykisk funktion redan före själva insjuknandet.

Schizofreni förekommer hos drygt 0,5% av befolkningen, något vanligare i storstäder än i landsort och vanligare som ett resultat av migration (12,13). Cirka 1 000 personer insjuknar i Sverige årligen i schizofreni (dubbelt så många i kortvarig psykos, varav

häften blir schizofreni). Mellan 30 000 och 50 000 personer i Sverige har schizofreni, inräknat ett osäkert mörkertal. Osäkerhet i kvantitet betingas även av variabilitet i diagnostisk metodik. Under en 1-årsperiod har merparten av de drabbade enbart vårdkontakt i öppenvård, och upp till en tredje del slutenvårdas under samma period. Detta speglar en omfattande ohälsobörsa vid schizofreni, där samsjuklighet med substansberoende, t ex alkoholberoende och somatisk ohälsa, intar en dominerande ställning. Den höga risken för suicid är också ett stort problem.

## Somatisk ohälsa

Somatisk ohälsa är ett stort problem vid schizofreni (14). Vid schizofreni finns en ökad förekomst av övervikt, glukosintolerans och ogynnsamt höga halter av blodfetter och de antipsykotiska preparaten kan inducera eller förvärva en metabol rassing. Därtill är tobaksbruk med åtföljande ökad risk för sjuklighet ett problem. Individer med kronisk psykossjukdom har inte bara förhöjd morbiditet och mortalitet utan dessa personer har också svårt att identifiera specifika sjukdomstecken och uttrycka detta på ett sådant sätt som behövs för att få hjälp. Det ställs alltså särskilda professionella krav för att i förekommande fall få fram relevant anamnestisk information, utöver rekommenderad screening.

Sammantaget finns det mycket goda skäl att tidigt i förloppet aktivt arbeta för att förebygga viktuppgång och andra riskfaktorer och för regelbunden (åtminstone årlig) uppföljning med avseende på kroppslig hälsa vid kronisk psykossjukdom. Individer med psykossjukdom har inte bara ökad risk för somatisk sjuklighet utan dessutom nedsatt förmåga att identifiera egen kropssjukdom. Den behandlande läkaren måste ta ansvar för att behandlingen med psykosläkemedel inte leder till negativa effekter på somatisk hälsa på längre sikt. Detta kan göras inom psykiatrin eller i samverkan mellan specialistpsykiatri och primärvård men ansvaret för att säkerställa förebyggande insatser, uppföljning och regelbundna hälsokontroller (se avsnittet Behandling, s 1068) åvilar psykiatrin.

## Sökord

## Innehåll

Faktorer som upprepade återinsjuknanden, alkohol- eller annat drogmissbruk, funktionsnivå avseende kognition, sociala färdigheter och omsorg om egen hälsa kan i värsta fall samverka i ogynnsam riktning. Med professionell behandlingsplanering och anpassade insatser kan i stället individen uppnå högre autonomi och ett bättre liv. Hälso- och sjukvård och kommunal omsorg har ett viktigt uppdrag att i samverkan prioritera denna grupp utsatta individer.

### Diagnostik

Diagnos är grunden för en rationell planering av behandling och rehabilitering. Diagnostiken är grannlaga och ska grundas på samtal med både patient och närtstående och om möjligt andra informanter. Diagnosen bör omprövas regelbundet då felaktig eller otillräcklig diagnos inte är ovanlig. Detta gäller i synnerhet vid tidig debut. Diagnos enligt DSM-IV beskrivs nedan, i förenklad form.

- Schizofreni – karakteristiska symtom (minst 2 av följande symtom: A-kriterier) under minst 1 månad:
  - vanföreställningar
  - hallucinationer
  - desorganiserat tal
  - desorganiserat eller kataton beteende
  - negativa symtomsamt social eller yrkesmässig dysfunktion under minst 6 månader och att affektivt syndrom, organisk etiologi och drogmissbruk har uteslutits eller att besvären bättre förklaras enbart med diagnosen autismspektrumstörning.
- Schizofreniformt syndrom
  - kriterier som vid schizofreni, men kortare varaktighet av funktionsnedsättning (1–6 månader)
- Schizoaffektivt syndrom
  - depression och/eller mani
  - under en stor del av sjukdomsförloppet men minst 2 veckor där A-kriterier för schizofreni är uppfyllda utan samtidig förstämning

### Några differentialdiagnoser

- Organisk psykos (infektioner, tumör, epilepsi, neurodegenerativa tillstånd etc)
- Drogutlöst psykos (hasch, amfetamin etc)
- Mani eller depression
- Posttraumatisk stress
- Personlighets- och beteendestörning
- Vanföreställningssyndrom
- Tvångssyndrom inklusive dysmorfofobi
- Autismspektrumstörning

### Tidig identifiering i prodromafasen

Tecken som bör föranleda bedömning av eventuellt psykosinsjuknande:

- Ärftlighet för schizofreni eller annan kronisk psykosjukdom hos första- eller andragrads-släktning
- Långdraget förlopp med sänkt funktionsnivå i studier/arbete och bland vänner
- Fluktuerande eller tilltagande positiva symtom
  - Tankestörningar mest typiskt (tankepåsättning, tanketrängsel, fastlästa tankar)
  - Perceptionstörning för syn eller hörsel
  - Svårt att skilja mellan fantasi och verklighet samt har instabila hänsyftningsidéer
  - Overklighetskänslor

- Vanföreställningssyndrom
  - vanföreställningar (icke bisarra) utan att A-kriterier i övrigt gäller eller har gällt som vid schizofreni. Ingen påtaglig funktionspåverkan föreligger.

- Kortvarig psykos med duration högst 1 månad samt minst ett psykossymtom

Prognostiskt gynnsamma faktorer vid insjuknande i psykossjukdom är

- stressutlöst debut
- affektiva symtom
- god premorbid funktionsnivå
- högre ålder vid insjuknande.

För differentialdiagnoser se Faktaruta 3.

### Behandling

Behandlingsmål är att minska symtom och uppnå remission, att återfå eller utveckla funktion i vardagslivet och att förebygga återfall i episod av psykos såväl som att med regelbundna och aktiva åtgärder förebygga riskfaktorer för somatisk sjukdom. Behand-

lingen ska vara multimodal, dvs innehålla såväl antipsykotisk medicinering, vaksamhet mot missbruk och återfall som psykosociala interventioner för att minimera stress och skapa förutsättningar för utveckling inkluderande specifik rehabilitering med bl a kognitionsträning. Behandlingens värde ligger också i att den kan upprätthållas med mesta möjliga belätenhet för patient och behandlande läkare. Ansvarig läkare kan påverka förfloppet med korrekt diagnostik kombinerat med systematiskt utprövat och utvärderad effektiv läkemedelsbehandling. För ett mer bestående gynnsamt förflopp är en förtroendefull relation mellan patient, närliggande och läkare viktig. På så sätt kan grund läggas för behandlingsmotivation, och bästa möjliga skydd mot återfall i psykos tillgodoses. Risken för behandlingsavbrott bör minimeras, särskilt avbrott som innebär förtida avslutande av läkemedelsbehandling, eftersom detta ökar återfallsrisken avsevärt. Fler återfall ger sämre prognos. Slutligen måste detta ske med användning av hälsoekonomiskt väl motiverade åtgärder och metoder, i beaktande av sjukvårdens begränsade resurser.

Det är alltför vanligt att tiden från insjuknande till diagnos och adekvat behandling (DUP, duration of untreated psychosis) omfattar flera år vid psykossjukdomar. Kortare DUP är förenlig med bättre och snabbare läkemedelseffekt samt möjligen även gynnsammare sjukdomsförlopp. Tidigare diagnos och effektiv behandling kan även innebära möjlighet att reducera behovet av heldygnsvård. En avgörande faktor för framgång är relevant utvärdering av given behandling (se Behandlingsuppföljning, s 1074). Detta sker alltför ofta i ostrukturerad form, vilket avsevärt försvårar jämförelser över tiden.

### Antipsykotiska läkemedel

Läkemedelsbehandling är den enskilt mest effektiva delen av behandlingen vid schizofreni. Tillgängliga antipsykotiska läkemedel har förenklat uppdelats i första respektive andra generationens preparat. Till första generationen hör exempelvis perfenazin, zuclopentixol och haloperidol, och till andra generationens preparat hör t ex risperidon, olanzapin och klozapin. Jämförande studier visar att läkemedlen inbördes skiljer sig åt

både med avseende på biverkningar och önskad effekt, men att de äldre preparaten, som grupp betraktade, inte är sämre än de nya.

Då antipsykotiska läkemedels effektivitet vid schizofreni undersöks, t ex för symtomreduktion, med avseende på patienternas funktionsnivå, återfallsskydd, minskad suicidrisk etc, är NNT (Number Needed to Treat) 3 (konfidensintervall 2–5) för haloperidol jämfört med placebo (15). För de effektivaste medlen, t ex klozapin, olanzapin och risperidon, är NNT relativt lägre jämfört med t ex haloperidol. Värt att notera är att given dos haloperidol i studierna ofta varit ganska hög. NNH (Number Needed to Harm), som är ett mått på säkerheten, är 2–4 när det gäller risk för viktuppgång och andra metabola biverkningar om klozapin eller olanzapin jämförts med haloperidol. Således finns det ett underlag när nyttja ska vägas mot risk vid preparatval.

Se också Terapirekommendationerna, s 1070.

### Olika antipsykotiska preparat

Den antipsykotiska effekten är bäst för klozapin (16,17). Övriga preparat ter sig tämligen likvärdiga – lite beroende på vilket utfallsmått man använder. När det gäller antipsykotisk effekt förefaller dock perfenazin<sup>1</sup>, risperidon och olanzapin ha en något bättre effekt än övriga preparat (16,17). Allmänt sett är evidensläget för effekt, av i Sverige tillgängliga antipsykotiska preparat, mycket gott. En avgörande begränsning i dokumentationen är dock att utfallsmåttet för det mesta har varit reduktion av positiva och negativa symtom, och uppföljningstiden har varit kort i förhållande till det faktum att schizofreni ofta har mångårigt förlopp. Det är först nyligen som klinisk forskning på allvar intresserat sig för effekt på kognitiv funktion, somatisk sjuklighet och livskvalitet; utfallsdomäner som lämnar tydligt utvecklingsutrymme idag.

Möjlig är skillnaden i effekt mindre eller annorlunda vid behandling av nyinsjuk-

1. Perfenazin för peroral bruk är licenspreparat. För patienter där det är svårt att hitta en likvärdig behandling med godkänt läkemedel finns det möjlighet att ansöka om licens för peroral beredning, t ex, Fentazin, Mercury Pharma, tablett 2 respektive 4 mg.

---

**Terapirekommanderationer – Farmakologisk behandling av psykos<sup>a</sup>**

---

**Akut behandling – några råd**

I samband med nyinsjuknande rekommenderas återhållsamhet med insättande av antipsykotisk behandling de första 1–2 veckorna under den diagnostiska proceduren.

Vid förstagångsbehandling bör dosen av antipsykotiskt preparat vara låg (motsvarande dyrksdos om 2–4 mg risperidon). Detta innebär i storleksordning två tredjedelar av dosen som behövs vid återinsjuknanden i senare sjukdomsfas.

Monoterapi bör eftersträvas. Stöd saknas för att förbättrad effekt nås genom tillägg av ytterligare antipsykotiskt läkemedel, däremot försvaras utvärderingen.

Preparat väljs företrädesvis i enlighet med riktlinjer från lokal läkemedelskommitté. För unga under 18 år är dock olanzapin inte ett förstahandsmedel pga den kraftigt förhöjda risken för metabola biverkningar.

Ångest behandlas vid behov tillfälligtvis med tillägg av bensodiazepiner och doseringen avgörs av det individuella svaret på en första dos av exempelvis oxazepam på 15–30 mg.

Sömnstörningar behandlas vid behov tillfälligtvis med t ex zolpidem eller zopiclon.

Ångestsyndrom och depressiva symptom bör vid behov behandlas med tillägg av antidepressivt preparat.

Maniska symptom kan föranleda tilläggsbehandling med lithium, alternativt möjigen karbamazepin eller valproat.

Vid svårbehandlad psykos, där flera preparat prövats ska behandling med klozapin övervägas. Schizofreni med debut i ungdomsåren brukar vara svårbehandlad och klozapin ska särskilt övervägas för denna grupp redan under det första halvåret om påtagliga symptom kvarstår och funktionsnivån är låg. Initialdos av klozapin bör vara låg, dvs helst 12,5 mg/dag, pga risken för ortostatism och sedation, men upptrappling kan sedan ske med stegevis dosökning upp till ca 300 mg/dag under ca 3 veckor.

Alternativa möjligheter vid svårbehandlad psykos med övervägande negativa symptom är tillägg av antidepressiva läkemedel eller ECT. Det senare gäller särskilt vid konfusjon eller katatoni. Dessa tillägg syftar primärt till att förstärka den antipsykotiska effekten.

Vid all insättning av psykosmedel ska risken för viktökning betonas jämte kostråd och då främst försiktighet med söta drycker. Längd, vikt och bukomfång samt fastevärde för glukos och blodfetter ska kontrolleras före insättning och efter 1, 3 samt 6 månader. Åtgärd vidtas om viktökningen överstiger 7% eller vid BMI-ökning med 0,5 SD eller om laboratorievärden för blodfetter hamnar över referensnivån. Möjliga åtgärder:

- Kostgenomgång med fokus på socker och snabba kolhydrater
- Råd om daglig fysisk aktivitet som ger pulsökning
- Välj om möjligt psykosmedicinering med mindre effekt på vikten eller blodfettarna (exempelvis ziprasidon eller aripiprazol)
- Lägg till viktreducerande medicinering, i första hand metformin ([20,21](#)) och i andra hand topiramat, som har gott stöd från studier av viktreduktion i samband med psykosmedicinering. Det finns även ett visst stöd för tillägg av ranitidin medan stöd för tillägg av orlistat saknas.

**Underhållsbehandling/återfallsskydd – några råd**

Vid akut- och långtidsbehandling är systematisk utvärdering nödvändig. Symtom och funktion kan bedömas med upprepade CGI (Clinical Global Impression), GAF-skattningar (Global Assessment of Function: skala från lägsta till högsta värde, 0–100). Sporadiskt (gärna årligen) är bedömning med PANSS- eller PANSS-R-remissionsskala indexerad, och åtminstone ska symptom på psykos och depression monitoreras, [www1.psykiatristod.se](http://www1.psykiatristod.se).

Utebliven eller dålig effekt kan ibland bero på låg biologisk tillgänglighet eller ovanligt snabb läkemedelsnedbrytning. Detta kan föranleda läkemedelsanalys av blod (TDM; therapeutic drug monitoring).

Lågdos av antipsykotika i alla sjukdomsfaser. Tålmod är viktigt för utvärdering av antipsykotiska läkemedels-effekter – 3–6 veckors behandling kan ofta behövas före utvärdering av preparat och dos.

Depåberedningar innebär goda möjligheter att minska återfallsrisken jämfört med tablettsbehandling.

a. Under hösten 2013 utkommer såväl Läkemedelsverket med nya behandlingsrekommendationer Läkemedelsbehandling av schizofreni, som en preliminär version av Socialstyrelsens komplettering av Nationella riktlinjer för psykosociala insatser vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd – läkemedel.

nade i psykos/schizofreni. Optimerade doser av amisulpirid (inte registrerat i Sverige), olanzapin, quetiapin och ziprasidon jämfört med haloperidol vid förstaepisoderna

insjuknande (nyinsjuknande) hos tidigare obehandlade personer med schizofreni eller schizofreniformt syndrom hade likvärdig antipsykotisk effekt i en stor europeisk stu-

**Tabell 1.** Effektiva genomsnittliga dagsdoser av de vanligaste antipsyotiska läkemedlen vid peroral behandling av kronisk psykossjukdom<sup>a</sup>

Läkemedel	Genomsnittlig dagsdos
Risperidon	3–6 mg
Haloperidol	3–6 mg
Aripiprazol	10–15 mg
Olanzapin	16–20 mg
Ziprasidon	80–160 mg
Quetiapin	150–600 mg
Klozapin	350–450 mg

a. Insjuknande i en första psykosepisod och personer > 65 år kräver i allmänhet signifikant lägre doser.

die (18). Vissa preparat som exempelvis olanzapin ger längre tid till behandlingsavbrott men olanzapin ger å andra sidan störst viktuppgång (18). I samma studie monitorerades också effekten av antipsyotika på kognitiv funktion vid förstagångssjuknande i schizofreni eller schizofreniformt syndrom (19). Modesta förbättringar i kognition observerades men utan skillnader, dvs haloperidol gav likvärdig effekt på kognition som de övriga preparaten. Ännu är det pga begränsat jämförande underlag i tillgängliga publicerade studier svårt att med säkerhet peka ut enskilda preparat som kan vara särskilt gynnsamma för kognitiv funktion vid kronisk psykossjukdom. Inneboende antikolinerga egenskaper torde dock vara till nackdel (22).

Se Tabell 1 för genomsnittliga dagsdoser av de vanligaste antipsyotiska läkemedlen.

### Läkemedelseffekt

Gemensamt för antipsyotiskt verksamma preparat är, som nämnts ovan, en klinisk effekt som står i proportion till affiniteten till dopamin D<sub>2</sub>-receptorerna (23). Ju högre affinitet desto lägre dos behövs för klinisk antipsyotisk effekt. Klozapin har dock god antipsyotisk effekt vid oväntat låg blockad av D<sub>2</sub>-receptorer, varför medlet har benämnts som atypiskt.

Det finns en utbredd felaktig föreställning om att antipsyotisk läkemedelseffekt sker med en fördöjning. En metaanalys av ett stort antal undersökningar om samband

mellan behandling och effekt visar i stället att antipsyotisk effekt kommer redan under den första veckan av behandlingen åtföljt av minskad symtombörd under de första 4 behandlingsveckorna (24). Därefter blir symtomförbättringen gradvis längsammare.

En på senare år allt tydligare insikt är att patienter med schizofreni har svårt att i längden medverka i läkemedelsbehandling, även då denna är effektiv. Oavsett preparat avslutar patienten alltför ofta en ordinerad peroral behandling inom det första året, varvid risken för återfall i psykos snabbt ökar. Troligen kan följsamheten gynnas om närliggande engageras mer i behandlingen och om patient och närliggande får mer kunskap om sjukdomen och känsla av kontroll över behandlingen. Patientens kunskap om sjukdomen och behandlingens betydelse för minskad ohälsobörd och ett bra liv är sannolikt mycket viktigt för motivationen att fullfölja ordinerad behandling.

När den kliniska ändamålsenligheten av ett läkemedel ska värderas är det alltmer uppenbart att inte endast den antipsyotiska effektiviteten är av värde. Det finns en mängd dimensioner som är väl så väsentliga. Säkerhetsfrågor (se biverkningsavsnittet, s 1072), är helt avgörande för preparatens användbarhet och patientens fölksamhet till ordination. Effekt på funktioner som t ex kognition, social förmåga, arbetsförmåga, längtan och förmåga till sexliv, är avgörande för sjukdomens prognos och den drabbades livskvalitet. Faktorer som leder till behandlingsavbrott är viktiga att beakta eftersom behandlingsavbrott alltför ofta åtföljs av återinsjuknande, vilket kan leda till ”en ond cirkel” för sjukdomsförloppet.

Utöver god balans mellan effekt och biverkningar är preparatens tillgänglighet i depåberedning viktig. Med depåberedning kan behandlingskontinuitet ofta upprättahållas med lägre total läkemedelsexponering (totaldos) och därvid kan återinsjuknande undvikas. Klinisk erfarenhet pekar mot att risken för suicid kan minskas på detta sätt.

I en 11 år lång uppföljningsstudie av behandling med antipsyotiska läkemedel redovisas övertygande evidens för suicidförebyggande effekter av återfallsförebyggande

läkemedelsbehandling vid schizofreni, med en halvering av mortaliteten, inklusive minskad förekomst av suicid (25). Flera studier, inklusive en stor randomiserad studie, har visat att klozapin har överlägsen effekt på suicidprevention hos patienter med schizofreni och schizoaffektivt syndrom (26). Det kan också nämnas att klozapin framträder som det enskilda preparat som medför lägst dödlighet, oavsett om det mäts som mortalitet i allmänhet eller som dödlighet i suicid.

I en annan populationsstudie (27) påvisades god effekt av antipsykotisk läkemedelsbehandling vid schizofreni med avseende på risk för återinsjuknande, mätt som episod av sjukhusvård under diagnosen schizofreni.

Resultaten från dessa båda studier, som stämmer väl med övrig tillgänglig litteratur, är troligen användbara för att motivera återfallsförebyggande långtidsbehandling i dialogen med patienter och närliggande. Det samlade budskapet är att långtidsbehandling inte bara minskar risken för återinsjuknande utan även minskar dödligheten vid schizofreni.

För vissa patientgrupper, äldre patienter (> 65 år) med eller utan demenssjukdom, har man dock sett en ökad mortalitet vid antipsykotisk behandling de första månaderna (28). Man ska därför undvika att sätta in antipsykotiska läkemedel hos dessa patienter utan strikt indikation. Om man ändå måste sätta in i behandling rekommenderas noggrannare uppföljning, framför allt i behandlingens början.

### Biverkningar, åtgärder och farmakokinetiska överväganden

Tidigare har fokus varit på rörelsebiverkningar, framför allt extrapyramidalna biverkningar som stelhet, kramper, parkinsonism och tardiva dyskinesier. Med lågdosregim och introduktion av nya antipsykotiska preparat är numera intresset mer fokuserat på säkerhetsfrågor om metabola effekter som viktuppgång, nedslatt glukostolerans med ökad risk för diabetes samt blodfettsökning. Risken för kardiotoxisk effekt ter sig något mindre hotfull än tidigare, men bör i vissa fall kräva ökad uppmärksamhet. Några råd är följande:

- Malignt neuroleptikasyndrom är en sällsynt men allvarlig komplikation till antipsykotisk behandling (inträffar hos ca 0,2% av dem som behandlas med antipsykotiska läkemedel) och kan utlösas av samtliga neuroleptika. Komplikationen har i allmänhet ett snabbt förlopp och symtombilden inkluderar hypertermi, muskelrigiditet, tremor, takykardi, blodtrycksinstabilitet, diafores, takypné, dyspné, dysfagi, inkontinens, delirium, agitation, mutism och har 10–20% dödlighet. Kända riskfaktorer är dehydrering, hyponatremi, malnutrition, CVL, kataton, agitation, snabb dosökning och/eller höga doser av neuroleptika. I laboratorieprover noteras leukocytos samt förhöjt CK och myoglobin. Fallen handläggs i samråd med neurolog eller narkosjour. Behandling består i utsättandet av neuroleptika (utlösande faktor) samt symptomatisk behandling med bl a snabb nedkyllning och övervakning på intensivvårdsnivå. Farmakologiskt kan bromokriptin samt dantrolen provas samt bensodiazepiner i lugnande och muskelavslappnande syfte.

- Såväl behandling med antipsykotiska läkemedel som kronisk psykossjukdom i sig, åtföljs ofta av viktuppgång med ökad risk för diabetes och kardiovaskulär sjuklighet. Minimering av dessa problem kräver ett aktivt förebyggande arbete (se ovan) och regelbundna mätningar av vikt/BMI, bukomfång, blodsocker och blodfetter. Vid behov kan samverkan med primärvården vara lämplig för förebyggande insatser, uppföljning av metabola biverkningar och när det gäller behandlingsöverväganden av somatisk sjukdom.

- Misstanke om rörelsebiverkningar och akatisi bör bedömas systematiskt, t ex med SAS (Simpson Angus Scale), BARS (Barnes Akathisia Scale) eller UKU-biverkningsskala (Udvalg for kliniske undersøgelser). (Den senare finns t ex på <http://psykab.se/skattningsskalor>).

- Antikolinerga läkemedel kan ges tillförligt vid rörelsebiverkningar (EPS; extra-pyramidal side effects), utöver vad som kan uppnås med dosreduktion av anti-psykotiskt läkemedel. Exempelvis kan biperiden (2 mg 1–2 tabletter) ges vid akut dystoni, varefter patienten snarast bör bedömas av psykiater. Vid akatisi är antikolinerga läkemedel utan effekt, man kan dock lindra det ytterst obehagliga tillståndet med dosreduktion eller vid behov betablockerare (40–80 mg propranolol) med eller utan bensodiazepin.
- Misstanke om dosberoende biverkning kan föranleda läkemedelsanalys i blod (TDM).
- Läkemedelsbyte kan bli aktuellt, t ex vid otillräcklig effekt eller svår bemästrade biverkningar. Effekt och biverkningar bör dokumenteras systematiskt så att rationell jämförelse blir möjlig.
- För vissa preparat, t ex sertindol, är möjlig effekt på hjärtats retlednings-system en faktor att överväga för känsliga personer. I produktresumén för Serdolect (sertindol) står: ”På grund av kardiovaskulära säkerhetsproblem bör sertindol endast ges till patienter som visat intolerans mot minst ett annat anti-psykotiskt läkemedel (29).” Vid nyinsättning eller preparatbyte bör eventuell EKG-undersökning och uppföljning övervägas, där QT-tid i förekommande fall kan följas. Sertindol bör enligt Läkemedelsverket inte användas som akutmedicin och vid förskrivning av sertindol ska dosering och EKG-kontroller göras enligt särskilda anvisningar. Vid behandling med ziprasidon finns skäl till försiktighet vid misstanke om hjärtsjukdom. Behandlingen ska inte återupptas om neutrofila varit  $< 1,0 \times 10^9/L$ .
- Vid behandling med klozapin föreligger behov av regelbundna blodprover pga risken för agranulocytos. En patient som har utvecklat agranulocytos i samband med klozapinbehandling ska inte återinsättas på klozapin då risken ökar påtagligt för en ny agranulocytosincident.

**Sökord****Psykologisk behandling**

Kronisk psykossjukdom som schizofreni har en karaktär som innebär att en mängd insatser behöver kombineras för att nå så nära remission som möjligt. Läkemedelsbehandling kombineras med fördel med psykologiska insatser, såväl neuropsykologisk utredning för behandlingsplanering som psykoterapeutiska insatser. Kognitiv beteendeterapi (KBT) och liknande metodik kan bidra till att öka patientens motivation och förmåga att tillgodogöra sig behandlingen. Den neurobiologiska störningen vid schizofreni ger en sänkt förmåga att klara av vardaglig stress. Man vet att stress, sammanfattat i begreppet ”Expressed Emotion”, dvs ett känsloklimat präglat av kritik, ilska och hög känslomässig intensitet, väsentligt ökar risken för återfall trots underhållsmedicinering. Det är snarare regel än undantag att patient och närliggande hamnar under svåra känslomässiga påfrestningar i samband med ett psykosinsjuknande.

Psykopedagogiska aktiviteter om symptom, orsaker, förlopp, medicinering och psykologisk behandling ska erbjudas alla patienter och närliggande. Därutöver blir det oftast aktuellt med behandlingsinsatser som minskar stressnivån i familjen, ökar förmågan till vardaglig problemlösning, stödjer en lugn och tydlig kommunikation samt ökar lyhördheten för symtomökning. Psykosocial behandling och psykoedukation för patient och närliggande är likaledes gynnsamt för återhämtning och ökad autonomi. Integrerade åtgärder kan planeras inom ramen för olika system, t ex i form av Case management. Då samordnas stöd från närliggande med stöd i vardagen från kommunen och Arbetsförmedlingen m fl lokala aktörer.

**Återinsjuknandeprofylax**

Efter en episod av psykos bör behandlingsmålet vid schizofreni och liknande långvarig psykossjukdom vara remission och att förebygga återfall. Med remission menas, enligt amerikanska psykiatriorganisationen American Psychiatric Association, att individen nått symtomfrihet eller endast har lindriga symtom på några utvalda symtomgrupper och att detta har en varaktighet om minst 6 månader. För att uppnå remission krävs i allmänhet noggrann uppföljning av läkemedel.

**Innehåll**

delsbehandlingen, återkommande patientmotiverande åtgärder av psykopedagogisk karaktär, samverkan med närmiljöerna samt rehabiliterande och andra autonomistärkande åtgärder. Återhämtning från psykos kan ta tid och kräver målinriktad uthållighet av alla berörda parter.

En vanlig orsak till återinsjuknande i psykos vid schizofreni är avslutad läkemedelsbehandling. Antipsykotikum i depåform har i flera undersökningar visats ge signifikant bättre återfallsskydd jämfört med motsvarande tablettsbehandling. Detsamma kan förväntas gälla oberoende av antipsykotiskt preparat, då själva beredningsformen och dosen tycks vara mer avgörande för att upprätthålla ett återfallsskydd än vilket antipsykotiskt preparat som ges. Det viktigaste förefaller dock vara att behandlingen upprätthålls. Återfallsskydd med långverkande (depåberedningar) antipsykotiska läkemedel ger, utöver reducerad ohälsa med färre återfall, också hälsoekonomisk vinst tack vare lägre kostnader för dyrbar sjukhusvård.

### Behandlingsuppföljning

För kvalitet i uppföljningen behövs egentligen ett system där diagnos, specifik behandling och utfall kopplas och hanteras i en adekvat databas, som tillåter återkommande utvärdering på individ- och grupp-nivå. Då ett sådant system sällan är tillgängligt kan medverkan i nationella kvalitetsregister tillåta vissa sådana funktioner, även om målet bör vara lokala kvalitetssystem i kombination med nationella kvalitetsregister.

Angående behandlingsuppföljning, se Faktaruta 4. Dessutom rekommenderas regelbunden och uppföljbar kvantitativ bedömning av den kognitiva funktionen, utvärdering av foljsamheten till läkemedelsordinationen, förekomst av somatisk samsjuklighet eller substansmissbruk, förekomst av uttagrände eller farlighet och i förekommande fall att återkommande EKG-undersökningar genomförs.

Somatisk ohälsa vid psykossjukdom är tyvärr alltför lätt att försumma. Behandlingsansvarig psykiater har en viktig roll att övervaka att man så långt som möjligt förebygger metabola biverkningar, att tillräckli-

### Behandlingsuppföljning

#### Värde av given behandling

Behandlingen kan utvärderas enligt följande:

- Funktion
  - Social funktion och autonomi
  - Boende och levnadsomständigheter
- Sjukdomsgrad
  - Positiva symtom
  - Negativa symtom
  - Kognitiva symtom
- Biverkningar
  - Motoriska
  - Metabola
- Subjektiva mätt
  - Självkänsla
  - Sjukdomsrelaterade obehag
  - Livskvalitet enligt egen uppfattning

#### Symptomatisk årlig uppföljning

Uppföljningen av antipsykotisk behandling bör innehålla följande dimensioner:

- Global symptomskattning, t ex CGI (Clinical Global Impression)
- Bruk av droger
  - Tobak
  - Alkohol (AUDIT, Alcohol Use Disorders Identification Test)
  - Illegala droger (DUDIT, Drug Use Disorders Identification test)
- Specifik skattning av sjukdomsgrad, t ex PANSS-R (Positive and Negative Syndrome Scale – Remission Criteria)
- Läkemedelsbiverkningar, t ex SAS (Simpson Angus Scale) och UKU-biverkningsskala (Udvälg för kliniske undersogelser).
- Metabola effekter av sjukdomen och behandlingen
  - Vikt, längd och bukomfång
  - P-glukos
  - Blodfetter
  - Blodtryck
- Omvärdnadsbehov, t ex CAN (Camberwell Assessment of Needs)
- Patientperspektiv, funktion och livskvalitet
  - EQ-5D ([www.euroqol.org](http://www.euroqol.org))
  - Lokalt anpassad enkät för tillfredsställelse med given sjukvård

ga regelbundna och adekvata undersökningar görs och att behandlingskravande avvikelser följs upp på ett korrekt sätt.

För att lyckas med prevention av somatisk ohälsa krävs genomtänkta strategier och ett systematiskt arbetssätt. 2010 utarbetade en

### Sökord

### Innehåll

rad specialistföreningar gemensamt Kliniska riktlinjer – Att förebygga och handlägga metabol risk hos patienter med allvarlig psykisk sjukdom (30). Målsättningen med dokumentet var att formulera konkreta och genomförbara riktlinjer för hur metabol rubbning hos denna patientgrupp kan förebyggas, upptäckas och handläggas inom varje psykiatrisk verksamhet, [www.svenskpsykiatri.se](http://www.svenskpsykiatri.se). Psykiatrisjuksköterskan kan ha en viktig roll i detta arbete. Några punkter att tänka på är följande:

- Alla patienter som påbörjar behandling med antipsykotisk medicinering ska informeras om risken för viktökning och hur en sådan kan förebyggas. Informera med patientens samtycke gärna även närliggande och eventuella boendestöjdjare.
- Alla patienter som medicinerar med antipsykotisk medicinering bör erbjudas en hälsoprofil-samtal där huvudfokus ligger på en dialog om levnadsvanor. Detta ger samtidigt en kartläggning av riskfaktorer. Ett hälsosamtal genomförs på ca 1 timma, förslagsvis av en psykiatrisjuksköterska. En standardiserad och evidensbaserad modell bör användas, t ex Hälsovårdscurvan ([www.svenskpsykiatri.se](http://www.svenskpsykiatri.se)). Om utbildning i att använda Hälsovårdscurvan inte finns inom det egna landstinget kan en sådan erbjudas via FoU-enheten i Jönköping ([www.lj.se/fou-enheten](http://www.lj.se/fou-enheten), Utbildning).
- Uppföljning bör ske åtminstone årligen. För många patienter krävs sannolikt tätare kontakter än så om påverkan på livsstilsfaktorer ska kunna ske. Ett pedagogiskt formulär om aktuella levnadsvanor, som patienten fyllt i hemma före varje hälsosamtal och tar med vid besöket, kan underlätta att samtal om levnadsvanor verkligen blir av vid alla planerade kontakter med psykiatrin. Dessutom ger formuläret underlag för dokumentation om levnadsvanor som ofta är väl så viktigt som t ex många laboratorieprover. Förslag på ett sådant formulär finns på [www.svenskpsykiatri.se](http://www.svenskpsykiatri.se). Det finns evidens för att frågor om levnadsvanor i kombination med kort

rådgivning kan leda till förändrade levnadsvanor hos befolkningen i övrigt. Det finns evidens för att förebyggande insatser kan ha effekt även för patienter med psykossjukdom.

- Rökavvänjning bör prioriteras för denna grupp, speciellt för personer som också har andra riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom.

## Hälsoekonomi

Sjukdomsbördan vid schizofreni innebär långa perioder av symptom och nedsatt funktion samt ca 10 förlorade levnadsår till följd av såväl suicid som ökad somatisk sjuklighet. Sjukligheten är något högre för män än för kvinnor dels beroende på tidigare insjuknande, dels pga av ett svårare förlopp. Enligt WHO är schizofreni den 8:e väsentligaste orsaken till ohälsobörd mätt som DALY (disability-adjusted life years) hos yngre och medelålders personer. Tidigt insjuknande hos unga vuxna förhindrar det normala inlemandet i vuxenlivet. Härvid blir rehabiliteringen ofta till funktioner som den drabbade aldrig har haft, dvs innebär till en del habilitering.

Kostnaderna för den drabbade individen och närliggande är stor i form av lidande och nedsatt livskvalitet. Samhällskostnaderna kan lättare räknas i pengar och uppgår till ca  $\frac{1}{2}$  miljon kronor eller mer per år och drabbad person. Merparten av detta utgör ekonomiskt stöd i form av sjukersättning. Kommunala kostnader för boendestöd och annan kommunal omsorg är lika stora eller ofta något större än sjukvårdsanstalten för landstingen. Direkta sjukvårdsanstalter ligger i genomsnitt på ca 50 000 kronor, men variationen är stor. En vårddag med heldygnsvård kostar ca 5 000 kronor, varför någon månad på sjukhus drar upp individkostnaden med 150 000 kronor och ett helt år kan kosta närmare 2 miljoner kronor/person. En sådan beräkning gör det lätt att inse det ekonomiska värdet av återfalls-skydd och reducerat/eliminerat behov av sjukhusvård.

Priset för antipsykotiska läkemedel varierar kraftigt, från under 1 krona/dag till runt 80 kronor/dag. Det kan exempelvis noteras att generiskt risperidon under 2012

**Patient- respektive anhörigförening****Riksförbundet för Social och Mental Hälsoa (RSMH)**

Instrumentvägen 10  
126 53 Hägersten, tfn 08-12 00 80 40  
([www.rsmh.se](http://www.rsmh.se))

**Schizofreniförbundet**

Hantverkargatan 3G  
112 21 Stockholm, tfn 08-545 55 980  
([www.schizofreniforbundet.se](http://www.schizofreniforbundet.se))

kan ordineras till en årskostnad på 600 kronor, medan det dyraste preparatet kostar ca 20 000 kronor/år (aripiprazol). Välgjorda randomiserade jämförande studier har inte påvisat någon signifikant patientnytta med de dyrare jämfört med de billiga preparaten, vilket lämnar utrymme för eftertanke.

Mellanskillnaden i pris mellan dyra och kostnadseffektiva, men likvärdiga preparat, skulle t ex kunna användas för att bekosta förebyggande insatser riktade mot riskfaktorer för somatisk sjukdom, evidensbaserad psykologisk behandling, psykoterapi eller funktionshöjande kognitionsträning.

**Patient- respektive anhörigförening**

För patient- respektive anhörigförening se Faktaruta 5.

**Referenser**

1. Schizophrenia. Clinical Guideline 1. NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence. London. Update 2009. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
2. Schizofreni – kliniska riktlinjer för utredning och behandling. Svensk Psykiatri nr 10. Lindefors N, red. Gothia Förlag; 2009. s 1–126.
3. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet*. 2009;374:635–45.
4. Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, Macdonald AM, Ribchester TR, Davies NJ, et al. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:162–8.
5. Howes OD, McDonald C, Cannon M, Arseneault L, Boydell J, Murray RM. Pathways to schizophrenia: the impact of environmental factors. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004;7(Suppl 1):S7–S13.
6. Kelly BD, Feeney L, O'Callaghan E, Browne R, Byrne M, Mulryan N, et al. Obstetric adversity and age at first presentation with schizophrenia: Evidence of a dose-response relationship. *Am J Psychiatry*. 2004;161:920–2.
7. Tsapakisa, AM, Guillimb O, Murray RM. Does dopamine sensitization underlie the association between schizophrenia and drug abuse? *Current Opinion in Psychiatry*. 2003;16 (Suppl 2): S45–S52
8. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ*. 2002;325:1199–1201.
9. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: Longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry*. 2005;57:1117–27.
10. Kegeles LS, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, Rodenhiser-Hill J, Mann JJ, Van Heertum RL, et al. Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: Implications for schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2000;48:627–40.
11. Goldman AL, Pezawas L, Mattay VS, Fischl B, Verchinski BA, Zoltick B, et al. Heritability of brain morphology related to schizophrenia: A large-scale automated magnetic resonance imaging segmentation study. *Biol Psychiatry*. 2008;63:475–83.
12. Pedersen CB, Mortensen PB. Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:1039–46.
13. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A Systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*. 2005;2:413–33.
14. Fleischhacker WW, Cetkovich-Bakmas M, De Hert M, Hennekens CH, Lambert M, Leucht S, et al. Comorbid somatic illnesses in patients with severe mental disorders: Clinical, policy, and research challenges. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:514–519.
15. Joy CB, Adams CE, Lawrie SM. Haloperidol versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Systematic Reviews*. 2006;4:CD003082.

- 16.Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Eng J Med.* 2005;353:1209–23.
- 17.Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60:553–64.
- 18.Kahn RS, Fleischhacker W, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet I, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizopreniform disorder: an open randomized clinical trial. *Lancet.* 2008;371:1085–97.
- 19.Davidson M, Galderisi S, Weiser M, Werbeloff N, Fleischhacker WW, Keefe RS, et al. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizopreniform disorder: A randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *Am J Psychiatry.* 2009;166:675–82.
- 20.Björkhem-Bergman L, Asplund AB, Lindh JD. Metformin for weight reduction in non-diabetic patients on antipsychotic drugs: a systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol.* 2011;25:299–305.
- 21.Bushe CJ, Bradley AJ, Doshi S, Karaganis J. Changes in weight and metabolic parameters during treatment with antipsychotics and metformin: do the data inform as to potential guideline development? A systematic review of clinical studies. *Int J Clin Pract.* 2009;63:1743–61.
- 22.Msghina M, Lindefors N. Antipsykotiska läkemedel väljs bäst efter biverkningsprofil. *Läkartidningen.* 2009;44:2841–6.
- 23.Seeman P, Lee T. Antipsychotic drugs: Direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science.* 1975;188:1217–9.
- 24.Agid O, Kapur S, Arenovich T, Zipursky RB. Delayed-onset hypothesis of antipsychotic action: a hypothesis tested and rejected. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60:1228–35.
- 25.Tiihonen J, Wahlbeck K, Lönnqvist J, Klaukka T, Ioannidis JPA, Volavka J, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet.* 2009;374:620–7.
- 26.Meltzer HY, Alphs L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60:82–91.
- 27.Tiihonen J, Wahlbeck K, Lönnqvist J, Klaukka T, Ioannidis JPA, Volavka J, et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ.* 2006;333:224–9.
- 28.Huybrechts KF, Gerhard T, Crystal S, Olfson M, Avorn J, Levin R, et al. Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study. *BMJ.* 2012 Feb 23;344:e977. doi: 10.1136/bmj.e977.
- 29.Produktresumé Serdolect. Läkemedelsverket 2012-03-30. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
- 30.Kliniska riktlinjer – Att förebygga och handlägga metabol risk hos patienter med allvarlig psykisk sjukdom, Svenska Psykiatriska Föreningen, Svenska Föreningen för Barn- och Ungdomspsykiatri, Svensk Förening för Allmänmedicin m fl. Tillgängliga som PDF via [www.svenskpsykiatri.se](http://www.svenskpsykiatri.se)

# Utvecklings- och neuropsykiatriska störningar

Henrik Pelling, BUP-kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala  
Susanne Bejerot, Norra Stockholms psykiatri, Stockholm

## Inledning

**Neuropsykiatrisk funktionsnedsättning** är en övergripande beteckning för diagnoserna ADHD, DAMP, Tourettes syndrom, språkstörningar, dyslexi, autismspektrumstörning, dvs autism och Aspergers syndrom. Ofta räknas också tvångssyndrom till denna grupp eftersom de neurologiska störningarna som ligger bakom överlappar med Tourettes syndrom. Traditionellt räknas dock tvångssyndrom till ångeststörningarna och behandlas i kapitlet Ångest och oro, avsnittet **Tvångssyndrom, s 1024.**

**Neuropsykiatrisk funktionsnedsättning** innebär betydande svårigheter då det gäller att reglera uppmärksamhet, impulskontroll, aktivitetsnivå, motorik och svårigheter i samspelet med andra mäniskor. Vidare föreligger problem med inlärning, minne och förmåga att uttrycka sig i tal och skrift. Dessa svårigheter är också vanliga vid andra störningar/sjukdomar såsom epilepsi, CP, utvecklingsstörning, speciella kromosomavikelser, ämnesomsättningsrubbningar och förvärvade hjärnskador.

## Utvecklings- och neuropsykiatriska störningar hos barn

I mötet med den enskilda individen handlar det främst om att ta reda på omfattningen av problemen för att denne ska få rätt förståelse, stöd och behandling. Tidiga insatser och fortsatta habiliteringsåtgärder har stor be-

tydelse för att minimera den ökande risken för andra psykiatriska problem, relationsproblem, sociala problem, olyckor m m.

## Diagnostik ADHD

ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) definieras utifrån ett antal kriterier i DSM-5 eller ICD-10-manualen (1). Förekomsten är 3–5%. Vanligast är en kombinerad form som gäller uppmärksamhet, impulskontroll och hyperaktivitet och utgör en funktionsnedsättning i minst två miljöer, t ex hem och skola. En undergrupp har huvudsakligen uppmärksamhetsproblem och en annan huvudsakligen hyperaktivitets- och impulsivitetsproblem. Gruppen med främst uppmärksamhetsproblem benämns ibland ADD (Attention Deficit Disorder) och kännetecknas också av låg energinivå, stora organisationssvårigheter, och uttalade arbetsminnesproblem.

En viktig fråga är också om många fall av ADHD bland flickor missas eftersom diagnostikriterierna ursprungligen togs fram för pojkar. Det kanske bidrar till att frekvensen bland pojkar varit två till tre gånger så hög. Socialstyrelsen har givit ut en kunskapsöversikt om ADHD ([www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)).

## DAMP

DAMP (Deficit in Attention, Motor Control and Perception) är kombinationen av uppmärksamhetsstörning med brister i motorikkontroll och perception. I DSM-systemet motsvaras det av ADHD plus DCD (Deve-

lopmental Coordination Disorder). Själva benämningen DAMP har blivit omdiskuterad, men den neuropsykiatriska funktionsnedsättning det handlar om är inte kontroversiell inom barneurologin och -psykiatrin.

Kombinationen av ADHD, dvs uppmärksamhetsstörning, impulskontrollstörning och hyperaktivitet, samt motoriska och perceptuella problem innehåller oftast en sämre prognos och kräver mer stödinsatser.

### **Autismspektrumstörning**

Autismspektrumstörning definieras av kriterier gällande kvalitatitv nedsatt förmåga att interagera socialt och kommunicera samt begränsade stereotypa och repetitiva beteenden. Infantil autism debuterar före 3 års ålder, medan de med normal begåvning, främst Aspergers syndrom, ofta upptäcks först i skolåldern. Misstankar om infantil autism på BVC bör leda till en snar utredning (2).

Karakteristiskt för personer med Aspergers syndrom är att de ofta har en relativt god funktion i vana strukturerade sammanhang eller då de sysslar med sina snäva intressen eller rutiner. (I DSM-5 ingår Aspergers syndrom i autismspektrumstörning (3).) Deras svårigheter att kommunicera icke-verbalt genom ögonkontakt, tonfall, mimik och gester samt bristande inlevelse i andras känsor gör att funktionshindret visar sig i sammanhang som kräver komplicerad social interaktion. Det blir ofta misslyckanden i ostrukturerade situationer som t ex på skolgården och flertalet utsätts för mobbning och utfrysning under sin skoltid.

### **Tourettes syndrom**

Tourettes syndrom definieras av både motoriska och vokala tics. De varierar ofta i frekvens och behöver inte förekomma samtidigt. Enbart motoriska eller vokala tics hos barn och ungdomar är ofta övergående, även om de ibland kan övergå i kroniska tics.

Om vokala och motoriska tics pågår mer än 1 år bedöms de vara kroniska. Information om tillståndet är vanligen tillräckligt, men psykologisk behandling med den beteendeterapeutiska metoden "habit reverse-

al" eller dopaminblockerande läkemedel kan övervägas om ticsen bedöms som mycket omfattande eller mycket svåra att stå ut med (4).

### **Diagnostik som bygger på tydliga beteenden**

Eftersom diagnostiken vid ADHD, Aspergers och Tourettes syndrom helt bygger på tydliga beteenden är det viktigt att kunna fråga föräldrar och patienter utifrån diagnoskriterierna i DSM-5 eller ICD-10 redan inom elevhälsan eller primärvården. På detta sätt går det att hitta fall som ska gå vidare till en mer specialiserad nivå för att fastställa en eventuell diagnos och för behandling. Barn- och vuxenpsykiatri samt habilitering har tillägnat sig kunskaper och resurser för dessa patienter som gör att det finns möjligheter till både evidensbaserad medicinering, föräldrautbildning och beteendeinriktad psykologisk behandling.

### **Läkemedelsbehandling**

Läkemedelsbehandling vid neuropsykiatriska tillstånd bygger på farmaka som främst påverkar dopamin-, noradrenalin- och serotoninsystemen. Genom att öka tillgängligheten av dopamin och noradrenalin kan t ex uppmärksamheten förbättras, genom att öka tillgängligheten av serotonin minskas tvångsimpulserna, genom dopaminblockaden minskas tics och vissa beteendestörningar. Den stora samsjukligheten mellan olika neuropsykiatriska syndrom gör det därför intressant att hos den enskilda patienten följa läkemedelseffekten på utvalda funktionshindrande symtom, snarare än att utgå ifrån diagnosen. Samtidigt är det inte lätt, eftersom kunskapsbasen för läkemedelsanvändningen utgörs av kontrollerade studier på homogena diagnosgrupper.

### **ADHD**

Eftersom tillståndet är så vanligt och leder till ökad risk för problem inom många områden i livet bör det uppmärksamas i det diagnostiska arbetet inom primärvård, pediatrik samt barn- och vuxenpsykiatri. För patient, familj och samhälle visar uppföljning av ADHD-patienter på stora ekono-

**Terapirekommanderationer – Alternativ vid ADHD-behandling**

<b>Metylfenidat</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Concerta depottabletter 18, 27, 36 och 54 mg (sväljes hela)</li> <li>Equasym Depot. Kapslar 10, 20 och 30 mg. Sväljes hela eller delas och ströss på t ex sylt.</li> <li>Medikinet tabletter 5, 10 och 20 mg. Medikinet kapslar med modifierad frisättning 5, 10, 20, 30 och 40 mg. Kapslarna sväljes hela eller delas och ströss på t ex sylt.</li> <li>Ritalin tabletter 10 mg. Ritalin kapslar med modifierad frisättning 10, 20, 30 och 40 mg. Kapslarna sväljes hela eller delas och ströss på t ex sylt.</li> </ul>
<b>Amfetamin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amfetamin Recip<sup>a</sup> tabletter 5 mg</li> <li>Adderall<sup>a</sup> (d- och l-amfetamin) tabletter 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 20, 25 och 30 mg Adderall XR<sup>a</sup> (extended release, dvs långverkande) kapslar 5, 10, 15, 20, 25 och 30 mg</li> <li>Metamina<sup>a</sup> (dexamfetamin) tabletter 5 mg</li> <li>Elvanse (lisdexamfetamin) kapsel (långverkande) 30, 50 och 70 mg</li> </ul>
<b>Atomoxetin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Strattera kapslar 10, 18, 25, 40, 60, 80 mg</li> </ul>

a. Endast tillgänglig via licensförskrivning

miska och sociala konsekvenser av att inte behandla, och medicinkostnaden är liten i det sammanhanget (5–9). Bedömning av samtidiga stressfaktorer, utvecklingsförseningar, medicinska sjukdomar och den vanliga samsjukligheten med bl a ångeststörningar, tics, trotssyndrom och missbruk ingår i utredningen.

Ofta är inlärningsproblem centrala och den pedagogiska hjälpen är då en första insats. Det har visat sig att datoriserad arbetsminnesträning förbättrar ADHD hos barn och unga (10). En del blir också förbättrade av omega-3 från fiskolja (11).

Det finns tre alternativ till läkemedelsbehandling med god evidens vid ADHD: metylfenidat, amfetamin och atomoxetin. Längst erfarenhet finns av behandling med metylfenidat och amfetamin. Metylfenidat bör i första hand väljas vid behandling av okomplicerad ADHD. Atomoxetin kan prövas om otillräcklig effekt erhålls av metylfenidat eller när det av andra skäl anses olämpligt med behandling med centralstimulerande medel, t ex vid aggraverade tics, missbruk eller svår sömnstörning. Atomoxetin är också att föredra om det finns risk för missbruk av utskriven medicin. Amfetamin-preparaten kan förskrivas när metylfenidat och atomoxetin inte har givit tillräcklig effekt. Mindre skillnader i biverkningsprofil kan ha stor betydelse för den enskilda patienten då det gäller att prova ut vilket av läkemedlen som fungerar bäst (12).

De centralstimulerande preparaten med metylfenidat får endast skrivas ut av läkare

med specialistkompetens i psykiatri, rättspsykiatri, barn- och ungdomspsykiatri eller barn- och ungdomsneurologi med habilitering. Dispens kan ges i vissa fall till andra specialister. Amfetamin finns tillgängligt via licensförskrivning (se Terapirekommanderationerna ovan). Kraven för licensförskrivning finns beskrivna på Läkemedelsverkets webbplats ([www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)). Där finns också rekommendation om läkemedelsbehandling (13).

För ca 70% av dem som uppfyller kriterierna för ADHD har centralstimulantia en betydande effekt på uppmärksamhet, impulskontroll och aktivitetsgrad. Eftersom denna effekt är känd sedan > 50 år finns det en stor mängd kontrollerade behandlingsstudier från förskole- till vuxenålder (14). En omfattande jämförelse har gjorts mellan de beteendeinriktade behandlingsinsatser, som visat de bästa resultaten, och centralstimulantia. Insatserna var för sig har visat betydande effekter och den bästa effekten fås vid en kombinationsbehandling (15,16).

**Metylfenidat**

Metylfenidat finns både som kortverkande preparat och i flera beredningar med modifierad utsöndring. De olika beredningarna gör det möjligt att styra doseringen till när på dagen störst effekt behövs, och hur länge den ska finnas kvar för att optimera bäst behandlingseffekt och minst biverkningar. Med kortverkande metylfenidat får man effekt efter ca en halvtimme och effekten varar i 3–4 timmar/dos. Equazym Depot frisät-

ter 30% direkt och 70% under ca 8 timmar. Medikinet som kapslar med modifierade frisättning frisätter 50% direkt och 50% under ca 8 timmar. Ritalin finns också som kapslar med modifierad frisättning med en maximal koncentration efter 1–2 timmar och en andra topp efter ca 5–7 timmar efter administrationen. Concerta depåtabletter frisätter 22% direkt och resten under ca 12 timmar. Efter försiktig titrering av dosen får man bäst effekt med ca 1 mg/kg kroppsvikt.

#### *Amfetamin*

Amfetamin finns i kortverkande beredning och måldosen är ca 0,5 mg/kg kroppsvikt. Ett långverkande amfetaminpreparat, lisdexamfetamin (Elvanse), har nyligen registrerats i Sverige. Det doseras en gång dagligen. Lisdexamfetamin har en kort halveringstid men omvandlas till dexamfetamin i blodet vilket har en halveringstid på 11 timmar. Behandling med lisdexamfetamin börjar med 30 mg och titreras upp efter behov. En svensk långtidsstudie med kortverkande amfetaminpreparat gav bra resultat (17). Även lisdexamfetamin finns nu studerat bland annat i Sverige (18). Genom att följa upp effekten med hjälp av skattningar som fylls i av föräldrar och lärlare kan den bästa individuella dosen bestämmas. Metylfenidat och amfetamin har något olika verkningsprofil och om inte det ena läkemedlet fungerar är det värt att pröva det andra.

#### *Biverkningar av centralstimulantia*

Vanliga initiala biverkningar vid insättandet av centralstimulantia är magvärv, nedslatt aptit och huvudvärk. Höjning av puls och blodtryck förekommer och gör att hjärt-sjukdom kan vara en kontraindikation. Genom att följa puls och blodtryck går det att se om behandlingen måste avbrytas. En 10-årsuppföljning har inte visat några allvarliga problem då dessa rekommendationer följs (19).

En individuell känslighet kan medföra psykiska biverkningar som nedstämdhet, avtrubbnings, ångest, irritabilitet, aggressivitet, rastlöshet och mani. Det kan ofta hanteras genom försiktig insättning och dosjusteringar men ibland blir det nödvändigt

med utsättning och eventuellt preparatbyte (12).

Eventuell viktnedgång och minskad längdtillväxt ska också kontrolleras, men det är viktigt att veta att viktnedgången initialt brukar stabiliseras och då blir det oftast ingen effekt på längdtillväxten. Om längdtillväxten minskar räcker det oftast med några månaders uppehåll med medicinen för att en upphämtning till den ordinarie tillväxtkurvan ska ske.

Uppföljningar har inte visat någon ökad risk för missbruk vid medicinering med centralstimulantia. Även då ADHD är kombinerat med trotssyndrom och uppförande-störning innebär den ökande förmågan till koncentration och impulskontroll ofta bättre möjligheter att klara bl a skolgång och social anpassning.

#### *Atomoxetin*

Atomoxetin är en noradrenerg återupptags-hämmare som har effekt vid ADHD. Rekommenderad initialdos är 0,5 mg/kg kroppsvikt i minst 7 dagar och sedan 1,2 mg/kg kroppsvikt. Dosering kan ske 1 eller 2 gånger/dygn. Effekten varar hela dygnet och det kan vara en fördel eftersom koncentrations-förmågan och impulskontrollen kan ha stor vikt även vid kamratkontakter och på kvällarna.

I stort är det likartade biverkningar som med centralstimulantia, men eftersom medlet verkar under hela dygnet kan biverkningar finnas under barnets hela vakna tid. Mellan 6 och 12% av alla som behandlas med atomoxetin kan förväntas få en hjärt-påverkan (20 slag/minut eller mera och/eller ett förhöjt blodtryck med 15–20 mm Hg eller mera) varför försiktighet bör iakttas vid behandling om personen har en hjärt-sjukdom. Effekten blir tydlig först efter 4–6 veckor. En viss sedation kan förekomma, men en fördel är att läkemedlet ofta har en positiv effekt på sömnen, till skillnad från centralstimulantia som kan ge insomningsproblem. Ibland fungerar det bra att ge atomoxetin vid ADHD och samtidiga ångestbesvär, och det finns data som tyder på att det med denna behandling troligen är mindre risk att tics-symtomen ökar, än vid medicinering med centralstimulantia.

Vid byte mellan centralstimulantia och atomoxetin går det att kombinera preparaten under en övergångsperiod när det är av stor vikt att patienten har symtomlindring.

### Autismspektrumstörning

Medicinering påverkar inte de grundläggande kommunikationsbristerna. Det som ger bäst resultat och som är basen i behandlingen, är omfattande stöd för att skapa en miljö med en struktur och pedagogik som patienten kan tillägna sig.

Ibland är beteendestörningarna mycket allvarliga, med bl a aggressivitet och självdestruktivitet, och då är det ett alternativ att behandla med neuroleptika. Den bästa dokumentationen bland neuroleptika har risperidon, ofta i något lägre dos än gängse antipsykotisk dos (20). De långsiktiga biverkningar som måste följas upp är viktökning, metabolt syndrom och dyskinesier, samt möjligen hämning av den sociala utvecklingen.

Ibland är ångest- och tvångssymtom mycket framträdande och i sådana fall kan ett SSRI-preparat ha effekt. Samtidigt finns risk för biverkningar bl a i form av agitation och ökad distanslöshet hos patienter med autismspektrumstörning.

Vid autism i kombination med ADHD kan ADHD-medicinering vara av värde, men mycket ofta blir det inte samma positiva effekt som vid endast ADHD.

### Tourettes syndrom

Tourettes syndrom och problem med enbart motoriska tics kulminerar ofta vad gäller symptomens intensitet under skolåldern (4). Sjukdomen går ofta i skov, och det finns där för stor anledning att avvakta med behandling som dämpar tics. Eftersom det är neuroleptika som har effekt, bör enbart tics som verkligen stör individen medicineras. Det kan handla om så kraftiga tics att dessa ger smärter, eller tics som är socialt störande, t ex skrikljud.

Trötthet, viktuppgång och dyskinesier är biverkningar av neuroleptika vilka måste uppmärksamas. Ibland får man effekt vid låga doser av neuroleptika, men samma dosområde som vid psykosbehandling kan behövas.

Bäst dokumentation har risperidon, men flera olika neuroleptika har effekt. Ziprasid-

don och aripiprazol har visat effekt och har en fördel genom något mindre viktökning.

Det är mycket vanligt med samsjuklighet. Om det rör sig om ADHD fungerar ofta atomoxetin och ibland även centralstimulantia bra. Om det är tvångssyndrom, även vid tvångssymtom som inte helt uppfyller kriterierna för tvångssyndrom, kan SSRI-medicinering ha effekt.

### Särskilda aspekter på utvecklings- och neuropsykiatriska störningar hos vuxna

Beteckningen neuropsykiatrisk funktionsnedsättning innehåller här diagnoserna ADHD, ADD (uppmärksamhetsstörning), Tourettes syndrom samt autismspektrumstörning, dvs autism och Aspergers syndrom. Symtomen vid dessa tillstånd debuterar men diagnostiseras inte alltid i barndomen. Inte heller ”läker det alltid ut” i vuxen ålder, utan de typiska symptomen kvarstår hos flertalet (21). Många av de mycket för tidigt födda barnen som når vuxen ålder förfaller ha kognitiva svårigheter som överlappar med autismspektrumstörning och ADHD.

Patienter med dessa tillstånd tenderar överlag att uppfylla diagnostiska kriterier för flera olika psykiatriska diagnoser, särskilt gäller det de med allvarlig funktionsnedsättning och de med långvariga problem. Diagnoskriterierna är utformade för att passa barn och för att ställa diagnosen i vuxen ålder krävs information om hur personen betedde sig i tidig barndom, något som inte alltid är tillgängligt.

Oavsett om diagnoskriterierna är uppfyllda eller inte har flertalet vuxna med ADHD, ADD eller autismspektrumstörning nedsatt arbetsminne, nedsatt förmåga att planera, nedsatt förmåga att genomföra och följa upp aktiviteter och nedsatt förmåga att strukturerar sin vardag. Ökad stresskänslighet, lättutröttbarhet, perceptuell överkänslighet, lättirritabilitet och koncentrationssvårigheter är påfallande vanligt. Många har mobbats i såväl barndom som i vuxen ålder och känner sig missförstådda. Känslighet för kränkningar, utanförskap och frustration över att sakna förmåga att tillvarata de egna resurserna uttrycks ofta. I vuxen ålder har

många erfarit misslyckanden i arbets- och/eller familjeliv. En stor andel saknar både socialt nätverk och arbete och lider av ensamhet. Åtskilliga har, eller borde ha, kontakt med Socialförvaltningen eller Försäkringskassan för försörjningsstöd och andra insatser.

Psykiatiska problem som sammanhänger med en underliggande neuropsykiatrisk funktionsnedsättning är vanligt. Personer med en lindrig utvecklingsstörning eller de som betecknas som svagbegåvade (dvs har en intelligenskvot mellan 70 och 85), vilket sammanlagt utgör ca 16% av normalbefolkningen, med tillägg av en neuropsykiatrisk funktionsnedsättning är i särskilt stort behov av hjälp. Många är betränta av boende-stöd i sin vardag, en "coach", kontaktperson och/eller god man för att klara av små och större praktiska göromål. Andra är mer betränta av en ren psykoterapeutisk kontakt. Problemens art och omfattning kan variera mycket mellan individer med samma diagnos, varför psykosociala insatser såväl som farmakologisk behandling alltid måste individualiseras, särskilt gäller det dem med utvecklingsstörning (22).

Flera kromosomavvikeler, t ex vid Fragilt X-syndrom, är kombinerade med psykiska symtom som hyperaktivitet och oro, det gäller även kvinnor med bärarskap som inte är utvecklingsstörda (23). Personer med Downs syndrom utvecklar ofta en tidig demens som kan debutera som en beteendeförändring.

Ett regionalt vårdprogram för ADHD, lindrig utvecklingsstörning och autismspektrumstörning hos barn, ungdomar och vuxna kan laddas ner från [www.vardsamordning.se](http://www.vardsamordning.se) (2010) och SBU har nyligen publicerat en översikt om ADHD-diagnostik och behandling (24).

Ett screeninginstrument för ADHD, som kan hjälpa till att identifiera riskgruppen, är ASRS (vuxen-ADHD självrapportskala). Det är främst de första 6 frågorna som ger en vägledning ([www.hcp.med.harvard.edu](http://www.hcp.med.harvard.edu)). Vid autismspektrumstörning bör observationer av socialt samspel och kommunikation göras av klinikern. Ett hjälpmittel för detta kan vara t ex HAGS (Högfungerande Autism/Aspergers syndrom Global Skattningsskala) ([www.slso.sll.se](http://www.slso.sll.se)). Några självskattningsskalor finns också men flertalet har 50 frågor eller fler. En kort screening för

autismspektrum med endast 14 frågor är RAADS-14 Screen (Ritvo Autism och Asperger Diagnostisk Skala), ([www.memogen.se/tests.html](http://www.memogen.se/tests.html)). Man ska dock ha i åtanke att dessa skattningsinstrument endast ger en fingervisning och att det s k gränsvärdet för möjlig diagnos ofta gör dem överinklusiva.

## Diagnostik

### ADHD

Symtomen vid ADHD hos vuxna skiljer sig något från dem hos barn (25). Könsfördelningen hos dem som diagnostiseras först i vuxen ålder förefaller relativt jämn.

Den fysiska överaktiviteten övergår med åren i en känsla av rastlöshet. Nedstämdhetsperioder och svängningar i stämningssläget är vidare karakteristiskt. Krisreaktioner, ångest, stresskänslighet och sömnpproblem utgör ett betydande inslag hos flertalet. Många uppfattas som "personlighetsstörda". Muskelsmärtor och s k somatisering är överrepresenterat. Cirka var femte patient på en allmänpsykiatrisk mottagning beräknas uppfylla diagnoskriterierna för ADHD. Bipolär sjukdom typ II kan vara svår att skilja från ADHD. Risken för att ett centralstimulerande läkemedel ska inducera en mani bör beaktas.

Liksom hos barn finns hos vuxna två huvudtyper av ADHD. Den ena med i huvudsak överaktivitet och impulsivitet och den andra med framför allt uppmärksamhetsproblematik (ADD eller DAMP). Den senare gruppen blir oftare föremål för sjukvårdens insatser medan kriminalvården möjligent möter den överaktivna/impulsiva gruppen som har större risk att utveckla antisociala drag och missbruk.

## Autismspektrumstörning

Autismspektrumstörning identifieras inte alltid i barndomen trots stora svårigheter avseende social interaktion. Något fler män än kvinnor får diagnosen i vuxen ålder, men könssfordelningen är betydligt jämnare än bland barnen. Detta kan förklaras av att flickor överlag har en bättre förmåga att "flyta in" och härlma adekvat socialt beteende än pojkar varför diagnosen autismspektrumstörning riskerar att förseñas eller missas helt.

Hos vuxna kan de karakteristiska avvikelserna i rösläge, kroppsspråk och mimik avta med åren medan benägenheten till detaljtänkande, svårighet med att generalisera, bristande simultankapacitet och ned-satt förmåga att avläsa sociala koder vanligen består och bidrar till frustration, missförstånd och uttröttning. En samtidig symtombild med tvångssyndrom, samlarbetende, depressioner, social ångest, sömnpproblem och anorexia nervosa kan föranleda kontakt med vården. Många uppfyller diagnoskriterierna för diverse personlighetsstörningar vilket kan leda läkaren på fel spår avseende bemötande och behandlingsinsatser. Laktosintolerans, diffusa buksmärter och allergier är vanligt förekommande (26).

Nedsatt uppmärksamhetsförmåga och bristande koncentration (ADD) kan förväntas hos minst en tredjedel av dem som diagnostiseras med autismspektrumstörning. Till skillnad från en person med "vanlig ADHD" är impulsivitet ovanligt bland dem med autismspektrumstörning medan den sociala avläsningsförmågan är betydligt sämre hos dem med autismspektrumstörning.

### Läkemedelsbehandling

Den farmakologiska behandlingen vid ADHD skiljer sig inte mellan barn och vuxna, dvs metylfenidat är förstahandsvalet (16), och effekten synes vara i paritet med den man ser hos barn även om godkänd indikation för förskrivning till vuxna, som inte behandlats redan i barndomen, för närvärande bara föreligger för atomoxetin (13). För förskrivning av läkemedel för ADHD till vuxna bör förekomsten av ADHD-symtom ha bekräftats i barndomen. I en studie med vuxna med ADHD, utan missbruksproblem, som behandlades med centralstimulantia under minst 2 år, noterades en pulsstegegring om ca 10 slag/minut utan blodtrycksförhöjning. Ingen ökad risk för missbruksutveckling förelagd. Varannan patient avslutade dock behandlingen i förtid (27).

Personer med missbruk kan behandlas framgångsrikt med metylfenidat om detta sker under mycket välkontrollerade former (urinprov för att t ex utesluta sidomissbruk). Behandling med metylfenidat eller

atomoxetin utgör inget hinder för bilköring. Vid bipolär sjukdom bör stämningsstabilisering föregå insättning av centralstimulerande medel för att undvika utlösande av en mani.

Det finns ingen farmakologisk behandling som har effekt på kärnsymtomen vid autismspektrumstörning, däremot kan symptomatisk behandling för olika psykiska symptom vara behjälplig enligt de riktlinjer som givits för barn. Neuroleptika i små doser kan ha en lugnande effekt hos personer som uppfattas ha ett otillräckligt filter för sinnesintryck och vid hallucinos. Neuroleptika riskerar dock alltid att ge negativa effekter på bl a kognition varför vikten av att utvärdera effekt och biverkningar inte nog kan poängteras, inte minst gäller detta för dem med utvecklingsstörning, där övermedicering med psykofarmaka är ett stort och allvarligt problem. Det finns t ex inte evidens för att beteendestörningar hos personer med utvecklingsstörning förbättras av neuroleptika. Psykologiska och pedagogiska hjälpsatser bör alltid beaktas vid autismspektrumstörning och ADHD (25,28). Dessutom kan det vara mer framgångsrikt och etiskt försvarbart att förändra faktorer i patientens omgivning snarare än att försöka att förändra en person med en kognitiv funktionsnedsättning. De har vanligen foga förmåga till eller önskan att förändra sig.

---

### Referenser

---

1. Dalsgaard S. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2013;22 Suppl 1:S43–8.
2. Rogers SJ, Vismara LA. Evidence-based comprehensive treatments for early autism. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2008;37:8–38.
3. Bölte S, Zander E. Autism i DSM-5. *BestPractice*. 2012;19–23.
4. Kurlan R. Clinical practice. Tourette's Syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363:2332–8.
5. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:1073–86.

6. Pelham WE, Foster EM, Robb JA. The economic impact of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *J Pediatr Psychol.* 2007;32:711–27.
7. Shaw M, Hodgkins P, Caci H, Young S, Kahle J, Woods AG, Arnold LE. A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: effects of treatment and non-treatment. *BMC Med.* 2012;10:99.
8. Küpper T, Haavik J, Drexler H, Ramos-Quiroga JA, Wermelskirchen D, Prutz C, Schauble B. The negative impact of attention-deficit/hyperactivity disorder on occupational health in adults and adolescents. *Int Arch Occup Environ Health.* 2012;85:837–47.
9. Lichtenstein P, Halldner L, Zetterqvist J, Sjölander A, Serlachius E, Fazel S, et al. Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality. *N Engl J Med.* 2012;367:2006–14.
10. Klingberg T, Fernell E, Olesen PJ, Johnson M, Gustafsson P, Dahlström K, et al. Computerized training of working memory in children with ADHD – a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005;44:177–86.
11. Bloch MH, Qawasmi A. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011;50:991–1000.
12. Graham J, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, Dittmann RW, et al (for the European Guidelines Group). European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2011;20:17–37.
13. Läkemedelsbehandling av ADHD – ny rekommendation. Information från Läkemedelsverket 1:2009:1–10. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
14. Strohl MP. Bradley's Benzedrine studies on children with behavioral disorders. *Yale J Biol Med.* 2011;84:27–33.
15. Jensen PS, Hinshaw SP, Swanson JM, Greenhill LL, Conners CK, Arnold LE, et al. Findings from the NIMH multimodal treatment study of ADHD (MTA): implications and applications for primary care providers. *J Dev Behav Pediatr.* 2001;22:60–73.
16. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) clinical guideline 72. Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. Utgiven: september 2008. Senast ändrad mars 2013. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
17. Gillberg C, Melander H, von Knorring AL, Janols LO, Thernlund G, Hägglöf B, et al. Long-term stimulant treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder symptoms. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54:857–64.
18. Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, Soutullo C, Johnson M, Zuddas A, Anderson C, Civil R, Higgins N, Lyne A, Squires L. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;10:1208–18.
19. Vitiello B, Elliott GR, Swanson JM, Arnold LE, Hechtman L, Abikoff H, et al. Blood pressure and heart rate over 10 years in the multimodal treatment study of children with ADHD. *Am J Psychiatry.* 2012;169:167–77.
20. Canitano R, Scandurra V. Psychopharmacology in autism: an update. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35:18–28.
21. Hechtman L. Prospective follow-up studies of ADHD: helping establish a valid diagnosis in adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011;50:533–5.
22. Oliver-Africano P, Murphy D, Tyrer P. Aggressive behaviour in adults with intellectual disability: defining the role of drug treatment. *CNS Drugs.* 2009;23:903–13.
23. Ovanliga diagnoser. Socialstyrelsen. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
24. ADHD – diagnostik och behandling, vårdens organisation och patientens delaktighet. En systematisk litteraturöversikt. SBU. 2013. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
25. Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, Caci H, Casas-Brugue M, et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry.* 2010;10:67.
26. Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ 3rd, Furuta GT, Levy J, Vandewater J, et al. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. *Pediatrics.* 2010;125 Suppl 1:S1–18.
27. Bejerot S, Rydén EM, Arlinde CM. Two-year outcome of treatment with central stimulant medication in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a prospective study. *J Clin Psychiatry.* 2010;71:1590–7.

28.ADHD, lindrig utvecklingsstörning och autismspektrumtillstånd hos barn, ungdomar och vuxna. *Regionalt vårdprogram. Stockholms läns landsting.* 2010.

**För vidare läsning**

29.Lättillgänglig information om de neuropsykiatriska funktionshindren finns hos patient- och anhörigföreningarna  
[www.attention-riks.se](http://www.attention-riks.se)  
[www.autism.se](http://www.autism.se)  
[www.autismforum.se](http://www.autismforum.se)

30.SBU. Autismspektrumtillstånd. Diagnostik och insatser, vårdens organisation och patientens delaktighet. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2013. SBU-rapport nr 215. ISBN 9789185413546. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)

---

# Demens

Ingvar Karlsson, Neuropsykiatri, SU/Mölndal  
Karl-Axel Eriksson, Vårdcentralen Backa, Hisings backa

## Inledning

Demens är ett kliniskt syndrom som innefattar störningar i kognitiva, emotionella, beteendemässiga och neurologiska (sensorimotoriska) funktioner. Enligt DSM-IV innebär det en minnesstörning i någon grad, något som är obligat för en demensdiagnos men det fördras dessutom minst ytterligare ett av följande symtom: desorientering, språkstörning, praktiska svårigheter, bristande exekutiv förmåga, förändring av personlighetsdrag resulterande i omdömeslöshet, affektabilitet, känsломässig avflackning, aggressivitet och insiktslöshet.

Svårighetsgraden ska vara sådan att demenssymtomen påverkar patientens arbete och/eller sociala liv och innebär en klar sänkning från tidigare prestationsnivå. Symtomen ska ha funnits under en längre tid, vanligen minst 6 månader, och tillståndet ska inte kunna förklaras av konfusion (delirium).

Förutom olika kognitiva symtom skapar de degenerativa förändringarna ofta även andra symtom som depression eller psykotiska symtom. Dessutom ökar risken för utveckling av konfusion (delirium).

Demens innebär att en kognitiv reduktion nått en nivå, där det finns en påtaglig och oftast invalidiseringande oförmåga. En kognitiv reduktion som inte når denna nivå, benämns lätt kognitiv störning (mild cognitive impairment, MCI). En stor del av de personer som hamnar i det kognitiva området MCI, kommer senare att utveckla

demens och t ex Alzheimers sjukdom, men det finns också personer med MCI som har kognitiv reduktion av andra orsaker än demenssjukdom. Det finns ännu inga allmänt accepterade kliniska kriterier för MCI.

Vid Alzheimers sjukdom, men också vid andra demenstillstånd som vaskulär demens, sker en minskning av acetylkolin, genom skada på nucleus basalis Meynert. En relativ brist på acetylkolin leder till påverkan på hjärnans funktionsförmåga och är en orsak till kognitiva symtom, vid sidan av förlusten av nervceller och synapser.

Förändringar av serotonin- och noradrenalinaktiviteten påverkar sannolikt stämningsläget och visst samband finns mellan reduktion av dessa och depression vid demens.

## Demenssjukdomar

För fördjupad information, hänvisas till SBU-rapporten om demenssjukdomar (1) och Läkemedelsverkets sammanställning 2008 om behandling av beteendesyntom vid demenssjukdomar (2). Se även Läkemedelsverkets rapport "Farmakologisk behandling av kognitiv störning vid Alzheimers sjukdom" ([www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)). Socialstyrelsen utkom 2010 med anvisningar för behandling av demens (3). En annan översikt, som tar upp problem med demenssjukdomar, är "På väg mot en god demensvård", Socialdepartementet 2003.

Demens är en vanlig sjukdom. Frekvensen ökar starkt med stigande ålder och den förändrade åldersstrukturen medför en

**Tabell 1.** Frekvens av demens 1990 och 2003 samt skattad frekvens 2010 (Källa: "På väg mot en god demensvård")

	1990	2003	2010
<b>Antal demenssjuka</b>	115 000	139 000	150 000
< 65 år	7 500	8 700	9 700
Alzheimers sjukdom	69 000	83 000	90 000
Vaskulär demens	29 000	35 000	37 500
Lätt demens	37 000	41 000	44 000
Måttlig demens	52 000	66 000	72 000
Kvinnor	71 000	86 000	90 000
Män	44 000	53 000	60 000

kontinuerlig ökning av antalet dementa. Alzheimers sjukdom är den vanligaste orsaken till demens, den näst vanligaste är demens orsakad av vaskulär störning.

Frekvensuppgifter av demens framgår i Tabell 1.

### Alzheimers sjukdom

Alzheimers sjukdom är den vanligaste formen av neurodegenerativa sjukdomar och utgör ca 60% av alla demenssjukdomar. Alzheimers sjukdom anses inte vara en enda sjukdom utan en grupp av likartade sjukdomar, med variationer relaterade till ålder, uppkomstmekanismer och ärftliga faktorer.

Med hänsyn till de likheter som finns i neuropatologiska förändringar, men även med tanke på klinisk bild, måste dock ur praktisk klinisk synpunkt Alzheimers sjukdom betraktas som en enhet. Grunden till sjukdomen anses vara förekomst av degenerativa plack, orsakade av inlagring av proteinet beta-amyloid, men en rad andra faktorer bidrar till sjukdomen.

Grundsymtomet vid Alzheimers sjukdom är minnesproblem. Tidigt i sjukdomen är symtomen diffusa och smygande. Uppmärksamhetsstörning och koncentrationssvårigheter märks först i stressade situationer. Svårigheter att hitta ord/lätt afasi kan påverka språklig kommunikation. Orienteringssvårigheter förekommer, framför allt i pressade situationer. Abstrakt tankeförmåga och tidsuppfattning minskar. Patienten har ofta tidigt i sjukdomsförloppet insikt i att mentala funktioner är förändrade och kan, med hjälp av olika strategier, till viss del kompensera för sin kognitiva nedsättning.

När sjukdomen går vidare försämras samtidiga kognitiva aspekter och dysfasi, dyspraxi, dysgnosi och visuospatiala svårigheter blir alltmer uppenbara. Den allmänna funktionsnivån påverkas alltmer och patienten klarar så småningom inte sitt dagliga liv utan hjälp. Personligheten är tämligen väl bevarad, men insikten i graden av oförmåga är nedsatt, trots att det finns en medvetenhet om sjukdomen. Även sent i sjukdomen kan det finnas stunder av påfallande psykisk klarhet.

Upp till hälften av alla med Alzheimers sjukdom har depressiva symtom. Psykotiska symtom finns hos ca 35%, ibland tidigt i sjukdomsförloppet. (Lewy body-demens är vid tidiga psykotiska symtom en viktig differentialdiagnos till Alzheimers sjukdom.) I slutskedet av sjukdomen finns ofta beteendesyntom, som kan påverka omgivningen (BPSD: Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia).

### Lewy body-demens och demens vid Parkinsons sjukdom

Ofta finns vid Lewy body-demens synhallucinos som kan dominera sjukdomsbilden initialt. Den kliniska bilden av Lewy body-demens har många drag gemensamma med demens vid Parkinsons sjukdom och Alzheimers sjukdom. Vid Lewy body-demens finns en demensbild med psykotiska symtom, parkinsonsyntom och extrem känslighet för extrapyramidal biverkningar av neuroleptika samt en växlande symtomintensitet, delvis pga konfusionsattacker. Vid Parkinsons sjukdom med demens inträder de typiska parkinsonsyntomen åtminstone 1 år före demenssyntomen, men vid Lewy body-demens är parkinson- och demenssyntomen mer samtidiga.

Med dagens kunskap är det inte alltid möjligt att kliniskt skilja Lewy body-demens från Alzheimers sjukdom. Demens vid Parkinsons sjukdom debuterar ofta med exekutiva störningar och sekundärt kommer minnesproblem, vilket skiljer denna från Alzheimers sjukdom. Specialistundersökning som mätning av tau, fosforylerat tau och beta-amyloid i spinalvätska skiljer sig mellan dessa sjukdomar och kan öka diagnostisk säkerhet. Vid Alzheimers sjuk-

### Sökord

### Innehåll

dom finns en typisk bild med ökning av tau och fosforylerat tau tillsammans med sänkt halt av beta-amyloid. Denna bild har hög specificitet och sensitivitet för Alzheimers sjukdom.

### Frontotemporal demens

Frontotemporal demens, med symtom huvudsakligen från frontalloben, är en vanligt förekommande primärdegenerativ demenssjukdom innan det egentliga åldrandet. Detta skiljer den från t ex Alzheimers sjukdom eller demenstillstånd associerade med Parkinsons sjukdom. Också frontotemporal demens består av ett spektrum av likartade sjukdomar. Symtomen är i första hand personlighetsförändringar med minskat omdöme, emotionell avflackning och minskad förmåga till strukturerade och planerade aktiviteter, medan minnesförmågan är mindre påverkad.

Sjukdomen debuterar oftast före det egentliga åldrandet och kan drabba personer före 50 års ålder. Någon specifik behandling finns inte.

### Vaskulär demens

Vaskulär demens är den vanligaste sekundära demenssjukdomen. Epidemiologiska studier och bildframställning av hjärnan har visat att cerebrovaskulära sjukdomar har stor betydelse för kognitiva störningar och utveckling av demenstillstånd.

Symtombilden vid vaskulär demens skiljer sig från den vid Alzheimers sjukdom och de tidiga symtomen utgörs av exekutiva störningar, dvs nedsatt initiativförmåga, svårigheter att planera och genomföra saker samt minskad simultankapacitet. Ofta finns också psykomotorisk förlängsamning och påverkan på gångförmågan. Vid ökad grad av demens kommer minnessvårigheter och andra kognitiva störningar. Var den vaskulära skadan är lokaliserad påverkar symtomen hos den enskilda individen.

Vaskulär demens är en heterogen grupp. "Vitsubstansförändringar", dvs förändringar i den vita substansen i hjärnan som ses vid datortomografi/MR (magnettomografi) är associerade med de typiska symtomen, men eftersom liknande förändringar kan förekomma hos personer utan kognitiv störning finns en osäkerhet. Ofta finns ock-

så infarkter i hjärnan, som ger fokala symptom.

### Alkoholdemens

Långvarig, hög alkoholöverkonsumtion kan leda till kognitiv reduktion och demensbild. I de lättaste formerna finns påverkan på exekutiva förmågor, vid mer uttalade former ses minnesproblem och demensbild. Alkoholdemens måste skiljas från Korsakoffs syndrom, som orsakas av akut brist på tiamin i abstinensfasen. I övrigt hänvisas till kapitlet Alkohol – riskbruk, missbruk och beroende, s 1111, avsnittet Psykiska problem.

Vid alkoholmissbruk sker vanligen en återhämtning av kognitiva förmågor efter en längre tids abstinens. En demensutredning bör därför inte ske förrän efter minst 2 månaders nykterhet.

### Andra demensformer

Det finns ett flertal mer sällsynta former av demens, som Creutzfeldt-Jakobs sjukdom, demens efter skallskada och demens vid hiv. Någon specifik behandling av dessa tillstånd finns inte.

### Differentialdiagnoser

Sjukdomar som drabbar hjärnan, som subduralhematom, hjärntumörer och infektionssjukdomar eller vitaminbrist, kan ge demensliknande symtom. En utredning måste utesluta andra möjliga förklaringar än demenssjukdom till kognitiv störning. Konfusion (delirium) är en tillfällig påverkan på kognitiva funktioner och kan ibland blandas ihop med demens, se nedan.

Psykisk sjukdom i hög ålder medför ofta viss påverkan på kognitiva funktioner. Framför allt ses störning av exekutiva funktioner, dvs förmåga till planering, organisering och genomförande av aktiviteter. Det är viktigt att utesluta annan psykisk sjukdom eftersom denna ska ha en specifik behandling. Vanligast är depression och psykotisk sjukdom. En psykisk sjukdom och demenssjukdom finns dock ofta samtidigt och båda kan behöva behandlas.

Exekutiva störningar är mycket vanliga i hög ålder och leder ofta till stressrelaterad kognitiv oförmåga. Ofta finns då behov av

**Basal medicinsk utredning**

- Medicinsk anamnes inklusive aktuell läkemedelsanvändning
- Läkarundersökning med neurologstatus
- Ortostatisk blodtrycksmätning
- Mini-mental test (MMT)
- Klocktest
- EKG
- Datortomografi hjärna (frågeställning – degenerativa förändringar eller vaskulära skador)
- Laboratorieutredning, basprover med tillägg av S-TSH och P-homocystein (för detaljer, se lokalt vårdprogram)

**Social utredning**

- Civilstånd, anhöriga
- Yrke, utbildning
- Intressen, fritidsaktiviteter
- Ekonomi
- Körkort
- Vapenlicens och vapeninnehav
- Alkoholvänor

**Utvägd utredning**

- Patienter < 65 år
- Vid osäkerhet i diagnosen eller i atypiska fall
- Snabbt demensförlopp
- Patienter med uttalade beteendesyntom eller konfusionsattackar
- Misstanke om Lewy body-demens

hjälp att planera och organisera dagligt liv. Bakom detta finns normala åldersförändringar men också sjuklig påverkan som vaskulär hjärnskada, depression, schizofreni eller stressrelaterad psykisk sjukdom. Det finns ingen etablerad läkemedelsbehandling vid exekutiv störning utan terapin inriktas på icke-farmakologiska åtgärder.

**Utredning av demenssjukdom**

Den basala utredningen vid misstänkt demenssjukdom görs i primärvården, eventuellt tillsammans med kommunal demenssjukskötarska, se Faktaruta 1. Vid behov av utvägd utredning, se Faktaruta 2, rekommenderas remiss till geriatrisk eller äldrepsykiatrisk specialistklinik (Minnesmottagning). Utredning ska göras snarast när klinisk misstanke på kognitiv störning finns.

Den basala utredningen består av två delar – en medicinsk och en social, se Faktaruta 1. Den sociala utredningen kompletterar den medicinska bedömningen och ger information om patientens aktuella förmåga, funktion och framtida behov, och är underlag för vårdplanering.

Om diagnosen är oklar eller om det finns andra skäl föreslås samråd med/remiss till

specialist. Det kan då bli aktuellt med ytterligare undersökningar som lumbalpunktion (med analys av bl a tau, fosforylerat tau och beta-amyloid), neuropsykologisk testning, MR, cerebralt blodflöde (CBF) och EEG.

**Stadieindelning av demens**

Demens omfattar ett mycket stort spann av kognitiva störningar. En praktisk indelning är:

- Lätt demens. Personen klarar de flesta av vardagens aktiviteter men behöver hjälp i mer komplicerade situationer.
- Måttlig demens. Personen klarar oftast eget boende med stöd men behöver hjälp med vissa dagliga aktiviteter.
- Svår demens. Personen behöver omfattande hjälp i sitt dagliga liv. Är oftast i behov av institutionsboende.

MMT ger viss hjälp i stadieindelningen, 18–23 poäng motsvarar lätt demens, 11–17 måttlig demens och 0–10 svår demens. MMT ger dock endast en vägledning, och grad av demens och hjälpsbehov måste bedömas med utgångspunkt från funktionsnivån i det enskilda fallet.

Personer med en kognitiv störning, som inte uppfyller kriterierna för demens, lätta kognitiv störning (mild cognitive impairment, "MCI"), är en grupp som har fått ökad klinisk relevans. I denna grupp finns personer som kommer att utveckla demens, t ex Alzheimers sjukdom, men också personer med andra orsaker till nedsatta kognitiva förmågor, t ex vaskulära skador eller stressrelaterad sjukdom. I bland kan i denna grupp hällpunkter för Alzheimers sjukdom påvisas i typiska förändringar i spinalvätska, innan kliniska syntom är uppenbara. I förslag till

**Centrala konfusionssymtom  
(specifika symtom)**

- Bristande uppmärksamhet och nedsatt koncentrationsförmåga
- Feltolkningar av sinnesintryck
- Fragmenterat tänkande
- Psykomotorisk hypo- eller hyperaktivitet

**Sekundära symtom vid konfusion  
(icke-specifika symtom)**

- Psykisk oro
- Desorientering
- Minnesstörning
- Sömn-/vakenhetsstörning
- Hallucinationer/illusioner
- Paranoida föreställningar
- Aggressivitet

**Orsaker till konfusion**

- Hjärnskada eller akut hjärnpåverkan
- Läkemedel
- Kroppslig sjukdom
- Psykogena faktorer och miljöfaktorer

nya forskningskriterier bör också dessa inkluderas i begreppet Alzheimers sjukdom.

### Konfusion och tillfällig kognitiv störning

Konfusion (synonymt med delirium och akut förvirring) skapar kognitiv störning på ett annat sätt än demenssjukdom. Benägenhet för konfusion ökar vid demens, eller annan hjärnskada, men den konfusionella attacken är i princip reversibel och vid utläckning är de kognitiva funktionerna på samma nivå som innan. Symtomen består såväl av kognitiv reduktion som av en rad beteendesyntom.

För behandling är det viktigt att skilja mellan symtom orsakade av konfusion och demens.

Se Faktaruta 3 när det gäller centrala konfusionssyntom och sekundära syntom vid konfusion.

Diagnosen ställs av det växlande förloppet i kombination med typiska syntom. Bakom konfusion finns flera orsaker, se Faktaruta 4.

Behandling av konfusion tas upp i slutet av kapitlet, s 1099.

### Omvårdnadstänkande vid utredning och behandling av demens

Vid handläggning av sjukdomar som påverkar kognitiva funktioner är omvärdnadsaspekterna viktiga även för läkaren. Detta

gäller också vid läkemedelsbehandling, där farmakologisk behandling påverkar en dement patients förmåga till kontakt och interaktion med omgivningen. En optimal behandling förutsätter därför att man i val av läkemedel tänker på dessa aspekter. Omvärdnadsaspekter bör, som andra behandlingsstrategier, vara anpassade till graden av demens.

### Att meddela diagnos

En viktig aspekt är när en demensdiagnos meddelas. Att få besked om demenssjukdom är ett svårt besked. Den drabbade har i de flesta fall haft misstanke om att något är fel, men de flesta människor är ändå inte helt förberedda. Diagnosen förklrar de kognitiva oförmågorna som funnits, men ger en skrämmande vision om framtiden. Trots detta är det viktigt att ge en korrekt diagnos, men man kan inte lämna en mänsklig med bara detta besked. Möjligheten att kunna leva ett gott liv med en demenssjukdom är beroende av om personen accepterar diagnosen och lär sig leva med sjukdomen. För att detta ska vara möjligt behövs såväl omvärdnadstänkande som medicinska åtgärder. En kontinuerlig stödkontakt är viktig för såväl patient som anhöriga.

### Omvårdnadsaspekter vid lätt demens

En person med lätt demens klarar det mesta i livet och behöver hjälp endast med mer komplicerade situationer eller aktiviteter. Livet blir en gradvis anpassning till sämre funktioner. I en läkarkontakt är det viktigt att underlätta denna anpassning. Så småningom måste bilkörskörden diskuteras. Erfarenhetsmässigt är det lämpligt att förbereda en person på att detta kommer att tas upp. Bilkörskörden bör till en början anpassas så att nattkörskörden och komplicerade situationer undviks. Innehav av vapen måste också diskuteras.

Identitet och självkänsla påverkas starkt av vetskäpen om sjukdomen och de misslyckanden som sker. Det är viktigt att man i kontakten är medveten om detta. En aktiv behandling av kognitiv oförmåga ger, förutom läkemedelseffekten, hopp om att något kan göras för att påverka sjukdomssymtommen.

Anhöriga drabbas också i stor utsträckning när en person får en demensdiagnos. De behöver mycket information och stöd tidigt i förloppet.

#### **Omvårdnadsaspekter vid måttlig demens**

Vid måttlig demens finns svårigheter för den drabbade att själv initiera och skapa aktiviteter. Utan stöd skapas en inaktivitet, som leder till negativa effekter på självkänsla och förmågor. Dagverksamhet ger positiva effekter, men passar inte alla.

Den fortskrivande försämringen leder till påverkan på identitet och självkänsla. Pålagrade depressiva symtom påverkar dessutom livskvaliteten starkt.

Upplevelser av minskade förmågor kan vägas upp av positiva mellanmänskliga kontakter. Hjälpinsatser måste göras försiktig, så att inte självkänslan påverkas negativt.

#### **Omvårdnadsaspekter vid svår demens**

Vid svår demens är det svårt för personen att klara eget boende. Demensgrad, konfusionstendens, möjlighet till hjälp i hemmet och andra individuella faktorer avgör när det är dags för flytt till institution. En flytting är alltid svår och känslösam, ofta mest för anhöriga.

Vid svår demens har den drabbade svårt att förstå och tolka omgivningen. Feltolkningar ligger bakom en stor del av beteendesyntomen. Läkemedelsbehandlingen måste anpassas så att kognitiva funktioner underlättas. Kognitiva störningar är en vanlig biverkning av läkemedelsbehandling vid andra sjukdomstillstånd (1). Det finns vid svår demens många olika omvårdnadsstrategier, men det viktiga tycks vara att stödja den dementes identitet och självkänsla och underlätta en god kommunikation. Läkemedelsbehandlingen bör syfta till att underlätta detta.

#### **Etik och demensvård**

För att den demenssjuke ska få en god vård krävs att såväl anhöriga som personal har en god allmän kunskap om demenssjukdomar. Centralt är kunskapen att demens är en sjukdom i hjärnan som orsakar försämrade hjärnfunktioner och ett successivt ökande hjälpbekov men att den demenssjuke har kvar samma känslor och behov som tidigare i livet.

I Socialstyrelsens utredning "På väg mot en god demensvård" framhålls att "målsättningen med vård, behandling och omsorg är att bevara personens mentala funktioner så långt det är möjligt, behålla sociala kontakter, lindra sjukdomssymtom och när detta inte längre är möjligt, skapa ett så gott liv som möjligt för den sjuka, men också stödja och avlösa de närliggande". I detta ligger att man ska ha respekt för den sjukes egen vilja och integritet och försöka stötta den demenssjuke i dessa aspekter.

Det finns också behov av att skydda en person som pga sviktande mentala funktioner inte kan ta vara på sig själv.

Etiska frågeställningar kan komma upp både i hemmet, på sjukhus och i boende för personer med demens. Det finns behov av en ständigt pågående diskussion om etiska aspekter, inte bara som en principiell diskussion utan också för att ge vägledning till handläggning av vardagliga problem. Särskilt gäller detta vid komplicerande sjukdom och vid vård i livets slutskede. Som behandlande läkare ställs man förr eller senare inför denna problematik. Var ska patienten vårdas och hur ska man ställa sig till livsuppehållande åtgärder? Då är det viktigt med kunskap om demenssjukdomar i allmänhet, om deras förlopp och att ha en förmåga till inlevelse i den demente patientens situation. Den dementes behov måste uppfattas och respekteras, och det är särskilt viktigt att vara lyhörd för anhörigas och personalens synpunkter. Goda möjligheter till kommunikation och dokumentation kring vården bör eftersträvas.

#### **Läkemedelsbehandling vid demens**

Det pågår intensiv forskning för att hitta ett läkemedel som kan påverka sjukdomsmekanismen vid Alzheimers sjukdom. Forskning-

Terapirekommanderationer – Symtombehandling vid demens	
Läkemedel	Dosering
<b>Behandling med kolinesterashämmare</b>	
Donepezil	Initialt 5 mg/dag. Efter 4 veckor höjs dosen till 10 mg/dag, som är maxdos.
Galantamin	Initialt 8 mg/dag. Efter 4 veckor höjs dosen till 16 mg/dag. Vid terapisvikt kan dosen höjas till maxdosen 24 mg/dag.
Rivastigmin	Initialt 1,5 mg 2 gånger/dag. Efter 1 vecka höjs dosen till 3 mg 2 gånger/dag. Dosökning sker gradvis så långt det går utan att biverkningar uppstår. Maxdos är 6 mg 2 gånger/dag. Alternativt används depåplåster. Behandlingen påbörjas med 4,6 mg/24 timmar. Efter minst 4 veckors behandling, och om dosen tolereras väl, bör dosen höjas till 9,5 mg/24 timmar.
<b>Behandling med memantin</b>	
Memantin	Behandlingen startas med 5 mg/dag. Höjning sker med 5 mg/vecka till 20 mg/dag. Vid biverkningar, som konfusionssymtom, sänks dosen.

en har fokuserat på beta-amyloid. Två olika läkemedel som hindrar bildningen av beta-amyloid har dock inte visat klinisk effekt. Immunologisk behandling via vaccination har gett biverkningar och behövt avbrytas. Att ge antikroppar mot beta-amyloid har gett upphov till oväntade förändringar i hjärnan.

Det saknas således idag etablerad läkemedelsbehandling riktad mot sjukdomsmechanismen vid en demenssjukdom. Sjukdomsprocessen vid diagnoserna Alzheimers sjukdom, vaskulär demens, frontotemporal demens eller Lewy body-demens kan ännu inte påverkas av någon specifik behandling. Terapeutiska åtgärder får därför syfta till att förbättra symptom och minska negativa effekter av demenssjukdomen.

Det finns ett samband mellan brist på B<sub>12</sub>/folsyra och demens. Det saknas vetenskapligt stöd för att substitution vid en etablerad demenssjukdom ger en förbättring av kognitiva funktioner. Konstaterad vitaminbrist ska behandlas. Även andra mentala funktioner som depression är associerade med brist på vitamin B<sub>12</sub>/folsyra. Se i övrigt kapitlet Vitaminer, mineraler och spärämnen, Faktaruta 2 (vitamin B<sub>12</sub>), s 224 och Faktaruta 4 (folat), s 225.

### Symtombehandling vid demens

Det finns två olika behandlingsstrategier mot kognitiv oförmåga: kolinesterashämmare och memantin, se Terapirekommanderationerna. Vid Alzheimers sjukdom, men också vid vaskulär demens, finns en kraftig

reduktion av acetylkolin. Bristen på acetylkolin leder till negativa effekter på kognitiva funktioner. Mekanismen är likartad den som ses vid behandling med antikolinerga läkemedel. Genom att med läkemedel hindra nedbrytningen ökar halten acetylkolin och skapar en kognitiv förbättring.

#### Kolinesterashämmare

Det finns idag tre olika kolinesterashämmare – donepezil, galantamin och rivastigmin. Trots att dessa preparat är olika, och har delvis olika effekter, har ingen säker skillnad kunnat påvisas mellan läkemedlen. Indikationen för kolinesterashämmare är lätt/måttlig Alzheimers sjukdom. Enligt resultat, vid utvärdering med hjälp av skattningsskalor, är effekten måttlig men har i praktiken oftast en klinisk relevans (1,4).

Kolinesterashämmare har i dagligt tal kallats för ”bromsmediciner”. Någon effekt på sjukdomsförloppet har dock inte kunnat påvisas med säkerhet. Trots positiva effekter av behandlingen fortsätter således sjukdomsprocessen.

Huvuddelen av dokumentationen avser behandling av Alzheimers sjukdom och samtliga preparat är godkända för denna indikation. Positiva effekter har också rapporterats vid demens vid Parkinsons sjukdom, och rivastigmin har denna indikation (5). Kolinesterashämmare har också prövats vid Lewy body-demens men det finns ännu begränsad vetenskaplig evidens.

All behandling av kognitiva sjukdomar ska föregås av en demensutredning för att fastställa diagnos. Primärvårdens basala utredning räcker oftast för fastställande av diagnos och är då tillräcklig för att genomföra behandlingsförsök med kolinesterashämmare. Hos yngre individer, vid snabba förlopp eller mycket tidigt i sjukdomsförlopet krävs ofta kompletterande utredning i samråd med eller av specialiserad minnesmottagning.

Vid insättning av kolinesterashämmare görs testning med minst MMT och klocktest. Vid utvärdering 3–6 månader efter fulldos frågas anhöriga och patient om eventuella effekter och biverkningar. Annat som efterhörs är koncentrationsförmåga, initiativ och social förmåga. En ny testning görs. Både testresultatet och förmågan att hantera testsituationen är viktiga för utvärderingen. Ofta ändras inte testresultatet medan andra kvaliteter påverkas på ett meningsfullt sätt. Vid positiva effekter initieras långtidsbehandling.

Vid insättning av kolinesterashämmare, och speciellt vid behandling med rivastigmin, är det viktigt att läkare/sjuksköterska tar kontakt med patienten under upptitreringsfasen med tanke på eventuella biverkningar.

Det saknas vetenskapligt underlag för hur en utvärdering bör ske. Effekten av kolinesterashämmare är sannolikt olika på olika kognitiva funktioner. Mest uttalad effekt ses på uppmärksamhet, koncentrationsförmåga, och andra förmågor som omfattas av begreppet ”exekutiva förmågor”. Tyvärr är dessa kognitiva aspekter svårtestade och uppfattas ofta bättre i den kliniska situationen. För utvärdering, se Faktaruta 5.

De positiva effekter som ses av kolinesterashämmare kvarstår under lång tid. I slutfasen av sjukdomen kan dock effekterna minska eller upphöra. Det saknas studier om hur länge en behandling har effekt och klara riktlinjer är inte möjliga att ge. En viktig effekt av kolinesterashämmare vid svår demens är minskning av beteendesyntomen. En annan viktig effekt är förbättrad kontakt med anhöriga. Detta gör att flytt till institution inte är skäl att avsluta en behandling.

### Utvärdering av behandlingen med kolinesterashämmare

- Kontakt under upptitreringsfasen för att bedöma eventuella biverkningar, som kan medföra ändring av dos eller längsammare upptitrering.
- Utvärdering av behandlingseffekten 3–6 månader efter uppnådd full dos. Utvärderingen bör omfatta:
  - Patientens och anhörigas uppfattning
  - Egen helhetsuppfattning om funktionsförmågan. Fråga speciellt efter effekter på uppmärksamhet, koncentrationsförmåga och funktion i sociala situationer. Detta beskrivs ofta av anhöriga som ”han/hon är mer med”.
  - Test, minst med mini-mental test (MMT).
- Om effekten bedöms positiv ska långtidsbehandling inledas. Om däremot ingen effekt är uppenbar vid utvärderingen avslutas behandlingsförsöket.

### Utsättning av kolinesterashämmare

Utsättning bör ske genom att halvera dosen under 4 veckor. Om inga försämringar inträder sätts läkemedlet ut. Ny utvärdering av eventuell försämring görs efter ytterligare 4 veckor. Om försämring sker ska behandlingen så snart som möjligt återinsättas.

### Memantin

Memantin förbättrar kognitiva funktioner vid måttlig/svår demens genom en stabilisering av glutamataktiviteten i NMDA-receptorn (1). Verkningsmekanismen är en helt annan än den för kolinesterashämmare.

Memantin är registrerad för behandling av måttlig/svår Alzheimers sjukdom. De som bör komma ifråga för behandling med memantin är patienter där sjukdomen har förvärrats så att dagligt behov av hjälp är påtagligt. En individuell bedömning av effekten ska göras.

Memantin kan ges som monoterapi eller som tillägg till kolinesterashämmare. Indikationen för memantin är otillräcklig effekt av kolinesterashämmare vid måttlig/svår Alzheimers sjukdom. Man ser vid behandling med memantin såväl förbättrad kognitiv förmåga som minskning av beteendesyntomen.

De positiva effekterna på kognitiva förmågor kommer förhållandevis snabbt och utvärdering kan ske 1 månad efter att slutdosen uppnåtts. Biverkningarna i studierna är få. Hos enstaka patienter ser man initialt positiva effekter men konfusionstendens vid 15–20 mg memantin/dag. Dosen bör då sänkas till 10 mg/dag.

Behandlingsutvärdering sker som vid utvärdering av kolinesterashämmare. Vid positiva effekter initieras långtidsbehandling. Liksom med kolinesterashämmare finns inga studier av hur länge en behandling ger positiva effekter.

#### *Utsättning av memantin*

Vid utsättningsförsök ska en utvärdering göras 3–4 veckor efter avslutad behandling. Vid försämring återinsätts läkemedlet.

#### *Långtidseffekter av*

#### *kolinesterashämmare och memantin*

Långtidseffekter av kolinesterashämmare och memantin har studerats i begränsad utsträckning. Ingen effekt rapporterades i en studie efter två års behandling (6) medan en annan studie rapporterade att tiden till att komma till sjukhem förlängdes avsevärt av kolinesterashämmare (7). Tillägg av memantin förbättrade ytterligare denna effekt. Efter ca 7 års uppföljning var risken att behöva komma till sjukhem/demensboende ca 4 gånger högre utan behandling än med kombinationsbehandling. Effekten av tillägg av memantin till kolinesterashämmare var tydlig, men först efter ett års behandling. Båda dessa studier har svagheter men långtidsstudien (7) talar för att det finns positiva långtidseffekter av kombinationen kolinesterashämmare och memantin, både för den enskilda patienten och hälsoekonomiskt.

#### **Affektiva symtom vid demens**

Depressiva symtom är vanliga vid demens. Upp till hälften av alla med Alzheimers sjukdom eller vaskulär demens har depressiva symtom. Symtombilden ter sig ofta annorlunda än vid depression hos yngre. Depressiva symtom vid demens kommer smygande och är ofta långdragna, speciellt vid vaskulär demens. Eftersom diagnosen är rent klinisk är det lätt att förbise en på-

lagrad depression vid demens. Följande problematik finns:

- Den drabbade har själv svårt att berätta om sänkt stämningsläge.
- I samtal kan bilden variera mellan normalt/depressivt.
- Ångestreaktioner är vanliga. Dessa ter sig som oro och eventuellt i form av beteendesyntom.
- De kognitiva bristerna blir mer accentuerade vid depression.
- Irritabilitet eller aggressivitet kan vara depressionssyntom vid demens.
- Somatiska syntom är vanliga som aptitstörning, smärter eller förstopning.

Bristande motivation, initiativ- eller psykomotorisk förlångsamning kan vara syntom på såväl depression som en demenssjukdom.

#### *Behandling*

Studier av antidepressiv behandling av depression vid demens är begränsade och otillräckliga för att ge klinisk vägledning. Målsättningen med den antidepressiva behandlingen är att återskapa full livsglädje. Behandlingen inleds i första hand med SSRI-preparat, som är bäst studerade vid demens (evidensstyrka 3) (1). Klinisk erfarenhet har visat att en kraftfullare behandling av depressiva syntom kan erhållas genom att använda läkemedel, eller en läkemedelskombination, som påverkar både serotonin och noradrenalin. Tricykliska antidepressiva ger vid demens stor risk för kognitiv påverkan och eventuellt konfusion. Paroxetin och fluoxetin bör undvikas, eftersom de kan leda till interaktionsproblematik genom hämning av CYP2D6. Av SSRI används samma doser som till yngre. I praktiken är biverkningarna påfallande få vid demens. Effekten av antidepressiv behandling kommer långsamt vid demens och full effekt kommer först efter 3 månader.

Vid otillräcklig effekt kan mirtazapin, ensamt eller i kombination med SSRI, prövas. Mirtazapinbehandling inleds med 15 mg/dag och kan höjas efter en vecka till 30 mg/dag. Mirtazapin ges som engångsdos på kvällen. Andra alternativ vid terapisvikt är venlafa-

xin (maximal dos 150 mg/dag) eller duloxetin (maximal dos 60 mg/dag). Venlafaxin och duloxetin ges enligt ett tvådosförfarande.

Oftast bör långtidsbehandling ske av depression vid demens. Bakom depression finns ofta flera orsaker, som neurodegenerativa förändringar, yttre miljö eller läkemedel. Miljöfaktorer bör beaktas vid behandling av depression vid demens.

Behandling med elektrokonvulsiv behandling (ECT) ger ofta konfusionella reaktioner hos personer med demens och är därför mindre lämplig. Vid djupa svårbehandlade depressiva tillstånd måste en kraftfull antidepressiv behandling sättas in. Kombinationer med t ex escitalopram och bupropion kan i sådana fall prövas när annan behandling inte hjälper. Observera att bupropion är en potent hämmare av CYP2D6 vilket kan leda till interaktionsproblem.

#### *Risk för utlösande av mani/hypomani*

Vid alltför kraftfull antidepressiv behandling finns risk för att skapa mani/hypomani. Denna kännetecknas vid demens av överaktivitet (mest typisk är verbal överaktivitet), utagerande beteende och irritabilitet/aggressivitet, men också stunder av gråt eller ångest. Ibland finns konfusionella reaktioner. Förändringen i stämningssläge och beteende sker på relativt kort tid. Vid misstanke om manisk reaktion avslutas all antidepressiv behandling och dämpande behandling ges med neuroleptikum (aripiprazol, risperidon, olanzapin eller quetiapin).

#### **Psykotiska symtom vid demens**

Psykotiska symtom är vanliga vid demens och kan vara uttryck för:

- Konfusionella attacker
- Lewy body-demens
- Symtom av den neurodegenerativa sjukdomen
- Behandling med dopaminaktiviterande läkemedel vid Parkinsons sjukdom.

#### *Behandling*

- Behandlingen av de psykotiska symptomen beror på orsaken. Det är olämpligt att utan noggrant övervägande ge neuroleptikum vid psykotiska symtom.

#### **Biologiska orsaker till beteendesyntom**

- Pålagrajd konfusion
- Depression (oftast orsakad av delsymtomet ångest/oro)
- Psykotiska symtom vid Lewy body-demens
- Mani/hypomani
- Aggressivitet som del av demenssjukdomen

#### **Sociala orsaker till beteendesyntom**

- Stress eller annan störning utifrån
- Kränkning i omvärdnadssituation
- Feltolkning i omvärdnadssituation
- Nya okända miljöer

- Psykotiska symtom vid konfusion behandlas enligt riktlinjer nedan.
- Psykotiska symtom vid Lewy body-demens behandlas med kolinesterashämmare.

Om de psykotiska symptomen inte beror på annan pålagrad sjukdom bör neuroleptikum prövas. Doserna bör hållas låga. I första hand ges risperidon. Doser på 1,5 mg/dag eller högre ger ofta extrapyramidala biverkningar. Alternativ är aripiprazol, olanzapin eller quetiapin. Aripiprazol kan ge extrapyramidala biverkningar hos känsliga personer, olanzapin kan ge kognitiv försämring i doser över 10 mg medan quetiapin kan ge påtaglig trötthet.

Samtliga studerade neuroleptika har hos personer med demens visats öka mortaliteten. Bakgrund är osäker. Detta medför att neuroleptika endast ska ges som långtidsbehandling på stark indikation.

Kolinesterashämmare har vid Alzheimers sjukdom visats ha lika god effekt vid psykotiska symtom som neuroleptika och bör därför vara förstahandsmedel.

#### **Behandling av beteendesyntom vid demens – handläggning av akuta problem**

För ytterligare information om behandling av beteendesyntom vid demens se Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation (2).

Demens är en kronisk sjukdom med långt förflopp. Förändringarna är långsamma och den grundläggande sjukdomen ger sällan upphov till beteendeproblem vid lätt eller måttlig grad av demens. Vid svår demens

**Terapirekommanderationer – Grundläggande behandlingsprinciper vid beteendesyntom**

- Gör en noggrann observation av symtomen. Det kan vara svårt att erhålla en fullgod beskrivning från vårdpersonal och i praktiken är det ofta nödvändigt att själv observera för att kunna förstå orsaken.
- Gör en tolkning av symtombilden för att förstå vad som ligger bakom.
- Gör en behandlingsplan utifrån den specifika tolkningen, omvärdnadsåtgärder oftast primära.
- Sätt in så specifik behandling som möjligt.
- Följ upp. Om effekten inte blir den förväntade – ompröva diagnos och behandling.
- I behandlingsstrategierna ska både omvärdnadsstrategier och läkemedel ingå. Omvärdnadstrategier bör vara den primära strategin. Läkemedelsbehandling får inte ges när olämplig yttre miljö ger upphov till symtombilden.

<b>Neuroleptika</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Av tradition har neuroleptika använts vid beteendesyntom vid demens. Det enda neuroleptikapreparatet som i studier visat godtagbar effekt vid demens är risperidon. Effekten är dock begränsad. Initialdosen är 0,5 mg/dag och optimal dos är ca 1 mg/dag men individuella skillnader finns. Biverkningar är framför allt trötthet och extrapyramidal syntom, men även blodtrycksfall och benödem kan förekomma.</li> <li>• Behandling med neuroleptika har rapporterats öka risken för cerebrovaskulär sjukdom och mortalitet. En prospektiv studie (8) visar att neuroleptika som grupp leder till kraftigt ökad långtidsmortalitet. Detta gör att neuroleptika vid demens inte ska ges annat än på strikt indikation och då endast kortast möjliga tid.</li> </ul>
<b>Kolinesterashämmare och memantin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kolinesterashämmare har i vissa studier visats ge positiva effekter medan man i andra inte sett någon skillnad mot placebo (2). Sannolikt kan långtidsbehandling något minska risken för beteendesyntom. Vid beteendesyntom bör därför kolinesterashämmare bibehållas men nyinsättning kan inte förväntas påverka dessa syntom.</li> <li>• Memantin har i flera studier visats minska beteendesyntom, både vid monoterapi och som tillägg till kolinesterashämmare (2). Memantin kan prövas för att minska beteendesyntom.</li> </ul>
<b>Antidepressiva</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depression kan te sig som beteendesyntom där framför allt ångest kan felbedömas som beteendesyntom. Behandling mot depressiva syntom kan också minska ångest.</li> <li>• SSRI-preparat kan hos vissa minska beteendesyntom som irritabilitet/aggressivitet genom att förbättra emotionell kontroll (2). Denna effekt kommer snabbt och visar inte samma födröjning som vid behandling av depression eller ångest.</li> </ul>
<b>Antiepileptika</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Karbamazepin ger en viss, men begränsad, effekt på beteendesyntom vid demens. Effekten är ofta inte kliniskt relevant.</li> <li>• Pregabalin har en specifik effekt på ångest vid generaliserat ångestsyndrom. Studier vid demens saknas men erfarenheten visar effekt. Behandlingen ska initieras med högst 25 mg x 2. Vid dosökning måste en noggrann utvärdering av biverkningar göras.</li> <li>• Låga doser topiramat har i öppna studier visat effekt vid svår aggressivitet. Evidensbaserad kunskap saknas.</li> </ul>
<b>Anxiolytika</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klometiazol ger en snabbt insättande lugnande effekt på beteendesyntom. Effekten är kortvarig. Vid regelbunden användning sker en snabb tillväjnning.</li> <li>• Den lugnande effekten av bensodiazepiner liknar den för klometiazol men är svagare. Oxazepam är att föredra, eftersom substansen har medellång halveringstid och få biverkningar. Använd preparatet endast tillfälligtvis, vid långtidsbehandling finns inga hållpunkter för positiva effekter medan biverkningarna kvarstår. Diazepam har mycket lång halveringstid och är därför olämpligt att använda vid tillfälliga syntom. (Kan dock användas för långtidsbehandling vid svårt bensodiazepinberoende och ger då en jämnare serumkoncentration än oxazepam.)</li> </ul>

finns relativt ofta syntom som är störande för omgivningen. Grunden till dessa är vanligen inte de kognitiva störningarna i sig, utan kan härledas till förhållandet mellan den demente och omgivningen eller pålagrade sjukdomar som konfusion eller depression. De syntom som framkommer är till sin natur "icke-kognitiva" och inte di-

rekt relaterade till kognitiva oförmågor. De är ofta problematiska för omgivningen och kan skapa stor belastning för anhöriga/vårdbärare. Det är viktigt för diagnos och behandling att beakta att syntomen påverkas både av miljöfaktorer och andra sjukdomar/sjukdomssyntom som infektioner t ex urinvägsinfektion och pneumoni.

**Tabell 2.** Läkemedel som visats påverka kognitiva funktioner negativt eller ge upphov till konfusion (se i övrigt Demenssjukdomar (1))

Läkemedelsgrupp	Läkemedel	Evidens (styrka)
Antikolinerga läkemedel	Skopolamin	Stark
Bensodiazepiner	Diazepam	Stark
Antihistaminer	Difenhydramin, hydroxizin, prometazin	Stark
Glukokortikoider		Stark
Opioider		Stark
Antiepileptika	Karbamazepin, fenytoin, fenobarbital	Måttligt stark
Tricykliska antidepressiva	Amitriptylin, imipramin, klomipramin	Måttligt stark
Medel vid Parkinsons sjukdom	L-dopa, dopaminagonister, MAO-hämmare, COMT-hämmare	Begränsad
Neuroleptika	Haloperidol	Begränsad

Även om det finns många olika aspekter av icke-kognitiva symtom hos demenssjuka har de kommit att sammanföras under begreppet ”Beteendemässiga och psykiska symtom vid demenssjukdom” (BPSD). Här ingår olika symtom som aggressivitet, psykiska symtom, nedstämdhet, sömnrubbningsar, vandringsbeteende och andra tecken på hyperaktivitet.

Studier av beteendesymtom fokuserar främst på biologiska faktorer som orsak till de störande symtomen, men många symtom kan uppstå i en störd relation mellan personen med demens och omgivningen.

Akuta problem vid demens utgörs nästan uteslutande av beteendesymtom. Biologiska och sociala orsaker till beteendesymtom, se Faktaruta 6, s 1096.

Biologiska och sociala faktorer påverkar varandra och orsaken till beteendesymtomen är komplex. Trots detta ska all behandling inriktas på grundorsaken och inte på de symtom som kommer fram. Ett strukturerat diagnostiskt tänkande är nödvändigt, se Terapirekommendationerna, s 1097.

### Behandling av ropbeteende

Personer med svår demens utvecklar ibland ett ”ropbeteende” som kan vara mycket störande för omgivningen. Handläggning av detta visar på en rad svårigheter och illustrerar de komplicerade faktorer som ligger bakom. Olika faktorer bidrar till ropbeteende – en svår demens med uttalade svårigheter att skapa nya adekvata handlingssätt, oftast är personen bunden till en stol eller

säng med svårighet att få kontakt med omgivningen samt har en orsak att påkalla uppmärksamhet. Beteendet upprepas och blir så småningom svårt att bryta.

### Behandling

Det finns ingen farmakologisk behandling som bryter ett etablerat ropbeteende. Läkemedel som dämpar eller försämrar kognitiva förmågor ger ibland motsatt effekt. Strategin är framför allt att förebygga och bibehålla kognitiva funktioner så intakta som möjligt, bibehålla gångförmåga och undvika att hålla personen sittande samt genom omvärvdnadsstrategier skapa en god kommunikation. Kontroll av läkemedelsbehandlingen och utsättning av läkemedel som kan påverka gångförmågan negativt eller påverka kognitiva förmågor är viktigt. Eventuellt kan memantin prövas. Specifika symtom som depression och ångest ska behandlas.

Begynnande röpbeteende kan vara tecken på smärtillstånd eller annat kroppsligt lidande. Depressions-/ångest tillstånd kan öka risken för röpbeteende.

### Negativa effekter på kognitiva funktioner vid läkemedelsbehandling

Olika typer av läkemedel kan orsaka kognitiv nedsättning. Dessa läkemedel kan också öka risken för konfusion. Patienter med demens löper särskilt stora risker. Problem finns speciellt med läkemedel med antikolinerg effekt, t ex medel mot neuroleptikabiverkningar och tricykliska antidepressiva.

### Sökord

### Innehåll

Känsliga personer kan reagera på läkemedel för urininkontinens. För några preparat, såsom antikolinerga läkemedel och opioider, har man visat att effekten är dosberoende.

Alla läkemedel har inte blivit grundligt studerade i dessa avseenden. Svaga belägg innebär därför inte med automatik att läkemedlet inte kan ha betydande oönskade effekter på kognitionen. En viktig generell begränsning är att effekten av de flesta läkemedelsgrupper inte är väl studerad hos äldre. Läkemedel som visats påverka kognitiva funktioner framgår i Tabell 2, s 1098. Dessa läkemedel bör hanteras med försiktighet vid demens och effekter på kognitiva funktioner uppmärksamas. Samtliga dessa läkemedel, förutom haloperidol, kan ge upphov till konfusionella reaktioner.

### Behandling av konfusion

1. Sätt ut alla läkemedel som kan öka risken för konfusion.
2. Leta efter somatisk sjukdom som kan behandlas.
3. Skapa en lugn och trygg miljö.

Miljö- och omvårdnadsfaktorer är ytterst viktiga vid behandling av konfusion. Lugn och trygghet samt frihet från yttre stress är därför grunden vid konfusionsbehandling.

Vid behov av ett akut dämpande medel kan klometiazol kapslar 300 mg eller lösning 5–10 ml prövas. Alternativt kan oxazepam 10 mg ges, men detta preparat ger en något svagare effekt. Svar på behandlingen ses oftast inom en timme. Dosen kan vid behov upprepas upp till 3 gånger/dag om inga biverkningar uppträder. Vid höga doser av klometiazol ses ofta påtagliga biverkningar som sedation eller blodtrycksfall. Vid svåra akuta problem kan risperidon 0,5 mg ges. Dosen kan eventuellt höjas till 1 mg.

Konfusion brukar läka ut efter några dygn och lugnande läkemedel ska då sättas ut.

### Patient- och anhörigorganisationer

För patient- och anhörigorganisationer se Faktaruta 7.

### Patient-/anhörigorganisationer

- Alzheimerföreningen, Karl XII gatan 1, Lund, Box 197, 221 00 Lund.  
[info@alzheimerforeningen.se](mailto:info@alzheimerforeningen.se). Tretton lokalföreningar finns i södra Sverige.
- Demensförbundet, Lundagatan 42 A, 5 tr, 117 27 Stockholm. [rdr@demensforbundet.se](mailto:rdr@demensforbundet.se). 130 lokalföreningar finns spridda över landet.

### Referenser

1. Demenssjukdomar. SBU-rapport. 2006. ISBN 9187890992. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
2. Läkemedelsbehandling och bemötande vid beteendemässiga och psykiska symtom vid demenssjukdom – "BPSD". Information från Läkemedelsverket. 2008;(19)5. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
3. Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom. Socialstyrelsen. 2010. Artikelnummer: 2010-5-1. ISBN 9789186585181. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
4. Farmakologisk behandling vid Alzheimers sjukdom. Bakgrundsdokumentation. Information från Läkemedelsverket. 2002;(13)7–8. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
5. Camicioli R, Gauthier S. Clinical trials in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Can J Neurol Sci.* 2007;34 Suppl 1: S109–17.
6. Courtney C, Farrell D, Gray R, Hills R, Lynch L, Sellwood E, et al. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet.* 2004;363:2105–15.
7. Lopez OL, Becker JT, Wahed AS, Saxton J, Sweet RA, Wolk DA, et al. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:600–7.
8. Ballard C, Hanley ML, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Kossakowski K, et al; DART-AD investigators. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2009;8:151–7.



# Tobaksberoende

Hans Gilljam, Karolinska Institutet, Stockholm  
Rune Lindqvist, Tumba vårdcentral, Tumba

## Inledning

Tobaksrökning kan liknas vid en kronisk sjukdom med allvarliga komplikationsrisker, men unik genom att den kan botas med ett kort samtal. Metoderna för avvänjning är så mångsidiga och utprövade att varje kliniker kan finna en verksam modell som passar den egna arbets situationen.

### Tobaksrökning Skadeverkningar

Tobaksrökning, och särskilt cigarettrökning, ökar fortfarande globalt sett men avtar sakta i världen. Ännu röker knappt 1 miljon män och kvinnor dagligen i Sverige och lika många röker då och då. Lågutbildade röker mer än övriga (1). Fortfarande har vart 12:e dödsfall i Sverige (7 000/år) samband med tobak. Tobaksrökning är den dominerande förebyggbara orsaken till ohälsa, sjukdom och för tidig död (Faktaruta 1).

Kostnaden per räddat levnadsår vid rökavvänjning har beräknats till 4 500–7 000 kr (2). Detta framstår som mycket förmålligt jämfört med behandlingen av många andra tillstånd (3). Det är därför lika självklart att aktivt stödja rökstopp som att behandla andra riskfaktorer, t ex högt blodtryck eller diabetes. Våra kunskaper om tobaksskador är störst beträffande rökt tobak. Den djupa inhalationen, ”halsblosset”, är avgörande för både tillvänjning och skadeverkningar. Dubbelt så många cigaretter ger dubbelt så stor risk. Se Tabell 1,

### Cigaretten som produkt

På grund av inhalationen är cigaretten en unikt farlig konsumentprodukt som dödar varannan av tobaksindustrins mest lojalas kunder. Vare sig filtercigaretter eller ”lightcigaretter” minskar rökarnas exponering för de toxiska förbränningsprodukterna.

s 1102. Redan 1 cigarett/dag och då och då rökning medför ökad risk för sjukdom.

### Snusning

I Sverige används nästan enbart det fuktiga, orala snuset, en tobaksprodukt som innehåller bl a nikotin och carcinogener som nitrosaminer men även smakämnen för att göra produkten attraktivare. Idag snusar var fjärde ung man dagligen. Snusning ger såväl lokala effekter i munhålan som systemeffekter. Sambandet mellan snusning och cancer i munhålan är omtvistat, liksom risken för hypertoni.

Ett samband mellan snusning och pankreas cancer har påvisats (4), liksom för led- och muskelskador, hörselnedsättning, nedslatt fertilitet hos kvinnor samt påverkan på fostret.

För snusavvänjning kan stödmetoderna mot rökning med fördel användas.

### Effekter av nikotin

Vid cigarettrökning sker absorptionen av nikotin snabbt i lungorna. I varje cigarett

Sökord

Innehåll

**Tabell 1.** Relativ riskökning (gånger) för cigarettrökare jämfört med icke-rökare

Cancer <sup>a</sup>	Relativ risk	Övriga <sup>b</sup>	Relativ risk
Lunga	15–30	KOL	10–12
Näshåla	1,5–2,5	Hjärtinfarkt < 50 års ålder	5–6
Munhåla	4–5	Hjärtinfarkt > 50 års ålder	2–3
Bakre svalg	4–5	Stroke	2–2,5
Strupe	10	Claudicatio intermittens	2–10
Matstrupe (körtelcancer)	1,5–2,5	Höftledsfarktur	3
Matstrupe (övriga)	2–5	Aortaaneurysm	5–6
Magsäck	1,5–2,0	Reumatoid artrit	2 (7–15 <sup>c</sup> )
Bukspottkörtel	2–4	Makuladegeneration	3
Lever	1,5–2,5	Hörselnedsättning	3
Njure	1,5–2,0	Crohns sjukdom (återfall)	1,5–2
Urinvägar	3	Struma, toxisk	2
Livmoderhals	1,5–2,5	Psoriasis	2–3

a. Källa: IARC (WHO).

b. Källa: olika översiksartiklar.

c. För genetiskt predisponerade.

finns 30–40 tillsatser av totalt ca 1 000 som används av industrin för att öka attraktiviteten och tillväntningen. Vid snusning och cigarrökning sker absorptionen via munslämehinnan och regleras med produktens pH-värde.

Nikotin är en psykoaktiv drog som tillsammans med andra ämnen i tobaksröken, hos beroende personer, ger en upplevelse av förändrat stämningsläge, ökad koncentrationsförmåga och ett tydligt välbefinnande. Nedbrytningen sker i levern och går relativt snabbt. Tillvänjning till nikotin skiljer sig farmakologiskt och beteendemässigt inte från heroin och kokain. Tobaksberoende personer kräver ständig tillförsel för att undvika abstinens. Sociala och psykologiska skäl, liksom djupt rotade vanor bidrar dessutom till fortsatt rökande/snusande och försvarar ett rök- eller snusstopp.

### Passiv rökning (miljötobaksrök)

Tobaksrök är en viktig källa till luftförörening. Det finns ett klart samband mellan miljötobaksrök och överkänslighetsbesvär, allergiutveckling samt KOL. Effekter som svidande ögon, huvudvärk, hosta och andnöd upplevs av många. Allergiker och astmatiker är särskilt känsliga och barn är

speciellt utsatta. I Sverige beräknas årligen 50–80 av drygt 3 500 lungcancerfall orsakas av passiv rökning.

Längre tids exponering för miljötobaksrök ger ökad risk för akut hjärtinfarkt och under 1990-talet räknade man med ca 1 300 hjärtinfarkter/år av passiv rökning, varav 500 letala (5). Det är rimligt att tro att miljölagstiftningen som t ex den om rökfria serveringar har minskat antalet sjukdomsfall.

### Strategier för minskat tobaksbruk

Tre av fyra rökare i Sverige säger att de vill sluta, men beslutet har nått olika mognadsgrad. Tobaksbrukskarna är en heterogen grupp männskor med olika grad av beroende, utbildning och sociala omständigheter, vilket gör att de lyssnar på olika sorters budskap.

Med målinriktad information kan man nå och påverka många rökare att ta beslut om rökstopp. Man får dock vara beredd på att vissa rökare inte är motiverade att ta steget vid just ett specifikt tillfälle. Informationen ska helst knyta an till rökarens/snusarens speciella situation. Ex-rökarna kan behöva höra hur de kan undvika återfall.

Läkarna underskattar ofta sina möjligheter att påverka rökande patienter. Under-

sökningar visar att ju mer omfattande hjälpen och informationen är, desto fler patienter tar steget och blir bestående rökfria. Bara genom att ta upp frågan kan läkaren öka antalet lyckade rökslut från 2–3% till 5–6%, mätt efter 1 år (6).

Steget till den professionella nivån där 30–40% uppnår rökfrihet kräver större och långvarigare insatser, men det är dit Socialstyrelsen vill nå med 2011 års riktlinjer (7). Se rökningen som en kronisk sjukdom som t ex diabetes. Det är oftast inte ett enda avgörande råd som får rökaren att sluta. Det handlar om ett förtroendeskapande och långsiktigt arbete. Uppföljning är särskilt viktig och en väl synlig notering, ”Rökare” eller diagnoskod F17.2 i journalen, gör det lättare.

### Praktisk tobaksavvänjning

Tobaksberoende innebär:

- Fysiologiskt tobaksberoende (> 15 cigaretter/dag och < 30 minuter till första cigaretten på morgonen indikerar starkt beroende liksom snusning redan vid uppvaknandet).
- Psykologiskt beroende – rökaridentitet.
- Vana – 100–400 bloss per dag.
- Socialt beroende – t ex bakgrund, familj, vänner, arbetskamrater, fritid.

Avvänjningsstödet för rökare/snusare ska individualiseras, men nedanstående delmoment kan vara viktiga:

- att medvetandegöra om rökningens risker för alla rökande patienter
- riktad upplysning om tobaksskador
- stöd och praktiska råd
- hjälp mot abstinensbesvärs

#### Det motiverande samtalet om tobak

Det är viktigt att beslutet att sluta röka verkligen är patientens eget. Ibland kan en betygssättning av de rökta cigaretterna under loppet av några dagar ge insikt. En Likert-skala kan inspirera rökaren att själv reflektera över sin rökning (se Figur 1, s 1104).

### Stöd och praktiska råd

Råd och tips ska ges i anslutning till patientens egna frågor och farhågor.

- Sluta tvärt! – är det vanligaste rådet, eftersom bara ett fåtal klarar av att minska successivt. Däremot kan nedtrappning och förberedelser vara av värde. Inte så få lyckas sluta tvärt, utan förberedelser, men de söker inte heller hjälp.
- Ha inte tobak i din närlhet! Suget efter nikotin kan bli intensivt, men varar bara korta stunder – ofta bara 15–60 sekunder. En klunk vatten eller tandborstning kan räcka. Stå ut! Det går över!
- Undvik situationer där återfall hotar.
- Satsa på aktiviteter där tobak normalt inte används. Tobaksbruket är delvis en betingad vana och uteblir oftast i situationer där man normalt inte använder tobak – t ex vid lek med barn eller biobesök.
- Väg dig den första tiden för att veta var du står. En halvtimmes daglig promenad, minskat intag av fett och godis plus mer fibrer i kosten minskar risken för viktuppgång och förstopning.
- Undvik att ”testa”. Ytterst få kan bli feströkare. Många återfall orsakas av att rökaren/snusaren efter en kort tids tobaksstopp, av nyfikenhet, tar ett enstaka bloss eller en pris snus. Det leder ofta till återfall.

Be patienten gradera sig själv mellan 1 och 10 och fråga sedan varför inte ett lägre värde valts. Det brukar öppna upp för en diskussion utan pekpinnar. Patienten leder och tar ansvar!

#### Personligt relaterad upplysning om tobakens skadeverkningar

Många patienter har besvär som beror på tobaksbruket och skräddarsydd information är alltid bäst. Man har också visat att patienter litar mer på läkaren än på någon annan informationskälla. Detta ger läkaren en unik chans att hjälpa patienten. Eftersom 1 rökare av 3 slutar med tobak utan större problem kan ett insiktsfullt agerande ha stor betydelse. En broschyr med information och tips om rökstopp kan vara av värde (se [www.slutarokalinen.org](http://www.slutarokalinen.org)). För lämpliga råd och tips att ge i anslutning till patientens egna frågor och farhågor se Faktaruta 2.

**NIVÅ 1 – Som du alltid klarar och hinner med (motsvarar Socialstyrelsens "Enkla råd": 2–5 minuter)**

- Fråga varje patient om rök- och snusvanor
- Journalföra och diagnosregistrera – F17.2 Tobaksberoende
- Bedöm motivationsgraden: Hur intresserad är du av att sluta röka på en skala 1–10?

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ointresserad			Osäker				Beredd att sluta		
Fokusera på att väcka intresse			Fokusera på att påverka ambivalensen				Fokusera på att stödja beslutet		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Känner du till hur rökning påverkar din hälsa/sjukdom?</li> <li>• Får jag berätta?</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hjälp patienten att väga fördelar mot nackdelar</li> <li>• Identifiera hinder för att sluta – diskutera lösningar</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sätt stoppdatum</li> <li>• Ge praktiska råd: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ät och drick ordentligt</li> <li>– Rör på dig</li> <li>– Använd nikotinläkemedel</li> <li>– Rök inte en enda cigarett</li> </ul> </li> </ul>		

**NIVÅ 2 – När du tar dig lite längre tid (motsvarar Socialstyrelsens "Rådgivande samtal": 5–30 minuter)**

- |  |  |   |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vad skulle kunna få dig att över huvud taget tänka på att sluta?</li> <li>• Kan du se någon fördel med att sluta?</li> <li>• Erbjud ny kontakt vid behov</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Förklara abstinenssymtom och vikt- ökning</li> <li>• Betona alla vinster med rökstopp</li> </ul> <p><b>Hänvisa till</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokal rökavvänjare</li> <li>• Sluta-Röka-Linjen, tfn 020-84 00 00</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informera om läkemedel</li> <li>• Skriv recept vid behov</li> <li>• Diskutera återfallstrategi</li> </ul> <p><b>Hänvisa till</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokal rökavvänjare</li> <li>• Sluta-Röka-Linjen, tfn 020-84 00 00</li> </ul> |
|--|--|---|

**NIVÅ 3 – Rökavvänjningsenhet – kräver särskild utbildning och organisation (motsvarar Socialstyrelsens "Kvalificerat rådgivande samtal")**

- Identifiera redan fungerande enhet som du kan remittera till
- Verka för att din vårdcentral och ditt sjukhus etablerar en egen resurs
- Sluta-Röka-linjen är hela tiden en professionell komplettering på nationell nivå

**Figur 1.** Din behandling av patientens tobaksberoende efter Svenska Läkarförbundet och Svenska Läkaresällskapet. Anpassat till Socialstyrelsens riktlinjer 2011.

### Hjälp mot abstinensbesvärs

Yrsel, koncentrationsproblem, sömnsvårigheter, irritabilitet och ökad hosta (!) är vanliga symtom under den första tiden. Besvären är oftast kortvariga och lindriga.

### Nikotinsubstitution

Nikotinsubstitution i någon av flera tillgängliga beredningsformer är förstahandsmedel, om läkemedel bedöms bli nödvändiga. Substitutionen hjälper mot nikotinabstinens, medan man försöker bryta tobaksvanan. Man kan utgå från att de flesta hjälpsökande har nytta av substitutionen. Tuggummi eller tabletter föredras oftast. Plåster fungerar också bra och kan med fördel kombineras med andra beredningsformer. Storrhökare (> 15 cigaretter/dag) och storsnusare ( $\geq 1$  dosa/dag) behöver ofta mer nikotin och därfor kan antingen 24 timmars plåster eller en

kombination av plåster och annan beredningsform krävas (8).

Alla "rökslutare" behöver titrera fram en egen nikotindos. Effekten av tuggummi och olika tablettberedningar kommer inom några minuter och de kan därför användas vid behov. Snabbare höjning av nikotinnivån får man med tablett och framför allt nässpray än med tuggummi. Nikotininhaltaterna ger något att ha i handen, men det kan krävas 15 sug för att motsvara ett halsbloss. De olika beredningsformerna är likvärdiga i effekt, men ger möjligheter att skräddarsy behandlingen och minska biverkningarna.

Behandlingstider om 2–3 månader brukar rekommenderas. Det finns ringa risk för akut överdosering och även om man avråder från långtidsbruk är biverkningarna få. Långtidsanvändning ( $\geq 2$  år) har observerats hos 2–10% beroende på berednings-

form (9). Kronisk nikotinsubstitution kan i undantagsfall övervägas. Samtidig rökning och läkemedelsbehandling med nikotin kan ske i nedtrappningsskedet. Underbehandling är ett större problem än motsatsen.

NNT är 23 (95% KI 20–27) för gruppen nikotinläkemedel som i det närmaste fördrubblar effekten av rådgivningen, oavsett dennas intensitet (10).

Hjärt- och kärlsjukdom utgör endast undantagsvis kontraindikation för nikotinläkemedel. Om nikotinsubstitution ges under graviditet måste man beakta att nikotin passerar över till fostret och kan leda till skador. Nikotintillförsel under graviditet bör därför ges efter särskilt övervägande och kontinuerlig tillförsel (läs: plåster) bör undvikas. Tobaksrökning är givetvis långt farligare.

Nikotin passerar över i modersmjölken och koncentrationen i mjölken blir 2–3 gånger högre än i moderns blod. Koncentrationen är som högst kort efter exponeringen för nikotin med en halveringstid på ca 60 minuter.

### Vareniklin

Vareniklin är ett andrahandsmedel för tobaksavvänjning efter nikotinsubstitution. Det är rabattberättigat i samband med motiverande stöd. Det är en nikotinagonist/antagonist som ger en viss stimulering av nikotinreceptorerna samtidigt som substansen blockerar exogent tillfört nikotins verkan på samma receptorer. Rökaren erfar viss tillfredsställelse av preparatet, men ett blass ger ingen ytterligare förstärkning.

Medlet är receptbelagt och intas peroralt 2 gånger/dag under 12 veckor. Dosen trappas upp enligt schema och ibland kan längre behandling krävas, men då omvänt med nedtrappning (totalt upp till 24 veckor). Enligt publicerade studier ger vareniklin signifikant bättre långtidsresultat än placebo (11). Samtidig rådgivning är viktig.

Måttligt illamående rapporteras första veckan av ca 30% av användarna. Det kan mildras med mat och leder sällan till terapiavbrott. Gravida ska inte behandlas med vareniklin. Användning av vareniklin i samband med amning har inte studerats och bör inte rekommenderas. För personer med kraftigt sänkt njurfunktion (GFR < 30 ml/minut) gäller dosreduktion medan för

äldre med för äldern normal njurfunktion behövs ingen dosreduktion.

NNT för vareniklin jämfört med placebo är 10 (95% KI 7–14) och preparatet omfattas av förmånssystemet, om det kombineras med motiverande stöd (11).

### Bupropion

Bupropion är en selektiv återupptagshämmare av noradrenalin och dopamin. Medlet underlättar tobaksavvänjning och minskar risken för återfall. Bupropion ska kopplas till rådgivning och fördrubblar effekten jämfört med placebo. Bupropion är receptbelagt, och intas oralt 1–2 gånger/dag i 7–8 veckor. NNT för bupropion är 18 (95% KI 14–23) (12).

Bupropion har av Tandvårds- och läkemedelsförämningsverket klassats som ett andrahandsmedel och omfattas av förmånssystemet under förutsättning att det ges i samband med motiverande stöd. Medlet bör inte användas under graviditet och passeras över i bröstmjölk varför amning bör utgöra kontraindikation.

Bupropion kan i erfarna händen kombineras med nikotinläkemedel. Klinisk erfarenhet talar för att ingen dosjustering behöver göras om bupropion kombineras med SSRI-preparat. Hos personer med kramptendens, pga sjukdom eller interagerande läkemedel, kan kramper utlösas. Doseringsintervaller bör beaktas och dosen reduceras till äldre.

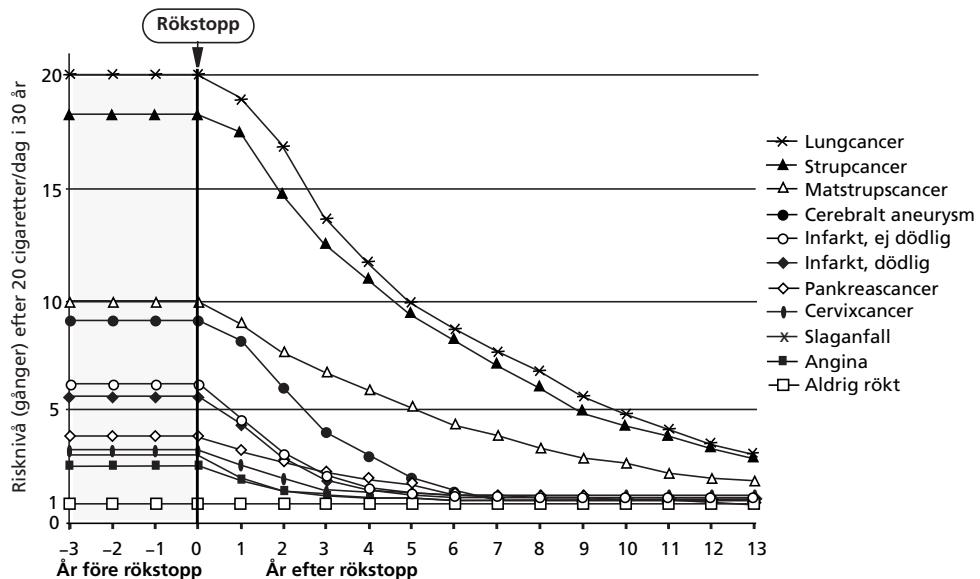
### Att beakta

Depressioner och personlighetsförändringar kan i sällsynta fall förekomma vid rökavvänjning och kan vara associerade till givet läkemedel. Misstänkta symtom bör föranleda behandlingsstopp och läkarkontakt.

Dokumentation av läkemedelsbehandling vid rökavvänjning under 18 års ålder saknas, liksom om det föreligger könsskillnader för val av bästa behandling.

### Val av läkemedel och kombinationsbehandling

Alla läkemedlen är effektiva. Som singelbehandling är vareniklin effektivast, följt av bupropion och nikotinläkemedel (13). De två förstnämnda kan kombineras med nikotinläkemedel vid behov. Tillägg av läkemedel i samband med rådgivning ger fler tobaksfria



**Figur 2.** Kraftig minskning av risken att drabbas av tobaksrelaterade sjukdomar efter rökstopp. Minskningen är snabbast för kardiovaskulära risker (data från olika källor, sammanställda och tolkade av Hans Gilljam)

patienter än enbart rådgivning. Tillägg av läkemedel är särskilt indicerat hos patienter med tobaksrelaterad sjukdom, kraftigt nikotinberoende och inför kirurgi.

**Dokumentera, diagnosstätt och följ upp**  
Uppföljning är särskilt betydelsefull vid tobaksavvänjning. Tobaksberoende (ICD-10, F17.2) är en användbar sjukdomsmarkör.

#### Övriga åtgärder

Även följande behandlingar kan vara indicerade:

- Dyspepsibesvär kan uppstå och motiverar åtgärder.
- Sedativa för korttidsbruk kan i enstaka fall underlättा vid uttalade sömnproblem. Klinisk erfarenhet är att ett långvarigt bruk av sedativa/hypnotika minskar möjligheten att sluta röka/snusa.
- Depressionsanamnes: Kognitiv terapi eller antidepressiva kan i undantagsfall behövas.

- Obstipation är inte ovanligt efter rökstopp och ytterligare ett skäl för att äta mer fiberrik mat och motionera. Bulkmedel eller laktulos kan behövas.

#### Effekter av rökstopp

Riskminskningen efter rökstopp är brant, se Figur 2. Rökstopp 4–8 veckor före och efter operation halverar komplikationsrisken (se [www.enrokfrioperation.se](http://www.enrokfrioperation.se)).

#### Organisationer som arbetar tobaksförebyggande

Statens Folkhälsoinstitut, A Non Smoking Generation, Visir och Yrkesföreningar mot Tobak (t ex Läkare mot Tobak) spelar alla roller i det tobaksförebyggande arbetet. Organisationernas roll för lagstiftning, opinionsbildning och initiering av tobakspreventiva aktiviteter (kampanjer, nätverk, utbildningar m m) är av stor betydelse. Information och material om tobak och tobaksavvänjning publiceras i tryckta och elektroniska medier, se Faktaruta 3, s 1107.

**Rökslutar- och tobaksinformation**

- Sluta-Röka-Linjen, tfn 020-84 00 00  
[www.slutarokalinjen.org](http://www.slutarokalinjen.org)
- [www.1177.se](http://www.1177.se)
- [www.tobaksfakta.se](http://www.tobaksfakta.se)
- [www.tobaccoorhealthsweden.org](http://www.tobaccoorhealthsweden.org)
- [www.vardguiden.se](http://www.vardguiden.se)
- [www.enrokfrioperation.se](http://www.enrokfrioperation.se)
- [www.treatobacco.net](http://www.treatobacco.net)

**Resurser för rökavvänjning**

Rökavvänjningsstöd erbjuds på många håll inom primärvård, slutenvård och folktandvård. Dock visar enkätundersökningar att såväl inom primär- som slutenvården kan både täckning och kvalitet förbättras. Av särskild betydelse är att alla inom professionen framför ett gemensamt hälsobudskap.

Den specialinriktade rökavvänjningsklinikens roll är trefaldig:

- att vara en specialistklinik för rökare som har svårt att sluta röka
- att utveckla och utvärdera nya rökavvänjningsmetoder
- att sprida kunskap om verksamma rökavvänjningsmetoder.

Rökavvänjning är idag en väl evidensbaserad behandling. Bäst resultat nås med team av erfarna rökavvänjare, helst med olika professionell bakgrund, som träffar sina patienter vid 4–7 tillfällen, i grupp eller individuellt, med kognitiva och beteendemodifierande metoder i kombination med läkemedel. Med motiverade rökare ligger behandlingsresultaten i nivån 30–40% rökfria efter 12 månader. Ett fåtal långtidsuppföljningar (5–7 år) visar att resultaten i stort sett består (14).

För snusavvänjning har hittills vareniklin kunnat visa signifikant effekt i kombination med rådgivning (15).

**Andra resurser  
för tobaksavvänjning**

Vården kan ”remittera” rökare och snusare till Sluta-Röka-Linjen, tfn 020-84 00 00, men linjen är öppen för alla. Linjens professionella

avvänjare kan lotsa till tobaksfrihet och t o m erbjuda återuppröning för att öka effekten. Vården är välkommen att ringa för att konsultera. Kontinuerlig utvärdering visar på hög effekt och kvalitet. Tjänssten är öppen vardagar och kvällar. Information om tider ges via telefon eller Internet. Stödjande material finns att tillgå.

**Rökavvänjning för nya svenskar**

Tobaksvanor och kulturmönster varierar stort och är ofullständigt kända. Det är av vikt att grupper med t ex språksvårigheter nås av adekvat information och rökslutarstöd i kontakterna med vården.

**Referenser**

1. Tobaksfakta. [www.tobaksfakta.se](http://www.tobaksfakta.se)
2. Godfrey C, Parrott S, Coleman T, Pound E. The cost-effectiveness of the English smoking treatment services: evidence from practice. *Addiction*. 2005;100 Suppl 2:70–83.
3. Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, Safran DG, Siegel JE, Weinstein MC, Graham JD. Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. *Risk Anal.* 1995;15:369–90.
4. Cnattingius S, Galanti R, Grafström R, Hergens MP, Lambe M, Nyrén O, et al. Hälsorisker med svenska snus. Statens Folkhälsoinstitut, Rapport A nr 2005:15 [www.fhi.se](http://www.fhi.se).
5. Statens folkhälsoinstituts webbplats, information om passiv rökning. [www.fhi.se](http://www.fhi.se).
6. Russel MA, Wilson C, Taylor C, Baker CD. Effect of GP's advice against smoking. *Br Med J*. 1979;2:231–5.
7. Nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder 2011. Tobaksbruk, riskbruk av alkohol, otillräcklig fysisk aktivitet och ohälsosamma matvanor. Stöd för styrning och ledning. Socialstyrelsen. 2011. Artikelnr: 2011-11-11. ISBN 9789186885663. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
8. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. *Public Health Service*. May 2008.
9. Sims TH, Fiore MC. Pharmacotherapy for treating tobacco dependence: what is the ideal duration of therapy? *CNS Drugs*. 2002;16:653–62.

10. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD000146.
11. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jul 16;(3):CD006103.
12. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD000031.
13. [www.treatobacco.net](http://www.treatobacco.net)
14. Galanti MR, Holm-Ivarsson B, Helgason AR, Gilljam H. The future of smoking cessation: Gender on the agenda. Drugs education, prevention and policy. 2002;9:71–84.  
<http://informahealthcare.com>
15. Fagerström KO, Gilljam H, Tonstad S. God effekt av vareniklin vid snusavvänjning. *Läkartidningen.* 2011;108:2215–7. [www.lakartidningen.se](http://www.lakartidningen.se)
-

# Alkohol – riskbruk, missbruk och beroende

Johan Franck, Beroendecentrum Stockholm (BCS), Stockholm  
Charlotte Hedberg, Centrum för allmänmedicin (CEFAM), Stockholm

## Inledning

**De flesta vuxna svenskar använder alkohol.** För flertalet leder detta inte till några negativa konsekvenser. Samtidigt har alkoholen en hög potentiell skadlighet. I Sverige har 10% av kvinnor och 16% av män riskabla alkoholvanor. Ett nyanserat synsätt krävs för att beakta dessa båda aspekter. Alkohol spelar en positiv roll i vår kultur, samtidigt som en behandlingspessimism lätt utvecklas vid utvecklat missbruk och beroende.

Patientrollen är särskilt svår när det gäller alkohol då patienten lätt känner skam och skuld. Läkarens eller annan vårdgivares förmåga att föra ett gott samtal med sin patient och skapa en terapeutisk allians är därför avgörande när patienten ska ges underlag för beslut om sina alkoholvanor. Diagnostik, samtalsmetoder och behandling skiljer sig väsentligen åt när det gäller riskbruk av alkohol jämfört med missbruk och beroende av alkohol. Dessa behandlas därför var för sig i kapitlet.

## Överväg alkohol tidigt

Läkarens diagnostiska förmåga är avgörande när det gäller alkoholrelaterade symptom och sjuklighet, särskilt som alkoholrelaterad ohälsa inte behöver vara förknippad med ett utvecklat missbruk eller beroende. Alkohol kan ge upphov till många symptom och avvikande laboratoriemarkörer och alkohol har kallats ”the second great mimic”

(då jämfört med syfilis som en gång var ”the great mimic”).

Många utredningar och behandlingar av en rad olika somatiska och psykiatriska åkommor kan minimeras och förenklas om alkohol tidigt övervägts, när patienten presenterar sina symtom och problem. Alkohol motverkar och interagerar också med många vanliga läkemedel, varför patienten bör få information om detta vid insättande av behandling. Detta kan även ha betydelse vid oväntade biverkningar samt vid dålig effekt av insatta läkemedel, t ex av antidepressiva eller blodtryckssänkande medel.

På senare år har det visats att behandling både i form av tidig intervention, s k brief intervention, och läkemedel har effekt. Det finns därför all anledning för läkaren att ägna kraft åt patientens riskbruk, men också att aktivt engagera sig i patienter som utvecklat missbruk och beroende av alkohol. Många patienter med alkoholproblem vittnar om vilken positiv betydelse det hade när en läkare intresserade sig för deras situation.

## Att dricka alkohol

För de flesta utgör inte alkohol något hälsoproblem. På senare år har stor uppmärksamhet givits åt alkohol som förebyggande av hjärt-kärlsjukdom i media.

En viss skyddande effekt för hjärtsjukdomar och diabetes rapporteras från några studier, men underlaget för detta diskuteras alltjämt. Den skyddande effekten uppnås vid mycket låg konsumtion (< 1 glas

### Epidemiologi – kvantitet och risk

(Källa: Statens folkhälsoinstitut)

#### Risknivåer för alkohol (standardglas/vecka)

Ett standardglas motsvarar 12 g alkohol. Denna mängd alkohol finns i ett glas (15 cl) vin, en flaska (33 cl) starköl (5%) eller 4 cl starksprit.

- **Kvinna:** 9 standardglas/vecka = 2 flaskor vin eller 10 flaskor starköl/vecka eller 40 cl starksprit/vecka
- **Man:** 14 standardglas/vecka = 3 flaskor vin eller 15 flaskor starköl/vecka eller 60 cl starksprit/vecka

Som riskkonsumtion/riskbruk räknas också all konsumtion motsvarande 5 (män) respektive 4 (kvinnor) standardglas vid ett enda avgränsat tillfälle ("intensivkonsumtion").

Under graviditet är det okänt ifall en liten mängd alkohol kan intas utan risk för fostret, varför rekommendationen är att helt avstå från alkohol.

vin/dag för män i 70-årsåldern och <½ glas för kvinnor). All konsumtion över denna nivå innebär ökad risk för ohälsa. Personer < 40 år gör inga hälsovinster över huvud taget av alkohol. Sammanfattningsvis finns inga säkra belägg för att rekommendera alkohol som förebyggande behandling och inga belägg alls att rekommendera alkohol som medicin.

Berusningsdrickande, konsumtion av 1 flaska vin eller mer vid samma tillfälle, innebär en större risk än om samma mängd alkohol sprids ut vid flera tillfällen. Under graviditet rekommenderas total avhållsamhet från alkohol.

### Riskbruk av alkohol

De flesta patienter som kommer till sjukvården och som har alkoholrelaterade hälsoproblem tillhör inte den mer begränsade grupp som har ett missbruk eller beroende. För de flesta är i stället arbetshypotesen "riskbruk" mer relevant, vilket visat sig vara fruktbart som arbetshypotes i samtalet med den enskilda patienten. Riskbruk innebär en konsumtion som signifikant ökar risken för somatiska och psykiska skador. Utöver den generella risknivån för alkoholkonsumtion (Faktaruta 1) måste man be-

### Individuell känslighet och risk

Patienter kan uppleva en rad negativa effekter av alkohol som påverkar livskvaliteten även om kvantiteterna patienten uppger är under s k epidemiologiskt kvantitativt gränsvärde. Ett exempel här är t ex sömnstörningar hos äldre med tydlig splittrad sömn. Eftersom individuell känslighet spelar roll, både när det gäller olikhet mellan individer och symptomens art, är ofta det bästa sättet att ta reda på den enskilda individens risknivå med avseende på upplevt hälsoproblem. Föreslå patienten att minska alkoholintaget en tid för att se om symtomet försvinner eller minskar och livskvaliteten därmed ökar.

akta individens känslighet (Faktaruta 2). Även en mindre mängd alkohol kan hos en känslig individ orsaka hälsoproblem.

En principiellt viktig skillnad mellan förhållningssättet vid alkoholberoende och vid riskbruk är att behandlingen vid beroende oftast inrymmer en rekommendation om total och mycket långvarig (ibland livslång) avhållsamhet från alkohol, medan alkoholkonsumtionen vid riskbruk endast behöver minskas till en riskfri nivå, varvid även hälsoproblemet försvinner.

Den prevention som tillämpas vid riskbruk av alkohol blir av detta skäl sekundärpreventiv – patientorienterad, individanpassad och situationsbetingad – och får störst genomslag om den görs till en del av det kliniska vardagsarbetet.

Berusning är alltid att betrakta som riskbruk. Enligt Folkhälsoinstitutet beräknas andelen personer med riskbruk i åldersgruppen 16–84 år till 10% bland kvinnor och 16% bland män.

### Unga och alkohol

Andelen niondeklassare som dricker alkohol har långsamt sjunkit under flera år (1). 2009 var 58% av pojkar och 65% av flickorna i årskurs 9 konsumenter av alkohol. År 2000 var ca 80% alkoholkonsumenter, år 2012 var andelen 56% (54% pojkar, 58% flickor), vilket är de lägsta uppmätta nivåerna sedan starten av mätningarna år 1971. Mängden alkohol som konsumeras har däremot långsamt ökat, men planat ut under de allra senaste åren. Ungefär häl-

ten av både flickor och pojkar i gymnasiet rapporterar intensivkonsumtion minst en gång per månad. En samlad bedömning av års kurs 9-elevernas alkoholkonsumtion visar att denna har minskat efter millennieskiftet. För gymnasieelever är konsumtionen stabil, men på en avsevärt högre nivå än för niondeklassarna. Konsumtionen av alkohol är som högst i åldersgruppen 20–25 år, och där är männens konsumtion dubbelt så stor som kvinnornas.

### Hälsoproblem som kan tyda på riskbruk

#### Somatiska problem

- Dyspepsi och/eller reflux. Alkohol ger minskad tonus i sfinktern i kardia, vilket kan ge upphov till refluxsymtom.
- Hypertoni. Högkonsumtion av alkohol bedöms kunna orsaka ca  $\frac{1}{4}$  av den s k essentiella hypertonin. Både det diastoliska och det systoliska blodtrycket påverkas. Vid normalisering av en hög alkoholkonsumtion sjunker blodtrycket.
- Hjärtarytmier. Hos medelålders män är förmaksflimmer ofta relaterat till alkohol. Palpitationer och takykardi är andra vanliga symtom vid riskbruk.
- Infertilitet och impotens. Vid infertilitetsutredningar hos män (utan hållpunkter för alkoholmissbruk/alkoholberoende) har man funnit högkonsumtion av alkohol som orsak i mer än en tredjedel av fallen.
- Hudsjukdomar. Riskbruk kan förvärra eller utlösa många vanliga hudsjukdomar, t ex psoriasis, neurodermatit och seborroiskt eksem.
- Gikt. Alkohol påverkar uratmetabolismen och ett samband finns mellan hög alkoholkonsumtion och hyperurikemi.
- Det finns även anledning att inventera alkoholbruk vid långvarig smärtproblematik och hos patienter som söker för upprepade skador, även småskador.

### Psykiska problem

- Sömnbesvär. Ytlig sömn med tidigt upp-vaknande. Med tanke på korstolerans och risk för beroendeutveckling är det viktigt med en alkoholanamnes innan sömnmedel skrivs ut.
- Ångest, oro, nedstämdhet. Alkohol används ofta för att dämpa ångest, men detta leder snabbt till en ond cirkel där ångesten i stället förstärks och ett beroende kan utvecklas. Alkohol kan utveckla och förstärka symptom som diagnostiseras och behandlas som depression eller ångesttillstånd. Alkohol utgör en av de främsta riskfaktorerna för självmord. Det är därför särskilt viktigt att beakta alkohol vid utredning av nedstämdhet och krisreaktioner och att informera patienten om att alkohol ofta förvärrar ångest och nedstämdhet.
- ”Kroniskt trötthetssyndrom”. Vid utredning av trötthet bör, parallellt med att kroppsliga sjukdomsorsaker och psykiatiska sjukdomstillstånd beaktas, även patientens alkoholvanor uppmärksammas.
- Nedsatt minnesförmåga. Vid utredning av nedsatt minne och demens bör alltid alkohol övervägas som orsak.
- Frekvent sjukskrivning/psykosocial problematik på arbetsplatsen.

### Alkoholmissbruk

Minst 1 av nedanstående 3 villkor ska vara uppfyllt, upprepat eller varaktigt, under en och samma 12-månadersperiod (DSM-IV).

- Fortsatt alkoholbruk, trots vetskap om bestående eller återkommande sociala, yrkesmässiga, psykiska eller fysiska problem som orsakas eller utlösas av alkoholbruket.
- Återkommande bruk under omständigheter där detta medför risk att någon kan komma till fysisk skada, t ex kör bil påverkad.
- Vissa symptom på störningen har varit bestående i minst 1 månads tid, eller har förelegat upprepade gånger under loppet av en längre period.

## Alkoholberoende

Beroende är ett specifikt sjukdomstillstånd som innebär ”ett maladaptivt substansbruk, som leder till en kliniskt signifikant funktionsnedsättning” (DSM-IV). Se också Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation av alkoholberoende (2). Minst 3 av nedanstående 7 kriterier ska vara uppfyllda under loppet av en och samma 12-månadersperiod.

- **Tolerans.** Antingen behov av större mängd alkohol för att nå samma effekt (ökning med minst 50%), eller påtagligt minskad effekt vid intag av samma mängd alkohol.
- **Abstinens.** Visar sig antingen i specifika symtom vid avslutat drickande eller i intag av alkohol för att lindra eller ta bort dessa symtom.
- **Kontrollförlust.** Alkohol dricks i större mängd eller under längre tid än vad som avsågs.
- **Varaktig önskan eller misslyckade försök att minska eller kontrollera alkoholintaget.**
- **Betydande del av livet ägnas åt att skaffa alkohol, dricka alkohol och hämta sig från konsekvenserna av alkoholintaget.**
- **Viktiga aktiviteter (socialt, yrkesmässigt och på fritiden) överges eller minskas pga alkoholanvändningen.**
- **Fortsatt användning av alkohol trots vetskap om att detta orsakar eller förvärrar kroppsliga eller psykiska besvär.**

## Utredning och diagnostik

Syftet med en utredning är här liksom i alla konsultationer att ge patienten bästa underlag för egna beslut om hälsa och sjukdom och i detta sammanhang således beslutet om de egna alkoholvanorna. Alla laboratorieprover och formulär måste kombineras med kliniskt omdöme för att ges rimliga tolkningar. Det finns mycket att vinna på att inbegripa alkohol i vår ”kliniska blick”.

Det är inte alltid som personer med alkoholproblem uppvisar de klassiska psykosomatiska besvär som många associerar till alkoholproblem. Därtill har flertalet av dem som företer sådana symtom inte alkoholberoende,

de, utan kan klassificeras som ”riskbrukare” (se ovan). All provtagning eller annan diagnostik förutsätter att patienten är delaktig och informerad om syftet.

## Från riskbruk till missbruk

### Patientcentrerad strategi

Kort patientcentrerad strategi vid möjligt riskbruk se avsnittet Patientcentrerad intervention vid riskbruk, s 1114.

Patienten informeras om att det aktuella hälsoproblemmet kan ha samband med alkohol. Patienten uppmuntras till att själv testa. Om en halvering av alkoholintaget leder till att hälsoproblemmet, symtomet, det höga blodtrycket eller det avvikande laboratorievärdet påverkas till det bättre, försvinner eller normaliseras har patienten sannolikt haft ett riskbruk och har samtidigt fått ett underlag för att ändra på sitt alkoholintag.

### Fördel

- Metoden relaterar till patientens livsstil – inte till alkoholmissbruk eller beroende.
- Metoden är icke moralisande.
- Metoden är oberoende av alkohol-anamnes.
- Patienten involveras aktivt att fatta egna beslut.

### Nackdel

- Patienten kan ha en riskabel alkoholkonsumtion utan att denna för närvärande ger hälsoproblem, symtom eller avvikande laboratorievärden.

## Screeningformulär och intervju tekniker

### Alkoholanamnes

Exakt mängd alkohol/vecka ska anges.

Fördelen med metoden är att den är klargörande förutsatt att patienten uppger verklig konsumtion.

Nackdelen är att innan läkaren och patienten upprättat en terapeutisk allians och är överens om meningen med att inventera alkoholbruket kan en sådan fråga motverka fortsatt samarbete då patienten kan uppleva att läkaren intar en moralisande attityd. Meto-

## Sökord

## Innehåll

den kan ge falskt negativa svar, som sedan kan vara svåra för patienten att korrigera.

#### *"Alkonacka"*

Patienten uppmanas att föra bok över sin alkoholkonsumtion, t ex med hjälp av en almanacka. Det ger en signal om tillit och att ansvaret för behandlingen ligger hos patienten själv.

#### *AUDIT och CAGE*

AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test; Saunders, et al, 1993). AUDIT är ett screeningformulär som används över hela världen för att identifiera patienter med riskabla alkoholvanor. AUDIT mäter både konsumtion och problem. AUDIT-formuläret finns tillgängligt via [www.fhi.se](http://www.fhi.se).

CAGE (akronym för Cut down, Annoyed, Guilty och Eye-opener). CAGE är avsedd som en minnesramsa för läkaren, när man vill ställa riktade frågor om patientens alkoholvanor: Exempel på frågor:

- Cut down: "Har du försökt att dra ner på ditt drickande?"
- Annoyed: "Har du känt dig irriterad när andra har kritiserat dina alkoholvanor?"
- Guilt: Här frågar man på lämpligt sätt om skam- och skuldkänslor.
- Eye-opener: "Har det hänt att du tagit en öl (vin/drink) tidigt på dagen för att komma igång?"

CAGE-frågeinstrument finns tillgängligt via [www.slsos.ll.se](http://www.slsos.ll.se).

AUDIT har i vetenskapliga undersökningar en sensitivitet på omkring 80% för alkoholproblem (missbruk eller beroende). Två positiva svar på CAGE anses ha samma höga sensitivitet som AUDIT. Redan ett enda positivt svar på CAGE bör föranleda en utvidgad utredning. Även specificiteten (förmågan att urskilja dem som inte har problem) är hög, 80–90%.

Innan formulären används måste man ha vunnit patientens förtroende, så att denna är införstådd med att formulären används i patientens eget intresse.

#### Mätmetoder och laboratorieprover

Laboratorieprover kan användas som stöd och hjälp i diagnostiken av riskbruk av alkohol. Eftersom alla prover är behäftade med felkällor och tolkningssvårigheter kan de i regel inte användas på ett meningsfullt sätt utan tillgång till anamnestiska data och inom ramen för en fungerande läkar–patientrelation. Om det finns ett samförstånd mellan läkare och patient om sambandet mellan de aktuella hälsoproblemen och alkoholkonsumtionen kan ändå upprepad provtagning vara värdig för att ge stöd åt patienten i försöken att minska alkoholkonsumtionen (biofeedback). Biokemiska markörer bör alltså främst användas som ett hjälpmittel för att komplettera den anamnestiska informationen.

De biokemiska markörernas värde som sållningsmetod begränsas av att sensitiviteten bland symptomfria riskkonsumenter är låg. Mellan 15 och 35% av riskkonsumenterna får förhöjda värden.

#### *Gamma-glutamyltransferas (GT)*

GT mäter leverpåverkan av alkohol. En alkoholbetingad förhöjning av GT normaliseras efter 3–6 veckors nykterhet. Provet har dock låg specificitet vilket innebär hög andel "falskt positiva" värden – alltså GT-förhöjningar som inte är orsakade av alkohol. Hos män har förhöjt GT i en tredjedel av fallen annan bakgrund än alkohol. Hos kvinnor bedöms mer än varannan GT-förhöjning vara falskt positiv (inte alkoholorsakad).

Vanliga orsaker till förhöjda GT-värden är graviditet, kraftig övervikt, diabetes eller inflammatorisk tarmsjukdom. Även regelbunden användning av vissa naturläkemedel/örtteer, antidepressiva, p-piller, antiepileptika eller antikoagulantia kan ge GT-förhöjningar.

GT-provet har också låg sensitivitet (känslighet). En stor andel högkonsumenter har således normala GT-värden ("falskt negativa" provsvar). Det finns alltså ingen möjlighet att enbart utifrån ett normalt GT-värde dra slutsatsen att en person inte har en riskabelt hög alkoholkonsumtion.

**ASAT och ALAT**

ASAT (aspartataminotransferas) är också ett leverenzymprov som kan bli förhöjt pga hög alkoholkonsumtion. Värdet normaliseras efter 1–2 alkoholfria veckor. Förhöjda värden brukar inte förekomma efter kortvariga enstaka berusningstillfällen. Sensitiviteten är låg. Omkring hälften av alla individer med etablerad alkoholproblematik har normala ASAT-värden. Även specificiteten är låg, med hög andel ”falskt positiva” provsvar.

ALAT (alaninaminotransferas) anses inte vara så känslig för alkohol. Däremot kan detta vara en vanlig orsak till förhöjda ALAT-värden, liksom användning av flera olika läkemedel, t ex antibiotika, antiepileptika, statiner och NSAID. Se även kapitlet Leversjukdomar, avsnittet Alkoholhepatit, s 98.

**Röda blodkropparnas medelvolym  
(Mean Corpuscular Volume, MCV)**

Ett alkoholbetingat förhöjt MCV-värde beror på alkoholens effekt på de röda blodkropparnas utveckling i benmärgen. MCV har låg sensitivitet. Förhöjda MCV-värden brukar inte ses om det enbart rör sig om måttligt förhöjd alkoholkonsumtion.

Specificiteten är däremot relativt hög, framför allt hos kvinnor, även om rökning, hematologiska sjukdomar samt olika typer av medicinering också kan ge MCV-förändringar.

Ett problem avseende värderingen av MCV i samband med alkohol är att det krävs lång tids alkoholfrihet, 2–6 månader, innan en alkoholbetingad MCV-förhöjning normaliseras.

**Kolhydratfattigt transferrin (CDT)**

CDT är en biokemisk alkoholmarkör med relativt hög specificitet. Förhöjda CDT-värden beror med stor sannolikhet på alkohol. Ett stort problem med CDT är dock dess låga sensitivitet med hög andel falskt negativa provsvar. Det krävs ofta en hög och regelbunden alkoholkonsumtion på minst 5 standardglas/dag (vilket motsvarar 1 flaska vin, 5 flaskor starköl eller 20 cl stark-sprit) under minst 10 dagar för att ge ett förhöjt värde.

En måttligt förhöjd alkoholkonsumtion – eller ett sporadiskt berusningsdrickande –

brukar däremot inte ge utslag i CDT-värdet. CDT normaliseras efter 2–4 veckors alkoholfrihet.

**Andra alkoholmarkörer**

Andra alkoholmarkörer med hög specificitet är U-etylglukuronid och U-etylsulfat som främst används för att påvisa intag som skett under de senaste dygnen.

**Patientcenterad intervention vid riskbruk**

Nedan följer en kort patientcenterad intervention vid riskbruk; en samtalsmetod som rymmer både diagnostik och behandling.

- Förhållningssättet ska vara vänligt och empatiskt, lyssnande och icke-konfrontativt. Det saknas vetenskapligt stöd för konfrontativa metoder. Metoden bör syfta till en gemensam förståelse och terapeutisk allians i uppgiften att ge bästa underlag för patienten att själv fatta beslut om sin alkoholkonsumtion.
- Inventera patientens föreställningar om möjliga orsaker till dennes hälsoproblem. Introducera därefter alkohol som en möjlig orsak.
- Förklara att olika individer kan ha olika känslighet för alkohol och kan reagera med förhöjt blodtryck, sömnsvårigheter eller förhöjda laboratoriemarkörer osv.
- Om patienten kan se ett möjligt samband och vill pröva om detta samband gäller kan läkaren råda patienten att halvera eller minska sin alkoholkonsumtion under en 3-veckorsperiod för att se om symtomet, hälsoproblemet, blodtrycket eller laboratoriemarkören förbättras eller försvinner. Vid uppföljning diskuteras detta.

Samtalsmetodens fördel är att den gör läkaren och patienten oberoende av en exakt alkoholanamnes samt gör det uppenbart att läkaren inte frågar om alkohol i tron att patienten är ”alkoholist”.

Det är sällan nödvändigt att ställa detaljerade frågor om konsumtionsnivåer vid första besöket, då detta kan uppfattas moraliserande. Om läkaren vill fråga om alkohol kan man inleda med att förklara meningens med varför läkaren frågar om alko-

hol och sedan ställa en öppen fråga, exempelvis "Hur ser dina alkoholvanor ut i dagsläget?"

## Behandling

### Alkohol och graviditet

Alkohol bör undvikas helt under graviditeten, pga risken för fosterskador. Samtidigt som det är synnerligen angeläget att upptäcka alkoholproblem hos havande kvinnor kan det vara svårt, inte minst eftersom skam- och skuldkänslor hos patienten kan leda till förnekande. Missbruk i samband med graviditet fordrar ofta ett högspecialiserat omhändertagande med samverkan mellan beroendevård, kvinnoklinik och socialtjänst. Snabb och kraftfull intervention är av största vikt.

### Vem gör vad kring patienten?

#### Primärvården

Primärvården har stora möjligheter att tidigt upptäcka och behandla personer med riskabla alkoholvanor eftersom prevalensen är så hög. Att intervenera vid riskbruk av alkohol är ett arbetssätt som är lätt att integrera i allmänmedicinsk praktik. Behandling av abstinens kan ske inom primärvården, se nedan.

#### Beroendevården

Beroendevården bör erbjuda ett integrerat lokalt omhändertagande för personer med allvarligare alkoholproblem, t ex blandmissbruk, i samarbete med socialtjänst.

#### Allmänpsykiatrin

Allmänpsykiatrin har huvud- och samordningsansvaret för insatserna till personer med psykisk störning och missbruk.

#### Socialtjänsten

Socialtjänsten har det yttersta ansvaret för att den som vistas i kommunen får den hjälp och det stöd den behöver. Socialtjänsten ska aktivt sörja för att den enskilda personen med missbruk får den hjälp och vård som han eller hon behöver för att komma ifrån sitt missbruk. Insatserna enligt socialtjänstlagen är dock frivilliga. Om det är nödvändigt att personer med missbruksproblem får vård men inte samtycker till detta

kan vården under vissa förutsättningar ges mot hans eller hennes vilja, se avsnittet **Tvångsvård**, s 1122.

### När ska jag remittera till/samråda med den specialiserade beroendevården?

- Vid utredning av missbruk och beroende i komplicerade fall, samt vid långvarig arbetsoförmåga eller blandmissbruk.
- Vid frågor rörande körkortsinnehav, flygcertifikat, vapenlicens etc.
- Vid behandling av riskabstinens (risk för abstinenskrämper/delirium).
- Vid utredning och behandling av narkotikamissbruk/-beroende.
- Vid drogkontroller.

I sammanhanget kan påpekas att specialiserad beroendevård endast finns på ett fåtal orter och är en liten verksamhet i jämförelse med allmänpsykiatri och primärvård. Om specialiserad beroendevård saknas är det vanligen psykiatrin som tillhandahåller särskild kompetens inom detta område. Det går därför inte att ge några generella råd om hur komplicerade ärenden ska handläggas, utan detta måste ske utifrån lokala förutsättningar.

#### Behandlingsmål

Målet för behandlingen är individuellt, och bestäms av patienten själv och bygger på den personens motivation. Det är meningslöst att föreskriva ett visst mål för patienten, t ex alkoholfrihet – detta måste bygga på egen motivation.

Målet kan givetvis förändras under behandlingen och patientens motivation kan påverkas genom specifik samtalsmetodik ("Motiverande samtal"). Läkaren ska givetvis föreslå det som är medicinskt mest ändamålsenligt. Vid kraftigt alkoholmissbruk är åtminstone en kortare period av alkoholfrihet nödvändig för att man ska kunna genomföra en behandling, t ex med återfallsforebyggande läkemedel och motiverande samtal.

I första hand syftar behandlingen till att begränsa alkoholkonsumtionen. I andra hand är det önskvärt med en ökad psykisk och social funktionsnivå. Eftersom specifik psykiatrisk behandling i regel är verknings-

**Akut alkoholförgiftning**

- Bedöm berusningsgraden (medvetande-grad, orientering)
- Noggrann somatisk undersökning (pneumoni? trauma? feber? arytmia?)
- Ordinera övervakning av andning och medvetandegrad med tätta intervall
- Vid tecken på alkoholabstinens (pulsstegring, svettning, tremor etc), inled behandling med korstoleranta preparat (bensodiazepiner, se texten) även om blodalkoholhalten inte sjunkit till noll!
- Tänk alltid på möjligheten av metanol förgiftning (träsprit) eller annan blandintoxikation.

**Riskabstinens (alltid sjukhusfall)**

- Tidigare abstinenskrämper
- Tidigare delirium tremens
- Puls > 120 slag/minut
- Infektion (pneumoni, UVI)
- Feber
- Trauma (t ex fraktur)

**Behandling**

- Starta med injektion av 100–200 mg tiamin intramuskulärt eller intravenöst. Upprepa dagligen i 3 dagar.
- Ge tablett oxazepam 15 mg.
- Fortsätt behandlingen enligt Terapirekommandationerna på s 1118.

lös för en patient som missbrukar alkohol ska man alltid prioritera interventioner som syftar till alkoholfrihet.

Behandling av depression och ångest hos en alkoholberoende patient har oftast ingen effekt på beroendetillståndet (se nedan).

Vid behandlingssvikt vid depression bör alltid patienten informeras om att alkohol minskar effekten!

### **Behandling vid intoxikation (alkoholförgiftning)**

Akut alkoholförgiftning kan fordras övervakad tillnycktring av medicinska skäl, exempelvis då samtidig somatisk sjukdom föreligger (feber, aspiration, pneumoni, missränt skallskada, blödningar etc). Se Faktaruta 3. Individer som omhändertas av polisen, enligt Lagen om omhändertagande av berusade personer (LOB), övervakas vanligen i arrestlokal, men bör i fall av stark berusning vårdas inom sjukvården (tillnycklingsenhets, akutmottagning).

### **Behandling av alkoholabstinens**

Akut alkoholabstinens är ett livshotande tillstånd som kan leda till svåra komplikationer, främst krampfall, delirium tremens (DT) och dödsfall. Effekten av tidigt inlett behandling är god och väldokumenterad (3). Riskfaktorer för komplicerad abstinens är puls > 120 slag/minut, tidigare abstinenskrämper eller delirium, högt och långvarigt alkoholintag (70 cl sprit/dag i 2 veckor), feber, urinvägsinfektion, pneumoni, skalltrau-

ma, annat svårt trauma, blandmissbruk, vätske- och näringssbrist.

Behandling av alkoholabstinens syftar i första hand till att förhindra komplikationer, främst abstinenskrämper och delirium tremens. Tidigt inlett behandling minskar risken för komplicerad abstinens. Svår abstinens ska behandlas farmakologiskt, i normalfallet med bensodiazepiner (4). Lättare abstinens kan behandlas polikliniskt.

Se Terapirekommendationerna, s 1118, för en översikt över läkemedelsbehandling vid alkoholabstinens.

### **Tiamin**

Patienter som inkommer till sjukhus med alkoholabstinens ska bedömas strax efter ankomst (Faktaruta 4). Substitutionsbehandling med tiamin (vitamin B<sub>1</sub>) minskar risken för neurologiska komplikationer, fr a Wernicke-Korsakoffs syndrom, som kan ge svår invaliditet i form av minnesstörning och motoriska rubbningar. Ge ALLTID tiamin INNAN patienten serveras kolhydrater i form av saft, mjölk etc (Faktaruta 5, s 1117 samt Terapirekommendationer – Läkemedelsbehandling vid abstinens, s 1118).

Evidensläget är osäkert när det gäller hur länge tiamintillförseln ska pågå och i vilka doser, men sambandet mellan tiaminbrist och Wernicke-Korsakoff är helt säkerställt. Beprövat erfarenhet visar att det behövs höga doser tiamin för att förebygga detta mycket allvarliga och invalidisera tillstånd.

**Tiaminbehandling bör alltid övervägas**

5

- **Obs!** Sträva efter att alltid ge tiamin (vitamin B<sub>1</sub>) till patienten, även om patienten med riskfyllt hög alkoholkonsumtion, missbruk eller beroende inte är motiverad till behandling – risken är annars stor för tiaminbristkomplikationer som neuropati och Wernicke-Korsakoffs syndrom.
- Ge tiamin frikostigt, oavsett om det gäller vid abstinensbehandling eller till en patient som inte kan bryta sitt alkoholintag. Ge tiamin parenteralt då tiamin i tablettsform anses ha mycket dålig biotillgänglighet hos patienter som har en hög alkoholkonsumtion.

Tiamin, 100–200 mg långsamt intramuskulärt eller intravenöst, ska alltid ges (om det inte är uppenbart onödigt), t ex 2–4 ml av licenspreparatet Vitamin B<sub>1</sub>-Ratiopharm injektionsvätska 50 mg/ml. Dosen bör om möjligt upprepas 2–3 gånger under de följande dagarna, beroende på patientens näringssstatus. För att behandla en fulminant Wernicke-encefalopati ges 400–500 mg tiamin intravenöst i 3 dagar, och därefter 200 mg/dag (im eller iv) i 5 dagar. Tiamin måste ges före intravenös tillförsel av glukos när Wernickes encefalopati diagnostiseras. Intramuskulär tillförsel av tiamin kan också ske med Neurobion injektionsvätska. En ampull à 3 ml innehåller förutom 100 mg tiamin även 100 mg pyridoxin (vitamin B<sub>6</sub>) och 1 mg cyanokobalamin (vitamin B<sub>12</sub>) vilket bör beaktas då höga doser av tiamin behöver ges.

Den orala biotillgängligheten av tiamin varierar, och kan vara nedsatt till följd av långvarigt alkoholmissbruk. Det är därför av yttersta vikt att somatiskt nedgångna patienter, men även till synes välnutrierade patienter som konsumerat stora mängder alkohol under lång tid, ges stora doser tiamin parenteralt för att återställa vävnadskoncentrationen av detta viktiga vitamin. Oral tillförsel av multi-B-vitaminpreparat som innehåller tiamin rekommenderas som underhållsbehandling till patienter med dåligt nutritionsstatus och långvarigt, recidiverande missbruk, men kan inte ersätta den inledande parenterala tillförseln. Se vidare

**Terapirekommendationerna – Läkemedelsbehandling vid alkoholabstinens, s 1118.**

**Benzodiazepiner och antiepileptika**

Behandling med benzodiazepiner minskar risken för delirium och krampanfall. Tillägg av ett antiepileptiskt preparat utöver benzodiazepiner ger ingen ytterligare minskning av risken för abstinenskramper jämfört med enbart benzodiazepiner. Om inga riskfaktorer föreligger kan abstinensen ofta behandlas i öppen vård. Samma behandlingsprinciper gäller som i sluten vård, inklusive tiamin som bör ges parenteralt. Behandling med enbart antiepileptika (karbamazepin) har inte samma evidens som benzodiazepiner.

**Allvarligare abstinens**

Följande råd ska ses som *ett exempel* – behandla varje patient individuellt:

Vid allvarligare abstinens vid vård på sjukhus: Inled med oxazepam, 1–2 tablett(er) à 25 mg. Om detta inte har effekt på pulsen efter 1 timme, ge dubbla dosen. Om detta inte har någon effekt, övergå till intravenös behandling med diazepam, 20 mg långsamt intravenöst. Om detta inte har någon effekt på pulsen inom 30 minuter dubblas dosen (40 mg intravenöst). Denna dos upprepas tills patienten faller i sömn. Observera att det inte är ovanligt med doser om flera hundra mg diazepam/dygn i vissa fall för att motverka utveckling av delirium. I tveksamma fall kontakta specialist.

Vid några kliniker i landet används licenspreparatet lorazepam (Ativan injektionsvätska 4 mg/ml) som är mer kortverkande än diazepam och saknar långlivade metaboliter. Klometiazol (Heminevrin) bör endast användas vid enheter som har stor vana vid detta preparat eftersom det kan ge andningsdepression och slemsekretion i luftvägarna. Detta ställer krav på noggrann och tät övervakning av respiration och medvetandegrad.

Delirium tremens är en klinisk diagnos. Ofta, men inte alltid, finns vegetativa symtom i form av takykardi, svettning, tremor och förhöjt blodtryck. Hallucinationer (oftast auditiva) brukar vara tecken på ett hotande delirium ("predelirium"). När förvirring inträder är deliriet ett faktum. Det är

**Terapirekommanderationer – Exempel på läkemedelsbehandling vid abstinens**

Svårighetsgrad	Behandling
Vid svår abstinens med riskfaktorer (se texten) för abstinenskramper eller delirium tremens	<p><b>Heldygnsvård</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Injektion av tiamin, 100–200 mg långsamt intramuskulärt eller intravenöst, t ex 2–4 ml av licenspreparatet Vitamin B<sub>1</sub>-Ratiopharm injektionsvätska 50 mg/ml. Dosen bör om möjligt upprepas 2–3 gånger under de följande dagarna, beroende på patientens näringssstatus. För att behandla en fulminant Wernicke-encefalopati ges 400–500 mg tiamin intravenöst i 3 dagar, och därefter 200 mg/dag (im eller iv) i 5 dagar. Tiamin måste ges före intravenös tillförsel av glukos när Wernicke's encefalopati diagnostiseras misstänks. Intramuskulär tillförsel av tiamin kan också ske med Neurobion injektionsvätska. En ampullå 3 ml innehåller förutom 100 mg tiamin även 100 mg pyridoxin (vitamin B<sub>6</sub>) och 1 mg cyanokobalamin (vitamin B<sub>12</sub>) vilket bör beaktas då höga doser av tiamin behöver ges.</li> <li>• Oxazepam 25–50 mg peroralt. Om pulsen inte sjunker inom en timme ges ytterligare 50–100 mg oxazepam.</li> </ul> <p>Om effekten uteblir måste man övergå till parenteral behandling (Obs viktigt att inte fördöja detta):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Injektion diazepam 20 mg långsamt intravenöst.</li> <li>• Om pulsen inte sjunkit inom 20–30 minuter ges ytterligare injektion med diazepam 40 mg intravenöst. Upprepa tills patienten sonar.</li> </ul>
Vid medelsvår abstinens med eller utan riskfaktorer för abstinenskramper eller delirium tremens	<p><b>Öppen- eller heldygnsvård</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiamin parenteralt. För preparat och doser se ovan.</li> <li>• Oxazepam i nedtrappningsschema. Startdosen är alltid individuell.</li> <li>• Ge exempelvis 30 mg oxazepam peroralt. Om detta ger en tillfredsställande minskning av hjärtfrekvens, tremor och illamående fortsätt med 30 mg 4 gånger/dag (dagsdos 120 mg). Minska med 30 mg/dag beroende på symtomen.</li> <li>• Nitrazepam 5 mg, 2 tablett till natten mot sömnstörning.</li> </ul>
Vid lätt abstinens med oro och sömnpproblem som dominerande symptom	<p><b>Öppenvård</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiamin parenteralt. För preparat och doser se ovan. Om patienten inte har möjlighet att komma på återbesök och få upprepade doser av parenteralt tiamin ges peroralt multi-B-vitaminpreparat som innehåller tiamin, t ex Oralovite 1 tablett 3 gånger/dag.</li> <li>• Oxazepam, exempelvis 10 mg 2 tablett 4 gånger/dag. Minska med 20 mg/dag.</li> <li>• Som alternativ till oxazepam ge alimemazin orala droppar (40 mg/ml), 1 ml 3 gånger/dag.</li> <li>• Vid tidigare abstinenskramper bör alimemazin ges med tillägg av karbamazepin 200 mg 1 tablett 3 gånger/dag. Karbamazepin kan också övervägas som monoterapi under ca en vecka.</li> <li>• Propiomazin 25 mg, 2 tablett till natten mot sömnstörning.</li> </ul>

inte ovanligt att delirium utvecklas först några dygn efter att patienten nyktrat till.

**Lindrigare abstinens**

Vid lindrigare abstinens i öppen vård: Inled med oxazepam, alternativt alimemazin (se Terapirekommandationerna ovan). Tidigare abstinenskramper innebär att patienten i princip bör behandlas med bensodiazepiner, men om detta av olika skäl inte är lämpligt kan man behandla med alimemazin i kombination med karbamazepin. En god sömn på minst 5 timmar är bästa garantien mot att allvarligare abstinens utvecklas. Glöm

inte tiamin parenteralt, se ovan. Daglig uppföljning krävs de första dygnen med delning av medicin och med kontroll av blodalkoholhalt, puls, blodtryck och aptit.

**Behandling för att förebygga återfall**

Forskningen har visat att behandlingseffekterna vid alkoholberoende är goda då man jämför med behandling av andra kroniska sjukdomar som hypertoni, typ 2-diabetes och astma. Även följsamheten i behandlingen är i nivå med följsamheten vid behandling av dessa sjukdomar.

Läkemedel mot återfall (akamprosat, naltrexon) har hög grad av evidens (2). Disulfiram har en något lägre grad av evidens. Akamprosat och naltrexon får anses som förstahandspreparat och kan med fördel förskrivas inom primärvård eller företagshälsovård. Akamprosat och naltrexon har likvärdig effekt och få biverkningar, är inte beroende-framkallande och kan kombineras utan problem.

Alkoholberoende är ofta en kronisk sjukdom, som kräver ett långtidsperspektiv både avseende behandlingsinsatser och utvärdering av effekterna. Liksom vid vissa andra psykiatriska tillstånd kan samverkan mellan sjukvård och socialtjänst vara betydelsefullt.

Alkoholberoende är ett specifikt sjukdomstillstånd. Psykosocial behandling som inte fokuserar på alkoholberoendet, saknar effekt. Antidepressiv behandling av patienter med alkoholberoende har effekter på depressionen, men inte på alkoholberoendet. Behandling med ångestdämpande läkemedel har inte heller någon effekt på beroendet. Långtidsbehandling med bensodiazepiner (och besläktade sömnmedel) är nästan alltid kontraindicerad vid alkoholberoende och bör alltid handläggas inom den specialiserade beroendevården.

Vid behandling av patienter med psykisk störning och missbruk måste såväl missbruket som den psykiska störningen och andra livsproblem, t ex hemlighet, behandlas samtidigt.

### Farmakologisk långtidsbehandling mot återfall

Akamprosat och naltrexon har likvärdiga effekter mot återfall (2). Även disulfiram, som utlöser illamående och obehag vid alkoholkonsumtion, har dokumenterad effekt men med något sämre grad av dokumentation. Biverkningsprofilen för disulfiram ställer större krav på uppföljning med laboratoriediagnostik (leverprover) än för akamprosat och naltrexon. För att behandling med disulfiram ska vara meningsfull krävs möjlighet till övervakad tillförsel. Se även Faktaruta 6.

#### *Akamprosat*

Akamprosat har i kliniska prövningar ökat antalet alkoholfria dagar under behand-

### Behandling med akamprosat, naltrexon eller disulfiram

- Inled med alkoholfrihet och, vid behov, abstinensbehandling.
- Låt patienten sätta konkreta mål (Total alkoholfrihet? Kontrollerat drickande?)
- Starta medicineringen, erbjud tät uppföljning (1 gång/vecka) initialet. Korta återbesök med fokus på alkoholkonsumtionen och eventuella laboratoriemarkörer. Ge konkreta råd och stöd.
- Utvärdera efter 1–2 månader.

lingen (2). Även antalet patienter som förblir alkoholfria ökar med minst 10 procentenheter. Denna effekt är stabil, dvs antalet alkoholfria dagar är fler i den grupp som erhållit akamprosat jämfört med placebo även ett år efter att behandlingen upphört. Den farmakologiska behandlingen kan förstärkas med samtalsbehandling eller annan form av psykosocialt stöd. Ett exempel kan vara att erbjuda upprepade återbesök hos sjuksköterska eller kurator för uppföljning av behandlingseffekten.

Verkningsmekanismen är endast delvis känd, men är sannolikt relaterad till blockad av NMDA-receptorer i hjärnans belöningssystem (det mesolimbiska dopaminsystemet och därtill hörande hjärnregioner). Doseringen är 6 tabletter à 333 mg/dag, lämpligen 3 + 0 + 3 (produktresumé/Fass anger doseringen 2 + 2 + 2, sannolikt för att minska risken för gastrointestinala biverkningar. Fördelen med 2-dos är dock att följsamheten troligen ökar varför det bör prövas först.)

Den vanligaste biverkningen är lös avföring och flatulens. Dosen kan då justeras nedåt eller delas upp på flera tillfällen. Försiktighet krävs vid nedsatt njurfunktion. Den behandlingstid som studerats i kliniska prövningar är 6–12 månader. Det finns inga studier av längre tids användning, men detta förekommer i praktiken. Interaktioner med andra läkemedel är sällan något problem. För övrigt hänvisas till produktresumé/Fass.

#### *Naltrexon*

Naltrexon är en selektiv opioidantagonist (släkt med naloxon), som har oral biotill-

gänglighet och lång halveringstid (13 timmar för den aktiva metaboliten). Detta gör att naltrexon kan doseras 1 gång/dag. Naltrexon ökar andelen alkoholfria dagar och minskar andelen dagar med intensivkonsumtion (2). För de patienter som väljer att dricka kan naltrexon minska risken att återfalla i tunga alkoholperioder.

Kombination med samtalsbehandling som fokuserar på alkoholproblemet kan sannolikt öka effekten av naltrexon ytterligare. Verkningsmekanismen är dels minskat sug när man exponeras för situationer eller tankar som hänger samman med alkohol, dels minskat merbegär (suget efter mer alkohol då man druckit första glaset). Dessa effekter är sannolikt relaterade till blockad av opioidreceptorer i hjärnans belöningssystem.

Doseringen är 1 tablett à 50 mg/dag. De vanligaste biverkningarna är illamående och magsmärter, men de är övergående. Om patienten besväras av sådana biverkningar kan man pröva att ge ½ tablett/dag till en början. Leverfunktionstest bör göras före och under behandling. Försiktighet krävs vid levervärden > 3 gånger referensvärdet.

Naltrexon ska inte ges till patienter som står på opioidanalgetika (även kodeinpreparat som t ex Citodon, Treo Comp), eftersom den analgetiska effekten då blockeras och patienten riskerar att utveckla akut opioidabstinens (obehagligt men sällan farligt). I tveksamma fall, ta urinprov för narkotikatest.

#### *Disulfiram*

Disulfiram hämmar nedbrytningen av acetaldehyd och leder till kroppsligt obehag i samband med alkoholintag. Disulfiram har bäst effekt om det ges under övervakning. Subkutan implantation av s k disulfiram-kapslar saknar helt effekt i jämförelse med placebo.

Vanliga biverkningar är dåsighet, huvudvärk, illamående och olika GI-besvär. Bestämning av koagulationsfaktorer, amiontransferaser och alkaliska fosfataser bör göras innan behandling påbörjas, efter 4 veckors behandling samt vid klinisk misstanke om leverpåverkan. Om värdena stiger över det övre referensvärdet ska kontroll ske med 2–3 veckors intervall. Om värdet av ALAT eller ASAT stiger över 3

gånger det övre referensvärdet ska preparatet sättas ut. I mycket sällsynta fall kan leverskada uppkomma. Denna är svår att upptäcka i tid genom enbart provtagning. Det är viktigt att patienten snabbt hör av sig vid eventuell ikterus.

Doseringen är individuell, men vanlig dosering är 1 tablett à 200 mg/dag eller 400 mg 2–3 gånger/ vecka. För övrigt hänvisas till produktresumé/Fass.

Disulfiram i kombination med alkohol kan ge kraftig ansiktsrodnad, känsla av andnöd, hjärtklappning, pulserande huvudvärk, illamående och uppkastningar. Vid intag av stora mängder alkohol kan blodtrycksfall förekomma med swimning och risk för kollaps. Hos patienter i underhållsbehandling med disulfiram kan intag av alkohol medföra en typisk reaktion redan inom 5–10 minuter. Det finns inte någon specifik antidot för behandling av kraftig disulfiramreaktion varför behandlingen måste vara symptomatisk.

#### *Behandlingstid med läkemedel*

Behandlingen kan sättas in direkt när patienten har avslutat sin abstinensbehandling och är alkoholfri. Akamprosat och naltrexon kan även sättas in under pågående konsumtion men detta medför sällan fördelar eftersom patientens motivation oftast är otillräcklig. Insättning av disulfiram förutsätter alkoholfrihet.

Behandlingstiden kan vara lång men det finns inga studier av användning under längre tid än 12 månader. Många patienter väljer att göra ett uppehåll i medicineringen efter något år, men återkommer inte sällan efter ett återfall och upplever att läkemedlet, med facit i hand, haft gynnsamma effekter (gäller disulfiram, naltrexon och akamprosat).

Dokumentationen för kombination av läkemedel mot alkoholberoende är begränsad (2). Kombinationen av naltrexon och akamprosat har i studier visats vara säker och vältolererad, men dokumentationen är inte entydig vad gäller vinster av kombinationen relativt de enskilda läkemedlen. Kombinationsbehandling bör därför förbehållas specialistvården.

Interaktioner med andra läkemedel är sällan något problem. Varken akamprosat,

#### Sökord

#### Innehåll

### Läkemedel och alkohol

Innan läkaren inleder antihypertensiv och antidepressiv behandling samt vid behandling med sedativa, sömnmedel, analgetika, syrahämmande medel samt vid kognitiv svikt hos äldre och vid warfarinbehandling ska patienten alltid informeras om alkoholens effekter på dessa tillstånd och läkemedel.

naltrexon eller disulfiram är beroendeframkallande. För övrigt hänvisas till produktresumé/Fass.

### Alkohol och annan läkemedelsbehandling

Alkohol motverkar och interagerar med många vanliga läkemedel, varför patienten bör få information om detta vid insättande av behandling, se Faktaruta 7.

### Psykosocial behandling av alkoholberoende

Psykosocial behandling är ett samlingsbegrepp för samtalsbehandling, olika slags samhällsinterventioner (exempelvis att aktivera nätförbundet runt patienten), eller behandling i sluten vård på behandlingshem med olika inriktningslinjer.

Det är viktigt att ge specifik behandling mot en eventuell samtidig psykisk störning, *samtidigt* och *samordnat* med att man behandler alkoholmissbruket. Alkohol kan ge depressiva symtom som klingar av när konsumtionen upphört varför en viss tid av alkoholfrihet (2–4 veckor) kan ge vägledning innan antidepressiv medicinering sätts in. Patienter med känd affektiv sjukdom kan givetvis få sitt läkemedel återinsatt tidigare.

Vid jämförelse mellan olika typer av psykosocial behandling kan först konstateras att flera väldefinierade och specifika behandlingsmetoder har likvärdig effekt (3). Exempel på metoder som har effekt är:

- återfallsprevention (bygger på kognitiv beteendeterapi)
- motivationshöjande samtal
- tolvstegsprogram
- Community Reinforcement Approach (CRA, aktivering av nätförbundet runt patienten).

Strukturerad interaktionell terapi och strukturerad modern terapi med psykodynamisk referensram har i några studier visat samma effekt som kognitiv beteendeterapi (3). Parterapi och anhöriginsatser förefaller ge positiva resultat.

Alla dessa behandlingar utmärks av struktur och väldefinierade åtgärder, ofta baserade på detaljerade handböcker. För standardbehandlingen, ofta rubricerad som ”sedvanlig behandling”, har ingen effekt visats. Med sedvanlig behandling menas vanligen stödjande samtal i kombination med socialkuratorativa insatser. Sådan behandling är genomgående mindre väl definierad och innehåller inte ett lika tydligt fokus på missbruksbeteendet som de specifika terapierna.

Stödet för matchning till specifik behandlingsmetod är svagt. Matchningseffekter framträder i några studier som dock inte upprepats av oberoende forskargrupper. En av de största studierna som undersökt samspellet mellan patientkarakteristika och tre olika behandlingar, Project Match, visade inte några matchningseffekter.

För patienter med mindre uttalade alkoholproblem har korta, begränsade behandlingsinsatser (s k minimal intervention) samma effekt som mer omfattande behandling. För män med svårare problem ses bättre resultat med mer omfattande behandling.

Vid behandling av psykiskt störda missbrukare och bostadslösa missbrukare måste såväl missbruket som den psykiska störningen och andra livsproblem behandlas samtidigt. Positiva effekter av att behandla hemlösa missbrukare har kunnat uppnås då beteendeterapeutiska tekniker och ”intensive case management” tillämpats. Stödboende eller slutenvård synes inte förbättra resultaten jämfört med behandling i öppna former.

### Motiverande samtal

Motiverande samtal är en patientcentrerad metod som utvecklades som en reaktion på tidigare konfrontativa metoder. Metoden betonar i stället empati, utforskning av patientens föreställningar samt patientens egen drivkraft till förändring. Metoden är ursprungligen utvecklad inom beroendevården men kan tillämpas vid alla livsstilsför-

ändringar. Motiverande samtal har visats ha effekt vid alkohol- och drogproblem. Patientens egna erfarenheter och perspektiv är utgångspunkten, och man ser livsstilsförändring som en process med 5 olika faser: 1) inte ännu beredd att förändra, 2) ambivalent, 3) förändringsbenägen, 4) vidmakthållande av uppnådda mål, 5) återfall.

- I fas 1 ger vårdgivaren neutral information. För en patient som inte tycker förändringen är viktig kan rent medicinsk information vara väsentlig: År patienten införstådd med hälsoeffekterna av det aktuella beteendet?
- I fas 2 får patienten hjälp med att utforska först fördelar, sedan nackdelar med den aktuella livsstilen.
- I fas 3 får patienten hjälp med att formulera egna förslag och stöd för förändring.
- I fas 4 får patienten hjälp med att utforska möjligheter till att vidmakthålla förändringen.
- I fas 5 betraktas återfall som en naturlig del i processen mot lyckad beteende-förändring och man gör en ny inventering och skattning.

Metodiken för samtalets form är som vid patientcentrering, öppna frågor, sammanfattningar samt bekräftelse. I motiverande samtal ingår vad man kallar det ”reflekterande lyssnandet” som innehåller dels en sammanfattnings av patientens utsaga, dels en tolkning av den underliggande känslan eller meningen. Exempel: ”Du känner dig osäker på vad detta innebär för dig?”

Metoden behöver tränas praktiskt och skattningsskalor används som hjälp.

#### *Metoder som saknar evidens*

Ett antal icke-evidensbaserade metoder används för att behandla alkoholberoende. En förklaring är att det först under senare år har klarlagts vilka metoder som faktiskt är effektiva och att det råder en viss eftersläpning innan sådana metoder hinner införas i alla behandlingsprogram. Dessutom kan patienter och anhöriga vara beredda att ”pröva allt” för att begränsa alkoholproblemen.

Exempel på metoder där kunskapsläget är bristfälligt, eller som visats vara ineffektiva vid beroendetillstånd är akupunktur, hypnos, lustgasbehandling och samtalsbehandling utan fokus på missbruket.

*Anonyma Alkoholister (AA) och Länkarna*  
Frivilligorganisationerna gör mycket viktiga insatser för att hjälpa människor med missbruk och beroende ([www.rikslankarna.se](http://www.rikslankarna.se) och [www.aa.se](http://www.aa.se)).

#### *Tvångsvård (LVM, LPT)*

Tvångsvård av personer med alkohol- eller annat substansberoende regleras av Lag om vård av missbrukare i vissa fall (LVM; 1988:870) samt av Lag om psykiatrisk tvångsvård (LPT; 1991:1128).

LPT kan bli aktuell i samband med akut alkoholpåverkan, då kriterierna för tvångsvård enligt denna lag är uppfyllda. Det är ett vanligt missförstånd att LPT inte är tillämplig då patienten är alkoholpåverkad. Avgörande för beslutet om intagning ska baseras på förekomsten av allvarlig psykisk störning (§ 3, LPT) och berusning är i sammanhanget en viktig faktor att beakta, men utgör inget hinder i sig. Berusningen i sig kan i vissa fall betraktas som orsak till den aktuella allvarliga psykiska störningen.

LVM är en lag som reglerar vård av missbrukare, som till följd av ett fortgående missbruk dels är i behov av vård, dels till följd av missbruket utsätter sin psykiska eller fysiska hälsa för allvarlig fara, löper en uppenbar risk att förstöra sitt liv, eller kan befaras komma att allvarligt skada sig själv eller någon närliggande.

Det uttalade syftet med LVM är att skapa förutsättningar för vård i en alkoholfri miljö där motivationsarbete kan bedrivas med sikte på fortsatt frivillig behandling. Lagen är endast tänkt att användas i akuta situationer och med stor restriktivitet. Det saknas evidens för att tvångsvård vid alkoholmissbruk är effektivt på längre sikt. Det är således inte visat att sådan vård minskar dödlighet eller förbättrar prognosen.

#### *Körkortslagen och yrkestrafiklagen*

Körkortslagen och yrkestrafiklagen reglerar läkares anmälningsskyldighet då en patient har missbruksproblem (”medicinsk

olämplighet”). Skyldigheten gäller AT-läkare, ST-läkare och specialistläkare. Från 1 februari 2012 har läkare skyldighet att anmäla patienter som av medicinska skäl kan vara olämpliga för innehav av körkort eller taxiförarlegitimation (tidigare gällde regeln uppenbart olämpliga).

Om en läkare vid undersökning bedömer att en körkortsinnehavare är olämplig att innehålla körkort av medicinska skäl och körkortsinnehavaren motsätter sig fortsatt undersökning eller utredning ska läkaren anmäla förhållandet till Transportstyrelsen. Tidigare stod det att läkaren fick anmäla sådana förhållanden. En annan skärpling är att det räcker med att läkaren har gått igenom journalhandlingar för att han eller hon ska kunna anmäla en patient. Tidigare krävdes en undersökning. Förändringen gäller fortsattningsvis både för körkortsinnehavare och för innehavare av taxiförarlegitimation, tidigare hade inte förändringen genomförts för taxiförarlegitimation.

En anmälan till Transportstyrelsen behöver inte göras om läkaren anser att det finns anledning att anta att körkortsinnehavaren kommer att följa läkarens tillsägelse att avstå från att köra ett körkortsplichtigt fordon. Läkaren tar då på sig ett stort ansvar, inte minst för uppföljningen av att tillsägelsen följs. Transportstyrelsen anser att det krävs en journalanteckning om tillsägelsen och att en uppföljning sker vid återbesök så att läkaren kan vara säker på att personen inte fortsätter att köra. Tillsägelse att avstå från att köra ett körkortsplichtigt fordon är inte något förbud i juridisk mening, eftersom personen fortfarande har behörigheten kvar. Körkortsinnehavaren har inte någon möjlighet att överklaga läkarens tillsägelse (5).

### Socialtjänstlagen

Socialtjänstlagen (SoL) föreskriver att den som i sitt yrke kommer i kontakt med barn eller unga genast ska anmäla till socialnämnden om han eller hon misstänker att ett barn eller ung person far illa eller riskestrar att fara illa. Samma skyldighet gäller också den som arbetar inom privat verksamhet som berör barn och unga samt personal inom vård och omsorg. Den som har anmälningsskyldighet kan inte vara ano-

nym. Anmälan görs till socialtjänsten i den kommun där barnet bor. Anmälan kan göras per

- telefon
- brev
- e-post
- fax.

Socialstyrelsen rekommenderar att den som är anmälningsskyldig gör anmälan skriftligt, såvida inte situationen är akut. En anmälan per telefon bör senare bekräftas skriftligt. Det finns inga centralt framtagna blanketter för anmälan till socialtjänsten.

### Sjukskrivning

Vid längre tids sjukskrivning ingår det i läkarens uppdrag att undersöka patientens alkoholvanor.

Har patienten ett riskbruk finns risk för utveckling av missbruk och beroende under sjukskrivning. Om patienten har ett missbruk eller beroende rekommenderas sjukskrivning med krav på dokumenterad helnykterhet som kontrolleras fortlöpande. Sjukintyget skrivas alltid retroaktivt, när patienten uppfyllt sin del av vårdplanen (kontroll av nykterhet, provtagningar, återbesök etc.).

---

### Referenser

---

1. Skolelevers drogvanor 2009. Centralförbundet för alkohol och narkotikaupplysning (CAN). [www.can.se](http://www.can.se)
2. Läkemedelsbehandling av alkoholberoende – Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2007;18(1). [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
3. Behandling av alkohol- och narkotikaproblem. SBU-rapport. 2001. Rapportnr: 156 (2 vol). [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
4. Behandling vid alkoholabstinens – ny rekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2010;(2). [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
5. Läkares anmälningsskyldighet. Transportstyrelsen. [www.transportstyrelsen.se](http://www.transportstyrelsen.se)

# 1124 Beroendetillstånd

Alkohol – riskbruk, missbruk och beroende

## För vidare läsning

6. Stockholms regionala vårdprogram för alkoholproblem. 2007. [www.webbhotell.sll.se](http://www.webbhotell.sll.se)
  7. Riskbruk av läkemedel respektive patienter med missbruks- och beroendeproblem. I: Steinar H, Hovelius B, red. Allmänmedicin. Studentlitteratur AB. 2007. s 796–815. ISBN 9144027982.
  8. Anmälningsskyldighet när barn far illa. Socialstyrelsen. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
  9. Alkoholvärden 2011. Nationella folkhälsoenkäten. Folkhälsoinstitutet. [www.fhi.se](http://www.fhi.se)
  10. SBU kommenterar. Behandling med akamprosat (Campral och Aotal) vid alkoholberoende. Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). 2011. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
  11. SBU kommenterar. Behandling med naltrexon (Revia, Naltrexon Vitaflo) vid alkoholberoende. Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). 2011. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
-

# Narkotikaberoende<sup>1</sup>

Markus Heilig, National Institute on  
Alcoholism and Alcohol Abuse, Bethesda, Maryland  
Anders Håkansson, Beroendecentrum Malmö,  
Avdelningen för psykiatri, Lunds universitet

## Inledning

I många länder är vården av missbruksmedel en självklar del av hälso- och sjukvårdens arbete. I Sverige har socialtjänsten sedan 1970-talet haft huvudansvaret för vård och behandling av missbruks- och beroendetillstånd, utom i situationer som kräver medicinska insatser. På senare tid har kunskaper om belönings- och beroendemekanismer lett till ökad insikt om de nära sambanden mellan neurofarmakologi och beteende. Samtidigt har läkemedelsbehandling intagit en alltmer central plats framför allt vid behandling av heroinnarkomani. Denna utveckling har gjort organisationsgränserna alltmer artificiella och ökat kraven på samarbete.

Socialstyrelsen har utfärdat nationella riktlinjer som sammanfattar evidensläget och formulerat åtgärdsrekommendationer baserade på detta (1).

## Bakgrund

Användning av narkotika är inte den marginalföreteelse många föreställer sig, och ca 10% av vuxna svenskar har någon gång använt ett narkotiskt preparat. Ökande rörlighet över gränserna har tillsammans med Internet bidragit till att narkotika och läke-

1. Under arbetet med kapitlet har det diagnostiska systemet DSM uppdaterats med DSM-5 i dess engelskspråkiga version. Vid slutförandet av detta kapitel föreligger ännu ingen svensk version av DSM-5, varför diagnostiska begrepp från DSM-IV har behållits.

## Sökord

medel som efterfrågas för icke-medicinsk användning blivit mer lättillgängliga.

Tullverkets beslag utgör en bråkdel av faktiskt insmugglad narkotika. Blandsmuggling av amfetamin och flunitrazepam är vanlig. Likaså rapporteras insmuggling av efedrin, sildenafil och tramadol, medel som inte är eller inte har varit narkotikaklassade i Sverige, men likväld efterfrågas för icke-medicinsk användning. En annan källa för begärda läkemedel är ”läckage” från legal förskrivning, varifrån de flesta läkemedel som tas i beslag av den svenska polisen kommer. Det rör sig här framför allt om bensodiazepiner och kodein. Alltför stora förpackningar och förskrivning till patienter som redan har recept på dessa läkemedel bidrar till detta. Receptförfalskning förekommer också för missbruksattraktiva medel såsom orala opiater och bensodiazepiner.

Medel som uppfattas vara ”lättare” prövas nästan alltid först av en ung person som är nyfiken på drogeffekter. Genom att rökning och alkoholberusning kan vara tillåtet och till stor del kulturellt accepterat utgör nikotin och alkohol regelmässigt de första psykoaktiva substanserna i en missbrukskarriär. De följs tidigt i karriären framför allt av cannabis, ecstasy, amfetamin, illegalt använda sömnmedel, lugnande och smärtstillande medel samt numera i allt större omfattning också av illegalt använda opiatер. Experimenterandet med att blanda droger blir vanligare. ”Missbrukskarriären” tycks gå snabbare nu än tidigare och yngre personer går över till heroin efter bara en kort tids

## Innehåll

missbruk. Intravenös heroinanvändning utgör en slutpunkt i en sådan utveckling.

God förtrogenhet med drogmissbruk är viktig längst utanför den specialiserade beroendevården. Många läkare skriver numera t ex intyg till länsstyrelserna för att styrka lämpligheten att innehålla körkort. Substansberoende och missbruk med kriterier enligt DSM-IV ska därvid diagnostiseras liksom läkemedelsanvändning som kan innebära trafiksäkerhetsrisk. Under kontrollperioden kräver detta i sin tur att laboratorieprover tas, vilka kan styrka drogfrihet. Läkare i allmän tjänst behöver, inte minst utifrån myndighetsutövandet, god kunskap om diagnostik och kontroll vid drogberoende och drogmissbruk.

Den narkotikarelaterade dödligheten ökade kraftigt under 1990-talet men stabilisrades kring sekelskiftet, och sedan dess har omkring 400 personer årligen avlidit i Sverige i narkotikarelaterad död, varav flertalet fall är relaterade till heroinanvändning, den narkomaniform som har den i särklass högsta mortaliteten.

I politiska och massmediala sammanhang kan man få intrycket av att valet på narkotikaområdet står mellan två ytterligheter: å ena sidan drogliberalism och "harm reduction", som ser genom fingrarna med narkotikanvändning och prioriterar minskade skadeverkningar av missbruket och å andra sidan en restriktiv narkotikapolitik, som genom polisiära insatser, prevention och behandling syftar till minimering av narkotikanvändningen. I själva verket är problemområdet både mer komplext, och samtidigt enklare. Preventiva åtgärder på samhällsnivå behöver paras med effektiv behandling för att minska narkotikamissbrukets utbredning såväl som dess skadeverkningar för individer och samhället. I dagsläget kvarstår i Sverige en ytterst bekymmersam diskrepans mellan klinisk verklighet å ena sidan, och å andra sidan tillgänglig evidens (se t ex (2,3)) samt sedan länge tillgängliga rekommendationer som emanerar från denna evidensbas (4). Implementering av evidensbaserad behandling kvarstår därför som den allt överskuggande utmaningen inom narkotikaområdet.

**Tabell 1.** Huvudgrupper av psykoaktiva substanser

Grupp	Substanser
<b>1. Opiater och opioider<sup>a</sup></b>	Morfín, heroin, råopium, kodein, metadon, petidin, etylmorphin, ketobemidon, buprenorfin, dextropropoxifen, tramadol, fentanyl
<b>2. Sedativa/hypnotika</b>	
Alkohol	Etanol, metanol, kloralhydrat
Barbiturater	Metohexital, pentotal, fental, meprobamat
Benzodiazepiner	Diazepam, klordiazepoxid, klonazepam, lorazepam, alprazolam, midazolam, oxazepam, nitrazepam, flunitrazepam, triazolam
Övriga	Zolpidem, zopiclon, zaleplon, klometiazol
<b>3. Central-stimulantia</b>	Amfetamin, metamfetamin, fenmetrazin, methylfenidat, ecstasy (MDMA), khat (quat, qat, tschat, miraa)
<b>4. Kokain</b>	Kokain, crack, "free-base"
<b>5. Cannabinoider</b>	Hasch, marijuana
<b>6. Hallucino-gener</b>	LSD, meskalin, psilocybin

a. "Opiater" refererar till narkotiska alkaloider utvunna ur opium, såsom t ex morfín och kodein, eller derivat av dessa alkaloider, t ex heroin. "Opioider" refererar till medel som inte är opiater, men har liknande farmakologiska effekter, t ex syntetiska substanser som ketobemidon, eller endogena opioida peptider som enkefalin.

## Preparatgrupper

Begreppet "narkotika" är inte entydigt, och dess betydelse har förskjutits med tiden. Ordet härstammar från grekiskans "narkosis", dvs "bedövning", och användes först av Galenos för dåtidens medel med förmåga att bedöva, dvs opiate. I modern tid kom begreppet att vidgas till medel som knappast är bedövande, men som uppfattas ha likvärdig beroendepotential, t ex centralstimulantia. Med tiden har dock panoramat av beroendemedel breddats så att narkotikabegreppet blivit alltmer svårfångat. Medicinskt sett har vi att göra med en stor och heterogen samling av medel med förmåga att påverka själsfunktioner, dvs de är psykoaktiva. Många men långtifrån alla dessa har i sin tur en missbruks- och beroendepo-

tential. Även dessa kan dock, med morfin som främsta exempel, vara legitima läkemedel i ett sammanhang och "narkotika" i ett annat.

Det finns ett flertal system som grupperar psykoaktiva medel vilka har beroende-potential. Flera indelningar har en legal eller historisk bakgrund, och är av tveksam medicinsk relevans. En medicinskt viktig grupperingsgrund som väsentligen följs i Tabell 1, s 1126, är korstolerans, som råder mellan två medel, om tolerans utvecklats för ett av dem också kommer att gälla det andra. Exempelvis har en person som utvecklat tolerans för heroin också tolerans för kodein, vilket avspeglar det faktum att båda verkar via samma opioidreceptorer, och därmed tillhör samma farmakologiska grupp. Amfetaminderivaten och kokainpreparationerna uppvisar korstolerans och diskuteras i detta kapitel under benämningen centralstimulantia, men utgör, av tradition, i flertalet indelningar skilda grupper. Opiater, centralstimulantia och cannabinoider har i dagsläget störst medicinsk betydelse. Andra missbruksmedel är lösningsmedel (bl a thinner) och gammahydroxybutyrat ("GHB").

### Läkemedlens roll

Det tunga gatumissbruket använder sig i huvudsak av illegala preparat, men även receptbelagda läkemedel kan ha en beroende-potential och dels fungera som inkörsport för narkotikaberoende, dels användas som surrogatpreparat av etablerade missbrukare. Några viktiga rekommendationer för att undvika beroende av läkemedel ges i Fakta-ruta 1. En rationell läkemedelsanvändning innefattar rimligen att den medicinska nytan av ett läkemedel vägs mot risken för beroendeproblem relaterade till dess användning. I vissa fall, t ex flunitrazepam, överväger oftast risken.

De basala mekanismerna med vilka läkemedel kan leda till en beroende-problematik är desamma som för de illegala drogerna, även om effekterna ofta är mindre uttalade och de sociala betingelserna i många fall är annorlunda. Centralt verkande analgetika och sedativa/hypnotika är de huvudgrupper av vanligt förskrivna läkemedel där beroendeaspekter är viktiga att beakta.

### Att reflektera över för att undvika läkemedelsberoende

- Den farmakoterapeutiska återhållsamhetens ABC innebär att restriktivitet bör råda vid förskrivning av
 **Analgetika av centralt verkande slag, Bensodiazepiner/barbiturater och Centralstimulantia.**
- Risken för beroende hos en enskild patient måste värderas före behandlingsstart.
- Använd i första hand icke-beroendefram-kallande läkemedel om sådana kan vara ändamålsenliga.
- Den läkare som initierar en behandling måste tillse att en behandlingsplan finns och följs.
- Den läkare som förskriver beroendefram-kallande läkemedel ska särskilt tänka på förpackningsstorlek och rekommenderad behandlingslängd.
- Den läkare som förskriver beroendeframkallande läkemedel ska noga undersöka om patienten redan har recept på dessa läkemedel.
- Den läkare som ordinarer ett beroendeframkallande läkemedel har också det fortsatta behandlingsansvaret till dess detta överlämnats till en kollega.
- Beroendeaspekten bör fortlöpande beaktas under behandlingens gång.
- Om ett beroende uppstått ska adekvat behandling initieras och följas.

Centralt verkande analgetika har en uppenbar beroende-potential genom sin förmåga att aktivera opiatreceptorna. Kodein är det klassiska exemplet i denna grupp. Medlet metaboliseras delvis till morfin. Ett annat preparat är tramadol, som uppgivits ha en lägre risk för tillvänjning än klassiska opioider. Medlet lanserades initialt främst som en hämmare av serotonin- och noradrenalinåterupptaget, men har en betydande opioid aktivitet, framför allt genom en aktiv metabolit. Därmed finns en klar missbrukspotential, och de senaste åren har missbruk och beroende beskrivits i kliniska observationer i Sverige.

Bland sedativa/hypnotika har flera bensodiazepiner, speciellt de med ett snabbt tillslag och en kort halveringstid, betydande beroende-potential, se eget avsnitt, s 1139. Sömnmedlen zopiclon och zolpidem är farmakodynamiskt besläktade med bensodiazepingrupperna. De lanserades initialt

med förhoppningar om att sakna beroende-potential, men även om denna är lägre är den inte negligerbar. Historiskt sett var barbituraterna den grupp av sedativa/hypnotika som medförde störst beroendeproblem, kombinerade med en betydande risk för dödsfall i andningsdepression. Detta förekommer fortfarande internationellt, men i Sverige finns orala beredningar av barbiturater inte kvar på marknaden, med undantag för fenobarbital.

Karisoprodol, den aktiva substansen i Somadril och Somadril comp, metaboliseras till barbituratsläktingen meprobamat, och preparaten hade därmed en betydande beroende-potential, som inte var allmänt känd. Somadril och Somadril comp är avregistrerade i Sverige.

### Missbruk, beroende och abstinens

Missbruks- och beroendekriterier är beskrivna i kapitlet Alkohol – riskbruk, missbruk och beroende, avsnitten Alkoholmissbruk och Alkoholberoende, s 1111–1112. Samma kriterier gäller vid narkotikaanvändning. Narkomani, eller narkotikaberoende, är en kronisk remitterande sjukdom, i grundläggande aspekter inte olik andra kroniska sjukdomar såsom astma eller hypertoni (5). En förståelse för detta är central för att komma ifrån föreställningar om behandling som ett sätt att en gång för alla ”bota” narkomanen. Fokus hamnar i stället på faktorer som kan facilitera långsiktig beteende-förändring, samt patientutbildning, och andra tekniker för att få patienten att gradvis ta ett eget ansvar för behandlingen.

Abstinens är ett fenomen som har begränsad betydelse för långsiktiga utfall, men som ofta leder till sjukvårdskontakter hos narkotikaanvändare. Man kan särskilja tre typer av abstinensbesvärs:

- Den akuta abstinensen är kortvarig (dagar till veckor), varierar mellan preparaten, men kännetecknas ofta av ångest, oro, sömnlöshet och kroppssymtom som hjärtklappning, blodtrycksstegring, feber, kräkningar och kramper.
- Den protraherade abstinensen varar i månader och kännetecknas av sänkt stämningssläge, apati och trötthet samt

förändringar i autonom reaktivitet (mage-tarm-hjärta). Patienterna upplever att de inte ”mår bra” och känner sig inte ”normala”. Detta är den grå trista vardagen för många missbrukare och bidrar till att de på nytt söker sig till en ”kemisk” förhöjning av stämningssläget. I en protraherad abstinensfas – i fängelse, på behandlingshem etc – kan attacker av betingad abstinens lätt utlösas.

- Den betingade abstinensen är namnet på upplevelser och beteenden som normalt finns under den akuta abstinensen, men som genom associativ inlärning kommer att kunna utlösas långt senare av betingade stimuli, t ex drogrelaterade miljöer.

Under såväl protraherad som betingad abstinens upplevs ett intensivt drogsug, eller ”craving”. En påverkad medpatient eller intagen utlöser drogbegär hos medintagna, för vilka han/hon representerar en betingad stimulus.

### Epidemiologi och missbrukskarriär

#### Experimentell användning

Predisposition för att utveckla missbruk och beroende styrs av en klassisk interaktion mellan arv och miljö, med en ärflichkeit som överstiger 50%. Sårbarheten finns i själva verket endast hos en minoritet av alla som provar droger. För genetiskt predisponerade personer kan redan den första kontakten med drogen bli annorlunda. En dos alprazolam gav t ex signifikant oftare eufori när den gavs till friska söner till alkoholberoende patienter jämfört med om dosesn gavs till friska män i samma ålder som inte hade missbrukande föräldrar. Endast en minoritet av personer som prövar droger utvecklar beroende. Enligt amerikanska National Household Study on Drug and Alcohol use finner man beroende hos 15–20% av individer som prövat de illegala drogerna kokain och heroin, medan siffran är ca 30% för nikotin, sannolikt avspeglande att denna drog är mer socialt accepterad.

Undersökningar av svenska ungdomar och unga vuxna indikerar att ca 15% någon gång prövat narkotika. Denna andel ökade under 1990-talet, men har sedan dess legat relativt

stabilt. I majoriteten av fallen representerar detta enstaka experimenterande med cannabis, det illegala preparat som också är vanligast internationellt. Experimentanvändningen introducerades i Sverige under 1960- och 1970-talen, sjönk under 1980-talet, för att öka kontinuerligt under 1990-talet. Det har sedan dess fluktuerat på relativt stabila nivåer.

Experimentanvändningen utgör en inkörsport för progression till etablerat missbruk. Det är därför viktigt med tidig upptäckt av ett begynnande missbruk. Inom skolhälsovård och barnpsykiatri finns ungdomar som börjat experimentera med droger och på MVC, i primärvården och i den specialiserade sjukhusvården finns möjlighet att upptäcka missbruk både hos ungdomar och vuxna.

Ungdomar som prövar narkotika skiljer sig från andra ungdomar genom mera skolk, otrivsel i skolan och en lägre utbildningsnivå. Sådana beteendeförändringar är viktiga varningssignaler (se diagnostikavsnittet, s 1130).

Förändringar i beteende kan förstas bero på andra saker än att individen har ett narkotikamissbruk, exempelvis alkoholmissbruk eller problem inom familjen.

### Rekreationsfas

De som fortsätter en droganvändning etablerar initialt ett användningsmönster av enstaka, oregelbundna intag i samband med fester och uteliv, utan att den sociala funktionen i övrigt påverkas alltför mycket – rekreationsfas. En grupp individer stannar på denna nivå, medan andra går vidare från rekreationsanvändning till ett kompulsivt beroende.

### Adaptationsfas

När rekreationsanvändningen övergår till mer regelbundet bruk börjar en anpassning av levnadssätt, men också av hur individen ser på sig själv – adaptationsstadium. Vid intravenöst missbruk kommer ytterligare biologiska och socialpsykologiska förstärkningsfaktorer in i bilden.

Positiv förstärkning är en psykologisk term som innebär att ett beteende leder till sådana konsekvenser att beteendet tende-

rar att upprepas. Droginducerad eufori är det klassiska exemplet. Injektion av såväl amfetamin som heroin beskrivs ofta i termer av ”a whole body orgasm”, avspeglar en patologisk höggradig aktivering av hjärnans belöningssystem, och bidrar på ett uppenbart sätt till att upprätthålla beroendet.

Negativ förstärkning innebär att ett beteende också kan komma att förstärkas om det leder till att något obehagligt elimineras. Exempel är reduktion av oro när alkohol intas eller reduktion av ångest-smärta när heroin tillförs.

I tidiga faser av missbrukskarriären dominerar de positivt förstärkande drogeffekterna och motivationen att upphöra med missbruket är därmed begränsad. Kontakter med sjukvården kommer till stånd framför allt pga akuta komplikationer. Önskemål om sjukskrivning på ”diffusa” grunder, liksom efterfrågan av lugnande eller smärtstillande mediciner, bör skärskådas i dessa fall. Uppenbara tecken på möjligt intravenöst missbruk, t ex stickmärken, akut hepatitis B och akut hepatitis C, liksom endokardit, kräver ett brett omhändertagande för diagnos och anpassad behandling.

### Kompulsiv användning

Den kompulsiva fasen kännetecknas av injektionsmissbruk eller daglig/så gott som daglig användning av narkotika. De negativa effekterna av droganvändningen börjar dominera.

Tre räkningar och flera skattningar av antalet ”tunga narkotikamissbrukare” har genomförts i Sverige sedan år 1979, senast 2007. En kraftig ökning av antalet tunga missbrukare har skett – från 15 000 år 1979 till närmare 30 000 vid den senaste uppskattningen 2007. Den största ökningen inträffade fram till sekelskiftet. Därefter har ökningen väsentligen avstannat. Tungt missbruk dominrar i storstäderna.

Ett ökat blandmissbruk ses såväl bland experimenterande missbrukare tidigt i missbrukskarriären som hos kompulsiva missbrukare. Respekten för heroin har uppenbart minskat, vilket gör att vägen till ett kompulsivt beroende kortas. Kompulsivt heroinberoende medför närmast med nödvändighet ett liv i kriminella miljöer (stöld, rån och prostitution).

### Sökord

### Innehåll

### Vägen ut

Dödligheten för narkomaner är som nämnts kraftigt förhöjd med en överdödligitet på 30–50 gånger vid heroinnarkomani. De som överlever brukar nå en vändpunkt och drogen ger till sist alltmer negativa upplevelser. För amfetaminmissbrukare blir psykos-, ångest- och förstämningsupplevelser allt vanligare, medan den positiva förstärkningen uteblir.

Många missbrukare anger en distinkt tidpunkt när de blivit ambivalenta till sin narkomanidentitet. Med tiden växer en mogen behandlingsmotivation fram. De som lyckades frigöra sig från sitt heroinmissbruk hade i en undersökning en medelduration på sin missbrukskarriär på 7 år.

### Diagnostik

Diagnostiken följer vissa grundprinciper som är gemensamma för de olika preparaten. Diagnostiken syftar framför allt till att

- identifiera narkotikaanvändningen där sådan föreligger utan att (f n) vara känd, så att rätt problem kommer i fokus för behandling
- avgöra om narkotikaanvändningen är uttryck för ett etablerat beroende
- grovt gradera beroendet som grund för att matcha behandlingsinsatserna
- fastställa andra eventuella störningar som har betydelse för val av behandlingsmetodik och förväntat resultat, t ex antisocial personlighetsstörning<sup>1</sup> eller andra psykiatriska tillstånd
- på ett allsidigt sätt kartlägga patientens problemyngd och behov av insatser.

### Tecken

Narkotikaanvändning kan vara dold under långa perioder. Narkomaner har ofta omfat-

1. Antisocial personlighetsstörning är en välkänd riskfaktor för utveckling av drogberoende. Störningen kännetecknas av ett genomgående mönster av bristande respekt för, och kränkningar av, andras rättigheter. Ett mönster som varat sedan 15-årsåldern. Mönstret tar sig minst tre av ett flertal specifika uttryck bland vilka kan nämnas oförmåga att anpassa sig till gällande normer, bedrägligt beteende, impulsivitet och oförmåga att planera, irritabilitet och aggressivitet, nonchalans för såväl egen som andras säkerhet, ansvarslöshet samt brist på ångerkänslor.

tande sjukvårdskontakter för problem direkt orsakade av missbruket, såsom infektioner eller psykiatriska besvär, utan att narkotikaanvändningen är känd för behandlaren. De socialt utslagna narkomanerna, hos vilka missbruket är uppenbart, utgör idag en minoritet och i tidigare faser av missbrukskarriären kan problemen vara betydligt mindre påfallande.

Tidig problemidentifiering är viktig för framgångsrik behandling. Säkerställd diagnostik fordrar speciell metodik, men det finns tecken som kan rikta uppmärksamheten mot potentiella problem enligt följande:

- ”Knickar” i utvecklingen – där resultat, närvoro och uppförande i skolan till synes oförklarligt försämrats, liksom uppförandet hemma.
- Plötslig, oförklarlig och konstant brist på pengar, eller oförklarlig förekomst av kapitalvaror och pengar.
- Kraftigare svängningar i humör, stämningsläge och energi, omvänd dysrytm, eller apati. Vid användning av cannabinoider är det också vanligt med nedsatt minne.
- Vistelse i riskmiljöer.
- Liv i subkulturer där kriminalitet och normöverträdelser ingår.
- Stickmärken, som upptäcks om patienten kläs av och undersöks, men annars lätt förbises.
- Förändringar i pupillstorlek är hos ungar och unga vuxna i aktuella grupper sällan utslag för annat än droganvändning. Knappnålspupiller hos en självförsunken ung vuxen med lätt glansiga ögon bör självklart leda tankarna till opiate, medan dilaterade pupillor hos en motoriskt hyperaktiv person med stor sannolikhet orsakas av centralstimulantia.
- Plötslig korttidsfrånvaro eller sena ankomster och ett snabbt sjunkande intresse för arbetet är hos vuxna typiska beteendeförändringar vid missbruk. Smälögner, försämrat ekonomi och en försvarsattityd till droger är andra signaler som kan ges av missbrukskare.

### Droganalyser

Droganalyser blir aktuella i olika kliniska sammanhang, t ex i öppenvård inom allmänmedicin i samband med intygsskrivning, respektive i slutet specialistvård för att säkerställa att vårdmiljön är drogfri. Principerna för användning av droganalyser är olika beroende på frågeställningen och syftet och dessa måste därför alltid stå klara.

Vissa grundprinciper är generella. Alla patienter ska säkert identifieras, och alla urinprov ska tas övervakade, av erfaren personal, på toalett där inga möjligheter finns att manipulera provet. Urinprovet ska, i närväro av patienten, märkas med namn och personnummer, och förvaras utan risk för att utbyte sker innan det lämnas till laboratoriet eller tas om hand på avdelningen.

I normalfallet ska analys, som innefattar såväl screening som verifiering av positivt utfall, ske på ackrediterat laboratorium. När svar från ett sådant laboratorium inte kan inväntas kan patientnära analyser användas, t ex med urinstickor, men endast om hänsyn tas till följande:

- Stickorna har betydligt sämre precision men kan, med acceptabel säkerhet, hjälpa till att utesluta aktuell drogpåverkan när utslaget på stickan är negativt avseende opiater, cannabis och amfetamin. För bensodiazepiner gäller att stickorna bl a inte förmår att detektera flunitrazepam med tillräcklig känslighet. Tillförlitligheten av stickorna är sämre vid positivt utslag. Screening med stickor ger ca 5% falskt positiva resultat, framför allt för amfetamin, cannabis och bensodiazepiner. En vanlig orsak till falskt positiva amfetamin-analyser är behandling med vissa nyare antidepressiva, t ex venlafaxin.
- Analys med stickor ska helt undvikas i ärenden av legal natur, t ex enligt Lagen om vård av missbrukare i vissa fall (LVM), Lagen om vård av unga (LVU) eller i körkortsärenden.
- När stickor används ska deras användning dokumenteras och kvalitetssäkras som all laboratorieanalys i samarbete med ackrediterat laboratorium.

Debutanter, okända patienter där missbruk misstänks, eller patienter som senast vårdades för > 1 år sedan bör screenas för ett brett spektrum av vanliga missbruksmedel. Hos kända patienter tas urinprov vid kliniskt behov. Klinisk misstanke om narkotikaintag som bejakas av patienten själv behöver i regel inte bli föremål för analys. Under abstinensbehandling görs uppföljningsanalyser för att säkerställa att behandlingen leder till drogfrihet.

Långtidsbehandling följs upp med droganalyser för att konstatera drogfrihet och för att snabbt identifiera återfall. Med hänsyn till halveringstiderna för flertalet missbrukade preparat kräver detta provtagning 3 gånger/vecka, men en frekvens på 2 gånger/vecka ger oftast en tillräcklig täckning. Cannabinoïderna har lång halveringstid och analyser fler än 1 gång/vecka är inte meningsfulla.

Vissa vanliga läkemedel innehåller substanser som kan ge positivt utslag på drogtester, pga korsreaktivitet (t ex slemhinne-avsvällande medel) eller pga innehåll av små mängder opiater (vissa hostmediciner). Detta kan i allmänhet redas ut med verifikationsanalys, men patienterna bör instrueras att undvika sådana läkemedel, och att vid behov diskutera sina behandlingsbehov.

### Missbruk och beroende

Identifiering av narkotikaanvändning är endast ett första steg i diagnostiken. Det är därför nödvändigt att avgöra om ett beroende föreligger och i så fall grovt gradera detta. Detta har implikationer för val av behandlingsalternativ.

### Opiater

#### Bakgrund

Smärtstillande och euforigivande egenskaper hos opiaterna (alkaloider utvunna ur opiumvallmo med morfinliknande aktivitet) har varit kända sedan urminnes tider. Heroin (diacetylmorfin) utgör idag det i Sverige helt dominerande illegala missbrukspreparatet inom opiatgruppen. I likhet med andra opiater och opioider ger heroin en uttalad droginducerad eufori, huvudsakligen genom aktivering av my-opioida receptorer i centrala nervsystemet. Opioidreceptor-

aktiveringen leder till välkända effekter, såsom smärtläggning, hämning av sekretion från såväl tarmmukosa som flertalet exokrina körtlar, samt hämning av respirationen. Den sistnämnda effekten leder till döden vid överdosering.

En snabb toleransutveckling sker för såväl euforiseringande som övriga opiateffekter och kan snabbt nå en nivå där mångfaldigt högre doser och plasmakoncentrationer än initialt krävs för att nå en viss effektnivå. Toleransen återställs i flertalet fall under loppet av någon till ett par veckor efter att en abnorm receptoraktivering upphört. Om specifik behandling inte ges uppkommer under denna tid plågsamma, men endast i enstaka fall medicinskt farliga symtom, vilka huvudsakligen utgör spegelbilderna av de akuta opiateffekterna. Behandling av dessa symtom kallas traditionellt men oegentligt ”avgiftning”.

Andra förändringar som uppkommer under missbruk av opiater är sannolikt bestående. Däribland återfinns omställningar av stresshormonaxeln (hypothalamus–pituitary–adrenal-axeln, HPA-axeln). På grund av dessa och andra långsiktiga omställningar tillkommer efter en tids beroendeutveckling, oftast 1–2 år, en kraftig längtan efter drogen. Denna upplevs även efter långa perioder av drogfrihet (“craving”, ”drogbegär”, protraherad abstinen). Fenomenet är en central orsak till fortsatt missbruk och utgör en angreppspunkt för behandling.

Heroin injiceras, inhaleras (oegentligt kallat ”röks”) eller sniffas. Övriga preparat som orsakar opiatberoende är opium (röks), morfin (administreras parenteralt eller peroralt), kodein (administreras normalt peroralt) samt övriga halvsyntetiska och syntetiska opioider (t ex ketobemidon). På senare tid har rapporter börjat inkomma om användning av fentanylplåster, där man gjort dekokter av plåstren, eller tugget dem.

Det akuta förlloppet vid intravenös tillförsel eller inhalationsmissbruk av opiater är klassiskt beskrivet som en process bestående av 4 på varandra följande faser.

- ”Rush” är en intensiv berusningskänsla, med en visceral komponent som gör att den ofta jämförs med en orgasmupplevelse – varar några minuter.

- ”High” är en efterföljande mer stillsam eufori – kan vara upp till en halvtimme.
- ”Straight” är en upplevelse av att vara i balans och må normalt – varar i flera timmar.
- ”Sick” är den sjukdomskänsla som signalerar abstinenens ankomst.

Heroinberoende är ett mycket allvarligt tillstånd, som orsakar hög mortalitet bland unga mäniskor. Antalet narkotikarelaterade dödsfall, bland vilka heroin dominarar, ökade kraftigt i Sverige under 1970-, 1980- och 1990-talet, från omkring 50 fall/år till en topp om ca 400 fall vid 2000-talets början. Den viktigaste orsaken till ökande totalmortalitet var ett långt ökande antal missbrukare, allt vanligare användning av heroin, och otillräckligt genomslag av behandling. Denna trend bröts omkring 2001–2002, och 4 år senare hade dödsfallen sjunkit till ca 300/år. Trendbrottet var med all sannolikhet relaterat till att andelen heroinberoende patienter i behandling med metadon eller buprenorfin ökade kraftigt. Därefter skedde av oklara skäl ånyo en viss ökning. Dödsfallen tycks sedan ha stabiliserats på en nivå om ca 400 fall/år.

Överdöldigheten vid heroinberoende medieras av överdosor, infektioner (sepsis och endokardit, hiv, hepatit-B, hepatit-C) och ”väldsam död”. Nyregistrerade hiv-fall bland intravenösa narkomaner har haft några toppar på 2000-talet och framöver finns en risk för smittspridning från forna Sovjetunionen, där hiv är på frammarsch.

#### Akut behandling vid överdos

Överdosering av heroin är en vanlig dödsorsak bland intravenösa missbrukare. Efter en påtvängad drogfrihet/abstinen (häkning, fängelsestraff) eller efter en ogenomtänkt abstinenbehandling som inte följs av några långsiktiga behandlingsinsatser normaliseras toleransen, och även intag av mycket lägre doser än vid föregående missbruksperiod kan leda till andningsuppehåll och död.

Behandling av en överdos är relativt enkel, och måste kunna ske vid varje sjukvårdsinrättning. Vid misstanke om överdos ges 0,4 mg av antidoten naloxon i första hand intravenöst. Injektionen kan upprepas 2–3 gånger med 2 minuters intervall.

#### Sökord

#### Innehåll

Om andningsdepressionen då inte hävts finns sannolikt en annan bakomliggande eller bidragande förklaring. Exempelvis kan blandintoxikation med benzodiazepiner föreligga, varför administration av flumazenil kan övervägas.

Halveringstiden för naloxon är kortare än för morfin (den aktiva metaboliten av heroin), varför tillförsel av antidoten kan behöva upprepas. Patienter som snabbt vill lämna sjukhuset efter att en överdos hävts risikerar därför ett nytt andningsstillestånd. Detta är särskilt angeläget att beakta vid metadonöverdos, som kan kräva upprepade doser av antidot och förlängd observation.

### Abstinensbehandling

Abstinensbesvären (se Faktaruta 2) är desamma vid beroende av olika opiater, men tidsförloppet varierar pga olikheter i halveringstid (heroin: 2–3 timmar, metadon: 16–60 timmar).

Morfin-/heroinabstinens börjar 8–12 timmar efter sista dosen. Maximal symptomintensitet inträffar efter 48 timmar. De flesta patienter är återställda inom 5–7 dagar. Metadon ger abstinenssymtom efter 36–48 timmar, med maximum efter 4–6 dagar. Dessa patienter kan ha symptom upp till 14 dagar efter utsättandet. Övriga preparat faller däremellan, flertalet närmare det tidsförloppet som gäller för heroin.

Opiatabstinensen är plågsam, men oftast ofarlig. Målen med abstinensbehandlingen är att patienten ska klara att avbryta droganvändningen, uppnå drogfrihet, stabiliseras och därmed få möjlighet att klara fortsatta behandlingsinsatser. Olika behandlingar behövs för att uppnå dessa mål beroende på graden av abstinens. Svår till måttlig opiatabstinens behandlas med korstoleranta medel. Sådan behandling, kombinerad med adekvata psykologiska stödinsatser, har god dokumentation för att vara effektiv vad gäller fullföljande av behandlingen (3,6,7). Däremot påverkar sådan behandling i sig inte långtidsförloppet.

Behandling av svår till måttlig abstinens skedde historiskt främst i sluten vård, men bedrivs idag i allt fler fall framgångsrikt inom öppenvård. Däremot kräver behandling god vana och bör förbehållas specialistkliniker.

### Opiatabstinensen präglas enligt DSM-IV av

- dysforisk sinnesstämnings
- illamående och kräkningar
- muskelvärk, ökat tårflöde eller rinnande näsa
- vidgade pupiller, gåshud eller svettning
- diarré
- gäspningar
- feber
- sömnsvårigheter.

Lindrig abstinens kan behandlas symptomatiskt, och detta sker regelmässigt i öppen vård.

Gravida opiatmissbrukare kan från och med andra trimestern behöva behandlas med metadon eller buprenorfir för att förhindra abstinens hos fostret. Detta är uttalade specialistfall, och behandlingen ska ske i samarbete med gynekolog och barnmorska.

Långsiktig behandling av narkomani ska bedrivas planerat. Tillståndet i sig utgör därför aldrig en akut inläggningsindikation. Akut inläggning är indicerad vid abstinenssymtom av sådan grad att allmäntillståndet är påverkat, vid allvarliga infektioner, graviditet, suicidalitet, krisreaktion, psykos, inför LVM-vård, vid överdos eller för förstagångssökande. I mindre akuta ärenden ges patienten aktiv hjälp att återknyta kontakt med socialtjänsten för långsiktig behandlingsplanering. När sådan plan finns kan patienten läggas in för abstinensbehandling. Planerad inläggning kan också bli aktuell för utredning inför långsiktig behandling.

Nedanstående rekommendationer utgår från att man inte planerar att fortsätta underhållsbehandling med metadon eller buprenorfir, varvid abstinensbehandling blir överflödig.

### Svår till måttlig opiatabstinens Se Terapirekommendationerna, s 1134.

Opiatabstinens med uttalade symptom förekommer i stort sett regelmässigt vid tvångsmässigt heroinmissbruk. Det är ett tillstånd som pga såväl psykologiska som fysiologiska faktorer kan leda till att patienten får svårt att fullfölja abstinensbehandlingen. Grund-

### Terapirekommanderationer – Allmänt om abstinensbehandling

Vid smärta används i första hand paracetamol. Om detta inte är tillräckligt ges tillägg av NSAID, t ex ibuprofen.

För dämpning av ångest och oro kan sederande antihistaminer (t ex alimemazin, propiomazin) ges, företrädesvis med fast eller maximerad dosering.

Mot diarré ges loperamid.

Sömnsvårigheter är mycket sällsynta vid abstinensbehandling enligt ovanstående rekommendationer. Om patienten likväld haft uttalade och bestående sömnsvårigheter (t ex  $\geq 3$  nächter) kan enstaka doser av nitrazepam ges.

För att undvika onödiga medicindiskussioner under abstinensbehandlingen gäller generellt att all medicinering så långt möjligt ges med fast dosering och att ordination av medel med beroendepotential tydligt begränsas till specialistläkare, och undviks under jourtid.

#### Vid svår till måttlig opiatabstinens

Avvaka kliniska abstinenssymtom.

Första buprenorfindosser ges tidigast 4 timmar efter senaste heroinintaget. Observera att detta intervall måste vara längre för patienter som intagit metadon, i annat fall kan en svår abstinens precipiteras.

En kliniskt beprövat grundsättning av buprenorfin utgörs av

- dag 1–2: 4 mg 2 gånger/dag
- dag 3–4: 2 mg 2 gånger/dag
- dag 5–6: 2 mg 1 gång/dag

Observera att vid behandling av abstinens för missbrukade medel med längre halveringstid, framför allt metadon, kan behandlingsstarten regelmässigt skjutas upp ca 1 dygn, så att schemat ovan startar med "dag 1" först under andra vårddygnet.

principen är att med farmakologisk behandling motverka symtomen till dess abstinensen avklingat, vilket i flertalet fall sker inom 6–7 dagar.

Flera behandlingsmetoder har dokumenterad effekt för att uppnå detta, framför allt de korstoleranta medlen metadon och buprenorfin. Även den adrenerga substansen klonidin (Catapresan) har ett visst evidensstöd, men är mindre effektiv än agonistbehandling vad gäller symptomlindring (3). Catapresan-tabletter har nu avregistrerats, men kan fortfarande erhållas på licens. Klinisk erfarenhet visar att buprenorfin, förutom en vetenskapligt dokumenterad effektivitet, fördras väl av patienterna, ger minima biverkningsproblem och leder till att patienterna aktivt kan delta i rehabilitering och behandlingsplanering redan på ett tidigt stadium.

#### Lindrig opiatabstinens

Sedan klonidin avregistrerats finns det inte något alternativ med rimligt evidensstöd, och abstinens på denna nivå kan i flertalet fall klaras genom ospecifikt stödjande behandling enligt ovan. Om detta inte är tillräckligt kan behandling ges med små doser buprenorfin (0,4 eller 2 mg). Doseringen styrs av ob-

jektiva symptom, och bör pågå i högst 3–5 dagar.

#### Långsiktig behandling

Opiatberoendet är som alla beroendesjukdomar en kronisk, remitterande sjukdom – inte helt olik diabetes eller hypertoni (5). Utan behandling, eller med behandling som saknar effektivitet, återfaller så gott som alla patienter inom 6 månader. Verksam behandling kan på ett påtagligt gynnsamt sätt påverka förloppet vad gäller kvarstannande i behandling (retention), missbruk, social funktion inklusive kriminalitet och mortalitet (2,8–12).

Andelen heroinberoende patienter i Sverige som erhåller sådan behandling har sedan början av 2000-talet ökat från 10 till ca 40%. Detta ledde initialet till ett trendbrott i den narkotikarelaterade dödligheten, och minskningen var tydligt korrelerad med ökad tillgång på behandling. Siffrorna tycks nu ha stabiliseras omkring 400 dödsfall/år.

Varje behandling, som förskjuter patientens motivation till förmån för mer ända-målsenliga beteendeval, kan bidra till ett positivt behandlingsutfall. Sådana interventioner kan åstadkommas såväl med farmakologiska som med psykologiska red-

skap, och det finns ingen motsättning mellan kategorierna.

Farmakologisk behandling kan förebygga återfall och då möjliggöra social funktionsträning och rehabilitering. Två läkemedelseffekter kan bidra till detta – blockad av ”craving” för heroin, och därigenom minskad risk för återfall, samt blockad av heroin-eufori om förnyat heroinintag likvälv sker, och därigenom minskad risk för kontrollförlust och fortsatt missbruk. Båda dessa effekter uppnås av agonister (metadon) eller partiellda agonister (buprenorfin), som tack vare långsam kinetik inte inducerar drogeufori. Antagonister (naltrexon) åstadkommer endast blockad av heroineuforin.

### *Metadon*

Läkemedelsassisterad behandling med metadon har det överlägsna evidensstödet och är ensam om att säkerställt reducera mortaliteten (2,8,9). Modern psykosocial behandling är ett viktigt komplement till metadon och bäst resultat erhålls i strukturerade program som integrerar båda dessa metoder. Emellertid är agonistkomponenten den centrala. Under betingelser där alla patienter erhöll intensiv psykosocial behandling fann man t ex i en studie med ett 1-årsperspektiv ett överlägset utfall avseende kvarstannande i behandling hos en grupp som i tillägg erhöll läkemedelsassisterad behandling med metadon, jämfört med om man avgiftades om än ytterst försiktig; NNT i denna jämförelse var 6 (95% konfidensintervall, 4–20) (13). Det omvänta gäller inte: I avsaknad av agonistbehandling saknas evidens för att psykosocial behandling har signifikant effekt.

Metadon har parallellt med sin överlägsna effektivitet även distinkta nackdelar som begränsar dess användbarhet, näribland en viss potential för såväl överdosering som läckage till gatumissbruk. Även när behandlingen är framgångsrik måste den i flertalet fall vara mångårig eller livslång. Dessa och andra överväganden gör sammantaget att andra strategier oftast bör prövas i första hand om det verkar möjligt att nå framgång med dem, eller om patienten så önskar. Behovet av alternativ är särskilt stort för unga patienter och patienter tidigt i beroendeutvecklingen. När andra

metoder inte är framgångsrika kan där emot underlätenhet att erbjuda metadonassisterad behandling inte försvaras (4).

### *Buprenorfin och naloxon*

Evidensen för att använda den partiella agonisten/antagonisten buprenorfin har på senare år vuxit snabbt (8,11,12,14,15). Den är internationellt långtifrån lika omfattande som för metadon, men ny forskning under svenska betingelser visar att optimal buprenorfinbehandling tycks ge resultat i stort sett likvärdiga med dem som i tidigare studier erhållits med metadon. Preparatet har en lägre beroendepotential och lägre toxicitet. Det har därför snabbt vunnit ingest i kliniken och bör sannolikt ses som en ”first line treatment” vid etablerat beroende > 2 år. Erhålls effekt med detta medel undgår man metadonetts biverknings- och säkerhetsnackdelar. Om effekten av buprenorfin är otillräcklig, vilket kan vara fallet vid mycket höggradigt beroende/tolerans, är metadon det självklara nästa steget och det sannolikt potentare medlet.

Buprenorfin har en fördelaktig säkerhetsprofil, och dess euforigivande effekter är vid avsedd sublingual användning mycket små jämfört med fulla opiatagonister såsom heroin, morfin, eller metadon. Buprenorfin kan emellertid missbrukas – genom att tabletter krossas, löses upp, och injiceras – varvid de euforigivande effekterna blir betydligt mer uttalade, och värdet i missbruksledet ökar påtagligt. För att motverka detta rekommenderas för långsiktig läkemedelsassisterad behandling kombinationsberedningen Suboxone.

I preparatet Suboxone ingår också opiatantagonisten naloxon. Naloxon tas endast upp vid intravenös administration. Vid normal medicinsk användning, där Suboxone administreras sublingualt, är naloxontillsatsen således överksam. Vid intravenöst missbruk kommer emellertid naloxon att tas upp tillsammans med buprenorfin och blockera dess effekter. Detta har två konsekvenser: Det euforigivande värdet av buprenorfin kommer helt eller delvis att blockeras, vilket elimineras eller minskar själva incitamentet för missbruk. Därutöver minskar risken för andningsstillestånd och död i överdos. Naloxonet har betydligt kortare halverings-

tid än buprenorfin, men såväl droginducerasad eufori som andningsdepression till följd av opiat tillförsel inträffar främst under den uppåttstigande delen av plasmakoncentrationskurvan, vilket förklarar att en skydds effekt finns trots att naloxon endast täcker denna del av "tillförförslönstret".

### Naltrexon

Den rena antagonistens naltrexon har vissa dokumenterade korttidseffekter (< 6 månader), men i ett längre perspektiv visar naltrexonbehandling 0–10% retention, dvs inte bättre än placebo. Preparatet kan sannolikt fylla en funktion hos höggradigt motiverade personer, t ex missbrukande sjukvårdspersonal, samt personer tidigt i beroendeutvecklingen, men inte i övrigt. För naltrexon saknas dokumentation > 6 månader på oselektorerade populationer varför något NNT inte går att beräkna.

### Psykosociala metoder

Ett flertal psykosociala metoder har dokumenterad effektivitet vid behandling av heroinberoende. Gemensamt för dessa är att de tydligt fokuserar på missbruket och arbetar med beteendeförändring snarare än introspektion och tolkning. Samtliga studier som påvisat positiva effekter av psykosociala metoder har dock gjorts med patienter som även erhållit metadon. Det saknas således f n belägg för positiva effekter på retention i behandling av missbruk med psykosocial behandling som ges ensamt till individer med etablerat heroinberoende. Skälet är att patienterna inte kvarstannar i behandling, dvs 6-månadersretentionen understiger ca 10%.

### Ansvarig för behandlingen

Långtidsbehandling av opiatberoende är traditionellt en specialist- eller t o m subspecialist angelägenhet. Agonistbehandling (för närvarande metadon och buprenorfin) regleras i SOSFS 2004:8, som stadgar att sådan behandling endast får ges av psykiatrispecialister som registrerat sin enhet hos SoS. Intressant nog visar dock nyare forskning att sådan behandling kan ges med god säkerhet och effektivitet i primärvård, och då även förmår att dra till sig patienter som pga stigmat inte velat söka behandling i traditionella program (15).

### Abstinenssymtom av centralstimulantia enligt DSM-IV

Dysforisk sinnesstämning samt minst två av följande fysiologiska förändringar har utvecklats inom loppet av några timmar till några få dygn efter upphört intag:

- utmattning
- livliga, obehagliga drömmar
- sömnstörningar (för lite eller för mycket sömn)
- ökad aptit
- psykomotorisk hämning eller agitation.

## Centralstimulantia

### Bakgrund

Centralstimulantia (CS), dvs amfetamin och dess derivat, har tidigare använts som uppiggande och aptitnedsättande läkemedel, men används nu på indikationer som t ex narkolepsi och hyperaktivitetssyndrom/ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) hos barn/vuxna. Se vidare i kapitlet Utvecklings- och neuropsykiatriska störningar, avsnittet Läkemedelsbehandling, s 1084.

Amfetamin är det vanligaste missbrukspreparatet inom CS-gruppen i Sverige. Det framställs syntetiskt, och började missbrukas på 50-talet. Medlet kan injiceras, administreras intranasalt (snortas) eller tas peroralt. I Sverige är injektionsmissbruk vanligt.

Kokain är kemiskt och farmakologiskt distinkt från amfetaminderivaten, och utgör i narkotikaklassifikationen en egen grupp. Emellertid är effektprofilen så närbesläktad att preparatet med fördel diskuteras tillsammans med CS-gruppen. Kokain framställs ur kokabuskens blad och kokainbruk är endemiskt i Sydamerika. Det började spridas i Sverige på 80-talet, och intas ofta intranasalt, men kan rökas i basisk form (crack). Vid intag av kokain ses ett förlopp där en kort euforisk fas följs av en lång fas med dysfori. Missbruket sker oftast i sammankopplade perioder av total sömlöshet och uteblivet matintag (engelska "binge"), som avslutas med "crash", åtföljt av en återhämtningsperiod. Det finns en kraftig toleransökning framför allt för den euforiska effekten. Däremot saknas en klassisk abstinen med vegetativa symtom.

### Sökord

### Innehåll

## Terapirekommanderationer – Symtomatisk abstinensbehandling vid missbruk av CS

**Sömnsvårigheter** behandlas i första hand med icke-beroendeframkallande läkemedel, t ex propiomazin, men om detta inte hjälper och spontan förbättring inte sker efter 2–3 dygn ges nitrazepam i några dygn.

**Psykossymtom och psykomotorisk oro** behandlas initialt med bensodiazepiner till dess patienten somnt. Om så är möjligt ges förlagsvis 5 mg diazepam peroralt åt gången, upprepplat en gång i halvtimmen.

I enstaka fall av deliriumliknande agitation kan dock diazepamklymsa behöva användas. Neuroleptika ges endast om symtomen kvarstår, och då med stor försiktighet. Haloperidol används i dessa fall, medan högdos-neuroleptika inte ska förekomma pga sin kramptröskelsänkande effekt.

Påtaglig **excitation** behandlas först med diazepam 10 mg peroralt, som kan upprepas vid behov. Om patienten accepterar peroral medicinering ges haloperidol, oral lösning 1–2 mg, som upprepats högst var 4:e timme. I annat fall ges haloperidol, 2,5–5 mg intramuskulärt. Om behovet kvarstår kan man gå över till zuklopentixol (Cisordinol-Acutard), 100–150 mg intramuskulärt.

Vid tillförsel av CS domineras initialt hyperaktivitet och förhöjt stämningssläge. Afektlabilitet, irritabilitet och aggressivitet är vanligt efter en längre tids missbruk. Patienten kan utveckla ett regelrätt vanföreställningssyndrom, oftast av förföljelsekaraktär från missbrukarvarden. Patienten kan ha ”dubbel bokföring”, dvs själv initialt veta att symtomen kan vara orsakade av amfetaminet. Vanligt är stereotypt upprepplat beteende (tvångsmässigt plockande; på engelska ursprungligen ”punding”, varav slangtermen ”pundare” uppkommit), bruxism (tandgnissling) och det koreatiska syndromet (danssjukeliknande rörelser). Kokain kan ge liknande symptom som amfetamin, men med större inslag av syn- och taktila hallucinationer, samt svår klåda som leder till att patienten river sig i huden (s k ”cocaine bugs”).

Ett akut vegetativt excitationssyndrom förekommer vid intag av höga doser, åtföljt av uttalade ångestsymtom. Det kan i sällsynta fall ste格ras till delirium med blodtrycks- och temperaturstegring, takykardi, grand mal-anfall och cirkulationskollaps. Det deliriösa tillståndet, som ska intensivvårdas, ska inte förväxlas med vanlig akut centralstimulantiapåverkan.

### Abstinensbehandling

Abstinensbehandling, se Terapirekommanderationerna ovan.

En plågsam dysfori är det mest uttalade abstinenssymtomet. Det börjar vanligen 3–5 timmar efter upphört intag av amfetamin – ännu snabbare med kokain som har en halveringstid på ca 1 timme. För övriga symptom, se Faktaruta 3, s 1136.

Behandling bör ske inom specialiserad beroendevård. Den kan i flertalet fall ske inom öppenvård. Som vid all narkomanibehandling gäller att centralstimulantiaanvändning eller abstinens i sig inte utgör en akut inläggningsindikation. Akut inläggning är däremot indicerad vid akut vegetativt excitationssyndrom, psykos, suicidalitet och krisreaktioner, behandlingskrävande somatiska komplikationer, graviditet samt förstagångssökande.

### Långsiktig behandling

I dagsläget är ingen specifik läkemedelsbehandling registrerad på indikationen centralstimulantaberoende. Lovande initiala data har förvånansvärt nog publicerats vid användning av naltrexon (16). Om dessa replikeras kommer naltrexon att vara ett värdefullt tillskott för en grupp patienter där behandlingsbehoven är stora.

God dokumentation föreligger för effektiviteten av moderna psykosociala behandlingsmetoder av det slag som beskrivs i opiatavsnittet. Behandling kan ges inom enheter som utvecklat sådan kompetens, vilket kan ske inom olika delar av såväl sjukvården som socialtjänsten.

### Cannabis

#### Bakgrund

Den aktiva substansen i cannabis är framför allt delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), det mest psykoaktiva ämnet bland de över 400 cannabinoiderna. THC binder till specifika cannabinoid(CB)-receptorer, varav CB1-receptorn är den som uttrycks i hjärnan. CB1-receptorn har som endogena ligander lipi-

derna anandamid och 2-acylglycerol, ett system som representerar en unik princip för neurotransmission. De centrala endocannabinoida systemen är involverade i ett flertal funktioner inkluderande kognitiv funktion, belöning och stressreaktioner. De interagerar i flera fall med de endogena opioida systemen. Den eupori ("high", "kick") som cannabismissbrukaren erfär framkallas av att THC i likhet med övriga narkotika frisätter dopamin från mesolimbiska neuron.

Sett i ett internationellt perspektiv är cannabis den vanligaste illegala drogen och ca 150 miljoner mäniskor uppskattas använda cannabis mer eller mindre regelbundet. Cannabis är ett samlingsnamn för olika beredningar som utvinns ur hampväxten Cannabis sativa. I Storbritannien har ca ¼ av den vuxna befolkningen någon gång rökt cannabis. I Sverige har under 2000-talet motsvarande siffra legat på mellan 10 och 15%.

Den cannabis som röks idag har visat sig vara 4–5 gånger starkare än för 20–30 år sedan. Marijuana har nu genomsnittligt en betydligt högre THC-koncentration än tidigare och uppvisar samma spridning i THC-koncentration som hasch, från 1% upp till 15–20%. Hascholja kan innehålla upp till 60% THC. THC binds till fettväv, vilket ger en mycket lång utsöndringstid, upp till 6–8 veckor vid kroniskt rus.

Missbruk av cannabinoider kan orsaka ångest, förvirring, hallucinationer och vanföreställningar. Cannabisrus kan utlösa ångestattacker, vilka ibland kan leda till panikångest. Toxiskt utlöst cannabispsykos karakteriseras av vanföreställningar och hallucinationer, akut ofta komplicerat av aggressivitet och upprymdhet. Unga mäniskor är särskilt sårbara för dessa negativa effekter.

Cannabismissbruk leder till nedsättning av kognitiva funktioner, och därmed till minskad förmåga att genomföra komplexa tankeoperationer, försämrat korttidsminne och svårigheter att fullfölja uppgifter som kräver tankemässig flexibilitet. Effekterna kan vara mycket långvariga, men tycks i flertalet fall reversibla. Cannabismissbruk under tonåren kan dock försena personlighetsutvecklingen och ge en bristfällig social anpassning. Dagligt intag av cannabis klassi-

ficas också som tungt missbruk i samband medräkningen av antalet tunga narkomaner i Sverige.

### Abstinensbehandling

I DSM-IV saknas diagnos och kriterier för cannabisabstinens, pga otillräckligt med data. Diagnosen finns ändemot i ICD-10. Kliniska beskrivningar av abstinensen framhåller symptom som huvudvärk, muskelvärk, snuva, sömnstörning, ökad drömkativitet, olust, ökad känslighet och känsla av ensamhet samt oförmåga att hålla problem på avstånd. Ångest och sömnstörning under abstinensen tilltar successivt under första veckan,问题en är ofta som störst i mitten av andra veckan och avklingar i slutet av tredje veckan. Anledningen till att abstinenssyndromet inte accepterats som en formell diagnos är sannolikt relaterad till att den extremt långsamma utsöndringen medför en inbyggd "nedtrappning". Hos försöksdjur kan flertalet av de kliniskt beskrivna symptommen precipiteras akut genom tillförsel av cannabinoidreceptorantagonister.

Behandling av cannabispatienter kräver specialiserad kompetens, men sköts i huvudsak i öppen vård. De patienter som inte klarar av att bli drogfria i öppen vård och inte har urinprov röna från THC efter 8 veckor eller är nära nollgränsen via kvot THC/U-kreatinin bör läggas in för att uppnå drogfrihet under kontrollerade former. Patienter som har cannabisutlösad psykos, svåra ångesttillstånd eller andra psykiatriska sjukdomar behandlas i slutenvård, liksom patienter med blandmissbruk.

Behandlingen baseras på en individuellt avpassad planering och följs med urinanalyser. "Lundamodellen" (Lundqvist-Ericsson) för behandling av haschberoende tar hänsyn både till abstinenssymtom och patientens kognitiva funktionsnedsättning. Den är uppbyggd i följande 3 steg:

1. Första steget pågår från det behandlaren träffar patienten till dess haschets lugnande effekt tas över av oro och ångest. Det har en medicinsk prägel. Behandlaren diskuterar haschets farmakologiska effekter och hjälper patienten att hantera abstinenssymtomen. Här kan patienten behöva farmakologisk

**Tabell 2.** Vanliga missbrukade bensodiazepiner – tid till tillslag, halveringstid och ekvivalenta doser<sup>a</sup>

Läkemedel	T <sub>max</sub> <sup>b</sup> (timmar)	Halveringstid <sup>c</sup>	Dos ekvivalent med 5 mg diazepam (mg)
Klonazepam	1–4	Lång	0,25
Triazolam	1,7	Kort	0,25
Alprazolam	1	Kort	0,5
Flunitrazepam	1	Kort	0,5
Lorazepam	1–2	Kort	1,0
Nitrazepam	1,5	Kort	2,5
Diazepam	1	Lång	5,0
Oxazepam	2	Kort	15,0

a. Missbrukspotentialen är främst relaterad till två variabler: affiniteten för receptorn, respektive snabbheten i tillslaget. Högre affinitet motsvaras (för en full agonist) av en lägre ekvivalent dos, här angiven i dosekvivalenter diazepam.

b. Tid till tillslag anges här som antal timmar till maximal plasmakoncentration.

c. Ackumulationsrisken är relaterad till eliminationshalveringstiden, här grovt klassificerad som lång (> 24 timmar) respektive kort (< 24 timmar).

- hjälp mot ångest och sömnstörning. Sederande antihistaminer (t ex alime-mazin, propiomazin) används i första hand, men om patienten drabbas av total sömnlöshet och inte är hjälpt av dessa används nitrazepam under en kortare tid.
2. Andra steget har en psykologisk prägel och varar från slutet av andra veckan till slutet av tredje drogfria veckan. Känslor upplevs nu kvalitativt annorlunda än tidigare – särskilt oro, olust och ensamhetskänslor kan vara svåra att hantera. Fram till nu måste tätta, dagliga samtal kompensera för närmindesstörningen och hjälpa patienten att upprätthålla motivationen till drogfrihet. Bilder kan hjälpa patienten att bättre förstå komplicerade sammanhang än enbart verbala förklaringsmodeller.
3. Tredje steget innehåller tillägg av sociala aspekter. Patienten måste reparera den ofullständiga bild han har av verkligheten och så småningom skaffa sig en bild av sig själv som icke missbrukare.

## Långsiktig behandling

I nuläget saknas dokumentation för effektivitet av någon farmakologisk behandling vid cannabinoidberoende. Det finns däremot verksamma psykosociala metoder, som förutom beteendeorienterade interventioner även innefattar familjeterapi. Behandling bör förbehållas enheter med sådan specialistkompetens, inom sjukvård eller socialtjänst.

## Bensodiazepiner och närsläktade medel

### Bakgrund

Bensodiazepiner (BDZ) intar en särställning, genom att huvuddelen av användningen sker inom sjukvården och i former som inte kan jämföras med illegalt missbruk. Förskrivning kan vara medicinskt ändamålsenlig. Till fördelarna med BDZ hör snabbt insättande och god terapeutisk effekt samt låg toxicitet.

BDZ har emellertid även en beroendepotential – störst hos BDZ med snabbt insättande effekt och hög bindningsaffinitet, framför allt flunitrazepam, lorazepam och diazepam (se Tabell 2). Enstaka dödsfall har rapporterats när preparat med snabbt tillslag använts i kombination med alkohol. Även vid dödliga överdosor av heroin finner man ofta blandintoxikation med BDZ. Kort-

verkande BDZ kan utlösa aggressionsutbrott och våldshandlingar.

Riskgrupper för beroendeutveckling utgörs av patienter med annat missbruk eller beroende, patienter med hereditet i form av en eller flera förstagradssläktningar med beroende, patienter med personlighetsstörningar av antisocial, instabil/borderline, dependent/antiaggressiv typ samt patienter som erhåller BDZ som inadekvat behandling för affektiva syndrom. Tillförlitliga epidemiologiska uppgifter saknas avseende BDZ-beroende. En undersökning visar på beroendeutveckling hos ca 1% av behandlade patienter.

Erfarenheten visar klart att vissa BDZ är mer behäftade med missbruksproblem än andra. Skälen är ibland relaterade till medlens farmakologi, men andra faktorer spepar ibland in. Flunitrazepam (Rohypnol, Fluscand, Flunitrazepam Mylan) är en bensodiazepin, som 2001 klassades upp från förteckning IV till II. Preparaten Rohypnol och Fluscand säljs inte längre i Sverige. En normal missbruksdos av flunitrazepam är ca 5 tablettter å 1 mg. Rohypnol och andra flunitrazepampräparat har ett betydande "gatuvärde", vilket är ett bra mått på ett medels beroendepotential. Präparatet har fått en omfattande användning bland etablerade missbruksare, bl a för att förstärka effekterna av heroinintag, och för att medvetet facilitera våldsbenägenheten i samband med kriminella handlingar. Det står klart att BDZ kan inducera aggression hos personer med dålig impulskontroll och flunitrazepams hämningslösande och aggressionshöjande effekter kan utnyttjas strategiskt i syfte att begå brott. Den mycket snabba absorptionen bidrar till medlets kraftigt disinhiberande effekter, medan det är oklart om medlet i övrigt skiljer sig från övriga preparat i gruppen.

Stora beslag av falska Rohypnol har gjorts och en ny bensodiazepin, bromazepam, har kommit in på drogmarknaden. Bromazepam är ca 5 gånger svagare än flunitrazepam och går under beteckningen "tjeckiska roppar".

Klonazepam (Iktorivil) är en bensodiazepin som ger ett långsamt insättande rus som varar länge.

Zolpidem, zaleplon och zopiclon ("z-medel") är sedativa/hypnotika som strukturellt inte är bensodiazepiner, men verkar via samma farmakodynamiska mekanism, dvs potentiering av inhibitorisk GABA<sub>A</sub>-signaler. Medlen har blivit mycket populära, bl a därför att de har kort halveringstid, och inte ger upphov till några omfattande "hangover"-effekter. En bidragande orsak till populariteten är en uppfattning om pre-paratens låga beroendepotential.

Experimentella studier visar emellertid att z-medlen kan inducera tolerans för flera av sina effekter. Släktkapet med bensodiazepinerna illustreras av att det råder korstolerans mellan dessa två grupper. Därmed, och med tanke på den omfattande forskriveningen, blir det angeläget att försöka värdera beroendepotentialen hos z-gruppen. En heltäckande litteraturgenomgång (17) identifierade ett antal rapporter där beroendeutveckling beskrivs. När dessa analyserades i förhållande till forskriveningsstatistik kom man fram till slutsatsen att en beroendepotential finns, men är betydligt lägre än den för traditionella BDZ. Samma slutsats kom man fram till med en helt annan metodik i en annan rapport (18), som fann att "gatuvärdet" av z-medel var betydligt lägre än BDZ, och inte översteg nivån hos antidepressiva läkemedel.

### Klinik

BDZ-intoxikation kännetecknas enligt DSM-IV av kliniskt signifikanta och maladaptativa förändringar av beteende eller psyke (t ex otillbörligt sexuellt eller aggressivt beteende, humörsväningar, försämrat omdöme, social- eller yrkesmässig funktionsnedsättning), som utvecklats under, eller kort tid efter, intag av sedativa/hypnotika/anxiolytika. Därutöver krävs minst ett av följande tecken: sluddrigt tal, dålig koordination, ostadig gång, nystagmus, minnesstörningar eller försämrat uppmärksamhet, stupor eller koma.

Intoxikationer förekommer i suicidsyfte, accidentellt samt vid överdosering hos beroendepatienter. Observera att vissa intoxikationssymtom kan ses vid hypoalbuminemi, lever- och njurinsufficiens samt hos äldre patienter, även vid moderata doser.

### Sökord

### Innehåll

WHO rekommenderade 1996 högst 30 dagars behandling med bensodiazepiner, såvida inte starka skäl finns för långtidsbehandling av ångest. American Psychiatric Association har angivit risk för beroendeutveckling och kognitiv försämring vid behandling > 4 månader. Första tecknet på beroendeutveckling är ofta toleransutveckling mot den sederande, sömngivande effekten och först senare mot den ångestdämpande effekten. Detta leder antingen till utebliven förbättring, eller till att patienten ökar dosen. Hos patienter ur riskgrupperna ses företrädesvis det senare.

Trots sin strukturella skillnad från BDZ skiljer sig z-medlen inte principiellt vad gäller symptom eller klinisk handläggning från dessa. Specifikt noteras att intoxikation med såväl BDZ som z-medel effektivt reverseras med flumazenil.

#### **Abstinensbehandling/nedtrappning**

Vid abrupt utsättning/snabb dosminskning av BDZ hos patienter med BDZ-beroende uppkommer abstinenssymtom. En del av dessa kan förstas som en rekyleffekt, dvs förstärkning av de ursprungliga symptomen. Exempel på detta är stegrad oro och ångest eller sömnsvårigheter. I abstinensbilden ingår dock också tillkomst av nya symptom, se Faktaruta 4.

Abstinenssymtom uppträder olika snabbt beroende på det använda medlets eliminationskinetik. För kortverkande medel insätter symptom oftast inom 12 timmar, maximal intensitet nås efter ca 2 dygn och symptomet avklingar efter ca 1 vecka. För långverkande medel kan det ta upp till ett par dygn innan abstinenssymtom uppträder, intensiteten är maximal efter 4–7 dygn och symptomet har oftast avklingat inom 2–4 veckor.

Den allvarligaste, men mycket ovanliga, komplikationen under den initiala BDZ-abstinensen utgörs av ett delirium, som kan utvecklas efter några dagars till 1 veckas abstinens. Vid snabbt plasmakoncentrationsfall kan krampfall uppträda, oftast inom de första 3 dygnen, men i enstaka fall så sent som efter 1 veckas abstinens. Grand mal-kramper är vanligast, men någon gång kan partiella komplexa anfall ses. Anfallen kan i sällsynta fall övergå i ett mycket svårbehandlat status epilepticus.

#### **Abstinenssymtom av bensodiazepiner enligt DSM-IV**

Minst två av följande symptom har utvecklats inom loppet av några timmar till några få dygn efter att personen har upphört med, eller minskat, ett långvarigt och intensivt bruk av bensodiazepiner:

1. autonom hyperaktivitet (t ex svettning eller puls > 100 slag/minut)
2. handtremor
3. sömnsvårigheter
4. illamående eller kräkningar
5. övergående visuella, taktila, auditiva hallucinationer/illusioner
6. psykomotorisk agitation
7. ångest
8. epilepsianfall, typ grand mal.

Bensodiazepin nedtrappning ska föregås av ett bedömningsamtal, varvid man måste ta ställning till det medicinskt motiverade i en nedtrappning, bl a med hänsyn tagen till riskfaktorer för beroende och möjligheter till alternativ behandling. Vid bedömningsamtalen inhämtas en grundlig anamnes, varvid särskild vikt fästes vid:

- Hereditet
- Social situation
- Missbruks- och beroendeutveckling, inklusive användning av andra droger och alkohol. Missbruksdurationen fastställs liksom aktuell dos i milligramkvivalenter av diazepam.
- Tidigare behandlingsinsatser
- Patientens attityd till missbruket och behandlingsmotivation. I denna bedömning ingår patientens beredvillighet att uppge förskrivande läkares namn.
- Skälen till initial förskrivning. En bedömning görs om dessa kvarstår, t ex om psykiatrisk grundsjukdom föreligger.

Bedömning och påföljande behandling kan i mindre komplicerade fall genomföras inom allmänmedicinsk öppenvård. Detta gäller socialt stabila patienter, utan andra beroendeproblem, och utan omfattande psykiatrisk samsjuklighet. Mera komplicerade fall kräver omhändertagande inom specialiserad beroendevård. Om bedömmningen utmynnar i beslut om nedtrappning/absti-

nensbehandling ska en sådan bedrivas planerat. Akut inläggning är endast indicerad vid svåra, behandlingskrävande abstinenssymtom, suicidalitet, graviditet, allvarlig intoxikation eller psykos. Generellt gäller att nedtrappning i slutenvård blir aktuell om tecken föreligger på psykiatrisk samsjuklighet, psykosomatisk sjuklighet, blandmissbruk/blandberoende, social instabilitet, eller upprepade tidigare behandlingsförsök i öppen vård. I annat fall kan nedtrappning i öppen vård rekommenderas. Inför bedömningen måste behovet av fortsatt vård efter nedtrappningen beaktas och eventuellt förberedas.

För att nedtrappningen ska bli meningsfull krävs en skriftlig överenskommelse med patienten, som tillåter att kontakt tas med förskrivare i syfte att stoppa förskrivningen, få acceptans för behandlingsplaneringen och optimera hela läkemedelsbehandlingen.

Den farmakologiska grundprincipen för nedtrappning är enkel och går ut på att under ca 1 månads tid gradvis minska benzdiazepinernas förstärkning av GABA-receptorfunktionen, varvid uppkommen tolerans hinner reverseras utan oacceptabla risker eller obehag. Om patienten använt medel med lång halveringstid och begränsade doser kan nedtrappningen ske med det preparat patienten använt. I annat fall måste man välja ett preparat med tillräckligt lång halveringstid för att undvika nivåfluktuationer under dygnet och därmed subjektiva obehag.

I praktiken är oxazepam eller diazepam aktuella i dessa lägen. En fördel med oxazepam är bl a avsaknaden av aktiva metaboliter, varför preparatet är lättare att styra och saknar risk för ackumulation. Dessutom är det mindre attraktivt ur missbruks hänseende, pga relativt långsamt insättande effekt. Diazepam, som har längre halveringstid, ger å andra sidan jämnare plasmakoncentrationer, vilket minskar upplevelsen av abstinenssymtom under nedtrappningen. Nackdelar är större attraktion ur missbruks hänseende pga ett mycket snabbare tillslag och ett flertal aktiva metaboliter.

Korrekt genomförd nedtrappning ger fullständig reversering av toleransen. Kognitiv funktionsnedsättning kan finnas kvar något längre, men även den är reversibel. En

omfattande mytbildning om långvariga eller permanenta resttillstånd orsakade av benzdiazepinavändning finns, men belägg saknas. En svensk undersökning visade att symptom som rapporterats i dessa sammanhang i själva verket representerar psykopatologi som förelåg innan medicineringen initierades (19).

Det är viktigt att adekvat information kan lämnas till patienterna, för att undvika onödig oro, alltför långdragna och omfattande sjukvårdsinsatser eller att bakomliggande psykiatrisk sjuklighet, t ex ångestsjukdomar, kommer ur fokus och inte blir föremål för behandling.

#### **Nedtrappning efter användning av normala terapeutiska doser under lång tid (> 4 veckor)**

Patienter som använt normala terapeutiska doser har sällan ett genuint beroende och kan handläggas i primärvården eller inom allmänpsykiatri. Långverkande BDZ kan nedtrappas med användning av samma preparat. Tillsammans med patienten görs ett schema upp, där 20–25% av den ursprungliga dygnsdosen trappas ut varje vecka. Kortverkande BDZ måste däremot ersättas med ekivalent dos av oxazepam eller diazepam (se Tabell 2, s 1139), varefter samma förfaringsätt används.

#### **Abstinensbehandling efter höga doser**

Regelbundna dygnsdosser motsvarande upp till 500 mg diazepam eller mer förekommer. (Obs! Sådana doser kan mer intermittenterat användas av primärt narkotikaberoende individer, utan att samma grad av tolerans uppnås.) Ekvivalent diazepamdos bör fastställas i dessa fall (se Tabell 2, s 1139). Nedtrappningsschemat startas på 50% av den ekvivalenta dosen. Denna dos används under en inställningstid på 3–5 dagar. För hög eller för låg startdos justeras efter klinisk bedömning. Nedtrappning sker med 10–20% 2 gånger/vecka. Diazepamdos ges med 8–12 timmars intervall. Vid tillkomst av abstinenssymtom kan uppehåll i nedtrappningen göras, medan doshöjning däremot bör undvikas.

Vissa patienter med smärtproblem kan under BDZ-nedtrappning få accentuerade besvär. Dessa värvproblem behandlas en-

ligt generella rekommendationer, se kapitlet Smärta och smärtbehandling, avsnittet Behandling, s 896.

För anxiolys och sedation kan sederande antihistaminer (t ex alimemazin, propiomazin) ges, men man måste då vara uppmärksam på att dessa sänker kramptröskeln. Många patienter har svårt att fördra andra läkemedel än BDZ, och ibland kan patienterna rentav må sämre av antihistaminer. Stor restriktivitet rekommenderas därför. Om sådan behandling likväld bedöms nödvändig används fast maximerad dosering.

Karbamazepintillägg avgörs från fall till fall. Dokumentation för karbamazepin föreligger vad gäller god krampprofylaktisk effekt, specifik reduktion av BDZ-abstinen-symtom och ökad andel individer som klarar att fullfölja BDZ-nedtrappningen (20). Detta får vägas mot riskerna, dels för sällsynta allvarliga biverkningar (Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, Lyells syndrom och agranulocytos), dels för vanligare, men mera oskyldiga biverkningar som godartade hudutslag och dosberoende ataxi. Sammantaget ges karbamazepin till patienter med anamnes på tidigare abstineneskramper eller andra riskfaktorer. Medlet kan i samråd med patienten också bli aktuellt vid stark oro för kramper eller för att inte klara en nedtrappning, eller vid tidigare misslyckade nedtrappningsförsök. Normaldoseringen är 200 mg 3 gånger/dag, men dosen kan vid ataxitecken behöva reduceras. Karbamazepin bör avvecklas senast till utskrivning.

Neuroleptika har givetvis ingen plats i behandlingen av BDZ-abstinen.

Serumkoncentrationsbestämning av desmetyldiazepam kan utföras 1 gång/vecka för att säkerställa en sjunkande koncentration. Om annat beroende/missbruk föreligger samtidigt med BDZ-beroendet behandlas det samtidigt enligt respektive vårdprogram. Psykiatrisk samsjuklighet bör särskilt beaktas vid planering av fortsatt behandling. Utskrivning kan ske 1 vecka efter att nedtrappningen avslutats och urinprovet är negativt. Utskrivningen bör föregås av fördjupad diagnostik, framför allt av eventuell psykiatrisk samsjuklighet. Om diagnostiken ger vid handen att ett genuint ångestsyndrom bidragit till att upprätthål-

la bensodiazepinanvändningen är det särskilt viktigt att behandling kommer till stånd. Några alternativ som inte är behäftade med beroendepotential är SSRI eller buspiron. En mellanställning intas av pregabalin som är dokumenterat verksamt mot generaliserad ångest. I klassiska modeller med självadministration, betingad plats-preferens eller gatuvärde uppvisar preparatet inga kännetecken för ett beroendemedel, men det har av s k rekreationsanvändare av sedativa/hypnotika rapporterats ge "good drug effect", "high" eller "liking" i ungefär samma omfattning som diazepam. Någon mer uttalad risk för beroendeutveckling kan hittills inte anses välbelagd, men det finns alltså anledning till vaksamhet.

## Övriga preparat – en orientering

Opiater, centralstimulantia och cannabinoider står med enstaka undantag för narkotikamissbrukarnas sjukvårdskontakter och aktualiseras frågeställningar som berör läkemedelsbehandling. Idag används ett antal nya och "nygammal" preparat, som tilldrar sig medial uppmärksamhet, men vars betydelse främst är deras roll i ett narkotika-experimenterande, som för många prograderar till de ovan nämnda huvudgrupperna. I enstaka fall kan även användning av preparat i nedanstående grupper i sig leda till behandlingskrävande komplikationer. Det finns också anledning till fortlöpande vaksamhet när det gäller introduktion av nya syntetiska droger, "designer drugs", som idag med lätthet kan inhandlas på Internet. Användningen av dessa kan initialt vara svår att åtgärda, eftersom narkotika-klassificering med nödvändighet sker med viss fördräjning.

### Ecstasy

Ecstasy och några besläktade substanser är amfetaminderivat och uppvisar en effektprofil som kombinerar amfetaminets centralstimulerande effekter med hallucinogenernas. De hallucinogena effekterna kommer vid högre doser. Drogen intas peroralt, oftast som tabletter. Runt ecstasy finns en mytbildning om gynnsamma sociala effekter ("love drug"). Till amfetaminets beskrivna toxicitet tillkommer för ecstasy, i ett akut

### GHB-intoxikation

- Skillnaden mellan doser som krävs för berusning och doser som ger andningsstillestånd, generella krämper och koma är liten.
- Risken för krämper är särskilt stor vid samtidig användning av amfetamin och amfetaminderivat, inklusive ecstasy.
- Ett flertal dödsfall har på senare år inträffat efter GHB-intag. Behandlingen är i första hand understödjande, i allvarligare fall på intensivvårdsavdelning, inklusive intubation och mekanisk ventilation.
- Opiatreceptorantagonisten naloxon tycks inte reversera andningsdepressionen. Ingen evidensbaserad, specifik farmakologisk behandling finns idag att tillgå.

perspektiv, risk för hypertermi, dehydrering och delirium, vilka behandlas symptomatiskt.

De långsiktiga skadeverkningarna domineras av en neurotoxicitet som slår ut serotonerga neuron med risk för långvariga eller bestående depressions- och/eller ångestproblem. Beroendepotentialen liknar amfetaminets och även abstinensen – klassiska vegetativa abstinensstecken saknas. Utsättningssymtom är en kraftig och plågsam dysfori och förstämning.

### Khat och mefedron

Khat (eller qat) är en buske eller träd som växer i stora delar av Afrika. Dess löv innehåller katinon, en alkaloid med svagt amfetaminliknande egenskaper, dvs lindrig hämning av dopaminåteruptaget, resulterande i nedsatt sömnbehov, minskad hunger, och ett visst mått av eufori.

Medlet används genom att bladen tuggas. Användningen går tillbaka till förhistorisk tid i Egypten, är i dagsläget spridd över stora delar av Afrika och arabvärlden, och har introducerats i Sverige av invandrargrupper från dessa länder. Sedan 1980-talet är medlet narkotikaklassat av WHO.

Ett syntetiskt preparat som är strukturellt relaterat till katinon är mefedron, som finns till försäljning på Internet, och enstaka förgiftningsfall har rapporterats i Sverige. Mefedron har såväl dopamin- som serotoninåterupptagshämmande effekter, och dess aktivitetsprofil blir därmed mer lik

den som ses med ecstasy. Medlet är narkotikaklassat i Sverige sedan 2008.

De senaste tillskotten inom denna grupp utgörs av syntetiska khatinoner, t ex metylendioxypyrovaleron (MDPV), en kombinerad dopamin- och noradrenalinåterupptagshämmare. Dessa preparat kallas ofta "bath salts" eftersom de säljs under täckmanteln av kommersiella rengöringsprodukter. De tillhandahålls därutöver under ett stort antal fantasifulla namn, t ex "Red Dove", "Blue Silk" eller "Zoom", men även som "iPod-rengöringsmedel".

### Spice och K2

Spice och K2 refererar till kommersiellt tillgängliga produkter som har sprayats med syntetiska cannabinoilder, dvs medel som inte innehåller cannabishampans aktiva komponent, delta-9-THC, men som i likhet med denna substans fungerar som centrala CB1-cannabinoidreceptoragonister. Gruppen innehåller ett stort och snabbt växande antal produkter, och spridningen ökar snabbt. För många av substanserna är den farmakodynamiska profilen ännu ofullständigt känd.

### LSD

Lysergsyra dietylamid (LSD) tillhör gruppen hallucinogener. Andra idag mindre vanliga preparat i denna grupp är meskalin, utvunnet ur peyote-kaktus, psilocin och psilocybin, extraherade från hallucinogena svampar ("magic mushrooms"), och syntetiskt fencyklidin ("angel dust").

LSD intas peroralt, är verksamt i mikrogrammängder och ger upphov till ett psykotiskt tillstånd, klassiskt kännetecknat av synhallucinos, ibland av så skrämmande slag att patienten kan vilja suicidera för att undkomma upplevelserna. Effekterna är för LSD sannolikt orsakade av interaktioner med serotonerg transmission, medan andra substanser i gruppen interagerar med glutamaterg signalering. Ett hittills inte klarlagt fenomen är "flash-backs" efter LSD-användning, dvs att hallucinosen återupplevs lång tid efter att preparatet elimineras.

LSD-psykosen svarar normalt väl på neuroleptika, t ex haloperidol. LSD ger inte upphov till ett genuint beroende enligt

DSM-kriterierna och någon specifik abstinen finns inte heller.

### GHB

Gammahydroxibutyrat (GHB) är ett syntetiskt preparat med ofullständigt känd verkningsmekanism. Effekterna utövas dels via specifika GHB-receptorer i hjärnan, dels genom metabotropa GABA<sub>B</sub>-receptorer. Vid exogen tillförsel ger ämnet upphov till anxiolys vid lägre doser, och sedation eller sömn när doserna ökas. Substansen är i Sverige registrerad på indikationen narkolepsi med kataplexi, och används därutöver i en del länder som narkosmedel och vid behandling av sömnstörning. I missbruks sammanhang intas medlet peroralt, oftast i flytande form ("kapsyler"; preparatet finns dock även som pulver), och ofta i kombination med alkohol. Det förekommer i ravedektsar, men även bland muskelbyggare, pga påstådda anabola effekter, samt som "date-rape drug". Information om GHB-intoxikation finns i Faktaruta 5, s 1144.

### Referenser

- Nationella riktlinjer för missbruks- och beroendevård. Socialstyrelsen. 2007. Artikelnummer: 2007-102-1. ISBN 9789185482900. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
- Amato L, Davoli M, Perucci A, Ferri M, Faggiano F, Mattick P. An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. *J Subst Abuse Treat.* 2005;28:321–9.
- Amato L, Davoli M, Ferri M, Gowling L, Perucci CA. Effectiveness of interventions on opiate withdrawal treatment: an overview of systematic reviews. *Drug Alcohol Depend.* 2004;73:219–26.
- Institute of Medicine. Treating Addictive Disorders. Dispelling the myths about addiction: Strategies to increase understanding and strengthen research. Washington DC: National Academy Press. 1997. s 73–94.
- McLellan AT, Lewis DC, O'Brien CP, Kleber HD. Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *JAMA.* 2000;284:1689–95.
- Amato L, Davoli M, Ferri M, Ali R. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2002;(2):CD003409.
- Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri M, Mayet S. Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2004;(4):CD005031.
- Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. [update of Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD002207; PMID: 12804429]. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2004;(3):CD002207.
- Mattick RP. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2002;(4):CD002209.
- Gunne L, Grönbladh L, Öhlund L. Treatment characteristics and retention in methadone maintenance: high and stable retention rates in a Swedish two-phase programme. *Heroin Add & Rel Clin Probl.* 2002;4:37–45.
- Kakko J, Svanborg KD, Kreek MJ, Heilig M. 1-year retention and social function after buprenorphine-assisted relapse prevention treatment for heroin dependence in Sweden: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;361:662–8.
- Kakko J, Grönbladh L, Svanborg KD, von Wachenfeldt J, Ruck C, Rawlings R, Nilsson LH, Heilig M. A stepped care strategy utilizing buprenorphine and methadone vs conventional methadone maintenance in heroin dependence: A randomized controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2007;164:797–803.
- Sees KL, Delucchi KL, Masson C, Rosen A, Clark HW, Robillard H, Banys P, Hall SM. Methadone maintenance vs 180-day psychosocially enriched detoxification for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;283:1303–10.
- Mattick RP, Ali R, White JM, O'Brien S, Wolk S, Danz C. Buprenorphine versus methadone maintenance therapy: a randomized double-blind trial with 405 opioid-dependent patients. *Addiction.* 2003;98:441–52.
- Fiellin DA, Pantalon MV, Chawarski MC, Moore BA, Sullivan LE, O'Connor PG, Schottenfeld RS. Counseling plus buprenorphine-naloxone maintenance therapy for opioid dependence. *N Engl J Med.* 2006;355:365–74.

- 16.Jayaram-Lindström N, Hammarberg A, Beck O, Franck J. Naltrexone for the treatment of amphetamine dependence: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2008;165:1442–8.
  - 17.Hajak G, Muller WE, Wittchen HU, Pittrow D, Kirch W. Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. *Addiction*. 2003;98:1371–8.
  - 18.Jaffe JH, Bloor R, Crome I, Carr M, Alam F, Simmons A, Meyer RE. A postmarketing study of relative abuse liability of hypnotic sedative drugs. *Addiction*. 2004;99:165–73.
  - 19.Mattila-Evenden M, Bergman U, Franck J. A study of benzodiazepine users claiming drug-induced psychiatric morbidity. *Nord J Psychiatry*. 2001;55:271–8.
  - 20.Denis C, Fatseas M, Lavie E, Auriacombe M. Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;3:CD005194.
-

# Kliniskt farmakologiska principer

## Allmän klinisk farmakologi och läkemedelskinetik

Anders Rane, Avdelningen för klinisk farmakologi,

Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Margareta Hammarlund-Udenaes, Farmaceutiska fakulteten,  
Uppsala Universitet

### Inledning

Läkemedel, ett av de viktigaste verktygen i sjukvården, har alltmer kommit i fokus pga stor behandlingspotential, men också pga potentiella risker med biverkningar vid såväl korrekt som felaktig användning. Baskunskap om hur läkemedel fungerar och om sätts i kroppen är viktig för att förskrivarna rätt ska kunna värdera läkemedlets medicinska ändamålsenlighet utifrån vetenskaplig litteratur och läkemedelsinformation.

Detta kapitel behandlar grundläggande principer för läkemedels verkan, principer för dosanpassning, interindividuell variation i dosbehov samt inverkan av ärtlighet, ålder, sjukdom etc på behandlingsresultatet.

### Hur väljs läkemedel?

Information om läkemedel kan hämtas från olika källor. Den producentobundna informationen utgör bara en liten del av all tillgänglig information om olika farmaceutiska specialiteter. Den ”medicinska ändamålsenligheten” är grundläggande vid val av läkemedel (se Tabell 1, s 1148). Den baserar sig på avvägningen mellan effekt och biverkningsrisk och kan variera om läkemedlet används vid olika terapeutiska indikationer. När medroxiprogesteronacetat används för antikoncepcion hos friska kvinnor tolereras t ex inte de biverkningar som kan uppträda hos kvinnor som får medlet i högre dos vid olika cancerformer.

All läkemedelsbehandling är förenad med en biverkningsrisk. Biverkningar kan grovt indelas i:

- Typ A-biverkningar, som är vanligast, ökar med ökande dos eftersom de kan förutses utifrån läkemedlets farmakologiska egenskaper.
- Typ B-biverkningar är oftast oförutsägbara och kan uppträda plötsligt efter kort eller lång tids behandling. Mekanismerna för typ B-biverkningar är ofullständigt kända.

Läkemedelsbiverkningar är ett betydande medicinskt problem och drabbar samhället med avsevärda kostnader. Förskrivare har skyldighet att rapportera dödliga och allvarliga misstänkta biverkningar samt de som är nya och ofullständigt dokumenterade. Se kapitlet Läkemedelsbiverkningar, avsnittet Biverkningsrapportering, s 1265, samt på Läkemedelsverkets webbplats, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

### Förväntningar och nyttja med läkemedel

Förväntningarna på läkemedels förmåga att bota, förebygga eller lindra sjukdom och sjukdomssymtom är mycket höga. Men läkemedel har också ett indirekt pris i form av biverkningar, som medför lidande för patienten och kostnader för sjukvården och andra sektorer i samhället. Avvägningen mellan effekt och biverkningar är avgörande för den ”medicinska ändamålsenligheten”

**Tabell 1.** Informationskällor för val av läkemedel

Utgivare	Typ	Utgångspunkt	Speciella egenskaper
Medicinska specialistföreningar	Värdsprogram	Medicinsk ändamålsenlighet vid sjukdomsbehandling (effekt/biverkningar)	Inte primärt ekonomiska hänsyn
Läkemedelsindustrin	Fass	Produktbeskrivningar av enskilda farmaceutiska specialiteter Försäljningsincitament	Producentbunden information Bygger på "Produktresumén" Tar upp nästan alla läkemedel
Läkemedelsverket	Läkemedelsboken	Författares uppfattning om vetenskap och beprövad erfarenhet kompletterad med en redaktionell granskning om att innehållet dessutom inte står i strid med officiella riktlinjer och rekommendationer	Tar upp de flesta aktuella läkemedel Terapiområden/substansgrupper Producentobunden information
Läkemedelsverket	Behandlingsrekommendationer Meddelanden	Granskad dokumentation Konsensusrapporter Biverkningsnytt	Myndighetsinformation Producentobunden information
Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU)	Rapporter, kunskaps-sammanställningar	Beslutsunderlag för sjukvården om medicinska metoder "Evidence based medicine"	Analys av nytta/kostnader och vetenskap/vårdpraxis Producentobunden information
Tandvårds- och läkemedelsför-månsverket (TLV)	Subventionsbeslut	Pris och medicinsk ändamåls-enlighet	Myndighetsinformation
Läkemedels-kommittéer	Rekommendations-listor och webbinformation t ex <a href="http://www.janusinfo.se">www.janusinfo.se</a>	Dokumentation Terapitradition Pris	Lagstadgade kommittéer Producentobunden information
Forskare/forskargrupper	Vetenskaplig litteratur	Forskning	Refereegranskade rapporter
European Medicines Agency (EMA)	European Public Assessment Report (EPAR, scientific discussion)	Granskad dokumentation som insänts av företagen	Risk-/nyttavärdering
Socialstyrelsen	Nationella riktlinjer	Expertgrupper	Myndighetsrekommendation

som ligger till grund för godkännande beslut, förmånsbeslut m m (se vidare kapitlet Godkännande av läkemedel, avsnittet om vad som ingår, och vad som inte ingår i en nytta–riskbedömning, s 1368).

Vid förebyggande behandling, t ex mot stroke och ischemisk hjärtsjukdom, måste ett stort antal människor behandlas under lång tid för att undvika en enda "händelse". Begreppet "number needed to treat" (NNT) beskriver den behandlingsinsats (antal behandelade personer) som behövs för att undvika en "sjukdomshändelse". På motsvarande sätt kan man uttrycka biverkningsrisken genom begreppet "number needed to harm" (NNH), vilket anger antalet behand-

lade per "biverkningshändelse" (se vidare kapitlet Evidensbaserad läkemedelsvärdering, avsnittet Hur många måste behandles, s 1207). Balansen mellan effekt och biverkningar och de potentiella vinsterna är svår att förklara på ett pedagogiskt sätt för patienterna. Patienten måste ju "översätta" den kollektiva behandlingsvinsten till sin egen individuella situation.

Nya läkemedel under utveckling jämförs i regel med medel som redan är i användning. Det är viktigt att jämförelsen innefattar både effekt och biverkningar av läkemedlet. Ett läkemedel (A) med effekt på en stor andel patienter (75%) kan jämföras med ett nytt läkemedel (B) på samma indi-

## Sökord

## Innehåll

kation som har en säkerställt större effekt (85%). Den relativa ökningen av andelen patienter med effekt är 13%. Antibiotika har ofta denna storlek på sin effekt. Om läkemedel A ger biverkningar hos 30% och B ger biverkningar hos 35% av patienterna blir bedömmningen av det nya läkemedlets värde betydligt svårare. I detta exempel kommer 55% ( $0,85 \times 0,65$ ) av patienterna med behandling med B att ha effekt utan biverkningar, medan motsvarande siffra för det gamla läkemedlet A blir 52,5% ( $0,75 \times 0,70$ ).

Om det nya läkemedlet godkänns måste läkemedelsvalet grundas på en noggrann analys av den enskilda patientens behov och förutsättningar. Detta får vägas mot det högre priset för det nya läkemedlet. Uppgiften att informera förskrivarna om denna typ av jämförelser åligger läkemedelskommittéerna och myndigheterna. Läkaren i sin tur har en viktig uppgift att bedöma de nya läkemedlets medicinska värde och ge patienten information på ett begripligt sätt.

### Hur doseras läkemedel?

För nya preparat utvecklas produktresuméernas/Fass-texternas farmakokinetikinformation mot större och större detaljrikedom. För gamla preparat är ofta informationen bristfällig. Det kan i båda fallen vara svårt att urskilja eller hitta den kliniskt viktiga informationen som kan behövas för att dosera läkemedlen optimalt, dvs med bästa möjliga effekt och minsta möjliga biverkningar. Nedan följer en beskrivning av grundläggande farmakokinetiska samband och en förklaring av begrepp och termer som används.

### Absorption och distribution

När läkemedlet tas upp i kroppen (absorption) efter administrering, fördelas det via blodet ut i kroppens alla vävnader (distribution). Beroende på läkemedlets kemiska egenskaper, såsom grad av fettlösighet och joniseringsgrad vid fysiologiskt pH, har det olika affinitet till olika vävnader. Fettlösliga läkemedel tenderar att fördelas ut i kroppens vävnader i större utsträckning än vattenlösliga läkemedel.

Som ett mått på distributionen används begreppet distributionsvolym (uttrycks som

liter eller L/kg). Den beskriver ingen reell volym utan är en proportionalitet mellan biotillgänglig dos och koncentration i plasma. Ju större distributionsvolymen är, desto mindre läkemedel finns kvar i blodbanan och desto mer finns i vävnaderna.

Graden av proteinbindning till t ex albumin i blodet styr också hur mycket som distribueras ut i kroppen. Ju högre bindning, desto mer stannar kvar i blodbanan och desto mindre blir distributionsvolymen. Läkemedel som är svaga syror tenderar att ha hög och specifik bindning till albumin. Trots att plasmavolymen är ca 3 L är den minsta möjliga distributionsvolymen ca 7 L (ca 0,1 L/kg), pga att ca 60% av albuminet finns extracellulärt utanför blodbanan. Det finns egentligen ingen övre gräns för distributionsvolymen.

### Elimination

Kroppens förmåga att eliminera läkemedel beskrivs med hjälp av begreppet clearance, som anger hur stor volym av t ex blod som renas från ett läkemedel per tidsenhet (ml/minut). Clearance är summan av leverns förmåga att eliminera läkemedel via metabolism (leverclearance) och njurarnas förmåga att eliminera läkemedel via renal utsöndring (njurclearance). Vissa läkemedel kan också brytas ner av enzymer i blodbanan, men det är mer ovanligt och diskuteras inte vidare här. Läkemedel kan också transporteras från levern ut i gallan och elimineras via tarmen, t ex statiner.

Fettlösliga läkemedel tenderar att först metaboliseras till mer vattenlösliga substanser innan metaboliterna utsöndras via njurarna. Mer vattenlösliga substanser utsöndras i högre utsträckning oförändrade direkt via njurarna. I Tabell 2, s 1150, beskrivs olika läkemedelsgrupper och ges exempel på den fraktion av olika läkemedel som utsöndras oförändrad via njurarna.

Leverns och njurarnas maximala förmåga att eliminera läkemedel eller endogena substanser styrs av blodflödet till organet. Leverblodflödet är ca 1,5 L/minut och blodflödet genom njurarna är ca 1,2 L/minut. Om allt läkemedel som kommer till t ex levern metaboliseras under en passage genom organet, är extraktionsgraden 1. Det innebär

**Tabell 2.** Exempel på läkemedel som elimineras A) huvudsakligen via metabolism, B) både via metabolism och renal elimination samt C) huvudsakligen via renal utsöndring. Siffrorna anger fraktion som utsöndras oförändrad via njurarna, fe. (Uppgifter från Goodman & Gilman. The pharmacological basis of therapeutics, 12th Ed., McGraw Hill, 2011, eller från Produktmonografier på Läkemedelsverkets webbplats).

A < 30% renal utsöndring		A forts. < 30% renal utsöndring		B 30–70% renal utsöndring		C > 70% renal utsöndring	
Alfentanil	< 0,01	Metadon	0,24	Amilorid	0,49	Aciklovir	0,75
Amitriptylin	< 0,02	Metoprolol <sup>a</sup>	0,10	Cefotaxim	0,55	Amoxicillin	0,86
Atorvastatin	< 0,01	Metylfenidat	< 0,01	Ceftriaxon	0,55	Atenolol	0,94
Ciklosporin A	< 0,01	Midazolam	< 0,01	Cimetidin	0,62	Cefadroxil	0,90
Cisplatin	0,02	Morfín <sup>a</sup>	0,04	Ciprofloxacin	0,50	Cefalexin	0,91
Citalopram	0,10	Naloxon	< 0,01	Digoxin	0,60	Cefepim	0,80
Diazepam	< 0,01	Naproxen	0,05	Dikloxacillin <sup>b</sup>	0,60	Ceftazidim	0,84
Diklofenak	< 0,01	Nelfinavir	0,01	Disopyramid	0,55	Cefuroxim	0,96
Epoetin alfa	< 0,03	Nifedipin <sup>a</sup>	< 0,01	Doxycyklin	0,41	Cetirizin	0,71
Erytromycin	0,12	Nikotin	0,17	Etoposid	0,35	Enalaprilat	0,88
Felodipin <sup>a</sup>	< 0,01	Nitrazepam	< 0,01	Famotidin	0,65	Flukonazol	0,75
Fentanyl <sup>a</sup>	0,08	Nitroglycerin <sup>a</sup>	< 0,01	Gabapentin	0,66	Furosemid	0,71
Fenytoin	0,02	Nortriptylin	0,02	Kaptopril	0,40	Ganciklovir	0,73
Fexofenadin	0,12	Olanzapin	< 0,01	Nitrofurantoin	0,47	Gentamicin	> 0,90
Finasterid	< 0,01	Omeprazol	< 0,01	Ofloxacin <sup>b</sup>	0,64	Hydrokortiazid	> 0,95
Flumazenil <sup>a</sup>	< 0,01	Paracetamol	0,03	Pravastatin	0,47	Lisinopril	> 0,88
Fluoxetin	< 0,03	Paroxetin	< 0,02	Ranitidin	0,69	Litium	0,95
Fluvastatin	< 0,01	Prednisolon	0,26	Stavudin	0,43	Metformin	1,00
Galantamin	0,20	Propranolol <sup>a</sup>	< 0,01	Sulfasalazin	0,37	Metotrexat	0,81
Haloperidol	0,01	Risperidon	0,03	Tetracyklin	0,58	Oseltamivir (karboxylat)	> 0,95
Ibuprofen	< 0,01	Ritonavir	0,03	Topotekan	0,40	Sotalol	> 0,80
Indometacin	0,15	Sakvinavir	< 0,01	Valsartan	0,30	Tobramycin	0,90
Itrakonazol	< 0,01	Sertralin	< 0,01			Topiramat	> 0,70
Karbamazepin	< 0,01	Sildenafil	< 0,01			Vankomycin	0,79
Karvedilol	< 0,02	Simvastatin	< 0,01				
Klindamycin	0,13	Sumatriptan	0,20				
Klorpromazin	< 0,01	Tadalafil	< 0,01				
Klozapin	< 0,01	Takrolimus	< 0,01				
Lamotrigin	< 0,10	Torasemid	0,25				
Levodopa	< 0,01	Valproinsyra	0,02				
Lidokain <sup>a</sup>	0,02	Venlafaxin	0,05				
Loratadin	< 0,01	Verapamil <sup>a</sup>	< 0,03				
Lorazepam	< 0,01	Warfarin	< 0,02				
Losartan	0,04	Zidovudin	0,18				
		Zolmitriptan	0,10				
		Zolpidem	< 0,01				

a. Högextraktionsläkemedel i levern.

b. Ej registrerat i Sverige (september 2013).

att kapaciteten hos enzymerna, i form av leverns inneboende clearanceförmåga, vida överstiger blodflödet (högextraktionsläkemedel har extraktionsgraden 0,7–1). Det största möjliga värdet på leverns clearance utifrån plasmakoncentrationerna blir således lika med plasmaflödet (blodflöde genom levern  $\times$  [1-hematokritvärdet]), dvs ca 900 ml/minut. Om mycket lite elimineras under en passage närmar sig extraktionsgraden 0

(lägextraktionsläkemedel har extraktionsgraden 0–0,3). Det kan ändå innebära att det mesta metaboliseras till slut pga att läkemedlet är för fettlösigt för att kunna elimineras via njurarna (se Tabell 2).

### Halveringstid

Halveringstiden styrs av både distributionsvolym och clearance. Ju mer läkemedel som är fördelat ut i vävnaderna (större dis-

**Vad styr halveringstiden?**

$$t_{1/2} = 0,7 \times \frac{\text{Distributionsvolym}}{\text{Clearance}}$$

tributionsvolym), desto mindre finns tillgängligt i blodet för levern och njurarna att eliminera. Med ökad kapacitet hos leverns enzymer eller njurens utsöndringsmekanismer (t ex aktiv transport) ökar elimineringen av det som finns i blodbanan (större clearance).

Halveringstiden blir således längre för läkemedel med stor distributionsvolym och kortare om distributionsvolymen är liten, medan den blir längre om clearance är lågt och kortare om clearance är högt. Distributionsvolym och clearance påverkar således halveringstiden i olika riktning (se Faktaruta 1). Man brukar säga att clearance och distributionsvolym är "primära", sinsemellan oberoende parametrar som styr den "sekundära" parameteren halveringstiden.

**Doseringssinterval**

Halveringstiden har i allmänhet betydelse för hur ofta ett läkemedel behöver doseras (doseringssinterval) och grundregeln är att läkemedel inte behöver ges oftare än motsvarande en halveringstid. Det är önskvärt med dosering endast 1 gång/dygn, vilket bidrar till högre medicineringsfölsamhet. Smärtlindrande läkemedel har generellt korta halveringstider, vilket gör doseringen problematisk. Morfin behöver doseras upp till 6 gånger/dygn. I dessa fall har beredningsformer som ger längsammare frisättning av läkemedlet i mag-tarmkanalen utvecklats (t ex Dolcontin depåtabletter). Vårt vanligaste smärtstillande läkemedel, paracetamol, behöver doseras upp till 4 gånger/dygn, men en nyare beredning medger doseering var 8:e timme.

Beredningsformen kan således användas som ett instrument för att utjämna toppar och dalar i plasmakoncentrationerna och därmed effekten över tiden. Det sker genom fördjöld frisättning av läkemedlet från tabletter eller granulatkorn. Detta är kliniskt motiverat i de fall flera doser/dag behöver ges för att upprätthålla en effekt.

På grund av farmakodynamiska förhållanden kan ett flertal läkemedel doseras mer sällan än varje halveringstid. Orsaken kan vara att läkemedlet fungerar som en icke-kompetitiv hämmare av vissa målreceptorer eller enzymer (t ex acetylsalicylsyra, omeprazol). Då är återbildningen av receptorn eller enzymet avgörande för doseringsintervallet, snarare än hur snabbt läkemedlet försvinner.

Ett exempel är omeprazol som ges vid magsår eller sura uppstötningar och påverkar H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPas. Halveringstiden för omeprazol är 40 minuter, men pga långsam återbildning av enzymet är det tillräckligt med ett doseringsintervall på 24 timmar (1 gång/dag). En annan orsak kan vara att bindningen till receptorn/enzymet varar längre än vad som syns utifrån plasmakoncentrationerna, trots att bindningen är kompetitiv.

I andra fall kan läkemedlet påverka t ex den monoaminerga transmissionen som successivt förändras då läkemedlet är närvärande. Antidepressiva medel, både tricykliska och SSRI/SNRI, har halveringstider på ca 1 dygn (med stor variation) men det tar 3–4 veckor innan den fulla effekten av läkemedlet kan utvärderas. Biverkningarna av dessa medel kommer dock betydligt tidigare, vilket visar att olika effekter av ett läkemedel kan ha olika tidsprofil.

Många antibiotika har mycket kort halveringstid jämfört med doseringssintervallet, t ex fenoximetylpenicillin som har en halveringstid på ca 30 minuter och ett rekommenderat doseringsintervall på 8–12 timmar. Behandling med antibiotika grundas på läkemedlets effekt på bakteriernas tillväxt, varför doseringen kan ske betydligt mer sällan än halveringstidens längd.

De allra flesta läkemedel ges som underhållsbehandling under lång tid. Kortare behandlingar är aktuellt för medel mot smärtor och infektioner. De styrinstrument vi har för att erhålla en viss effekt över tiden är dosens storlek och doseringssintervallet (se Faktaruta 2, s 1152). Jämviktskoncentrationen, C<sub>ss</sub>, uppnås efter 3–4 halveringstider.

Halveringstiden påverkar inte koncentrationen som sådan. Det är endast clearance (som mått på elimineringen) i relation till tillförselhastigheten (biotillgänglighet

Vad styr läkemedelskoncentrationen vid upprepad dosering?

$$C_{ss} = \frac{\text{Biotillgänglighet} \times \text{Dos}}{\text{Clearance} \times \text{Doseringsintervall}}$$

x dos/doseringsintervall) som bestämmer koncentrationsnivån och därmed effekten.

### Biotillgänglighet

Biotillgängligheten beskriver hur mycket av en given dos som kommer in i cirkulationen. Vid peroral dosering går läkemedlet genom levern i en ”första passage” innan det når cirkulationen. Högeextraktionsläkemedel har generellt låg biotillgänglighet efter peroral administrering eftersom en stor del metaboliseras redan i den första passagen genom tarmslehmhinnan och levern (t ex metoprolol, se för övrigt Tabell 2, s 1150). Biotillgängligheten kan också vara låg pga dålig löslighet i mag-tarmkanalen eller svårigheter för läkemedlet att passera in i kroppen genom mag-tarmkanalens epitelceller pga ofördelaktiga fysikalisk-kemiska egenskaper för transport över membran, eller pga nedbrytning i eller uttransport från epithelcellerna.

Intravenös administrering sker direkt i blodbanan vilket definitionsmässigt innebär 100% biotillgänglighet. Läkemedel administreras också sublingualt, intramuskulärt och subkutant. Biotillgängligheten för dessa administreringsvägar är mycket hög, ofta nära 100%. För rektal administrering (via ändtarmen) kan biotillgängligheten variera beroende på placeringen av suppositolet. Vid vaginal administrering kan vissa läkemedel absorberas till viss del, medan andra nästan inte alls absorberas utan utöver sin effekt mer lokalt.

### Akkumulering

Akkumulering är ett begrepp som ofta signalerar ”fara”. Det beskriver relationen mellan jämviktskoncentrationen och koncentrationen efter en singeldos. Läkemedel med lång halveringstid ackumuleras således i större utsträckning än de med kort halveringstid vid samma doseringsintervall. För att utöva effekt krävs en viss mål-

dosering (koncentration). Vi har således inget val och ett läkemedel som ackumuleras är inte ”farligare” än ett som inte ackumuleras. Effekten kanske till och med upplevs som jämnare än för ett läkemedel med kort halveringstid.

Styrbarheten av effekt och eventuella biverkningar är dock mindre om halveringstiden är lång, eftersom det tar längre tid att nå terapeutiska nivåer vid behandlingsstart eller minska koncentrationen vid en överdosering.

### Varför varierar behandlingsresultaten?

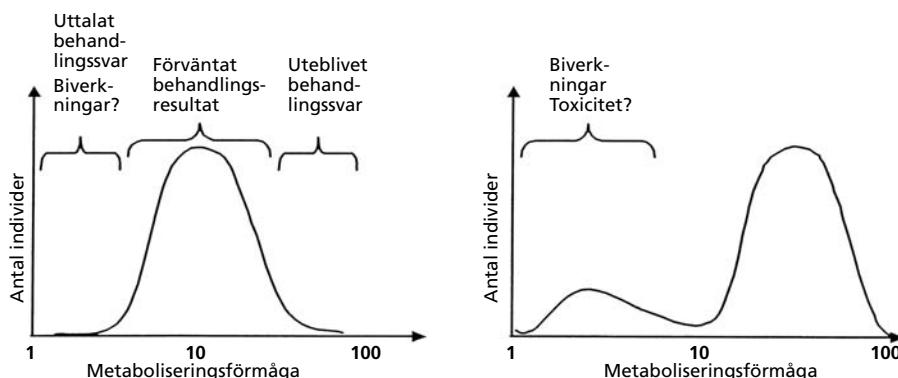
#### Ärftliga faktorer

Farmakogenetik handlar om hur generna påverkar omsättningen av läkemedel och det farmakologiska svaret på en behandling. Farmakogenetik utgör en del av farmakogenomiken som även omfattar studier av hela genomet för att finna varianter som är associerade med sjukdom och/eller deras behandlingsmöjligheter. En stor del av forskningen inom läkemedelsutvecklingen syftar till att hitta nya ”targets”, dvs gener eller proteiner som påverkar sjukdomars uppkomst, förflopp och behandlingsmöjligheter.

Den ärftliga variationen i enzymgener som påverkar nedbrytning av läkemedel och därigenom läkemedlets effekt är välstudierad. Det finns ett 50-tal karakteriserade cytokrom P450 (CYP)-enzym, varav ett antal är polymorfa (se nedan). Detta fylogenetiskt mycket gamla enzymsystem har en naturlig funktion i organismens avgiftningsprocesser men även i syntesen och metabolismen av viktiga endogena hormoner, gallsyror, fetter etc.

Ett enzym räknas som polymorf om det förekommer i flera olika ärftliga former – fenotyper, t ex ”snabb” respektive ”långsam metabolisera” (se Figur 1, s 1153). De flesta läkemedelsmetaboliseraende enzymer har dock ett monomorf uttrycksmönster, dvs aktiviteten varierar enligt en normalfördelningskurva kring ett medelvärde. Detta kan bero på att många olika gener styr den faktor man studerar (t ex clearance).

Flera av medlemmarna i familjen av CYP-enzymer har ett polymorf uttrycksmönster, t ex CYP2D6, CYP2C19 och CYP2C9. I



**Figur 1.** Monomorf (vä) respektive polymorf (hö) mönster av läkemedelsmetabolisk förmåga i en population (se texten). Skalan på x-axeln är arbiträr. Behandlingsresultatet vid olika grad av metabolismförmåga anges vid klamrarna.

Tabell 3, s 1154, anger ett antal läkemedelssubstanser som metaboliseras av, respektive hämmar eller inducerar olika enzym.

Bildningen av cytokrom P450 2D6-enzymet styrs av en gen (monogen nedärvt) som finns i mer än 50 allelevarianter. Varje alell har en sifferbeteckning (efter en asterisk) sist i enzymbeteckningen, t ex CYP2D6\*1, som anger referensvarianten. Muterade alleler resulterar oftast i en defekt enzymfunktion eller avsaknad av enzymer. I dubbel uppsättning kan de muterade alleleerna leda till egenskapen ”långsam metabolism” vilket förekommer hos 5–7% i den västerländska befolkningen (kaukasier). Aktiviteten fördelar sig således i två grupper och den totala spridningen blir oftast betydligt större än annars (se Figur 1). Hos 1–2% av individerna finns den välfungerande genen i flera upplagor, vilket leder till en s k ultrasnabb metabolism.

Individer med en eller två muterade alleller i CYP2C19-genen är också ”långsamma metaboliseringar” för ett antal läkemedel. ”Långsamma metaboliseringar” kräver lägre doser av t ex citalopram, annars ökar risken för biverkningar. Proguanil, som är ett antimalariamedel, är ett annat exempel på betydelsen av CYP2C19-polymorfier. Proguanil måste metaboliseras av CYP2C19 till en aktiv metabolit för att utöva sin effekt. Det önskade behandlingsresultatet kan utebliva om patienten har en defekt CYP2C19-funktion.

N-acetyltransferas finns i två enzymformer och katalyserar konjugeringen (acetylering) av t ex isoniazid, sulfonamider, hydralazin och salazopyrin. Frekvensen av vissa biverkningar av dessa läkemedel är signifikant ökad hos ”långsamma acetylerare”. De utgör ca 60% i den västerländska befolkningen, men endast ca 15% bland japaner och kineser.

Etniska skillnader i genotyp- och fenotypfrekvens finns även för andra enzymer. För CYP2D6 finns det en genetiskt betingad populationsskillnad i frekvensen av ”långsamma metaboliseringar”. Dessa utgör bara ca 1% av den orientaliska befolkningen, jämfört med 5–7% hos västerlänningar. Omvänt skillnad har påvisats för CYP2C19, där motsvarande siffror är 15–20% respektive 3%. Kunskaper om etniska skillnader i metabolism är viktiga vid utvecklingen av nya läkemedel, då resultat från vissa befolkningsgrupper inte utan vidare kan översättas till andra.

Den metaboliska polymorfin får en större klinisk betydelse om läkemedlet har en brant koncentrations-effektkurve – individer med långsam metabolism drabbas jämförlevis ofta av uttalade effekter eller biverkningar om behandling sker med en standarddos. Detta har visats för t ex neuroleptika. Omvänt kan individer med extremt snabb metabolism bli ”underbehandlade”. Om koncentrations-effektkurvan i stället har en svag lutning förstärks effekten en-

**Tabell 3.** Några läkemedelsmetaboliseringa enzymer (cytokrom P450/CYP) med exempel på substrat och läkemedel som hämmar eller inducerar ett enzym

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Läkemedels-substrat	Amitriptylin Klomipramin Klozapin Fluvoxamin Koffein	Fenytoin Tolbutamid Warfarin Losartan	Citalopram Diazepam Omeprazol Proguanil Mefenytoin	De flesta antidepressiva De flesta antipsykotika Kodein Etylmorfin Metoprolol	Ciklosporin A Diazepam Midazolam Triazolam Erytromycin
Läkemedel som hämmar	Fluvoxamin			Kinidin	Ketokonazol
Inducerande faktorer	Tobaksrökning				Karbamazepin Fenytoin

dast marginellt med ökande koncentration och betydelsen av genetiska polymorfier i CYP-enzymerna minskar i motsvarande mån.

Om ett läkemedels effekt är beroende av metabolisk omvandling till en aktiv metabolit kan effekten uteblifft om enzymet är muterat och saknar eller har låg aktivitet. Kodein är annat ett exempel på detta. Hos s k långsamma CYP2D6-metabolisera är enzymet muterat och har låg eller ingen aktivitet och kodeinet kan bli verkningslös eller ge endast en svag effekt. Behandlande läkare bör tänka på möjligheten av en genetisk orsak om effekten av kodein är otillräcklig. Patienten bör i så fall behandlas med ett alternativt analgetikum.

Med moderna genanalyser kan vi idag identifiera patienter med muterade gener (genotypning) som leder till låg, hög eller ingen metabolisningsförmåga. Detta kommer att få ökande genomslag i klinisk behandlingspraxis. Alternativt kan patienten fenotypas. Vid fenotypning ges en låg engångsdos av ett läkemedel som är substrat för det enzym som är av intresse. Läkemedlet och dess metabolit(er) mäts sedan för bestämning av vilken fenotyp patienten tillhör.

För fenotypning av CYP2D6 kan bl a dextrometorfan (testläkemedel, ej registrerat i Sverige) användas.

För fenotypning av CYP2C19 används ofta mefenytoin (testläkemedel, ej registrerat i Sverige).

Genotypning och/eller fenotypning kan göras för att minska risken för under- eller överbehandling. Detta gäller särskilt om ett

läkemedel ska användas under lång tid, eller om effekten inte kan mätas med objektiva metoder. Ett lågt terapeutiskt index (se Faktaruta 3, s 1155) för ett läkemedel eller ett oväntat behandlingsresultat kan också vara anledning att genotypa eller fenotypa patienten.

Exempel på detta är behandling med mercaptopurin vid leukemi hos barn respektive azatioprin för immunsuppression. Dessa medel är beroende av enzymet tiopurinmetyltransferas (TPMT) för sin nedbrytning. Det finns genetiska TPMT-varianter som leder till nedsatt eller nästan obefintlig aktivitet av enzymet. Patienter med två sådana alleler löper risk för allvarliga blodbiverningar med dödlig utgång. Rutinmässig genotypning av TPMT börjar få allmän acceptans i Sverige och internationellt. Identifiering av muterade patienter före behandlingens början är viktig för att justera dosen och undvika toxicitet.

Även s k transportörer, som P-glykoprotein och upptagstransportörer i levern har på senare tid visat sig ha stor betydelse för läkemedels omsättning och för interaktioner mellan läkemedel. Dessa transportproteiner finns i mag-tarmkanalens epitel, i levern, njurarna, hjärnan, bröstkörtlar under amning och också i placenta- och testikelbarriärerna. Det finns även transportörer i tumörceller.

I levern finns både upptagstransportörer och de som transporterar ut läkemedel till gallan. Till exempel bidrar "organic anion transporter protein" OATP1B1 och OATP1B3 till statinernas upptag i levercellerna (hepatocyterna) där de sedan utövar effekt. Biver-

## Sökord

## Innehåll

**Terapeutisk bredd**

Terapeutisk bredd (terapeutiskt index, terapeutiskt fönster) beskriver skillnaden mellan den dos (koncentration) av läkemedlet som ger optimal effekt och den dos (koncentration) som ger biverkningar. En liten terapeutisk bredd motsvaras av ett lågt terapeutiskt index.

ningar av statinerna kommer framför allt från muskelvävnaden. När andra läkemedel som blockerar upptagstransporten ökar koncentrationen i resten av kroppen och därmed också i musklerna kan det innehåra mer biverkningar (rabdomyolys) och lägre effekt. Cyklosporin A är ett sådant läkemedel.

I blod-hjärnbarriären gör P-glykoprotein och "breast cancer resistant protein", BCRP, att vissa läkemedel inte når in i hjärnan i tillräckligt hög koncentration, vilket kan ha både fördelar och nackdelar. P-glykoprotein hindrar t ex moderna antihistaminer att nå in i hjärnan, vilket gör att man blir mindre sederad av dessa än vad som var fallet med tidigare generationers antihistaminer. Till nackdel är det bl a för hiv-läkemedel som pga lägre koncentration i hjärnan inte uppnår samma effekt där som i resten av kroppen. Det gör att hiv-viruset kan fortsätta föröka sig i hjärnan. Loperamid, en opiat som används vid diarréer skulle ha väsentliga effekter i hjärnan om det inte vore för att det bromsas av P-glykoprotein i blod-hjärnbarriären.

I tumörer finns bl a P-glykoprotein, som hindrar många cancerläkemedel att nå in i tumörcellerna i tillräckligt höga koncentrationer. Ciprofloxacin transporteras aktivt ut i bröstmjölken med hjälp av BCRP i sådana mängder att produktresumé/Fass anger att det är olämpligt att ge under amning. Kunskapen om transportörer och kliniska konsekvenser ökar hela tiden. Den genetiska styrningen av transportörer är fortfarande mindre känd än för enzymer.

**Läkemedelseffekt över tid**

Den terapeutiska effekten varierar generellt inte över tid, givet att sjukdomstillståndet är oförändrat. Ett blodtryckssänkande läkemedel kan t ex ges i samma dos under

många år. Regelbunden uppföljning är dock av största vikt eftersom sjukdomen kan förändras. Toleransutveckling är ett särskilt fenomen som ökar dosbehovet hos patienten över tid. Som fenomen betraktat är det relativt ovanligt bland läkemedel. Det är dock vanligt i vissa läkemedelsgrupper t ex opioider. Morfinliknande smärtstillande läkemedel måste därför ofta ges i stigande doser vid kontinuerlig behandling. Nitrater (t ex nitroglycerin) är också läkemedel som orsakar toleransutveckling om de ges kontinuerligt. Det undviker man därför generellt.

En snabb utsättning av läkemedel som ger tolerans eller som har påverkat balansen i ett endogen system kan ibland leda till allvarliga symtom som i vissa fall kan förväxlas med återfall av sjukdomen om patienten slarvar med medicineringen. Sådana utsättningssymtom är vanliga för läkemedel som ingriper i eller på annat sätt påverkar det autonoma nervsystemet, t ex antidepressiva läkemedel, neuroleptika och vissa hypertonimедel, t ex metoprolol och propranolol.

**Konstitutionella faktorer (ålder, kön)****Barn**

Läkemedelsbehandling av barn komplickeras av att tillväxten och mognadsprocessen i olika organ ofta påverkar barnets känslighet för läkemedel och dess förmåga att metabolisera och utsöndra läkemedel. De flesta godkända läkemedel är bristfälligt studerade på barn, vilket innebär att rekommendationer om användning oftast saknas eller innehåller förbehåll. Inom EU finns krav på dokumentation av nya läkemedel på barn (Paediatric Regulation, EC No 1901/2006). Läkemedelstillverkarna måste nu presentera en undersökningsplan som ska ligga till grund för Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA) och som ger möjlighet till förlängd exklusivitet.

Mycket lite är känt inom detta område pga svårigheterna att studera effekter och biverkningar av läkemedel på barn. Kunskapsnivån bygger mest på klinisk erfarenhet. Nyfödda har t ex en ökad känslighet för opioidernas andningsdeprimerande effekt. Om det beror på en skillnad i receptorns känslighet eller minskad aktivitet av transportörer i blod-hjärnbarriären och därmed

en ökad passage av medlen till hjärnan är f n oklart. Ett annat exempel är digoxin, vars åldersberoende dosering och toxicitet inte enbart kan förklaras av olikheter i utsöndring, utan beror också på ett varierande farmakologiskt svar.

Olika funktioner i mag-tarmkanalen ändras under tillväxten och kan påverka läkemedels absorption. Även kroppssammanställningen ändras, särskilt under det första året, vilket kan påverka läkemedelens distribution. Både extracellulärvätskan och totala kroppsvattnet minskar procentuellt upp till 1-årsåldern. Även proteinbindningen påverkar fördelningen av läkemedel. De flesta läkemedel har en lägre proteinbindning i blod från nyfödda jämfört med blod från vuxna. Skillnaderna har dock liten klinisk betydelse.

Under nyföddhetsperioden är glomerulärfiltration och tubulär sekretion omogna, men antar den vuxnes värden vid knappt 1 års ålder. Clearance av läkemedel som utsöndras via njurarna ökar därför gradvis med ökande ålder, men den största förändringen sker under den första levnadsmånaden. Det är viktigt att ta hänsyn till detta vid dosering av penicilliner, aminoglykosider och vissa cefalosporiner, t ex ceftriaxon.

Elimineringen av läkemedel via metabolism utvecklas också under barnets tillväxt. Kapaciteten är ofta lägre i nyföddhetsperioden – t ex glukuronideringsförmågan. Sulfatkonjugeringen är däremot utvecklad redan hos det nyfödda barnet. Den är av betydelse bl a för paracetamol. Hos nyfödda konjugeras paracetamol till stor del med sulfat. Med ökande ålder glukuronideras paracetamol i allt större utsträckning.

I 2–4-årsåldern är metabolism och dosbehov ofta högre än hos vuxna, räknat per kg kroppsvikt. I tonåren får barnet samma kapacitet som vuxna. Utvecklingen av metaboliseringsförmågan är därför inte linjär, varför dosen kan behöva korrigeras därefter. Välkända exempel på detta mönster är teofyllin och antiepileptika.

Doseringen av läkemedel till barn är således komplicerad beroende på den snabba förändringen i metabolism och utsöndringsfunktioner under tillväxten, särskilt under det första levnadsåret. De fysiologiska funktionerna är från 2-årsåldern bättre relatera-

### Dos till barn jämfört med vuxen

$$Dos_{barn} = Dos_{vuxen} \cdot (\text{barn vikt/vuxen vikt})^{0,7}$$

de till kroppsytan än till vikten, varför kroppsytan är en bättre grund för dosering hos barn. För de få läkemedel som är dokumenterade på barn anges ändå dos/kg kroppsvikt av praktiska skäl. I dessa fall är hänsyn i regel redan tagen till ovanstående förhållanden. Dosering enligt kroppsyta kan approximeras till sambandet i Faktaruta 4.

### Äldre

Läkemedelsanvändningen ökar vid hög ålder. I Sverige är 9% av befolkningen 75 år eller äldre. Mer än ¼ av alla läkemedel konsumeras av denna åldersgrupp. Deras läkemedelsanvändning har ökat och äldre i särskilda boendeformer använder idag ofta 7–15 preparat samtidigt. Äldre står för 2–3 gånger fler recept/person/år än yngre personer, vilket också är naturligt eftersom sjukligheten ökar med ökad ålder. Riskerna för interaktioner, biverkningar, feldoseringar och bristande följsamhet är betydande. Biverkningar kan leda till att ytterligare läkemedel sätts in eller att de misstolkas som sjukdomssymtom. Nästan 1 av 5 sjukhusinläggningar av äldre patienter orsakas helt eller delvis av läkemedelsbiverkningar. De flesta biverkningar är av typ A, dvs de är resultatet av en förstärkning av läkemedlets farmakologiska effekt. Denna typ är möjlig att förebygga genom ökade kunskaper om läkemedelens verkningar och anpassning av läkemedelsval och dos efter ålder. Trots det är kunskaperna om den gamla människans omsättning, effekter och biverkningar av läkemedel otillräckliga. De största läkemedelsgrupperna som förskrivs är kardiovaskulära medel, psykofarmaka och mag-tarmläkemedel.

Både den metaboliska kapaciteten och relala utsöndringen avtar med stigande ålder (se avsnittet Njursjukdom, s 1162). Njurens eliminationsförmåga avtar dock mer i relation till ålder än vad leverns metabola kapacitet gör. Dosanpassning till individens känslighet och eliminationsförmåga är därför viktig. Vissa receptorsystem kan föränd-

ras med stigande ålder, vilket också ger ökad risk för biverkningar och paradoxala effekter. Detta tillsammans med interaktionsrisk vid medicinering med flera läkemedel, som beskrivs nedan, gör att läkemedelsbehandling hos äldre kan bli ett svårt balansstycke.

Vid behandling av äldre är det viktigt att anpassa dosen till de ändrade fysiologiska förutsättningarna för en optimal läkemedelsbehandling och till förändringar i den övriga läkemedelsbehandlingen. Det är en fördel om man kan välja ett läkemedel som både metaboliseras och utsöndras oförändrat i njurarna i relativt lika delar, eftersom effekten av minskad njurfunktion på läkemedlets kinetik då blir mindre (se Figur 3, s 1163). Koncentrationsmätningar är i många fall en värdefull möjlighet att optimera dosen. För läkemedel som huvudsakligen utsöndras oförändrade bör dosjustering ske i relation till den sänkta njurfunktionen (se avsnittet Njursjukdom, s 1162). Doseringsanvisningarna i produktresumén är inte alltid tydliga då det ofta fattas värden på den fraktion som utsöndras oförändrat (se Tabell 2, s 1150) och man bör vara uppmärksam på kliniska effekter och eventuella biverkningar. Eftersom äldre patienter ofta behandlas med många läkemedel är det viktigt att ompröva läkemedelsbehandlingen med jämma mellanrum. Det är inte ovanligt att en patient har fått flera läkemedel på samma indikation. Det förekommer ofta vid behandling av t ex vissa psykiska problem. Orsaken är ofta att läkemedlen inte utprövats ett i taget, dvs dosen har inte titrerats med avseende på optimal effekt och säkerhet. En annan anledning att ompröva läkemedelsbehandlingen regelbundet är att den medicinska situationen kan förändras. Sjukdomen kan progrediera, annan sjukdom och/eller annan behandling kan ha tillkommit liksom nya kontraindikationer eller t o m bortfall av indikation. Uppföljning av läkemedelsanvändningen bör ske regelbundet, t ex i form av en läkemedelsgenomgång. Den syftar till att optimera behandlingen med avseende på effekt och biverkningar, reducera antalet insatta läkemedel till ett minimum och förbättra kvaliteten i läkemedelsanvändningen med hjälp av Socialstyrelsens kvalitetsindikatorer för läke-

medelsbehandling hos äldre, [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se).

Se även kapitlet Läkemedelsbehandling hos äldre, s 1166.

### Könsskillnader

Kvinnor och män omsätter de flesta läkemedel på liknande sätt. Skillnaden i kroppsvikt gör dock att kvinnor vid samma dos per person får en genomsnittligt högre plasmakoncentration. Vissa könsskillnader i aktiviteten av en del CYP-enzymer har observerats. Således är clearance av klozapin högre hos män än hos kvinnor, beroende på att CYP1A2-enzymet är mer aktivt hos män. Det visar sig i motsvarande skillnader i plasmakoncentrationer. CYP3A-enzymet är å andra sidan mer aktivt hos kvinnor än hos män, möjligt beroende på att det deltar i metabolismen av många steroidhormoner. Vilken betydelse detta har för omsättningen av alla de läkemedel som är substrat för CYP3A är fortfarande oklart.

Även om farmakokinetiken av ett läkemedel skiljer sig mellan kvinnor och män behöver det inte innebära skillnader i dosering. Farmakodynamiken av läkemedel på receptornivå kan skilja sig mellan könen och kompensera för skillnader i omsättning. Idag är kunskapen om dessa frågor begränsad.

### Omgivningsfaktorer

Omgivningsfaktorer kan påverka läkemedelsomsättningen. Framför allt är det metabolismen som kan påverkas av vissa födoämnen, av luftföroreningar och av tobaksrök och alkohol. Vanligtvis sker en induktion av vissa isoenzymer. Teofyllin är ett exempel på läkemedel vars clearance så påtagligt förändras av rökning att olika doseringsrekommendationer finns till rökare och icke-rökare. Alkohol kan både inducera enzymer (vid långtidsanvändning) och hämma enzymer (akuta effekter av höga doser). Till födoämnen som inducerar enzymer hör grillad mat samt brysselkål.

### Läkemedelsinteraktioner

Många läkemedel är föremål för interaktioner som kräver dosjustering av läkemedlet i fråga. Den potentiella kliniska risken är delvis avhängig av den terapeutiska bred-

den (se Faktaruta 3, s 1155), där interaktionen är mer allvarlig om läkemedlet som påverkas har en snäv terapeutisk bredd, t ex digoxin, antidepressiva, antiepileptika och neuroleptika.

Kliniskt viktiga läkemedelsinteraktioner ger endera en påverkan på omsättningen och koncentrationen av ett läkemedel eller en förstärkt effekt eller biverkning (t ex antikolinerga biverkningar) alternativt en minskad effekt (t ex minskad effekt av blodtryckssänkande läkemedel av samtidigt given NSAID).

De vanligaste interaktionerna som påverkar koncentrationen sker i levern, endera genom metabolisk hämning (konkurrens om bindning till enzymerna) eller genom induktion (ökning av kapaciteten hos enzymsystemet). I båda fallen påverkas clearance, vilket ger förändring av jämviktskoncentrationen (se Faktaruta 2, s 1152). Interaktioner kan också ske i levern genom blockering av upptagstransportörer eller eliminationstransportörer till gallan. Färre interaktioner sker vid den aktiva utsöndringen i njurarna. Här blir resultatet oftast en minskad utsöndring med ökade blodkoncentrationer som följd. En interaktion i mag-tarmkanalen eller vid absorptionen kan leda både till sänkt och ökad biotillgänglighet.

Det är viktigt att känna till interaktioner, särskilt av typ C och D. Typ C-interaktioner kan leda till ändrad effekt eller biverkningar men kan bemästra med individuell dosering och/eller plasmakoncentrationsbestämning, dvs kombinationen kan kräva dosanpassning. Typ D-interaktioner kan leda till allvarliga konsekvenser i form av svåra biverkningar, utebliven effekt eller i övrigt vara svåra att bemästra med individuell dosering, dvs kombinationen bör undvikas. I de fall interaktionen påverkar koncentrationen (typ C-interaktion), kan en dosjustering göras för att återställa den terapeutiskt lämpliga koncentrationen av läkemedlet som påverkas. I Tabell 4, s 1159, framgår att warfarinets metabolism påverkas av ett stort antal läkemedel genom hämning eller induction, varför noggrann monitorering av effekten är viktig vid ut- och insättning av interagerande läkemedel. Betydelsen av noggrann kontroll understryks genom att warfarin

metaboliseras av CYP2C9 som är genetiskt polymorf. Interaktionernas betydelse är delvis beroende på patientens genotyp. I de fall två läkemedel interagerar på effektnivå kan det vara svårare att dosjustera för att åtgärda problemet.

Den tid det tar för en interaktion att utvecklas styrs av halveringstiden för det läkemedel som påverkas. Om ett läkemedelsmetaboliserande enzym hämmas momentant tar det ändå 3–4 halveringstider innan läkemedlets nya jämviktskoncentration uppnås. För läkemedel med långa halveringstider kan det således röra sig om flera dagar innan effekten av interaktionen blir tydlig, vilket är ett observandum för den behandlande läkaren. Även för en induktion dröjer det motsvarande lång tid innan full effekt nås. Här kan dessutom induktionen ta viss tid innan den är fullt utvecklad, vilket ytterligare kan fördröja förloppet.

Antalet beskrivna läkemedelsinteraktioner ökar ju fler läkemedel vi får på marknaden. Dessutom finns problem med interaktioner mellan naturläkemedel (t ex johannesört) respektive födoämnen (t ex grapefrukt) och läkemedel. Problemet för läkaren är att hålla reda på alla dessa interaktioner. IT-teknik och datorstöd i förskrivningsögonblicket (se kapitlet Den gemensamma elektroniska patientjournalen, s 1417 och Janus-systemet i Stockholms läns landsting ([www.janusinfo.se](http://www.janusinfo.se))) och SIL (Svensk informationsdatabas för läkemedel). Dessa stödfunktioner kan vara till stor hjälp för behandlingsbeslutene. Apoteken kan också signalera om olämpliga kombinationer. I Tabell 4, s 1159, redovisas några läkemedelsgrupper som är vanligt förekommande vad gäller interaktioner av typ C och D där läkaren bör vara särskilt uppmärksam.

### Övriga faktorer

I kontakten mellan läkare och patient överförs läkarens uppfattningar om läkemedlet och förväntningar på behandlingen till patienten. Det kan, liksom informationen patienten får på apoteket, påverka patientens medicineringssörförstånd i positiv eller negativ riktning. Medicinens utseende, smak, färg, form, konsistens, tablettsstorlek etc har också en inverkan på patientens acceptans av behandlingen. Erfarenheter och studier

### Sökord

### Innehåll

Tabell 4. Mekanismerna för några kliniskt betydelsefulla interaktioner

ATC-grupp Läkemedel som påverkar	C3/C4 Kombinationen kan kräva dos- anpassning av följande läkemedel	D3/D4 Kombinationen bör undvikas pga påverkan på följande läkemedel
A02 antacida	B03 järn abs ↓ H03 levotyroxin abs ↓	J01 tetracykliner abs ↔ J01 fluorokinoloner (ofloxacin <sup>a</sup> , ciprofloxacin m fl) abs ↔ J02 ketokonazol abs ↔
A02 omeprazol	J02 ketokonazol abs ↓ J02 flukonazol met ↓	B01 klopidogrel eff ↓
A02 sukralfat	H03 levotyroxin abs ↓	J01 fluorokinoloner (ciprofloxacin m fl) abs ↔
B03 tvåvärt järn	C09 kaptopril abs ↓ H03 tyroxin abs ↓	J01 fluorokinoloner abs ↓
C01 organiska nitrater		G04 sildenafil biv ↑
C03 spironolakton	C01 digoxin utsöndr ↓	kalium ökar risken för hyperkalemi
C03 bendroflumetiazid	N05 lithium utsöndr ↓	
C03 hydrokortizid	N05 lithium utsöndr ↓	
C07 betablockare		C08 verapamil eff ↑
C08 verapamil	C01 digoxin utsöndr ↓	J01 erytromycin ökad risk för arytmier
C09 ACE-hämmare	Insulin och perorala antidiabetika eff ↑ N05 lithium utsöndr ↓ C03 kaliumsparande diuretika, kalium: risk för hyperkalemi ↑	
G03 antikoncepcionella medel	N04 selegilin konc ↑	
J01 penicilliner (vissa)	B01 warfarin eff ↓ L01 metotrexat elim ↓	
J01 fluorokinoloner (vissa)	L01 metotrexat elim ↓ B01 warfarin met ↓	
J01 erytromycin	B01 warfarin met ↓ C10 simvastatin met ↓ G04 sildenafil met ↓ L04 ciklosporin met ↓ N05 zopiklon met ↓	C08 felodipin met ↓ C08 verapamil met ↓ N03 karbamazepin met ↓
J01 klaritromycin	A10 glibenklamid met ↓ C10 simvastatin met ↓ L04 ciklosporin met ↓	C01 digoxin met ↓
J01 metronidazol		B01 warfarin met ↓
J02 ketokonazol	B01 warfarin met ↓ G04 sildenafil met ↓ H02 prednisolon och methylprednisolon met ↓ L04 ciklosporin met ↓ L04 takrolimus met ↓ L04 sirolimus met ↓, transp ↓ N06 venlafaxin met ↓↓	A07, R03 budesonid met ↔ N05 midazolam met ↔
J02 flukonazol	C10 fluvastatin met ↓ L04 takrolimus, ciklosporin met ↓ M01 celecoxib, parecoxib met ↓ N05 diazepam met ↓	N05 midazolam met ↔ B01 warfarin met ↓ A10 glibenklamid, glipizid met ↓

a. Ej registrerat i Sverige (september 2013).

**Tabell 4. forts.** Några kliniskt betydelsefulla interaktioner

ATC-grupp Läkemedel som påverkar	C3/C4 Kombinationen kan kräva dos- anpassning av följande läkemedel	D3/D4 Kombinationen bör undvikas pga påverkan på följande läkemedel
J02 itrakonazol	C01 digoxin utsöndr ↓ H02 methylprednisolon met ↓ L04 takrolimus met ↓ N05 alprazolam met ↓ N05 zopiklon met ↓	C08 felodipin met ↓ C10 simvastatin met ↓↓ N05 midazolam met ↓↓ R03 budesonid met ↓↓
J04 rifampicin	C07 propranolol, metoprolol met ↑ C10 simvastatin met ↑ G03 antikoncepcionella medel eff ↓ H02 glukokortikoider met ↑ J02 ketokonazol met ↑ J05 ritonavir met ↑ L04 ciklosporin, takrolimus, sirolimus met ↑ N02 morfin (oralt) met ↑ N05 zopiklon, zolpidem met ↑ B01 warfarin met ↑	C08 nifedipin abs ↓ pga met ↑ J01 klaritromycin met ↑↑ J02 itrakonazol met ↑↑ N05 midazolam met ↑↑ N05 diazepam met ↑↑
J05 ritonavir (proteashämmare)	C10 pravastatin (oklar mek) konc ↓ C10 simvastatin met ↓ H02 prednisolon met ↓ N05 alprazolam met ↓	G04 sildenafil met ↓↓
L04 ciklosporin	C08 felodipin konc ↑ C10 pravastatin konc ↑↑	
L04 takrolimus		L04 ciklosporin met ↓↓
M01 NSAID (vissa skillnader)	C03 tiazider och loopdiureтика eff ↓ C07 betablockerare eff ↓ C09 ACE-hämmare eff ↓ L04 ciklosporin njurbiv ↑ N06 SSRI-preparat blödningsrisk ↑	B01 warfarin eff ↑ B01 tiklopidin eff ↑ L01 metotrexat utsöndr ↓↓
M01 COX-2-hämmare	B01 warfarin eff ↑	
M04 allopurinol	L01 merkaptopurin met ↓ L04 azatioprin met ↓	
N02 tramadol		N06 moklobemid biv ↑ N06 fluoxetin, paroxetin, sertraline biv ↑
N03 karbamazepin	B01 warfarin met ↑ C08 felodipin met ↑ H02 glukokortikoider met ↑ J01 doxycyklin met ↑ J05 proteashämmare met ↑ N03 valproinsyra met ↑ N03 topiramat met ↑ N05 olanzapin met ↑ N06 TCA, SSRI met ↑	C08 felodipin met ↑ G03 levonorgestrel met ↑↑ G03 etinylöstradiol met ↑↑ N05 midazolam met ↑↑ N05 quetiapin met ↑↑
N03 valproinsyra	N06 tricykliska antidepressiva met ↓ N05 lorazepam met ↓	
N04 selegilin	N06 SSRI biv ↑	N06 moklobemid biv ↑
N05 neuroleptika(vissa skillnader)	N05 lithium biv ↑ N06 flertal tricykliska antidepressiva met ↓ N06 flertal SSRI met ↓	

Tabell 4. forts. Några kliniskt betydelsefulla interaktioner

ATC-grupp Läkemedel som påverkar	C3/C4 Kombinationen kan kräva dos- anpassning av följande läkemedel	D3/D4 Kombinationen bör undvikas pga påverkan på följande läkemedel
N06 tricykliska anti- depressiva	M01 NSAID blödningsrisk ↑ N05 flertal neuroleptika met ↓	
N06 SSRI	N05 flertal neuroleptika met ↓ N06 flertal tricykliska antidepressiva met ↓ N05 lithium risk för serotonergt syndrom ↑	
N06 klomipramin	M01 NSAID blödningsrisk ↑	moklobemid, tramadol risk för serotonergt syndrom ↑

abs = absorption (kan också beteckna biotillgänglighet)

biv = biverkningar

eff = effekt

elim = elimination (via njurar eller metabolism i levern)

konc = koncentration i plasma (orsak oklar)

met = metabolism

utsöndr = utsöndring i njuren eller gallan

transp = transport via aktiv efflux såsom P-glykoprotein

tub sekr = tubulär sekretion

har visat att även doseringsintervallet har betydelse. Det är lättare att komma ihåg 1 tablett/dag än 1 tablett 2 eller flera gånger/dag. Även ett högt pris minskar benägenheten att hämta ut medicinen och genomföra behandlingen.

Med den generiska substitution som är vanlig idag kan vissa patienter vara känsligare för ett utbytespreparat än för det preparat som han/hon stod på innan. Det kan därför vara värdet att förskrivande läkare och apotekspersonal att fråga om iakttagelser i samband med generisk substitution.

### Läkemedelsbehandling vid "risktillstånd"

#### Leversjukdom

Levern är kroppens viktigaste organ för metabolism av läkemedel och kroppsfrämmande substanser. Vid behandling av patienter med leversjukdom bör följande två frågor beaktas:

- Förändras läkemedlets effekter och/eller farmakokinetik t ex genom försämrad leverclearance eller lägre bindning till S-albumin (bildas i mindre utsträckning vid leversjukdom)?
- Kan läkemedlet vara skadligt för levern och förvärra leversjukdomen?

Generellt sett har levern en mycket stor reservkapacitet att metabolisera läkemedel, varför leverskadan måste vara uttalad innan en försämring ses. Vid levercirros med nedslatt protrombinsyntes, stigande bilirubinkoncentration och/eller fallande albuminkoncentration bör leverfunktionen beaktas vid behandling med läkemedel som huvudsakligen metaboliseras i levern (se Tabell 2, s 1150).

När blodflödet till funktionella leverceller shuntas förbi dessa i eller utanför en cirrotisk lever minskar leverclearance av läkemedel med hög extraktionsgrad ( $E > 0,7$ ). En sådan shunt förbi levern kan markant öka biotillgängligheten, effekten och biverkningsrisken. Exempel på detta har visats bl a för petidin, klometiazol, propranolol och verapamil.

För läkemedel som har låg extraktionsgrad ses påverkan mer som en förlängd halveringstid, men kan vid underhållsbehandling ändå vara betydelsefull. Läkemedelsclearance i levern kan således påverkas av leversjukdom, men den kliniska betydelsen varierar och beror på en rad faktorer som terapeutisk bredd, koncentrationseffektkurvans lutning etc.

Leversjukdom kan också förändra den farmakologiska effekten och biverkningarna av läkemedlet. Psykoaktiva läkemedel

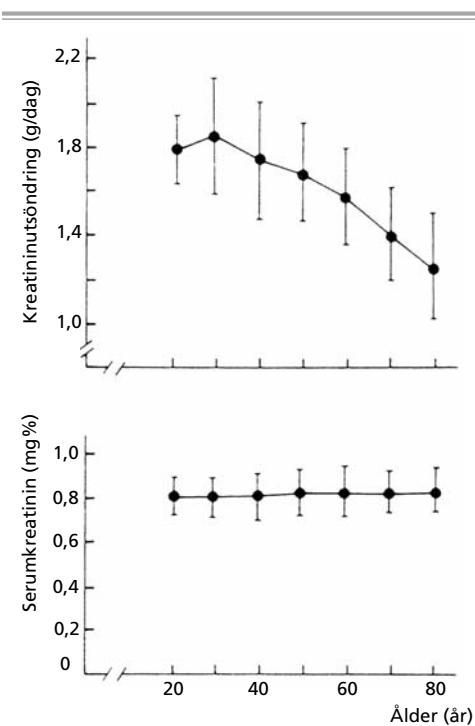
som morfin, klorpromazin, bensodiazepiner och barbiturater kan utlösa encefalopati och koma eller prekoma pga ändrad känslighet i hjärnan hos patienter med grav leversjukdom. Diuretikabehandling kan också utlösa encefalopati hos patienter med ödem och ascites baserat på cirros. Av bensodiazepinerna anses oxazepam vara säkrast, eftersom läkemedlet saknar aktiva metaboliter. Hos kvinnor med kolestatisk leversjukdom bör p-piller undvikas, särskilt om de haft klåda under graviditet eller östrogenbehandling.

### Njursjukdom

Vid njursjukdom och hög ålder gäller samma principer för läkemedelsdosering. Det är välkänt att den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) minskar med stigande ålder. Njurfunktionsminskningen varierar dock betydligt mellan individer.

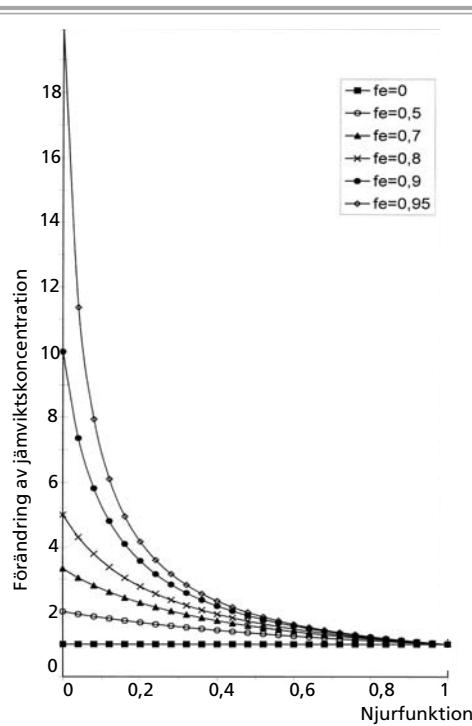
Kliniskt används ofta P/S-kreatinin som mått på njurfunktionen, men koncentrationen ökar inte linjärt med avtagande njurfunktion. Det bör observeras att en sänkt bildningshastighet av kreatinin från muskelnedbrytning vid normalt åldrande går parallellt med en minskning av njurfunktionen och att P/S-kreatinin därför förblir relativt konstant (se Figur 2). Det är viktigt att poängtala att för läkemedelsdosering är det GFR som anger behov av dosjustering och inte P/S-kreatinin. Inom klinisk farmakologi och vid framtagning av doseringsanvisningar för läkemedel har GFR sedan länge skattats (eGFR) från P/S-kreatinin med Cockcroft–Gaults formel. SBU har i en färsk rapport menat att denna formel bör ersättas av mer noggranna former, baserade på P/S-kreatinin och/eller P/S-cystatin C. Se SBU-rapport från 2012 (referens 5 under rubriken För vidare läsning) och även kapitlet Njursjukdomar, avsnittet Kronisk njursjukdom, s 466.

P/S-cystatin C används i ökande utsträckning i stället för P/S-kreatinin som markör för GFR eftersom det inte påverkas av muskell massa, kön eller ålder. Cystatin C påverkas dock av kortisonbehandling och av vissa sjukdomar (tyreoidearubbningar och vissa hematologiska sjukdomar). Vid skattning av GFR ger, enligt SBU, former som endast innehåller cystatin C i allmänhet god nog-



**Figur 2.** Relation mellan kreatininutsöndring respektive S-kreatinin (P-kreatinin) och ålder. Kreatininutsöndringen minskar med stigande ålder både pga minskad kreatininproduktion och minskad utsöndringsförmåga i njurarna. Kreatininclearance är relaterad till utsöndringsförmågan. Den resulterande koncentrationen av kreatinin i blod blir konstant, jämför Faktaruta 2, s 1152. (Efter MB Mayersohn i Applied Pharmacokinetics, 3rd Ed, Evans, Schentag and Jusko, Applied Therapeutics Inc., Vancouver, WA, 1992; med tillståelse från förlaget.)

grannhet, medan kreatininbaserade former måste innehålla vissa demografiska uppgifter (t ex ålder och kön) och ibland antropometriska mått (vikt och längd) för att ge likvärdig noggrannhet. SBU anger vidare att medelvärdet av skattat GFR utifrån kreatinin respektive cystatin C ger överlag högre noggrannhet jämfört med former som endast utnyttjar en av markörerna, något som inte är allmänt känt. Detta gäller i synnerhet vuxna patienter med lågt GFR (< 30 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>) och barn. Kalkylator för skattning av relativt och absolut GFR finns via [www.sbu.se](http://www.sbu.se).



**Figur 3.** Illustration av den relativa ökningen av jämviktskoncentrationen av läkemedel om normaldosering bibehålls trots sänkt njurfunktion; fe anger den fraktion av läkemedlet som utsöndras oförändrad via njurarna hos en person med normal njurfunktion (jämför Tabell 2, s 1150, vad gäller konkreta exempel).

Se även kapitlet Njursjukdomar, avsnittet Kronisk njursjukdom, s 466.

Generellt är läkemedel som utsöndras oförändrade till mer än 70% via njurarna aktuella för dosjustering vid nedslatt njurfunktion (se Tabell 2, s 1150). Behovet av dosjustering beror också på den terapeutiska bredden av läkemedlet i fråga. Digoxin, som utsöndras oförändrat till närmare 70%, behöver dosjusteras redan vid måttligt nedslatt njurfunktion, medan fenoximetylpenicillin, trots ca 95-procentig utsöndring i oförändrad form, inte behöver dosjusteras förrän vid gravt nedslatt njurfunktion eftersom dess terapeutiska bredd är stor.

Hur stor dosjustering som behövs framgår i de flesta fall av produktresumé/Fass-text. Om ingen dosjustering görs ökar jäm-

viktskoncentrationen med sjunkande njurfunktion, beroende på hur mycket som utsöndras oförändrat enligt Figur 3.

### Graviditet

Behandling av en gravid kvinna med läkemedel utgör en unik klinisk situation eftersom inte bara kvinnan behandlas utan indirekt även fostret. Placentan är permeabel för de flesta läkemedel. I den mån den fungerar som en "barriär" är mekanismen oklar, men involverar sannolikt aktiva transportsystem såsom P-glykoprotein. Läkemedelskonsumtionen är högre hos gravida än hos icke-gravida kvinnor. Då läkemedel sätts in till gravida kvinnor bör behandlingens nytta för modern vara noga avvägd mot de potentiella riskerna för fostret.

För att förstå riskerna med läkemedelsbehandling under graviditet är det viktigt att känna den gravida kvinnans läkemedelsomsättning, som ofta skiljer sig från den icke-gravida kvinnans, passagen av läkemedlet till fostret samt omsättningen och effekterna av läkemedlet i fostret. Dessa frågor har ständig aktualitet och diskussionen idag gäller inte bara läkemedel, utan även kemiska substanser i miljön.

Under graviditeten ökar elimineringen av de flesta läkemedel, t ex fenytoin och metoprolol. Vid behandling av gravida uppnås därför lägre plasmakoncentrationer än hos icke-gravida kvinnor. Mycket tyder på att detta beror på en ökad läkemedelsmetabolism. I många fall kan låga plasmakoncentrationer av läkemedel också orsakas av en bristande ordinationsförlsamhet pga den utbredda rådslan för fosterskador och debatten om detta. Vissa läkemedel som utsöndras renalt elimineras också snabbare under graviditet. Om det är motiverat bör behandlingen kontrolleras med plasmakoncentrationsbestämningar. Man kan dock inte ta för givet att dosen ska höjas om jämviktskoncentrationen är låg under graviditeten. Den gravida kvinnans känslighet för ett läkemedel kan vara förhöjd, vilket visats för t ex betablockerare.

En eventuell fosterskadas typ och grad beror förutom på läkemedelsexponeringen på embryots eller fostrets utvecklingsstadium. Under den *embryonalala* perioden är fostret

### Läkemedel och graviditet – slutsatser

- All läkemedelsbehandling av gravida kvinnor är förenad med en viss, men oftast försumbar, risk för fosterskador. Risken är minst för väl beprövade och länge använda läkemedel, som därfor bör användas i första hand.
- Nya läkemedel, speciellt de med begränsad användning, bör om möjligt undvikas, eftersom inga prekliniska djurtester kan utesluta risker för det mänskliga fostret.
- Produktresuméerna/Fass-texterna innehåller information om användning av specifika läkemedel under graviditet.

5

tetssjukhusen (se kapitlet Läkemedelsbehandlingar, Faktaruta 7, s 1266).

Slutsatser om läkemedel och graviditet presenteras i Faktaruta 5. Se även kapitlet Sjukdomar och läkemedel under graviditet och amning, avsnittet Graviditet och läkemedel, s 495, och [www.janusinfo.se](http://www.janusinfo.se).

### Amning

Amning har stora medicinska och psykologiska fördelar och bör, om det är möjligt, upprätthållas även under läkemedelsbehandling. Många faktorer har betydelse för passagen av läkemedel till bröstmjölken. För att bedöma risken för barnet att exponeras för en farmakologiskt aktiv (eller toxicisk) dos måste man ta hänsyn till:

- dosen via modersmjölken
- barnets upptag av och förmåga att eliminera läkemedlet
- dos (koncentrations)-effektsambandet hos barnet.

Den s k mjölk/blodkoncentrationskvoten (M/B-kvoten) anges ofta i litteraturen. För att minimera exponeringen av barnet och risken för läkemedelseffekter och biverkningar rekommenderas ibland amning i slutet av dosintervallet då mjölkkoncentrationen för många läkemedel är som lägst.

M/B-kvoten ger i sig själv ingen information om hur mycket barnet får i sig via mjölken, utan måste relateras till läkemedlets distributionsvolym. Ju mindre distributionsvolym och ju högre M/B-kvot, desto större andel av moderns läkemedelsmängd får barnet i sig via bröstmjölken.

Upptag och eliminering av ett läkemedel hos det ammade barnet har betydelse för risken att påverkas. Detsamma gäller sambandet mellan läkemedelskoncentration och effekt hos barnet. Beteendeundersökningar på nyfödda djur kan ge oss uppslag om vilka typer av effekter som kan drabba den nyfödde. Djurexperimentella data har t ex visat att neuroleptikaexponering via bröstmjölken kan ge inlärningsproblem senare i livet. Inget motsäger att sådana effekter kan uppstå även hos mänskliga.

Vissa läkemedelsgrupper är självklart kontraindicerade vid amning, t ex cytostatika och radiofarmaka. Många vill också hän-

### Sökord

### Innehåll

**Läkemedel och amning – slutsatser**

- Grundregeln är att noggrant väga indikationen för en behandling mot riskerna för barnet.
- En hög mjölk/blodkoncentrationskvot tillsammans med en liten fördelningsvolym av läkemedlet ger en hög relativ "dos" till det ammade barnet.
- Om uppgifter om läkemedlet saknas och behandlingen är viktig samtidigt som amning är angelägen, kan man ändå ofta genomföra behandlingen om man gör en noggrann uppföljning av barnet.
- Hjälp med konsultation och analys av läkemedel i blod och mjölk erhålls från kliniskt farmakologiska avdelningar vid universitetssjukhusen.
- Produktresuméerna/Fass-texterna innehåller information om de specifika läkemedlets användning vid amning.

föra psykofarmaka till denna kategori. Neuroleptika och andra läkemedel som ingriper i neuronala funktioner bör användas med stor återhållsamhet. I en valsituation med en mycket viktig läkemedelsbehandling kan naturligtvis amningen läggas ned.

I de flesta fall kan man anta att barnet inte blir negativt påverkat av amning om den relativas dosen av läkemedlet är mindre än 10% av moderns. Endast ett fåtal läkemedel överskridet denna gräns (se Tabell 5).

Se vidare Faktaruta 6 och kapitlet Sjukdomar och läkemedel under graviditet och amning, avsnittet Amning och läkemedel, s 505, och [www.janusinfo.se](http://www.janusinfo.se).

**Tabell 5.** Exempel på läkemedel som går över i bröstmjölk i sådan mängd att amning inte bör ske, såvida barnet inte kan övervakas noga (se text). <sup>a</sup>

Läkemedel	"Barnets dos i %" (genomsnittlig/maximal) <sup>b</sup>
Atenolol	8/19
Diazepam	5/12
Teofyllin	10/-
Tinidazol	4/10
Metronidazol	12/24
Sotalol	22/42
Litium	54/80
Etosuximid	64/99
Fenobarbital	43–94/297

a. Uppgifter från Drugs and Human Lactation. Bennet PN, red., 2:a upplagan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

b. Barnets "dos" uttryckt i procent av moderns dos räknat per kg kroppsvikt (genomsnittlig/maximal).

## Referenser

### För vidare läsning

1. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC, red. 12:e uppl. McGraw-Hill Incorporated; 2011. ISBN 0071624422.
2. Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk. I: Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, red. 8:e uppl. 2008. ISBN13: 9780781778763.
3. Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre. Socialstyrelsen. 2010. Artikelnr 2010-6-29. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
4. [www.janusinfo.se](http://www.janusinfo.se)
5. SBU. Skattning av njurfunktion. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinskt utvärdering (SBU); 2012. SBU-rapport nr 214. ISBN 9789185413539. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)

# Läkemedelsbehandling hos äldre

Patrik Midlöv, Vårdcentralen Tåbelund, Eslöv  
Annika Kragh, Ortopedkliniken, Centralsjukhuset, Kristianstad

## Inledning

Sveriges befolkning blir allt äldre. Andelen av våra patienter som uppnår hög ålder ökar således. Med ökad ålder följer fysiologiska förändringar som innebär ökad risk för läkemedelsbiverkningar. Äldre patienter har dessutom ofta flera läkemedel vilket ytterligare ökar risken för negativa effekter av läkemedel. De patienter som är allra skörrast vårdas inte sällan på särskilda boenden eller har hemsjukvård mot slutet av sina liv. Dessa patienter har som grupp fler läkemedel, fler sjukdomar och sämre kognitiv förmåga jämfört med jämnåriga patienter som inte vårdas på särskilt boende eller inom hemsjukvård. Organisationen av vården för dessa patienter är ofta delad mellan flera olika huvudmän, vilket bör beaktas när det gäller läkemedelsordinationer och uppföljning/utvärdering av läkemedelsbehandling.

## Fysiologiska förändringar med ökad ålder

Med ökad ålder sker fysiologiska förändringar som påverkar såväl farmakodynamik som farmakokinetik. Det är stora individuella skillnader mellan olika äldre, bl a till följd av andra samtidiga sjukdomar och läkemedelsbehandling.

### Farmakodynamiska förändringar

Äldre har generellt en ökad känslighet för läkemedels effekter. Ett läkemedels effekt beror i princip på tre saker:

1. koncentrationen av läkemedlet vid dess receptor
2. receptorsvaret
3. kroppens reglermekanismer för att upprätthålla jämvikt (homeostas).

Hos äldre kan alla dessa delar vara påverkade, men den viktigaste förändringen är att reglermekanismerna är försämrade. En äldre individ har med andra ord mindre marginaler för allehanda förändringar som sker i kroppen såsom exponering för läkemedel. Exempelvis har den äldre patienten större risk att drabbas av konfusion av ett antikolinergt läkemedel även om serumkoncentrationen är densamma som för en yngre patient. Ett annat exempel är ökad känslighet för blodtryckssänkande läkemedel som orsakar ortostatism i högre grad hos äldre personer.

### Farmakokinetiska förändringar

Förändringar av farmakokinetiken påverkar koncentrationen av ett läkemedel i blodet och därmed vid målorganet. Detta leder naturligtvis till förändring i effekt och bieffekt.

Farmakokinetiken delas in i olika faser som påverkas olika mycket av åldrandet (Faktaruta 1, s 1167). Särskilt viktig är den nedsatta njurfunktionen eftersom den är vanlig och påverkar eliminationen av många läkemedel. Att endast mäta plasma-kreatinin är inte tillförlitligt för att skatta njurfunktionen. Huruvida kreatinin eller cystatin C är bäst markör för att skatta njurfunktionen hos äldre är inte helt klar-

Sökord

Innehåll

<b>Fysiologiska förändringar med påverkan på farmakokinetiken hos äldre</b>	
<b>Farmakokinetikfas</b>	<b>Betydelse</b>
Absorption	I allmänhet liten påverkan.
Distribution	Äldre har ökad andel fett vilket gör att fettlösliga läkemedel kan ackumuleras. Läkemedel som t ex flunitrazepam och diazepam får därmed förlängd halveringstid.
Levermetabolism	Kan ha betydelse och särskilt om patienten har sjukdomar som påverkar leverfunktionen eller genomblödningen av levern. Teofyllin och felodipin är exempel på läkemedel som är beroende av levermetabolism.
Elimination via njurar	Detta är den absolut viktigaste farmakokinetiska förändringen. Påverkar utsöndringen av en lång rad läkemedel, t ex digoxin, metformin, ACE-hämmare och ARB.

lagt. Rekommendationen nu är att man skattar njurfunktion (eGFR) på samma sätt som för yngre patienter. Det innebär att man får ett eGFR från kreatinin och ett eGFR från cystatin C och använder medelvärdet av dessa samt anpassar val och dos av läkemedel därefter.

### Läkemedelsinteraktioner

Äldre har ökad risk att drabbas av biverkningar pga läkemedelsinteraktioner eftersom de i allmänhet har många läkemedel och, som tidigare påpekats, har försämrade reglermekanismer. Det gäller i särskilt hög grad sådana läkemedel som har smalt terapeutiskt fönster.

Den förlängda halveringstiden för flera läkemedel ökar också risken för interaktioner eftersom äldre patienter är ”läkemedelsfria” kortare tid än yngre patienter med samma läkemedelsdos.

### Multimedicinering

Bland äldre som behöver hjälp från kommunal hemtjänst och personer som bor på äldreboenden är det vanligt att 8–10 läke-

medel är ordinerade. Denna multimedicinering ökar risken för att behandlingen ger upphov till mer skadeverkningar än nyttå hos den enskilda individen. Beteckningen polyfarmaci används internationellt och vanligtvis avses då användning av fyra eller fler läkemedel, men ingen klar definition finns för begreppet.

Även om en person som ordinerats fyra eller fler läkemedel kan ha en tydlig och välgrundad indikation för vart och ett av läkemedlen, har det blivit alltmer uppenbart att den totala läkemedelsbördan för många individer inte utfaller gynnsamt. Detta beror på att risken för interaktioner och biverkningar ökar för varje nytt läkemedel.

En ökande andel personer som söker för akuta sjukdomar har visats lida av läkemedelsrelaterad ohälsa, siffror på mellan 10 och 30% ses i studier (1,2). Andelen patienter med hälsoproblem pga sin läkemedelsbehandling ökar när man studerar personer över 65 år.

### Orsaker till multimedicinering

Bakgrunden till att många äldre personer medicinerar med olämpligt stort antal läkemedel har visats bero på flera olika faktorer. Bakomliggande orsaker finns att hitta hos

- patienterna
- förskrivarna
- övriga faktorer, t ex vårdorganisation.

### Patienterna

Andelen kroniska sjukdomar ökar med åldern och det finns allt fler farmakologiska behandlingsalternativ tillgängliga för att lindra symptom, förebygga samt bota sjukdomar. Åldrandeprocessen medför fysiolologiska förändringar som, kanske i alltför stor omfattning, behandlas som sjukdomssymtom med läkemedel. Kunskapserna om det normala åldrandet och dess följer är alltför knappa hos sjukvårdspersonal inklusive läkare. Ett exempel är de förändringar i sömnmönstret som sker hos äldre kontra den höga förskrivningen av sömläkemedel till äldre. Risken för att biverkningar av mediciner ger upphov till nya symptom som även de behandlas med läkemedel är stor, benämns ”förskrivningskas-

kaden". Tilltron till naturpreparat är också stor bland äldre som är storkonsumenter av sådana preparat.

#### Förskrivare av läkemedel

Läkargruppens betydelse för kvaliteten i äldres läkemedelsbehandling är stor och de står för huvudparten av all läkemedelsförskrivning. Flera undersökningar har visat att ju fler läkare som är involverade i en patients vård desto desto fler läkemedel förskrivs, vilket i sin tur riskerar att sänka kvaliteten och säkerheten i den totala läkemedelsbehandlingen. En huvudansvarig läkare som har en helhetssyn på behandlingen kan motverka detta. Kontinuitet i läkarinsatser med uppföljning av insatt behandling, kunskap om patientens hela sjukdomshistoria och resultat av tidigare behandlingsförsök, är viktiga komponenter för en säker läkemedelsbehandling. Producentobunden kontinuerlig utbildning i farmakologi behövs för att följa med i det växande utbudet av läkemedel.

I ökande omfattning har även sjuksköterskor inom primärvården förskrivningsrätt där äldre patienter är i majoritet. Förutom läkare och sjuksköterskor har också omvärdnadspersonal möjlighet att påverka behandlingen genom att rapportera om symptom och vara delaktiga i utvärderingar. Närståndes engagemang i behandlingen kan också utöva inflytande på vilken behandlingsmetod som används.

#### Övriga orsaker

Det finns allt fler preparat tillgängliga för behandling, symtomlindring och för att användas i förebyggande syfte av vanligt förekommande sjukdomar, vilket även hjälper äldre patienter. Multimedicinering kan också orsakas av vårdorganisatoriska skäl som bristande kontinuitet och tillgänglighet på läkare och sjuksköterskor, telefonordineringar av läkemedel, brister i journalföring och att recept fornyas utan föregående patientkontakt.

Att en sammanställning över aktuell ordinerad medicinering ofta saknas, misstag sker pga utbyte av generiska läkemedel på apotek och samtidigt bruk av naturpreparat, är andra orsaker till multimedicineering.

Övriga orsaker som kan påverka är kompetensnivån hos omvärdnadspersonal och sjukvårdspersonal och för låg personalbemanning. Bristande personalresurser och kompetens för att vård äldre sjuka individer med multipla behov kan leda till slentrianmässig förskrivning av exempelvis psykofarmaka.

Samverkan mellan kommunal hälso- och sjukvård och primärvård är ett område där insatser behövs för att utveckla en gemensam samsyn i etiska frågeställningar inom vård och omsorg för äldre.

#### Risker med multimedicinering

Multimedicinering kan medföra nackdelar för individen genom att risken för biverkningar och interaktioner ökar med antalet läkemedel. Flera ogylliga effekter kan härföras till multimedicinering, bl a ökad risk för konfusion, blodtrycksfall, fallolyckor, hjärt- och njursvikt, sedation, kognitiv dysfunktion och biverkningar från gastrointestinalkanalen.

En annan nackdel är att komplexiteten i den praktiska hanteringen av många läkemedel blir större. Risken ökar för bristande följsamhet (compliance) och rena misstag vid intag av läkemedlen. Det blir svårare att följa praktiska instruktioner kring hur och när läkemedlen ska intas, t ex på fastande mage eller tillsammans med måltid, i upprätt sittande position, inte samtidigt med kalciumentabletten eller att ögondropparna ska tas i en speciell ordning. Med bristande följsamhet ökar också andelen läkemedel som kasseras vilket medför både miljöfaror och onödiga kostnader för samhället.

#### Problemläkemedel för äldre

På grund av de fysiologiska förändringar som sker i åldrandet blir vissa läkemedelsgrupper mer riskabla för äldre att använda. Bland läkemedel som bör undvikas, om inte särskilda individuellt välgrundade skäl finns, räknas de vars användning i hög grad leder till biverkningar hos äldre. Exempel på sådana läkemedel är antikolinergt verkande medel, långverkande bensodiazepiner, NSAID, neuroleptika och preparat med smalt terapeutiskt fönster, t ex digoxin och

antiepileptika. Nyttan av behandlingen ska särskilt vägas mot riskerna hos äldre och medicineringen bör fortlöpande omprövas.

Till problemläkemedel för äldre och framför allt för individer med demenssjukdom räknas de med antikolinerg verkan, pga ogygnssamma effekter på kognitiva funktioner. Orsakerna till att risken för dessa biverkningar ökar hos äldre anses vara förändringar i neurotransmitterna, blodhjärnbarriären och generell atrofi av hjärnceller.

Antikolinergt verkande läkemedel ingår i flera olika läkemedelsgrupper vilket gör att de är svåra att identifiera. Bland de vanligaste preparatgrupperna med påtagliga antikolinerga effekter som används av äldre är urinvägsspasmolytika, äldre antihistaminer och neuroleptika, antiparkinsonmedel och tricykliska antidepressiva, men även andra förekommer, t ex kortison.

Även åldersbetingad nedsättning av njurfunktionen skapar problem. Läkemedel som ska justeras efter individuell värdering av njurfunktionen är vanligt förekommande i behandlingen av äldre, t ex metformin, kalcium, digoxin, kaliumsparande diureтика, ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister, simvastatin och opioider. En ökande användning av NSAID hos äldre har medfört flertalet fall av akut njursvikt och blödningar i mag-tarmkanalen.

Användningen av loopdiureтика, tiazidiureтика, kaliumsparande diureтика, ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister är hög bland äldre. Det är preparat som vid akut sjukdom kan förorsaka rubbningar i vätske- och elektrolytbalansem och kan öka risken för läkemedelsrelaterad ohälsa, t ex blodtrycksfall och fallskador.

### **Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre**

Sedan flera decennier tillbaka har sammanställningar funnits tillgängliga över läkemedel och läkemedelskombinationer som ska undvikas till äldre. Av dessa är Beers kriterier från 1991 de som är mest kända (3). Uppdateringar av aktuella läkemedelsgrupper som ingår i kriterierna sker regelbundet och finns tillgängliga på [www.americangeriatrics.org](http://www.americangeriatrics.org).

Vårdkvaliteten följs i allt större utsträckning upp med hjälp av indikatorer vilka gör jämförelser möjliga mellan landsting, kommuner, olika geografiska delar av landet och med grannländer. Ett viktigt syfte med kvalitetsindikatorer är att lyfta fram områden där förbättringsinsatser behövs. Utveckling av kvalitetsindikatorer inom vården har fått högsta prioritet och arbetet pågår med att ta fram både generella och specifika indikatorer inom flera olika diagnosområden. Indikatorerna kan även vara ett stöd för forskrivar vid val av lämplig läkemedelsbehandling och ge möjlighet till återkoppling på den egna förskrivningen.

Ett sätt att mäta kvaliteten i äldres läkemedelsbehandling är att använda kvalitetsindikatorer utarbetade av en arbetsgrupp på Socialstyrelsen, Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre, 2010 (4). Bland läkemedelsindikatorerna ingår preparat som generellt bör undvikas till äldre, om inte särskilt välgrundade skäl finns, då användning i hög grad leder till biverkningar. Dessa indikatorer är inte kopplade till någon specifik diagnos och omfattar preparat som bör undvikas generellt till äldre. Nyttan av en behandling ska vägas mot riskerna och medicineringen bör fortlöpande omprövas. Bland indikatorerna ingår:

- långverkande bensodiazepiner (diazepam, flunitrazepam och nitrazepam) med risk för dagtrötthet, kognitiva störningar, muskelsvaghets, balansstörningar, fall m m.
- läkemedel med betydande antikolinerg effekt (högdosneuroleptika, spasmolytika, tri- och tetracykliska antidepressiva, vissa antihistaminer och anxiolytika m fl) med risk för kognitiv nedsättning, konfusion, urinretention, munorrhett, obstipation m m.

Vid årlig uppföljning av förskrivningen av problemläkemedlen för äldre ses en minskning i samtliga landsting men i olika snabb takt.

Bland kvalitetsindikatorerna finns även angivet olämplig dosering av vissa psykofarmaka, vanligt förekommande läkemedelskombinationer som leder till interaktioner av typ C och D samt läkemedel som bör anpassas vid nedsatt njurfunktion, kognitiv dysfunkt-

tion, falltendens och ortostatism. Se vidare kapitlet Kliniskt farmakologiska principer, avsnittet Läkemedelsinteraktioner, s 1157.

## Vanliga hälsoproblem hos äldre

### Sömnstörningar

Sömnbehovet för äldre varierar i minst lika hög grad som det kan göra för yngre vuxna. Innan man försöker behandla sömnstörningar är det viktigt att kartlägga hur mycket patienten sover och vilket behov av sömn som finns. Sömnstörningar är inte ovanliga hos svårt sjuka äldre. Precis som för yngre kan det yttra sig som insomningsproblem, tidigt uppvaknande eller flera uppvaknanden under natten. Det finns många faktorer som ökar risken för sömnstörningar hos denna sköra patientgrupp. Sjukdomar men också läkemedel kan bidra till sömnpromblem.

Alla sjukdomar som innefattar smärta ökar risken för sömnstörningar såvida inte smärtan kan behandlas tillfredsställande. Ångest bidrar också till sömnstörningar. Eftersom ångest och smärta är så pass vanligt vid vård i livets slutsede bör man vara in förstådd med inverkan på sömnen.

Många sjukdomar med ökad prevalens i högre åldersgrupper, såsom KOL och hjärtsvikt, leder också ofta till sömnstörningar. Underbehandling av dessa och andra sjukdomar med inverkan på sömnen leder till sömnbesvär. Många läkemedel kan också orsaka sömnstörningar, såsom neuroleptika, betablockerare och kortison. Vissa läkemedel bör man naturligtvis undvika helt på kvällen, t ex diureтика.

Man ska inte heller glömma bort att missbruk av alkohol eller läkemedel, t ex benodiazepiner, också förekommer hos äldre och kan vara en bidragande orsak till sömnstörning.

### Icke-farmakologisk behandling

När äldre patienter har sömnstörningar bör man i första hand behandla eventuella bakomliggande sjukdomar. Därefter överväger man om något av patientens läkemedel kan störa sömnen och i så fall ompröva behandlingen. När detta är gjort är det viktigt att förbättra förutsättningarna för god sömn (Faktaruta 2).

### Förbättrad sömnhygien hos äldre

- Tyst och mörkt sovrum
- Uppmuntra ritualer/rutiner inför sänggående
- Undvik dagsömn
- Undvik stimulantia såsom alkohol och koffein på kvällen
- Undvik onödiga nattliga störningar

### Ångest

Ångest är vanligt förekommande sett över en livstid. Den är då ofta förbunden med en särskild händelse eller situation och övergående. Ångestsyndrom är någonting helt annat. Det är ett mycket handikappande tillstånd för patienten där ångesten inte står i rimlig proportion till det som ångesten gäller. Det är ovanligt att ångestsyndrom debuterar i hög ålder.

Äldre patienter med svår ångest lider ofta av annan psykiatrisk eller somatisk sjukdom. Så ökar exempelvis svår sjukdom, t ex hjärtsvikt, KOL och anemi, risken för ångest. Detta är sjukdomar med ökad prevalens vid stigande ålder och det är därför extra viktigt hos äldre patienter med ångest att diagnostisera och behandla eventuella andra sjukdomar.

Om specifik ångestbehandling behövs är selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) förstahandsval.

### Depression

Depression är vanligt hos äldre. Det är inte sällan ett underdiagnositerat och underbehandlat tillstånd (5). Man bör inte glömma bort att olika somatiska sjukdomar kan bidra till eller helt orsaka de depressiva symptom. Således bör hypotyreoidism, vitamin B<sub>12</sub>-brist och cerebrovaskulär sjukdom uteslutas. Vissa läkemedel kan också orsaka depression. Det är därför viktigt att se över pågående behandling innan ytterligare läkemedel läggs till.

Såväl tricykliska läkemedel som SSRI har visat god effekt hos äldre patienter. Bi-verkningsprofilen för tricykliska gör att SSRI är att betrakta som förstahandsval vid behandling av depression hos äldre. Det är viktigt att börja med en låg dos och sedan successivt titrera upp dosen. Hos äldre är det särskilt viktigt att väga in risken för bi-

verkningar och interaktioner med andra läkemedel. Vid otillräcklig effekt av SSRI kan mirtazapin prövas. Vid svår depression där läkemedel inte har hjälpt kan ECT vara ett alternativ.

### Fall

Med åldern ökar risken för fall och omkring 80% av alla skadetillfällen hos äldre är orsakade av fall. De direkta konsekvenserna av fall hos äldre är skador som frakturer, kontusioner, blödningar, smärtor och i ett senare skede rädsla för nya fall med nedsatt rörelseförmåga och livskvalitet, inaktivitet, ökat hjälpbefov, social isolering och depression m m. Att förebygga fall är ett område som prioriteras inom patientsäkerhetsarbetet på sjukhus och i kommunal äldrevård.

Orsakerna till fall är multipla och bland dessa kan nämnas: synnedsättning, kroniska sjukdomar, läkemedel, malnutrition, nedsatt balans, ortostatism och nedsatt rörelseförmåga. Med ökad ålder och skörhet ökar även externa faktorer, både i och utanför hemmet, risken för fall. Här kan som exempel nämnas trappor, trösklar, mattor, dålig belysning och gånghjälpmittel. Naturligtvis bör man se över boendemiljön. I enstaka fall kan en riktad åtgärd, t ex ögonoperation eller pacemakerinläggning, minska fallfrekvensen men hos majoriteten äldre behövs multipla åtgärder. Bland dem är läkemedelssanering effektiv med utsättning eller sänkta doser av de läkemedel som kan öka risken för fall. Ett flertal läkemedelsgrupper har identifierats som potentiellt ökar risken för fall, t ex hjärt-kärlläkemedel, olika kombinationer av psykofarmaka, anxiolytika, antidepressiva, hypnotika, neuroleptika och medel med antikolinerga effekter, Tabell 1 (6).

### Akut konfusion

Konfusion definieras som ett akut insättande psykiskt syndrom med global medvetandestörning, störd psykomotorik och störd sömn-vakenhetscykel. Ålder är en starkt predisponerande faktor för konfusion. Demenssjukdom, multisjuklighet, nedsatt kommunikationsförmåga och nedsatt näringstillstånd är andra riskfaktorer för akut konfusion.

**Tabell 1. Sammanställning av läkemedel som kan öka risken för fall (4)**

C01D	Kärlvidgande medel för hjärtsjukdomar (nitrater)
C02	Antihypertensiva medel
C03	Diureтика
C07	Betareceptorblockerande medel
C08	Kalciumantagonister
C09	Medel som påverkar reninangiotensinsystemet
G04C A	Medel vid benign prostatahyperplasi, alfa-1-receptorblockerande medel
N04B	Medel vid parkinsonism, dopaminergera medel
N05A (exkl N05A N)	Antipsykotiska medel
N06A	Antidepressiva medel
N02A	Opioider
N05B	Lugnande medel, ataraktika
N05C	Sömnmedel och lugnande medel

Vad som händer när äldre drabbas av ett akut konfusionstillstånd är ofullständigt känt, men en mängd teorier har presenterats. Man har funnit ett antal olika förändringar hos patienter med konfusion vilka kan vara möjliga förklaringar till tillståndet. Rubbningar i neurotransmitterer (sänkta nivåer av acetylkolin, serotonin och GABA samt höjda nivåer av dopamin), ökad förekomst av inflammatoriska markörer, höga nivåer av kortisol och nedsatt oxidativ metabolism, har identifierats (7). Flera av dessa förändringar har påverkan på blod-hjärnbarriären funktion och ökar genomsläppigheten av toxiska substanser till hjärnan.

Bland de vanligaste utlösande orsakerna till konfusion finns infektioner, läkemedel, akuta sjukdomstillstånd med nedsatt allmäntillstånd och rubbningar i elektrolyt- och vätskebalansen. Andra vanliga orsaker är smärta, urinretention, förstopning, stress och miljöombyte. Konsekvenserna av att ett konfusionstillstånd förlöper ouppräckt och inte behandlas är hög mortalitet, ökad sjukdomsbörda, förlängda vårdtider, större behov av kommunalt boende eller hjälpinsatser och högre kostnader i alla led.

**Läkemedelsgrupper som uppvisar starkt samband med kognitiva störningar**

- Bensodiazepiner
- Glukokortikoider
- Opioider
- Antiepileptika
- Urologiska spasmolytika
- Antiemetika
- Antiarytmika
- Tri- och tetracykliska antidepressiva
- Medel vid parkinsonism
- Antipsykotiska läkemedel av högdostyp
- Antihistaminer av 1:a generationen

Behandlingen riktas mot utlösande orsaker, och då bakomliggande orsaker ofta är multipla behövs flera riktade insatser. Läkemedel har identifierats som en av de vanligaste orsakerna till konfusion och läkemedelssanering är en viktig åtgärd. I första hand bör pågående läkemedelsbehandling granskas för att sätta ut de läkemedel som kan utlösa eller förlänga förvirringstillståndet. Se Faktaruta 3.

### Ortostatism

Nära en fjärdedel av personer över 80 år får symtomgivande blodtrycksfall vid upprinning och i stående då den autonoma regleringen av blodtrycket försämras med åren. En ortostatisk blodtrycksreaktion innebär att det systoliska blodtrycket sjunker med 20 mm Hg och/eller att det diastoliska sjunker med 10 mm Hg inom 3 minuter efter lägesförändring samtidigt som pulsen ökar. Blodtryksfallet kan ge upphov till symptom som yrsel och ostadighetskänsla samt ökar risken för swimming och fall.

Behandling med läkemedel som sänker blodtrycket kan förvärra besvären och behöver ofta omprövas och justeras. Mätning av ortostatisk blodtrycksreaktion är ett viktigt moment vid rutinkontroller av äldre personer och vid oklara fallolyckor eller konfusion. Övriga orsaker till ortostatism är flera men ålder är en viktig faktor, medan komorbiditet, infektion, anemi, hjärt rytmrubbnings, immobilisering, endokrina samt neurologiska sjukdomar också förekommer. Hos personer med demenssjuk

**Tabell 2.** Läkemedelsgrupper som kan orsaka ortostatism. Sammanställning från rapporten "Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre" (4).

C01D	Kärldigande medel för hjärtsjukdomar (nitrater)
C02	Antihypertensiva medel
C03	Diureтика
C07	Betareceptorblockerande medel
C08	Kalciumantagonister
C09	Medel som påverkar reninangiotensinsystemet
G04C A	Medel vid benign prostatahyperplasi, alfa-1-receptorblockerande medel
N04B	Medel vid parkinsonism, dopaminergera medel
N05A (exkl N05A N)	Antipsykotiska läkemedel
N06A	Antidepressiva medel

dom, diabetes och Parkinsons sjukdom är ortostatism och hypotoni vanligt förekommande.

Som en viktig del i behandlingen ses att ompröva användning och dosering av anti-hypertensiva läkemedel och andra läkemedelsgrupper som sänker blodtrycket såsom flera psykofarmakagrupper, se Tabell 2. Övriga behandlingsåtgärder är rikligt med dryck, stödstrumpor, ökad fysisk aktivitet och i svåra fall används läkemedel, i första hand etilefrin.

### Muntorrhet

Muntorrhet är en upplevelse av obehaglig torrhet i munnen slemhinnor och kan orsakas av minst 200 läkemedel. Normal salivproduktion har stor betydelse för vårt välbefinnande då saliven är viktig för smakupplevelsen och som försvar mot karies. Risken för att muntorrhet ska negativt påverka smak, aptit, tuggning och sväljning är stor. Även tandstatus påverkas med ökad risk för karies, parodontit och infektioner i munhålan. Muntorrhet är vanligt förekommande vid olika sjukdomar såsom depression, reumatoid artrit, Sjögrens syndrom, Parkinsons sjukdom och diabetes.

Flertalet läkemedelsgrupper kan ge muntorrhet. Bland dessa finns antikolinergika,

### Sökord

### Innehåll

diuretika, psykofarmaka, antihistaminer och vissa inhalationsläkemedel. Multimedecinering är också vanligt vid besvärande munorrhett.

Att se över patientens läkemedel, framför allt hos sköra äldre med svårigheter att tugga och svälja, är ett viktigt första steg i behandlingen för att minska munorrhett. Det finns även egenvårdsåtgärder som kan lindra såsom att dricka rikligt och äta mat med högt vätskeinnehåll. Salivstimulerande sugtabletter kan ibland lindra men enbart vid lindrige besvär av munorrhett.

Se även kapitlet Munhålans sjukdomar, avsnittet Munorrhett, s 792.

### Obstipation

Förstopning definieras som färre än 3 avföringar per vecka i kombination med obehag vid defekation. Det normala åldrandet medför nedsättning i tarmmotoriken vilket medför längsammare passage av tarmminnehålet genom tjocktarmen och därmed ökat upptag av vätska från avföringen, som blir hård. Följderna av långvarig förstopning kan bli utveckling av divertiklar med divertiklit, diarréer, blödningar, abscessbildning och i värsta fall perforationer med peritonit.

Förstopning är en vanlig biverkning av olika läkemedelsgrupper som opioider, kaliumantagonister och diuretika samt även vid behandling med kaliumtillskott. Redan vid uppstart av behandling med läkemedel som kan ge upphov till eller förvärra befintliga problem med förstopning ska förebyggande åtgärder vidtas. Detta sker enklast genom råd om dryck, fiberrik föda och i vissa fall med läkemedel. Samma behandlingsråd för yngre har goda effekter även för äldre. När farmakologisk behandling övervägs är bulkmedel och osmotiskt verkande medel lämpliga alternativ. Se kapitlet Tarmkanalens funktionsrubbingar, avsnittet Medel mot förstopning, s 134.

### Överföring av patienter och information mellan olika vårdformer

Svårt sjuka äldre är i allmänhet beroende av åtminstone tre olika aktörer: primärvården, slutenvården och kommunen (eller privata bolag) som i allmänhet driver särskil-

da boenden och hemsjukvård frånsett läkarinsats. På många håll i landet använder dessa tre vårdgivare olika dokumentations-system och information måste inte sällan föras över pappersvägen för att sedan matas in på nytt i respektive datorjournal. Denna manuella överföring tar tid och är i sig en risk för att det ska bli fel vid överföring av patienter. Flera studier, i Sverige såväl som utomlands, har visat att det ofta blir fel vid dessa överföringar. Eftersom äldre oftare sjukhusvårdas och har fler läkemedel än yngre personer är risken för läkemedelsfel större för äldre. När det väl blir fel har äldre dessutom mindre marginaler och därmed större risk att drabbas av läkemedelsbiverkningar.

För att komma till rätta med detta problem prövas olika insatser. En framgångsrik metod har varit införandet av läkemedelsberättelse. Det är ett strukturerat sätt att beskriva vilka läkemedelsförändringar som har gjorts, varför de har gjorts samt beskrivning av hur de ska utvärderas. Läkemedelsberättelse skrivs av utskrivande sjukhusläkare när en patient skrivs ut från sjukhus och delges patient/anhörig, primär- och särskilda boenden samt sjuksköterska inom hemsjukvård/särskilt boende.

Andra insatser som prövas är apotekare på olika nivåer inom vården. Det finns sedan länge i flera länder (t ex USA, Storbritannien) och numera på många sjukhus, särskilda boenden och vårdcentraler i Sverige.

### Åtgärder för att förbättra äldres läkemedelsbehandling

Råd för att höja kvaliteten i äldres läkemedelsbehandling genom förändringar i vårdorganisation och handläggning av äldre i vården (8,9) presenteras i Faktaruta 4, s 1174.

För den enskilda förskrivaren av läkemedel är det särskilt viktigt för äldre patienter med en noggrann avvägning mellan nytta och risk, se också Faktaruta 5, s 1174. Alla tillstånd/besvär ska inte behandlas med läkemedel. Många besvär kan förebyggas med rätt kost och motion mot förstopning, individanpassad fysisk aktivitet kan minska behovet av sömnmediciner etc. Om en

### Råd för att höja kvaliteten i äldres läkemedelsbehandling

- En och samma läkare som ansvarar för hela läkemedelsbehandlingen.
- Mer tid vid läkarkonsultationer för att gå igenom läkemedelsbehandlingen.
- Teamarbete kring läkemedelsbehandlingen med flera yrkeskategorier involverade.
- Användning av mätinstrument för ökad kvalitet i behandling och uppföljning.
- En behandlingsplan läggs upp vid start av en ny läkemedelsbehandling.
- När samarbete mellan primärvård, slutenvård och kommunal hälsos- och sjukvård för att minska riskerna för felmedicinering pga informationsbrister.
- Satsningar i grund- och fortbildning av vårdpersonal i farmakologi för äldre.
- Nationella behandlingsriktlinjer anpassas till multisjuka äldre.
- Större andel äldre som ingår i grundläggande studier av nya läkemedel.
- Läkemedelsgenomgångar där apotekare ingår i team kring äldre patienter.

### Frågor inför nyinsättning av läkemedel

- Kan patientens symptom helt eller delvis bero på nuvarande läkemedel?
- Finns icke-farmakologiska alternativ?
- Vad ska behandlas och för vems skull?
- Kan läkemedelsbehandlingen påverka livskvaliteten?
- Kan profylaktisk behandling, som visat nyttoeffekter på populationsnivå, vara till någon nytta för denna patient?
- Är det rimligt att påverka komplikationsrisk på sikt för denna patient med kort förväntad överlevnad?
- Hur ska behandlingen utvärderas, av vem och när?
- Hur länge ska behandlingen pågå?

patient vankar av och an kanske det inte är störande för patienten och således finns det ingen indikation för att sedera med neuroleptika eller bensodiazepiner. Särskilda boenden där alla patienter är sängliggande är måhända billiga i drift men knappast etiskt försvarbara. Även om läkare inte direkt kan påverka vårdorganisationen ska vi inte med läkemedel medverka till oetisk äldrevård.

Man ska aldrig medicinera bort personalbrist.

### Referenser

1. Mjörndal T, Boman MD, Hägg S, Bäckström M, Wiholm BE, Wahlin A, Dahlqvist R. Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Pharmacopidemiol Drug Saf.* 2002;11:65–72.
2. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci.* 2002;24:46–54.
3. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. Results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med.* 2003;163:2716–2724.
4. Socialstyrelsen 2010. Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre. Artikelnummer: 2010-6-29. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
5. Bergdahl E, Gustavsson JM, Kallin K, von Heideken Wågert P, Lundman B, Bucht G, Gustafson Y. Depression among the oldest old: the Umeå 85+ study. *Int Psychogeriatr.* 2005;17:57–75.
6. Cameron ID, Gillespie LD, Robertson MC, Murray GR, Hill KD, Cumming RG, Kerse N. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD005465.
7. Ali S, Patel M, Jabeen S, Bailey RK, Patel T, Shahid M, Riley WJ, Arain A. Insight into delirium. *Innov Clin Neurosci.* 2011;8:25–34.
8. SBU. Äldres läkemedelsanvändning – hur kan den förbättras? En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2009. SBU-rapport nr 193. ISBN 9789185413270. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
9. Kvaliteten i äldres läkemedelsanvändning – läkärens roll. 2011. Artikelnummer: 2011-6-12. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)

# Behandling med hyperbar oxygen (HBO)

Mattias Kristiansson och Folke Lind,  
ANOPIVA-kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

## Inledning

**Hyperbar oxygenbehandling (HBO)** ges huvudsakligen till patienter med lokal eller generell syrebrist (**hypoxi**) i vävnaderna. Patienten behandlas med oxygen ( $O_2$ ) för inandning inne i en tryckkammare under en till två atmosfärers övertryck. Trycket ökar mängden fysikaliskt löst  $O_2$  i blodet och ökar  $O_2$ -diffusionen längre ut i vävnaderna, så att hypoxin i hotade vävnader reverseras. En typisk behandling tar ca 2 timmar. Behandlingen kan upprepas en till två gånger dagligen för att syresätta ischemisk vävnad, stötta infektionsförsvaret, dämpa vissa inflammatoriska reaktioner samt påskynda sårläkning. HBO framstår tydligt som ett "läkemedel" eftersom flera av verkningsmekanismerna (Faktaruta 1, s 1176) förmedlas via upp- och nedreglering av olika cellulära signalsystem och receptorer.

Dykarsjuka, kolmonoxid- och brandröks-förgiftning samt gasgangrän och liknande livshotande mjukdelsinfektioner är de akuta indikationer de flesta förknippar med HBO. Andra tillstånd med hypoxi och infekterad vävnad som t ex diabetesfotsår, komplikationer i strålskadad vävnad och svårbehandlade skelettinfektioner med eller utan osteosyntesmaterial, utgör emellertid de vanligaste indikationerna. En serie HBO-behandlingar har här en viktig plats i terapin för att få bukt med infektioner, skapa nya kapillärer i ischemisk vävnad och påskynda sårläkning. Behandlingseffekten är ofta bestående med en beskedlig biverkningsprofil.

Sökord

## HBO – vad innebär det?

Vid luftandning i atmosfärstryck (1 bar = 100 kPa) utgör oxygenets partialtryck ( $PO_2$ ) 21 kPa, dvs 21% av det totala trycket. Då man inandas 100%  $O_2$  blir  $PiO_2$  100 kPa. Vid behandling i tryckkammare andas man  $O_2$  vid ett betydligt högre tryck, som regel 2,4 till 2,8 bar (240–280 kPa). Då får man ett  $PiO_2$  på 240–280 kPa i luftvägarna, vilket ger ett  $PaO_2$  på > 200 kPa i artärblodet. Dessa höga partialtryck gör att  $O_2$  diffunderar ca 4 gånger så långt som normalt, vilket medför att man bättre kan syresätta vävnad med kraftigt nedsatt perfusion, t ex på grund av ödem. Det ökade diffusionsavståndet gör också att man kan få  $O_2$  att diffundera in i mikroabscesser och biofilm, vilket är gynnsamt vid behandling av infektioner då såväl kroppens infektionsförsvaret (neutrofiler) som verkningsmekanismen för många antibiotika är  $O_2$ -beroende (1,2).

De höga  $O_2$ -partialtrycken under HBO-behandling har också en systemisk effekt på alla organ via blodet som kan vara gynnsam eller toxisk. Dessa farmakologiska effekter ger via olika cellulära signalsystem bl a en dämpning av vissa inflammatoriska reaktioner, en induktion av angioneogenesen samt en accelererad läkning av sår och frakturer (3–5). Den lokala  $O_2$ -effekten när t ex ett sår kommer i direkt kontakt med  $O_2$  i kammaren ("topikalt  $O_2$ "), anses försumbar. Det går alltså inte att lokalbehandla med HBO utan hela patienten måste in i kammaren och andas  $O_2$  vid förhöjt tryck.

En behandling med HBO tar normalt ca 2 timmar, och många elektiva indikationer

Innehåll

### Verkningsmekanismer (3–5)

#### Minskad vävnadshypoxi

- Komprimering och resorption av gas i kärl och vävnader enligt Boyles och Henrys gaslagar.
- Syresättning av ischemisk och hypoxisk vävnad via ökad O<sub>2</sub>-transport och -diffusion.
- Syresättning av hypoxisk vävnad samt heme-proteiner vid CO-förgiftning exempelvis hemoglobin, myoglobin och cytokromoxid.
- Antiinflammatoriska effekter och minskad ödemutveckling.
- Vasokonstriktion i icke-ischemisk vävnad och ödemresorption.

#### Förbättrad infektionsförsvar

- Leukocyternas bakteriedödande kapacitet potenteras.
- Förbättrad antimikrobiell effekt hos O<sub>2</sub>-beroende antibiotika.
- Hämmad anaerob bakterieflora och stoppad klostridietoxinbildning.

#### Förbättrad läkning

- Förbättrad fibroblastproliferation och -funktion med påskyndad sårslökning som följd.
- Påskyndad benomsättning genom ökad osteoklast- och osteoblastfunktion.
- Kärlnybildung vid diabetes och strålskador.
- Rekrytering av stamceller från benmärgen.

behandlas i serier om 30–40 behandlings-tillfällen.

Behandlingen kan genomföras i en monoplacekammare, där patienten ligger ensam i en genomskinlig plexiglasylinder som trycksätts med 100% O<sub>2</sub>. Patienterna måste tryckutjämna öronen och böhålorna – precis som vid flygning eller dykning – och får inte, utöver att vara klädda i bomullskläder, ha med sig någonting annat än en vatten-flaska pga ökad brandrisk.

Behandlingen kan också genomföras i multiplacekammare, dvs en större kammare som trycksätts med luft och där patienten efter tryckökningen får andas O<sub>2</sub> via mask. Intuberade intensivvårdskrävande patienter behandlas i multiplacekammare. Man tillför då i regel O<sub>2</sub> via respiratorn, och personal i kammaren kan ge full intensivvård under pågående HBO (6). I USA är intensivvårdsbehandling även vanligt förekommande i monoplacekammare (7).

### Indikationer

I Europa är European Committee for Hyperbaric Medicine ([www.echm.org](http://www.echm.org)) referensorgan rörande behandlingsindikationer, personalutbildning, material och säkerhet (8). Globalt är Undersea and Hyperbaric Medical Society ([www.uhms.org](http://www.uhms.org)), med bas i USA, det mest etablerade forumet för medicinskt vetenskapliga frågor inom hyperbar- och dykerimedizin med en väletablerad indikationslista (9). Nya forskningsrön samt kliniska studier finns även tillgängliga på [www.hyperbaricoxygen.se](http://www.hyperbaricoxygen.se), på webbplatsen <http://hboevidence.unsw.wikispaces.net/> och via PubMed-sökning med "hyperbaric oxygen" som sökord.

Svensk Förening för Anestesi och Intensivvård (SFAI) har sedan 1995 publicerat en lista över rekommenderade behandlingsindikationer för HBO i Sverige ([www.sfai.se](http://www.sfai.se)). Dessa har granskats i en fokusrapport i Stockholms läns landsting (6). Listan inkluderar såväl akuta som elektiva tillstånd. HBO-behandling vid CO-förgiftning, diabetesfotsår och strålskadad tarm har högst evidens baserat på välgjorda randomiserade kliniska studier. En HTA-rapport (Health technology assessment) från Västra Götaland 2012 stödjer indikationerna diabetes-sår samt strålproktit (10). Nedanstående indikationslista går från mycket akuta till mer elektiva tillstånd.

#### Dekompressionssjuka (dykarsjuka) och gasembolier (dykerirelaterade & iatrogena)

Den gemensamma nämnaren vid dessa tillstånd är att de orsakas av fri gas i blodet eller i vävnader med syrebrist till följd av ischemi. Symtomen kan komma omedelbart vid arteriell gas i CNS eller mer långsamt vid bubbelbildning i vävnaderna. Mikropartiklar i blodet från skadade endotelceller och blodkroppar binder gasbubblor som växer och orsakar aktivering av leukocyter som ger upphov till sekundära inflammatoriska skademekanismer (11,12). De klassiska symtomen vid dekompressionssjuka är i enklare fall klåda (dykarloppor), ledsmärter (ledbends) och i svårare fall ses neurologiska bortfall (CNS-bends) och cirkulationssvikt (chokes) med hosta, dyspné och lungödem. Vid tryckkammarbehandling minskas bubblornas volym genom kompression

enligt Boyles gaslag och gasen resorberas, ”går i lösning”, enligt Henrys gaslag och transportereras bort via blodet. Oxygenan-ning påskyndar kvävgaseliminationen via lungorna samtidigt som HBO syresätter ischemisk vävnad. Den gynnsamma effek-ten av HBO mot dekompressionssjuka er-hålls sannolikt till stor del genom att man också modulerar den inflammatoriska re-aktionen. Detta är orsaken till att upprepa-de dagliga HBO-behandlingar krävs i svåra fall där symtomen inte försvinner i sam-band med den första förlängda 5-timmars HBO-behandlingen.

Iatrogena gasembolier kan uppstå exem-pelvis i samband med toraxkirurgi, kärlin-terventioner, dialys och CVK-incidenter. Venösa gasembolier kan ge symptom som vid arteriella embolier då gas kan passera genom pulmonella shuntar eller genom ett persisterande foramen ovale mellan för-maknen som finns kvar sedan födseln hos ca 30% av befolkningen. Vid stora venösa gas-embolier kan gasen efter att ha passerat lungkapillärerna ge upphov till ett stort antal små arteriella gasbubblor, som sedan ger svåra symptom från flertalet organ-sy-stem. Verkningsmekanismen för HBO är här i allt väsentligt densamma som vid dykrelaterade gasembolier. Vid denna typ av händelse bör HBO initieras omgående.

### Kolmonoxid- och brandröksförgiftning

Kolmonoxidintoxikation ses vanligtvis i samband med exponering för brandrök och bilavgaser. Kolmonoxid (CO) binder inte bara till hemoglobin (Hb) utan även till ett stort antal andra hemoproteiner. Efter en intoxikation med CO elimineras CO från Hb med en halveringstid på 5,5 timmar res-pektive 1,5 timme vid luft- respektive 100% O<sub>2</sub>-andning. Trots detta kan man ha stora mängder CO kvar i kroppen bundet till andra proteiner, t ex cytokromoxidaser som är viktig för mitokondriernas energiproduc-tion och hjärtmuskelns myoglobin. Detta är av stor klinisk betydelse då det innebär att patienten kan ha en mycket allvarlig CO-intoxikation trots att ett arteriellt blodgas-test visar ett förhållandevis lågt COHb. De höga O<sub>2</sub>-partialtryckena vid HBO gör att O<sub>2</sub> tränger bort den CO som bundits till krop-

pens röda hemoproteiner snabbare, och CO vädras sedan ut via lungorna.

Indikation för HBO föreligger då en pa-tient varit medvetslös eller är neurologiskt påverkad. Gravida kvinnor bör behandlas på vidare indikationer, bl a då CO har stor affinitet till fetalt Hb. Standardbehandling-en för CO-förgiftning är en till tre behan-dlingar inom 24 timmar (13,14).

### Akut vävnadsischemi och ischemi/reperfusions-skador

Akuta sårskador och ischemiska tillstånd kan utgöra indikation för HBO i syfte att syresätta vävnaden (15,16). Vid kross- och klämskador föreligger ofta en kombination av kärlskada, öppna frakturer och vävnads-trauma, ibland med kompartmentsyndrom, och dessutom som regel med kraftig konta-mination och åtföljande infektionsproble-matik. Även efter en lyckad revaskularisa-tion föreligger i många fall indikation för HBO-behandling då det ofta uppstår en re-perfusionsskada i samband med att inflam-matoriska kaskadreaktioner aktiveras då ischemin reverseras. Om man direkt efter en ischemi behandlar med HBO kan man, paradoxalt nog, motverka reperfusionskadan då HBO farmakologiskt blockerar de inflam-matoriska kaskadreaktionerna. HBO upp-reglerar dessutom antioxidantiaforsva-ret, vilket kan minska skadeeffekterna av de fria radikaler som utgör en del i dessa kaskadreaktioner (5).

Även svår akut vävnadsischemi till följd av postoperativa komplikationer (hotade lam-bär), amputationsshot vid sepsis (purpura fulminans), ischemisk tarm hos nyfödda (nekrotiserande enterokolit) m m är indika-tion där HBO-behandling kan övervägas.

### Akuta nekrotisrande mjukdels-infektioner, t ex fascit, myosit, gasgangrä-n

Nekrotisrande fascit (NF)/myosit, Four-niers gangrän och gasgangrä-n (klostridie-myonekros) är exempel på akuta nekrotise-rande mjukdelsinfektioner med hög morbi-ditet och mortalitet (17). Den aggressiva och livshotande NF orsakas vanligtvis av streptokocker. Infektionen kan starta från alla sorters sår på extremiteterna men van-ligast är att infektionen utgår från halsont eller tandbesvär (cervikal NF) eller infekti-

ner i perineum/scrotum (Fourniers gangrän). Spridningen sker längs djupa fascia-planen med tidig nekrotisering av fascia men även överliggande subkutan vävnad och hud går successivt i nekros vartefter blodkärlen (perforanterna) trombotiseras. I allvarliga fall är även muskeln engagerad (myosit). Vid denna typ av infektion uppstår en kraftig inflammatorisk reaktion med ökad O<sub>2</sub>-konsumtion som ger uttalade hypoxiska förhållanden i själva infektionshärden. Detta leder till försämrat infektionsförsvar med snabb spridning och nekrosutveckling. Sekundärt ses alla sorters bakterier i odlingsvaren.

Symtomen är exempelvis rodnad, ödema-tös hud och svår smärta som inte är proportionerlig till fynden. Förloppet progredierar snabbt och kan leda till multiorgansvikt och död.

Behandlingen består av tidigt insatt antibiotikum, kirurgi och intensivvård samt HBO (6,18,19). Vid allvarliga mjukdelsinfektioner verkar HBO genom att syresätta hypoxisk infekterad vävnad och därmed stoppa nekrosutbredningen samtidigt som neutrofilernas funktion och effekten av antibiotika potentieras. Hos Clostridium perfringens stoppar höga O<sub>2</sub>-partialtryck även aflatoxinbildningen.

### Intrakraniella abscesser

Infektioner i CNS är mycket fruktade och svårbehandlade pga sin lokalisering. Intrakraniella infektioner kan uppstå som en infektion i hjärnparenkymet som sedan kapslas av och bildar en abscess. I många fall komplickeras intrakraniella infektioner av inflammation och masseffekt, som ger ett ökat tryck.

Intrakraniella abscesser kan också uppstå efter neurokirurgi eller trauma och behandlas ofta med antibiotika, kombinerat med öppen kirurgi eller upprepad aspiration från abscesshålan. Infektionen har hög morbiditet och mortalitet då den ofta står emot konventionell behandling. Liksom vid akuta nekrotiseraende mjukdelsinfektioner föreligger hypoxi som gör infektionen svår att behandla med konventionell terapi. HBO har en mycket god effekt vid dessa tillstånd, även om man kommer in sent i sjukdomsförloppet (6,9).

### Akut kraniell osteomyelit, kroniska refraktära osteomyeliter och infekterade implantat

HBO kan också vara av stort värde som tilläggsbehandling till kirurgi och antibiotika vid svårbehandlade skelettinfektioner (osteomyelit) som kraniell osteit (neurokirurgi) och kronisk refraktär osteomyelit (ortopedi). Liksom vid allvarliga mjukdelsinfektioner försvåras infektionsförsvaret här av hypoxi, dock i en mindre akut form. Antibiotikapenetrering motverkas också av försämrat blodflöde pga föregående trauma, arteriell insufficiens eller själva infektionsprocessen med biofilm samt ej genomblödda abscesser och bensekvestrar. Dessa hinder kan delvis åtgärdas med kirurgisk intervention som är ett mycket viktigt komplement till antimikrobiell kemoterapi. Med tillägg av HBO i selekterade fall kan ischemisk och hypoxisk vävnad syresättas.

Infekterade implantat, t ex proteser, osteosyntesmaterial, akrylplastlambärer, neurostimulatorer m m, utgör extremt svårbehandlade infektioner (6). Bakterierna samlas här i kluster och skyddar sig genom att bilda en biofilm, som är särskilt svårbehandlad, på ytan av implantatet. De vanligaste bakterierna som skapar en biofilm är *Staphylococcus aureus*, *streptokocker*, *pseudomonas*, *enterokocker*, *klebsiella* m fl. Hypoxi skapas på djupet av biofilmen som skyddar bakterierna mot kroppens immunförsvar (leukocyter, makrofager m fl). På grund av hypoxin befinner sig bakteriepopulationen i stationär fas och betalaktamantibiotika, t ex penicilliner, cefalosporiner och karbapenemer, som endast verkar på bakterier i delningsfas verkar ej. Detta förklarar varför det är så svårt att få infektionskontroll utan att extrahära implantatet. Med HBO kan man dock i många fall få osteomyeliterna att läka ut fullständigt även när implantatet lämnas kvar, t ex vid postoperativ infektion efter skoliosoperation (20,21).

### Diabetesfotsår

Vid diabetes utvecklas ofta kärlkomplikationer, både i stora (makroangiopati) och i små kärl (mikroangiopati). Makroangiopati behandlas med kärlkirurgi eller ballongvidgning, men har man samtidigt en mikroangiopati kvarstår en dålig vävnadsprefu-

sion och därmed hypoxin. Detta hämmar såväl infektionsförsvaret som sår läkningen. Därför får diabetiker svårbehandlade akuta och kroniska infektioner samt svår läkta fotsår där kirurgisk revision pga osteit eller nekroser ofta leder till ett nytt större problemsår. HBO ger, förutom ett förbättrat infektionsförsvar och accelererad sår läkning, en nybildning av kapillärer (22). Efter 30–40 behandlingar får man en kvarstående förbättring av syresättningen, vilket gör att sår läkningen kan fortsätta även efter avslutad behandlingsserie.

Patienter ska remitteras för HBO via specialistfotsårmottagning. En genomförd stor svensk randomiserad dubbelblind studie visar att andelen läkta fotsår bland de patienter som fick HBO-behandling var ungefär dubbelt så stor som i placebo grupp med samtidigt minskad mortalitet och förhöjd livskvalitet (23,24). Även andra selektivt rade kärlutredda hypoxiska problemsår som är infekterade och inte svarar på specialistbehandling kan komma i fråga för HBO (16).

#### Strålskadad hypoxisk vävnad

Strålskadad hypoxisk vävnad i blåsa (strål cystit), tarm (strålproktit) och underkäke (osteoradiationekros) behandlas framgångsrikt med HBO (25). Strålskador är ischemiska pga att en strålningsinducerad inflammation med tiden leder till att kapillärerna trombotiseras. Hypoxiska biverkningar med vävnadssönderfall, svår läkta fibrotiska sår, benblottor och irritation eller blödningar från blåsa och tarm ses ibland månader till år efter avslutad strålbehandling av cancer.

Efter en serie om 30 HBO-behandlingar ses ofta en påtaglig behandlingseffekt genom att man får en kärlnybildung (angiogenes) med bestående förbättrad genombloödning. Vid osteoradiationekros, tandutdragning eller titanimplantat i fulldosstrålad käke används HBO pre- och postoperativt för att optimera betingelserna för en lyckad operation (26,27). Vid postoperativa komplikationer i strålskadad vävnad kan HBO också vara av värde (28).

#### Biverkningar och kontraindikationer

Tryckutjämningsbesvär och klaustrofobi utgör ibland ett behandlingshinder, men i övrigt har HBO en gynnsam biverkningsprofil. Den vanligaste biverkningen är reversibel myopi, som ofta ses efter 20–30 behandlingar. Myopin går dock i regress inom 3–6 månader efter avslutad behandlingsserie. Ibland ses kataraktutveckling – dock relativt sällsynt – som drabbar framför allt diabetespatienter vilka har en begynnande katarakt redan före HBO-behandlingen. Syraskramper är sällsynta. De uppstår endast under pågående behandling och påminner då om ett epileptiskt anfall. De medför ingen risk för bestående epilepsi och utgör inte indikation för vidare utredning. Barotrauma mot öron och bihålor förekommer, men risken reduceras genom att patienten före behandling instrueras om hur man tryckutjämnar mellanörat. Ibland kan avsvällande medel ges. Toxiska lungskador ses inte vid normala HBO-behandlingsserier, men resorptionsatelektaser kan uppstå av O<sub>2</sub>-andningen. Grav hjärtsvikt kan förvärras av HBO pga centralisering av blodvolymen.

Obehandlad pneumotorax och viss cytotstatikamedicinering kan i vissa fall utgöra kontraindikation för HBO.

#### Kliniska HBO-behandlingsresurser i Sverige

Det går alltid bra att kontakta en hyperbar medicinskt skolad kollega vid landets tryckkammare om man misstänker att en patient har indikation för HBO. De flesta patienter bör remitteras genom specialistmottagningar men vid akuta tillstånd är tid till HBO-behandling viktig. Kammar för medicinska ändamål finns på fem ställen i landet:

- Karolinska Universitetssjukhuset i Solna, tfn 08-517 70 000
- Sahlgrenska Universitetssjukhuset Östra, Göteborg, tfn 031-343 40 00
- Helsingborgs Lasarett, tfn 042-406 10 00
- Blekingesjukhuset Karlskrona tfn 0455-73 10 00
- NU-Sjukvården Uddevalla tfn 010-435 00 00

## Referenser

1. Allen DB, Maguire JJ, Mahdavian M, Wicke C, Marcocci L, Scheuenstuhl H, et al. Wound hypoxia and acidosis limit neutrophil bacterial killing mechanisms. *Arch Surg.* 1997;132:991–6.
2. Park MK, Myers AM, Marzella L. Oxygen tensions and infections: Modulation of microbial growth, activity of antimicrobial agents, and immunological responses. *Clin Infect Dis.* 1992;14:720–40.
3. Bitterman H. Bench-to-bedside review: oxygen as a drug. *Critical Care.* 2009;13:205.
4. Thom SR. Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. *J Appl Physiol.* 2009;106:988–95.
5. Thom SR. Hyperbaric oxygen: Its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127 Suppl 1:131S–141S.
6. Lind F, Öhlen G, Lindén V, Eriksson B, Frostell C samt referensgrupp. *Fokusrapport till Stockholms medicinska råd om hyperbarmedicin: Behandling med hyperbar syrgas (HBO) vid Karolinska Universitetssjukhuset.* 2011. [www.karolinska.se/hbo](http://www.karolinska.se/hbo)
7. Weaver LK. Hyperbaric oxygen in the critically ill. *Crit Care Med.* 2011;39:1784–91.
8. ECHM 2004 Consensus conference in Lille. In: Marroni A, Mathieu D, Wattel F, eds. The ECHM Collection. Flagstaff Az: Best Publishing Company; 2007. [www.echm.org](http://www.echm.org)
9. Hyperbaric oxygen therapy: Indications. In: Gesell LB, Chair and Editor. The Hyperbaric oxygen therapy committee report. 12th edition. Durham, NC: Undersea and Hyperbaric Medical Society; 2008. ISBN 0930406230. [www.uhms.org](http://www.uhms.org)
10. Arnell P, Ekre O, Oscarsson N, Rosén A, Eriksson M, Svanberg T, Samuelsson O. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers and late radiation tissue injuries of the pelvis. Göteborg: Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, HTA-centre; 2012. HTA-rapport 2012:44. [www.sahlgrenska.se](http://www.sahlgrenska.se)
11. Vann RD, Butler FK, Mitchell SJ, Moon RE. Decompression illness. Review. *Lancet.* 2011;377:153–64.
12. Thom SR, Yang M, Bhopale VM, Huang S, Milovanova TN. Microparticles initiate decompression – induced neutrophil activation and subsequent vascular injuries. *J Appl Physiol.* 2011;110:340–51.
13. Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, Churchill S, Elliott CG, Clemmer TP, et al. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med.* 2002;347:1057–67.
14. Weaver LK. Clinical practise. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med.* 2009;360:1217–25.
15. Bouachour G, Cronier P, Gouello JP, Toulemonde JL, Talha A, Alquier P. Hyperbaric oxygen therapy in the management of crush injuries: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Trauma.* 1996;41:333–9.
16. Goldman RJ. Hyperbaric oxygen therapy for wound healing and limb salvage: a systematic review. *PM R.* 2009;1:471–89.
17. Endorf FW, Klein MB, Mack CD, Jurkovich GJ, Rivara FP. Necrotizing soft-tissue infections: differences in patients treated at burn centers and non-burn centers. *J Burn Care Res.* 2008;29:933–8.
18. Bennett M, Levitt D, Millar I. The treatment of necrotizing fasciitis with hyperbaric oxygenation – Progress report of a Cochrane review. Addendum 1 i Fokusrapport, se referens 6.
19. Soh CR, Pietrobon R, Freiberger JJ, Chew ST, Rajgor D, et al. Hyperbaric oxygen therapy in necrotising soft tissue infections: a study of patients in the United States nationwide inpatient sample. *Intensive Care Med.* 2012;38:1143–51.
20. Larsson A, Engström M, Uusijärvi J, Kihlström L, Lind F, Mathiesen T. Hyperbaric oxygen treatment of postoperative neurosurgical infections. *Neurosurgery.* 2002;50:287–95.
21. Larsson A, Uusijärvi J, Lind F, Gustavsson B, Saraste H. Hyperbaric oxygen (HBO) in the treatment of deep postoperative infections in paediatric patients with neuromuscular spine deformity. *Eur Spine J.* 2011;20:2217–22.
22. Thom SR, Milovanova TN, Yang M, Bhopale VM, Sorokina EM, Uzun G, et al. Vasculogenic stem cell mobilization and wound recruitment in diabetic patients: increased cell number and intracellular regulatory protein content associated with hyperbaric oxygen therapy. *Wound Repair Regen.* 2011;19:149–61.
23. Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen facilitates healing in chronic foot ulcers in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010;33:998–1003.
24. Löndahl M, Fagher K, Katzman P. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of diabetic foot disease? *Curr Diab Rep.* 2011;11:285–93.

- 25.Clarke RE, Tenorio LM, Hussey JR, Toklu AS, Cone DL, Hinojosa JG, et al. Hyperbaric oxygen treatment of chronic radiation proctitis: a randomized and controlled double blind crossover trial with long-term follow-up.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72:134–43.
- 26.Marx RE, Johnson RP, Kline SN. Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. *J Am Dent Assoc.* 1985;111:49–54.
- 27.Granström G, Tjellström A, Bränemark PI. Osseointegrated implants in irradiated bone: a case-controlled study using adjunctive hyperbaric oxygen therapy.  
*J Oral Maxillofac Surg.* 1999;57:493–9.
- 28.Neovius EB, Lind MG, Lind FG. Hyperbaric oxygen therapy for wound complications after surgery in the irradiated head and neck: a review of the literature and a report of 15 consecutive patients.  
*Head Neck.* 1997;19:315–22.

#### För vidare läsning

För vidare läsning rekommenderas referens 6 och 9.

---

# Kostnadseffektivitetens betydelse vid prioritering av läkemedel

Lars Borgquist, Allmänmedicin, Institutionen för medicin och hälsa, Linköpings universitet

Per Carlsson, Prioriteringscentrum, Institutionen för medicin och hälsa, Linköpings universitet

## Inledning

Detta kapitel behandlar hälsoekonomiska aspekter på beslut som berör användning av läkemedel inom hälso- och sjukvård och utgångspunkten är prioriteringsbeslut i situationer där kostnadseffektivitet spelar roll vid läkemedelsanvändning (1). Syftet är att beskriva användningen av hälsoekonomiska analyser av läkemedel med avseende på kostnadseffektivitet på olika beslutsnivåer i dagens hälso- och sjukvård samt att belysa dess relativa betydelse med avseende på andra faktorer som beslutsfattare bör eller tvingas ta hänsyn till.

## Kostnadseffektivitet och prioriteringsbeslut

Kostnadseffektivitet är ett centralt begrepp inte enbart inom hälsoekonomin utan ingår även i den etiska plattform som ska användas vid prioriteringar på alla nivåer inom hälso- och sjukvården, vilket beslutades av Sveriges riksdag 1997, se Faktaruta 1. Med kostnadseffektiv användning av begränsade resurser eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och hälsovinster (2,3). Det innebär att man vid olika val av t ex läkemedel ska välja det alternativ som kräver minst resursåtgång i förhållande till uppställda mål, eller välja ett dyrare alternativ som ger bättre effekt när kostnaden för den extra effekten framstår som rimlig. Vid prioriteringsbeslut ska dock principen om kostnadseffektivitet balanseras mot andra principer

## Principer att beakta vid prioriteringar av läkemedel

- Människovärdesprincipen
- Behovs-solidaritetsprincipen
- Kostnadseffektivitetsprincipen

som människovärdesprincipen och behovssolidaritetsprincipen.

## Hälsoekonomiska analyser

Ibland är prioriteringsbeslut relativt enkla, t ex då priset kan jämföras mellan två effektmässigt likvärdiga läkemedel. Andra gånger är beslutssituationen mer komplicerad och kan behöva undersökas på ett formellt sätt med hjälp av hälsoekonomiska analyser. Metodiken för sådana har utvecklats och blivit mer enhetlig under de senaste två decennierna. I Tabell 1, s 1183, presenteras principerna för de tre viktigaste typerna av hälsoekonomiska analyser som kan förekomma i samband med läkemedelsbehandling.

## Kostnadseffektanalys

Den i särklass mest använda analysmetoden inom läkemedelsområdet är kostnadseffektanalysen. I korthet innebär metoden att alla relevanta kostnader för ett nytt läkemedel jämförs med kostnaderna för ett alternativt läkemedel. Effekten av de båda alternativen mäts oftast i kvalitetsjusterade levnadsår (QALY). Kostnadseffektiviteten uttrycks i kronor per vunna kvalitetsjusterade levnadsår.

**Tabell 1.** Olika typer av hälsoekonomiska utvärderingar

Typ av utvärdering	Effektmått
Kostnadsminimeringsanalys (Cost Minimisation Analysis, CMA)	Den primära effekten förutsätts vara likvärdig för de alternativ som jämförs. I analysen jämförs enbart kostnaderna för två eller flera alternativ.
Kostnadseffektanalsys (Cost Effectiveness Analysis, CEA)	Vanligen används kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) eller vunna levnadsår som effektmått. I analysen divideras skillnaden i kostnad med skillnaden i effekt mellan två alternativ uttryckt som t ex kronor per QALY.
Kostnadsintäktsanalys (Cost Benefit Analysis, CBA)	Alla relevanta kostnader och effekter (intäkter) i samhället kvantificeras och värderas i t ex kronor. Om intäkterna överstiger kostnaderna anses interventionen samhällsekonomiskt lönsam.

#### Riktlinjer för hälsoekonomiska analyser

För att skapa en så enhetlig metodik som möjligt vid den här typen av beräkningar har bl a Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) gett ut riktlinjer för hur hälsoekonomiska analyser bör utföras vid ansökningar om subvention (4).

Inte minst tillkomsten av Läkemedelsförmånsnämnden (LFN) år 2002, som var föregångaren till TLV, och motsvarande organisationer i andra länder, har gjort att det hälsoekonomiska tänkandet har fått större betydelse vid beslut inom hälso- och sjukvården. På flera organisatoriska nivåer genomsyras beslutsfattandet av ett ekonomiskt handlande. Det är dock viktigt att skilja mellan samhällsekonomisk effektivitet och kostnadskontroll, vilket inte alltid leder fram till samma slutsatser. Hälso- och sjukvårdens organisationer har oftast en hierarkisk struktur och ett problem är att kostnadseffektivitetsmål uppställda på en nivå (samhällsnivå) kan skapa motsättningar med mål på en annan nivå (t ex ett sjukhus). Dessutom kan positiva effekter i en sektor behöva betalas med högre kostnader i en annan. Införandet av nya dyrare och effektivare läkemedel som samtidigt leder till mindre sjukfrånvaro är ett sådant exempel.

#### Andra principer än kostnads-effektivitet som ska beaktas vid prioriteringar av läkemedel

##### Människovärdesprincipen

Vid sidan av principen om kostnadseffektivitet finns det andra principer att ta hänsyn till vid prioriteringar av läkemedel, se Fak-

taruta 1, s 1182. Flera etiska principer ska enligt riksdagsbeslutet från 1997 beaktas vid prioriteringar inom hälso- och sjukvården. Den etiska plattform som riksdagen fastställt innehåller förutom principen om kostnadseffektivitet även en människovärdesprincip som säger att ”alla människor har lika värde och samma rätt oberoende av personliga egenskaper och funktioner i samhället” (2). Av regeringens riktlinjer framgår vidare att ”det är viktigt att slå fast att begåvning, social ställning, inkomst, ålder etc inte får avgöra vem som ska få vård eller kvaliteten på vården”. Däremot är det förenligt med människovärdesprincipen att för enskilda patienter ta hänsyn till omständigheter som begränsar patientnytan av medicinska åtgärder. I sådana fall kan det vara korrekt att använda ålder eller kön som en indikator för att avgränsa en grupp med avseende på risk och nyttा av en åtgärd.

##### Behovs-solidaritetsprincipen

Behovs-solidaritetsprincipen uttrycker att ”resurserna bör fördelas efter behov”. Enligt den principen bör mer av hälso- och sjukvårdens resurser fördelas till dem som har de största behoven, de svåraste sjukdomarna och den sämsta livskvaliteten. Behovets storlek beror på sjukdomens svårighetsgrad och dess varaktighet framåt i tiden. Samtidigt påpekas att man inte kan ha behov av det som man inte har nyttå av, vilket innebär att det finns ett krav på att balansera patientnytan mot tillståndets svårighetsgrad vid prioriteringar. Solidaritet innebär inte bara lika möjligheter till vård utan också att utfallet av vården ska bli så

lika som möjligt, dvs att alla ska nå bästa möjliga hälsa och livskvalitet.

### Prioriteringar

Medan människovärdesprincipen föreskriver vad som inte får vägas in vid prioriteringar så ger de andra två principerna, dvs kostnadseffektivitets- och behovs-solidariettsprincipen, ett visst stöd vid prioriteringsbeslut. Det innebär att kostnadseffektivitet måste balanseras mot behov, dvs att kostnadseffektivitet där patientnyttan ingår måste balanseras mot tillståndets svårighetsgrad och andra relevanta aspekter. Detta har regeringen bl a tydliggjort i förarbetet till den lag som reglerar TLV:s uppdrag (5): "Kostnaden för användningen av ett läkemedel bör med tillämpning av kostnadseffektivitetsprincipen vara rimlig utifrån medicinska, humanitära och samhällsekonomiska aspekter. I denna bedömning är det angeläget att nämnden anlägger ett brett helhetsperspektiv. [...] I allt större utsträckning används hälsoekonomiska analyser som ett led i bedömningen om en åtgärd kan anses vara kostnadseffektiv. Denna vetenskapsgren befinner sig visserligen ännu i ett utvecklingsskede. Utvecklingen inom området är dock dynamisk och det finns anledning att utgå från att hälsoekonomiska analyser i allt större utsträckning bör kunna utgöra ett värdefullt beslutsstöd i nämndens arbete."

Trots att den etiska plattformen för prioriteringar gäller för beslut på alla nivåer så påverkas prioriteringar vid läkemedelsbeslut dessutom av en mängd faktorer som inte kan betraktas som etiska principer såsom ekonomiska incitament, särintressen, professionella intressen, personalens kompetens, patienters önskemål etc. I vissa sammanhang är dessa andra faktorer relevanta då individuella aspekter hos enskilda patienter ska vägas in. I andra sammanhang kan de leda till en orättvis och ineffektiv användning av resurserna. Öppna och systematiska prioriteringar är ett sätt att minska inflytan från faktorer som medverkar till orättvisa mellan individer/patienter och mellan grupper av patienter. Ett annat sätt är olika former av jämförelser av läkemedelsforskrivning mellan grupper och mellan geografiska områden.

### Fyra beslutsnivåer vid prioriteringar av läkemedel

Förenklat delar vi in hälso- och sjukvården i fyra nivåer när vi beskriver användningen av kostnadseffektivitet som beslutskriterium enligt följande:

1. individ-/patientnivå
2. verksamhetsnivå
3. landstingsnivå
4. nationell nivå.

#### Individnivå

På individnivån fattas prioriteringsbeslut i samband med konsultationen, dvs i mötet mellan läkare och patient. Här sker olika val av prioriteringskaraktär när läkemedel ordinareras mot specifika sjukdomar. Det kan gälla läkemedel mot högt blodtryck, höga blodfetter eller vid behandling av infektioner. Användningen av antibiotika är ett exempel på variationer mellan länder, olika delar av landet och över tiden (6). Vid konsultationen är det den enskilda doktorn som förväntas agera på ett kostnadseffektivt sätt, men läkaren har flera faktorer att beakta utöver att vara kostnadseffektiv. Förutom hänsyn till tillståndets generella svårighetsgrad finns en rad aspekter som är bundna till den enskilda patienten: patientens aktuella sjukdomar (kroniska och akuta), upplevelsen av tillståndet och sociala förhållanden för att nämna några viktiga faktorer.

#### Verksamhetsnivå

Ett steg upp i den organisatoriska vårdhierarkin urskiljs verksamhetsnivån där vi återfinner ledningen för enskilda kliniker, vårdcentraler och apotek. Här fattas policybeslut på gruppnvå. Inom varje sådan enhet finns mer eller mindre uttalade regler för hur man ska tänka ekonomiskt. Enskilda enheter som vårdcentraler och kliniker har ofta en läkemedelsbudget med uppsatta kostnadsmål och kvoter för läkemedel. Inom hälso- och sjukvården finns det förutom de offentliga vårdenheterna ett stort antal enheter som utgörs av privata vårdcentraler eller privata apotek, vilka har tydliga affärsmässiga restriktioner att förhålla sig till jämfört med några år tidigare då mot-

svarande enheter var offentligt drivna. På verksamhetsnivån riskerar kostnadskontrollen i vissa situationer bli överordnad kostnadseffektiviteten och optimal användning av läkemedel. Detta problem förefaller störst i samband med introduktionen av nya läkemedel där det tar tid att anpassa budgetar efter nya kostnader som uppstår. Varje enhet ansvarar för sin budget även om kostnader uppstår som går utanför den egna budgeten, vilket ger upphov till ett stupörstänkande (7).

### Landstingsnivå

På en högre nivå finns den regionala vårdorganisationen eller landstingsnivån. Varje landsting har olika system för att styra användningen av läkemedel. Styrningen syftar både till en kostnadseffektiv användning och till kostnadskontroll. Ett styrmedel är läkemedelslistor, t ex "Kloka Listan" i Stockholms läns landsting, dvs en lista över de läkemedel som bör användas i första hand i olika situationer. Även om landstingen tar intryck av varandas listor skiljer de sig åt med avseende på vad som rekommenderas (8).

### Nationell nivå

På nationell nivå finns statliga myndigheter som TLV, Socialstyrelsen och Läkemedelsverket. Läkemedelsverket har ansvar för godkännande av nya läkemedel. Vid godkännande av ett läkemedel för marknadsföring i Sverige tas inte hänsyn till kostnadseffektivitet. Socialstyrelsen tar fram nationella riktlinjer inkluderande prioriteringar inom breda sjukdomsgrupper. Prioriteringarna ska även ta hänsyn till kostnadseffektivitet. I riktlinjerna ingår även läkemedel liksom andra typer av behandlingar.

TLV beslutar om vilka läkemedel som ska omfattas av läkemedelsförmånerna. Förmånerna avser läkemedel som används i öppen vård och vissa förbrukningsartiklar. Vid sådana beslut är kostnadseffektivitet en viktig utgångspunkt. När ett företag ansöker om subvention för ett nytt läkemedel och företaget inte kan visa att det är bättre men har likvärdig effekt med gängse behandling, kan inte priset vara högre än det mest kostnads-effektiva alternativet på marknaden. Om

däremot effekten är bättre kan ett högre pris motiveras om merkostnaden är rimlig i förhållande till hälsovinsten.

Hur resonerar beslutsfattare inom myndigheter, landsting och verksamhet vid beslut i praktiken? Är det evidensbaserade studier med inkluderande hälsoekonomiska kalkyler som utgör beslutsunderlag? I det följande ges några konkreta exempel avseende läkemedelsbeslut på de nämnda nivåerna.

### Styrning på nationell nivå

Det finns flera aktörer på nationell nivå som har ambitioner att påverka läkemedelsanvändningen. Vid sidan av statliga myndigheter kan även nämnas Sveriges Kommuner och Landsting som bl a bildat en grupp, Nya Läkemedelsterapier (NLT), som ger rekommendationer till landstingen rörande läkemedel som används i slutenvård.

TLV är den statliga myndighet som granskar och fattar beslut om vilka läkemedel och tandvårdsbehandlingar som ska ingå i förmånerna, dvs då högkostnadsskyddet kommer att gälla. TLV:s mål är att verka för att så mycket hälsa som möjligt skapas för de skattepengar som går till läkemedel och tandvård samt att väga in rätteviseaspekter. Att det finns en statlig myndighet som beslutar om vilka läkemedel, förbrukningsartiklar och tandvårdsbehandlingar som ska omfattas av högkostnadsskyddet beror bl a på att tillgängligheten till effektiva läkemedel för patienter ska vara lika i hela landet.

När TLV:s läkemedelsnämnd med externa ledamöter, utsedda av regeringen, fattar beslut om subvention för läkemedel eller förbrukningsartiklar sker också en bedömning av läkemedlets kostnadseffektivitet. Det betyder att nyttan vägs mot kostnaden. Många beslut gäller läkemedel som har likvärdig effekt med andra läkemedel vilka redan ingår i förmånen. I sådana fall jämförs priset eller den totala kostnaden för respektive behandling. Den hälsoekonomiska analysen blir då relativt enkel. I andra fall när hälsovinsten är liten och merkostnaden hög ställs frågan om kostnadseffektivitet på sin spets. Nämnden tar då även hänsyn till behovs-solidaritetsprincipen. Hänsyn tas dessutom till mäniskovärdesprincipen.

TLV beslutar årligen i ett hundratal ärenden som gäller nya läkemedel och förbrukningsartiklar eller förändrade indikationer. Vid beslutet utgår TLV från 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m m, [www.riksdagen.se](http://www.riksdagen.se). Den säger att receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna. Inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning:

- att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), [www.riksdagen.se](http://www.riksdagen.se), framstår som rimliga från medicinsk, humanitär och samhällsekonomisk synvinkel
- att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859), [www.riksdagen.se](http://www.riksdagen.se), är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

Vid beslutet kan också anges begränsningar. Exempelvis kan vid nyinsättning av läkemedel för behandling av högt blodtryck ett läkemedel subventioneras endast för patienter som först provat vissa andra angivna läkemedel. För att få en uppfattning om de överväganden som åberopas refereras nedan ett par av de beslut som gäller högkostnads skydd och som fattades under 2012. Exempel på beslut om Revatio (sildenafil) finns i Fakta ruta 2. Detta exempel gäller inkludering av ett nytt läkemedel till förmånerna. Fakta ruta 3, s 1187, om Zytiga (abirateron) är ett exempel på beslut som gäller uteslutning. Patientgruppens ålder påverkar utfallet och behöver beaktas vid sådana överväganden. Detta beslut har resulterat i en debatt rörande i vilken utsträckning effekter på indirekta kostnader såsom produktionsbortfall och nettokostnaden vid ökad överlevnad bör vägas in i prioriteringsbeslut.

Vid ansökan om subvention för ett läkemedel eller en förbrukningsartikel hos TLV är det företagen som är ansvariga för att ta fram det underlag som ska ligga till grund för beslutet. Underlaget granskas i sin tur av TLV:s kansliorganisation innan beslut om subvention fattas av nämnden. Inför beslutet får företaget ta del av underlaget och

### Beslut om Revatio (sildenafil)

Citat från beslutet angående Revatio

(sildenafil): "Reratio (sildenafil), pulver till oral suspension, för behandling av primär pulmonell arteriell hypertension, PAH, eller högt blodtryck i lungkretsloppet ingår i högkostnadsskyddet från och med den 25 maj 2012.

Primär pulmonell arteriell hypertension, PAH, är en mycket allvarlig hjärt- och lungsjukdom med dålig prognos karaktäriserad av förändringar i lungans blodkärl. Sjukdomsförloppet är snabbt och överlevnadsprognosens dålig om inte behandling sätts in i tid. Endast 40 till 55 procent av patienter med obehandlad PAH lever två år efter det att sjukdomen diagnosticerats. Svårighetsgraden anses vara hög. Revatio är ett läkemedel för behandling av PAH.

Priset för den nya beredningsformen av Revatio, pulver till oral suspension, är något högre än för beredningsformen tabletter som sedan tidigare finns inom högkostnadsskyddet. Enligt EMA, den europeiska läkemedelsmyndigheten, ger den nya beredningsformen samma effekt som tabletter.

Vi bedömer att den nya beredningsformen ger lika stor patientnytta som Revatio tabletter, till en marginellt högre kostnad. Den marginellt högre kostnaden motiveras av att det möjliggör behandling av barn, vilka hittills har behandlats genom att tabletterna krossats. Vi bedömer därför att den nya beredningsformen är kostnadseffektiv.

Mot denna bakgrund beslutar vi att Revatio, pulver till oral suspension, ska vara subventionerat och ingår i högkostnadsskyddet."

beslutsförslaget och ges möjlighet att både skriftligt och muntligt framföra eventuella avvikande synpunkter direkt till nämnden för läkemedelsförmåner. De beslut som fattas kan överklagas till domstol av det sökande företaget vilket också sker.

TLV ska inte enbart prioritera nya läkemedel utan även granska och ompröva subventionen för de produkter som redan ingår i förmånssystemet. Arbetet med omprövningar av stora terapigrupper inleddes med migrän och magstryrrelaterade symptom. Från 2010 har genomgångarna blivit mer avgrensade och riktade till ett mindre antal enskilda läkemedel eller mindre grupper av läkemedel och förbrukningsartiklar. Omprövningarna har inneburit att ett betydande antal läkemedel uteslutits ur förmånen eller fått en begränsning i användning.

### Beslut om Zytiga (abirateron)

Citat från beslutet angående Zytiga

(abirateron): "Zytiga (abirateronacetat) för behandling av metastaserad kastrationsresistant prostatacancer kommer inte att ingå i högkostnads-skyddet. Det pris som företaget begär ger en sammanlagd behandlingskostnad som inte är rimlig.

Prostatacancer är Sveriges vanligaste cancerform och nya läkemedel att behandla sjukdomen med är angelägna. Sjukdomsförloppet hos prostatacancer påverkas i hög grad av halten av testosteron i kroppen. Traditionell hormonbehandling hämmar produktionen av testosteron i testiklarna. Zytiga innehåller en ny substans som hämmar produktionen av testosteron även i binjurarna och i själva cancerturnören.

För patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer har Zytiga i en klinisk studie visat sig ge en förlängd överlevnad med ungefär fyra månader i median jämfört med placebo. Patienterna upplevde också en förbättrad hälso-relaterad livskvalitet och minskad smärta under studien.

Hälsoinsterna står dock inte i relation till den höga behandlingskostnaden som det pris företaget begär innehåller. Vi anser att kostnaden för behandling med Zytiga inte framstår som rimlig utifrån medicinska och samhällsekonomiska synpunkter. Mot denna bakgrund beslutar vi att Zytiga inte ska subventioneras och inte ingå i högkostnadsskyddet."

### Socialstyrelsen

Socialstyrelsen har flera uppdrag som är relaterade till prioritering av hälso- och sjukvård. Ett av dem avser framtagning av nationella riktlinjer för breda sjukdomsområden. Riktlinjerna vänder sig till många intressenter inom hälso- och sjukvården, vilket också inbegriper patienter och närliggande. Socialstyrelsen samlar en s k faktagrupp med experter vars uppgift är att ta fram det vetenskapliga underlaget om effekter, biverkningar och kostnadseffektivitet för specificerade tillstånds- och åtgärdspar för sjukdomsområdet. För att kunna ta hänsyn till såväl svårighetsgrad som patientnytta och kostnadseffektivitet är det nödvändigt att precisera det tillstånd som avses, t ex patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer, och åtgärden läkemedelsbehandling med Zytiga.

Ett tillstånd behöver inte alltid handla om uppkommen sjukdom utan även om risk för sjukdom vid t ex preventiva åtgärder kan förekomma. Här ingår också läkemedel bland de olika typerna av åtgärder.

En annan grupp av experter med god klinisk förankring utgör den grupp som gör prioriteringar. Prioriteringsarbetet följer en strukturerad arbetsmodell där tillståndets svårighetsgrad värderas tillsammans med åtgärdens förväntade patientnytta och kostnadseffektivitet. Varje tillstånd och åtgärdspar tilldelas en prioritet på en skala mellan 1 och 10. När prioriteringsarbetet är avslutat formulerar Socialstyrelsen motiveringar till prioriteringen. Det sker inom områden där prioriteringar förväntas leda till stor påverkan på praxis, omfördelning av resurser, organisatoriska konsekvenser och/eller strukturella konsekvenser. Rangordningen är tänkt att vara ett stöd för beslutsfattare i landsting och kommuner. Socialstyrelsens riktlinjer är inte tvingande utan är rekommendationer som utformas med begränsad hänsyn till faktiska budgetutrymmen i de olika verksamheterna. Exempel på områden med nationella riktlinjer inkluderande läkemedel som givits under senare år är: demens, depression och ångest, diabetes och hjärtsjukvård.

### Regional nivå – landstingens läkemedelslistor

Landstingen försöker på olika sätt styra läkemedelsanvändningen mot kostnadseffektivitet genom organisationen med läkemedelsråd/läkemedelskommittéer. Till läkemedelsrådet/läkemedelskommittéerna knyts sakkunniga vilka tillsammans ska verka för en medicinskt ändamålsenlig, effektiv, säker och hälsoekonomisk användning av läkemedel inom öppen och sluten vård, tandvård samt inom den primärkommunala sjukvården. Till läkemedelsrådets/läkemedelskommittéernas viktigare uppgifter hör att ta fram en baslista med rekommenderade läkemedel, utgöra det medicinska expertorganet vid upphandling av läkemedel, följa förskrivningsmönster och kostnader samt att utbilda och informera.

Baslistan med rekommendationer, som vanligen förnyas årligen, grundas på veten-

**"Kloka Listan" om högt blodtryck**

Följande står att läsa om högt blodtryck:

"Det finns olika behandlingsmöjligheter vid hypertoni. Ingen läkemedelsgrupp har visat sig överlägsen ur morbiditets- och mortalitetssynpunkt. Att därför använda preparat med god effekt och lågt pris är kostnadseffektivt. Som förstahandsmedel bör således tiaziddiureтика och/eller generisk ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare och/eller kalciumblockerare av dihydropyridintyp väljas.

De påtagliga behandlingsvinsterna med blodtrycksbehandling är oomtvistade. Till exempel halveras risken för stroke vid en minskning av systoliskt blodtryck med 20 mm Hg. Subjektiva bifrekningar är mycket få med de rekommenderade förstahandsmedlen. Tvärtom kan livskvaliteten höjas när blodtrycket sänks." (Kloka råd 2012)

Trots dessa behandlingsvinster konstaterar SLL att det finns en markant underbehandling av hypertoni bland befolkningen.

skaplig dokumentation avseende läkemedlens effekt och säkerhet, beprövad erfarenhet och kostnadseffektivitet. När värderingarna utmynnat i flera medicinskt likvärdiga alternativ ska kostnadsaspekten vara avgörande, anger läkemedelskommittéerna i flera landsting. I de fall där miljöinformation finns tillgänglig vägs den ofta in i valet av läkemedel. Baslistorna domineras av basläkemedel, dvs läkemedel som används för behandling av vanliga sjukdomar i öppenvården och därmed omfattar många patienter. Oavsett om behandlingen startar i primärvård eller på sjukhus, ska dessa rekommendationer följas.

Stockholms läns landsting (SLL) använder bl a "Kloka Listan", som utgörs av en förteckning över drygt 200 rekommenderade läkemedel vid vanliga sjukdomstillstånd. Inom ett antal terapiområden ger "Kloka Listan" rekommendationer. Ett stort område utgör hjärt-kärlsjukdomar där även högt blodtryck ingår. Se vidare Faktaruta 4.

Region Skåne kan utgöra ett exempel på att man via läkemedelsrådet har ställt ett antal krav på klinikernas läkemedelsuppföljning och rådet bidrar även med ett antal stödfunktioner. Ekonomiska uppföljningsdata tas fram genom regionens lednings-

och informationssystem och stöd ges av klinikekonon. Läkemedelskostnad per listad patient uppdelad per vårdcentral används som ett mått på en kostnadseffektiv läkemedelsanvändning. Andra åtgärder är att:

- klinikerna/vårdcentralerna erbjuds stöd vid uppföljning av en erfaren apotekare
- måltal tas fram för olika läkemedelsgrupper, t ex statiner, diabetesläkemedel, KOL-läkemedel, smärtstillande läkemedel
- måltal tas fram som är relaterade till den ekonomiska ersättningen, t ex gäller detta för statiner, diabetesläkemedel och smärtläkemedel.

En forskningsrapport från CMT (Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi vid Linköpings universitet) (8) visar att alla landsting använder sig av rekommendationslistor och producentobunden information i sin styrning. Däremot skiljer sig styrningen vid fördelning av budgetansvar för läkemedel. En viss ökad grad av decentralisering av kostnadsansvaret över tid kunde noteras.

### **Verksamhetsnivå – sjukhusklinikers och vårdcentralers läkemedelsuppföljning**

När olika policybeslut av prioriteringskarakter som rör läkemedel ska fattas påverkas beslutsfattare av en stor mängd forskningsresultat och rekommendationer från myndigheter, professionella organisationer och inte minst av marknadsförande läkemedelsföretag. Sådana rekommendationer kan vara baserade på överväganden om kostnadseffektivitet. På verksamhetsnivå är det möjliga att ännu mera fokus på kostnadskontroll, vilket kan innebära konflikt med ett kostnadseffektivt beslutsfattande.

De flesta landsting har ett decentraliserat budgetansvar för läkemedel, dvs varje klinik eller vårdcentralenhet har en egen läkemedelsbudget, även om utformningen varierar. Intentionen är att verksamheten ska följa den rekommenderade läkemedellistan som är uppgjord av landstinget både för sjukhuskliniker och vårdcentraler. Förflyttningar i praxis kan ske snabbt inte

**Kostnadsansvaret i Region Skåne**

I Region Skåne är kostnadsansvaret fördelat enligt följande: För basläkemedel vid behandling av t ex hypertoni, diabetes, smärta fördelas kostnaden befolkningsbaserat och budgeteras per vårdenhetsdär patienten är listad oberoende av vem som förskrivit läkemedlet. Kostnaderna för klinikläkemedel, t ex cytostatika, TNF-hämmare, tillväxthormon, budgeteras förskrivarbaserat dvs på de sjukhusenheter där läkemedlet förskrivits. Uppföljning av läkemedelsförskrivningen erbjuds alla vårdenheter i Region Skåne en gång/år, oavsett kostnadsansvar.

minst inom sjukhusspecialiteterna, vilket innebär att nya läkemedel som inte finns på listan kan börja förskrivas i stor omfattning innan budgetansvariga hunnit reagera eller korrigera budgeten. När priset på sådana nya läkemedel är högt skapar det obalans i den lokala vårdenhets ekonomi.

Läkemedelsbudgeten utgör mellan ett par procent och upp mot 30–40% av en kliniks totala budget. Kirurgiska vårdenheter har i regel lägre läkemedelskostnader medan för medicinskt inriktade enheter som reumatologi och internmedicin utgör läkemedelskostnaden en betydligt större andel av totalbudgeten. En vårdcentralens läkemedelsbudget ligger mellan 20 och 30% av den totala budgeten. Läkemedelsbudgetens relativt storlek påverkar rimligtvis intresset och engagemanget för en kostnadseffektiv läkemedelsanvändning.

I Östergötland var man tidigt ute med att lägga läkemedelsbudgeten på de enskilda vårdcentralerna och att koppla ersättningssystemet till uppföljning av uppsatta mål. Här kunde enskilda förskrivare och vårdcentraler direkt se den ekonomiska effekten på foljsamhet till målen. Höll man sin läkemedelsbudget kunde ett eventuellt överskott användas för andra ändamål, t ex till inrättande av tjänster. Se för övrigt Fakta ruta 5 med exempel från Region Skåne.

När ansvaret för läkemedelskostnaderna decentraliseras nedåt i organisationen blir det den förskrivande enheten som ska hantera ett överskott/underskott inom ramen för sin budget. Kostnader som hamnar utanför den egna budgeten har man inga direkta in-

**Exempel från Region Skåne vad gäller regionala mål och specifika måltal**

Några exempel nedan från Region Skåne ger en uppfattning om typen av regionala mål samt specifika måltal för en klinik.

- Statiner. 75% av förskrivna volym av medel som påverkar serumlipidnivåerna (ATC-kod C10) mätt i antal tabletter, ska vara generiskt simvastatin (C10AA01).
- Diabetesläkemedel. Andelen metformin (A10BA02) och sulfonureider (A10BB) av alla diabetesläkemedel exklusive insuliner (A10B) ska vara minst 85% (DDD). Gäller utanför sjukhus.
- Smärtläkemedel. Andel morfin (N02AA01) av morfin (N02AA01) och oxikodon (N02AA05 + N02AA55) ska vara minst 60% (DDD perorala beredningar).
- Protonpumpshämmare. Ingen ökning i volym (DDD) jämfört med föregående år eftersträvas.

Exempelvis blev utfallet för en kirurgisk klinik i Skåne under 2011 för statiner ett uppnått måltal på 60% (jämfört med målet 75%), diabetesläkemedel 73% (jämfört med 85%) och för smärtläkemedel 2,5% (jämfört med 60%). Det föreligger således ibland stora avvikeler. Dessa hanteras mycket olika mellan klinikerna. Avvikelererna finns för alla typer av läkemedel. Gemensamma genomgångar där klinikekonomer och läkare tillsammans utvärderar och korrigera avvikeler är viktiga för att detta system ska fungera på ett ändamålsenligt sätt.

citament att ta hänsyn till. Decentraliseringen ökar självbestämmandet och möjligheter till omfordelningar men riskerar också att bidra till ett stuprörsstärkande (7).

För att bidra till både en ökad kostnadskontroll och kostnadseffektiv användning av läkemedel presenterar läkemedelsrådet i Region Skåne, i likhet med andra landsting, en lista med rekommenderade läkemedel samt ett antal måltal inom läkemedelsgrupper där Skåne har en avvikande förskrivning och/eller att det finns stora prisskillnader utan motsvarande medicinska skillnader. Måltalen används bl a för att underlätta uppföljning, och flera av måltalen finns även som kvalitetsindikatorer med målrelaterade ersättningar i Hälsoval Skåne, t ex för antibiotiketryck samt antibiotikaval. Se vidare Faktaruta 6.

## Konsultationen – icke kostnadsrelaterade faktorer har stor betydelse när läkaren möter patienten

I det enskilda mötet med en patient där läkemedel ordinaras är det många faktorer som ska beaktas. Faktorer av betydelse är effekt och biverkningar av läkemedel liksom patientens samsjuklighet, interaktioner mellan läkemedel och resistensutveckling vid exempelvis antibiotikaförskrivning. Andra behandlingsalternativ än läkemedel som exempelvis livsstilsförändringar inkluderande kost, motion och ändring av vanor övervägs ofta vid konsultationen både kombinerat med läkemedelsbehandling och utan sådan.

Priset på ett visst läkemedel eller kostnaden för en hel behandling finns sällan i den enskilda läkarens medvetande vid konsultationstillfället. I regel styrs läkarens prismedvetenhet av policybeslut och genom att apoteken ser till att det billigaste likvärdiga preparatet expedieras. I läkarens dator finns på många vårdcentraler förkryssat de läkemedel som ingår i läkemedelslistan och som bedöms kostnadseffektiva. Patienten är inte sällan medveten om priset, men inte minst finns en medvetenhet om högkostnadsskyddet och dess giltighet i tid.

Uppföljning av läkemedelsordinationer inom läkarprofessionen har dock blivit alltmer accepterat och görs systematiskt. Exempelvis deltar några hundra vårdcentraler från hela landet i ett kvalitetsarbete där läkemedelsförskrivning av t ex antibiotika följs upp med hjälp av specialkonstruerade kvoter (t ex andel penicillin av total förskriven mängd antibiotika). Ett flertal sjukdomstillstånd med åtföljande åtgärder (inte enbart läkemedel) ingår i kvalitetsuppföljningen. Arbetet leds av kvalitetsrådet inom Svensk Förening för Allmänmedicin (SFAM), [www.sfam.se](http://www.sfam.se).

Genomgångar av enskilda läkares förskrivningsvanor förekommer också vid de enskilda vårdenheterna. En gemensam genomgång av medicinskt ansvariga läkare och klinikekonomer sker i regel ett par gånger per år.

Det finns få systematiska studier av läkares läkemedelsförskrivning med avseende på kostnadseffektivitet. En norsk studie visar emellertid på några intressanta resultat avseende kostnadsmedvetenhet (9). I studien

lätt man 571 norska läkare prioritera ett antal faktorer vid val av läkemedel. Faktorerna var utvalda med hänsyn till erfarenhet och resultat från tidigare studier och inkluderade effekterna av ett aktuellt läkemedel, patientens önskemål/preferenser, läkarnas egna erfarenheter av läkemedlet samt patientens utgifter och de totala samhällskostnaderna. Även om läkarna valde det läkemedel som hade bäst effekt utan hänsyn tagen till kostnader hade patientens önskemål och de totala samhällskostnaderna stor betydelse vid läkarnas läkemedelsbeslut. Studien var begränsad såtillvida att besluten grundades på hypotetiska situationer och resultaten skulle kunna bli annorlunda om det gällde en verlig situation. Trots dessa brister i studien är relevansen hög och den inbördes rangordningen mellan betydelsefulla faktorer för läkemedelsbesluten är realistisk. Tidigare forskningsrapporter har bekräftat att experiment baserade på hypotetiska enkätssvar och analys av faktiska beslut ofta är relevanta och tillämpbara för att skatta den relativata betydelsen av olika faktorer relaterade till läkemedelsbeslut (10,11).

## Hälsoekonomins roll vid prioritering av läkemedel på olika beslutsnivåer

Intrycket är att hälsoekonomiska utvärderingar används i ringa omfattning på ett systematiskt sätt på andra nivåer än den nationella. De lagstadgade reglerna för att använda ett hälsoekonomiskt tänkande på nationell nivå inom exempelvis TLV och Socialstyrelsen har illustrerats. Även om kostnadsmedvetenheten ökat inom hälso- och sjukvården – inte minst när det gäller användning av läkemedel – kan man knappast hävda att hälso- och sjukvården idag genomsyras av ett kostnadseffektivitets-tänkande med undantag för enkla prisjäm-förelser av likvärdiga preparat. Läkemedelsområdet har varit det mest studerade inom hälsoekonomin, så man skulle kunna förvänta sig en större ekonomisk medvetenhet och styrning vid läkemedelsbeslut även på andra beslutsnivåer än den nationella. Andra teknologier, som medicintekniska produkter av olika slag eller operationsmetoder, är betydligt mindre studerade än läkemedel. För dessa teknologier finns sällan

riktlinjer för hälsoekonomisk styrning med avseende på kostnadseffektivitet ens på nationell nivå. Ett undantag är Socialstyrelsens nationella riktlinjer som i allt högre grad integreras i landstingens beslutsprocesser.

Hälsoekonomiska studier och framtagande av mått på kostnadseffektivitet har nästan uteslutande skett med utgångspunkt från behandling av enskilda diagnoser; således nära det som här benämns konsultationsnivån.

De senaste 5–10 åren har emellertid nägra studier även fokuserat på lokala och regionala medicinska beslutsfattare och deras användning av hälsoekonomiska beslutskriterier (12). Studierna har visat på ett antal hinder att använda kostnadseffektiva kriterier på den regionala och lokala nivån jämfört med den nationella nivån. En studie visade t ex att en skeptisk inställning bland den medicinska professionen mot ekonomisk terminologi och motstånd mot att ändra rutiner utgör viktiga hinder för att använda sig av ett hälsoekonomiskt beslutsunderlag (13). En annan studie har visat på personliga konsekvenser (t ex att bli uthängd i media, eller skaffa sig fiender och motståndare) som kan följa av att beslutsfattare begränsar tillgången till sjukvård (14). Till detta kan läggas kortsliktiga budgetmål och användningen av enkla tumregler, t ex prisjämförelser (15), samt rädsla för att störa patient-läkarrelationen (16) som viktiga förklaringar till varför hälsoekonomiska utvärderingar inte används oftare som stöd för beslutsfattandet på individnivå.

En annan studie från arbetet med prioritering av hjärtsjukvård inom ramen för Socialstyrelsens prioriteringsarbete på nationell nivå visar dock att kostnadseffektivitet har fått ett ökat gehör hos den medicinska professionen (17). Det konstaterades att hälsotillståndets svårighetsgrad och den förväntade nyttan av en åtgärd har störst betydelse vid prioriteringsbeslut i kombination med graden av evidens. Att väga samman den evidens som finns att tillgå och vara öppen för att beakta hälsoekonomiska aspekter utgjorde en förutsättning för att hälsoekonomi skulle få inflytande i beslutsprocessen. De studerade personerna ut-

tryckte också att de i första hand lade störst vikt vid det medicinska evidensunderlaget.

I en tidigare nämnd studie av landstingens styrning av läkemedelsförmånerna visade man att decentraliseringensgraden hade ökat och kostnadsansvaret låg i huvudsak på klinik- eller vårdcentralsnivå (8). Det övervägande antalet landsting hade en integrerad budget i stället för en läkemedelsbudget. Över- eller underskott på lokal nivå handlades inom ramen för den totala hälso- och sjukvårdsnivån oberoende av budgettyp (8).

Forskningsresultaten ger således en delvis splittrad bild av hur hälsoekonomiska utvärderingar används som underlag för prioriteringar i praktiken. Studierna har ofta begränsats till en viss beslutsnivå eller beslutssituation.

Användningen av kostnadseffektivitetsprincipen har emellertid vunnit störst gehör på den nationella nivån och det är här den används mest systematiskt.

Kostnadseffektivitet har på konsultationsnivån och verksamhetsnivån än så länge fått relativt litet utrymme. På konsultationsnivån är det oftast många andra faktorer som i praktiken har större betydelse vid beslut om läkemedel, exempelvis patient- och professionsrelaterade faktorer. Betydelsen av ett indirekt inflytande av kostnadseffektiviteten genom olika riktlinjer är svår att bedöma. Samtidigt är verksamhetsnivån med kliniker och andra enheter starkt styrd av en ekonomisk kostnadskontroll. Det finns en risk att kostnadskontrollen i verksamheten kan leda till sämre kostnadseffektivitet likaväl som att brist på kostnadskontroll kan bidra till ineffektiv användning av resurserna. Ekonomiska styrssystem måste därför kompletteras med välgrundade riktlinjer och god kunskap om läkemedelens effekter och kostnadseffektivitet hos dem som förskriver läkemedel.

Styrssystemen behöver också bli mer flexibla så att resurser lättare ska kunna omfördelas mellan olika sektorer och verksamhetsområden. Här finns det förslag på att staten med hjälp av statsbidrag skulle kunna göra riktade insatser för att påverka användningen av nya kostnadseffektiva läkemedel inom förmånen. Även på landstingsnivå kan det finnas olika lösningar med

central finansiering i form av ”startbidrag” vid införandet av nya läkemedel. Ett sådant exempel kommer från Västra Götaland. Regionen arbetar fortlöpande med ett ordnat införande av nya läkemedel och icke-farmakologiska teknologier i rutinsjukvård via Program- och prioriteringsrådet. När vissa kriterier är uppfyllda, t ex att den årliga merkostnaden för det nya läkemedlet/indikationen ska uppgå till minst 1 miljon kronor i regionen kan extra medel tillskjutas under en begränsad period.

Exempel på finansiell samordning mellan sektorer (sjukvård och försäkringskassa) har tidigare prövats med blandad framgång inom olika områden, men skulle även kunna tillämpas inom läkemedelsområdet. Det pågår projekt i olika landsting när det gäller ordnat införande av nya, dyra läkemedel, t ex de nya perorala antikoagulantia.

### Sammanfattning

Sammanfattningsvis krävs det mer kunskap på konsultationsnivån om hur kostnadseffektivitet ska balanseras mot andra etiska principer samt en ökad medvetenhet om betydelsen av professionella intressen och patientönskemål.

Mer systematiska och öppna prioriteringar och jämförelser av förskrivningar på landstings- och verksamhetsnivå krävs för diskussion och för att undvika konflikter mellan kostnadskontroll och ett kostnadseffektivt beslutsfattande. Här kommer realiseringen av förslag inom Läkemedelsstrategin att kunna förbättra möjligheterna till uppföljning.

På nationell nivå kan man tänka sig ett utökat uppdrag att göra hälsoekonomiska utvärderingar av andra teknologier än läkemedel. Dessutom behövs större kunskap om och följsamhet till rekommendationer från nationell nivå.

Finansiell samordning och ökad rörlighet mellan samhällssektorer vid införandet av nya och kostnadskrävande läkemedel är önskvärt.

### Referenser

- Carlsson P, Anell A, Eliasson M. Hälsoekonomi får allt större roll för sjukvårdens prioriteringar. Bättre användning av vårdens knappa resurser hälsoekonomins mål. *Läkartidningen*. 2006;103:3617–23.
- Socialdepartementet. Regeringens proposition 1996/97:60. Prioriteringar inom hälso- och sjukvården. [www.riksdagen.se](http://www.riksdagen.se)
- SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok. Version 2013-05-16 Stockholm: Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering (SBU). [www.sbu.se/metodbok](http://www.sbu.se/metodbok)
- Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar. LFNAR 2003:2. TLV. [www.tlv.se](http://www.tlv.se)
- Socialdepartementet. Regeringens proposition 2001/02:63. De nya läkemedelsförmånerna. [www.regeringen.se](http://www.regeringen.se)
- Hansen A. Antibiotika till barn med mediaotit. *Läkartidningen*. 2011;108:265.
- Ramsberg J, Ekelund M. Stuprörstänkande gör samhällets kostnader för ohälsa onödigt höga. *Ekonomin debatt*. 2011 nr 5:41–53.
- Levin LÅ, Andersson D, Anell A, Heintz E, Hoffman M, Schmidt A, Carlsson P. Styrformer för effektiv läkemedelsanvändning. Linköpings universitet: CMT-rapport 2010:2. <http://liu.diva-portal.org>
- Carlsen B, Hole AR, Kolstad JR, Norheim OF. When you can't have the cake and eat it too: a study of medical doctors' priorities in complex choice situations. *Soc Sci Med*. 2012;75:1964–73.
- Erntoft E, Asseburg C, Johnson R, Anell A, Persson U. Vilken betydelse har hälsoekonomi vid prioriteringar? – Ett experiment bland beslutsfattare och en analys av faktiska prioriteringar. Rapport 2010:3. Linköping: Prioriteringscentrum. [www.imh.liu.se](http://www.imh.liu.se)
- Arvidsson E, André M, Borgquist L, Andersson D, Carlsson P. Setting priorities in primary health care – on whose conditions? A questionnaire study. *BMC Fam Pract*. 2012;13:114.
- Erntoft S. The use of health economic evaluations in pharmaceutical priority setting. The case of Sweden. Doctoral Dissertation. 2010. Lund Studies in economic and management 116. Institute of Economic Research. Lund University. ISBN 10 9185113395. [www.ihe.se](http://www.ihe.se)

- 13.Duthie T, Trueman P, Chancellor J, Diez L.  
Research into the use of health economics in decision making in the United Kingdom – Phase II. Is health economics “for good or evil”? *Health Policy.* 1999;46:143–157.
- 14.Jan S. Why does economic analysis in health care not get implemented more? Towards a greater understanding of the rules of the game and the cost of decision making. *App Health Econ Health Policy.* 2003;2:17– 24.
- 15.Chen LC, Ashcroft DM, Elliott RA. 2007. Do economic evaluations have a role in decision-making in Medicine Management Committees? A qualitative study. *Pharm World Science.* 2007;29:661–70.
- 16.Jansson S, Anell A. The impact of decentralised drug-budgets in Sweden – A survey of physicians’ attitudes towards costs and cost-effectiveness. *Health Policy.* 2006;76:299–311.
- 17.Eckard N. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård – Arbetet med att ta fram ett beslutsunderlag för prioritering och reflektioner kring hälsoekonoms roll. Linköpings universitet: Prioriteringscentrum 2011:2. <https://www.imh.liu.se>
-

# Evidensbaserad läkemedelsvärdering

Hans Liedholm, Lund

## Inledning

Det här kapitlet innehåller både övergripande och detaljerade uppgifter av betydelse för förståelsen av evidensbaserad medicin (EBM). Exempel på svårigheterna att ta ställning till information inom och utanför den medicinska världen ges liksom till den desinformation som sker med eller utan avsikt. Metoder och pålitliga källor för kritisk läsning exemplifieras.

## Lärande

För läkare är arbetet en fråga om kontinuerligt lärande. Efter den första studie- och utbildningstiden finner man snart att man kanske inte läser så mycket originalarbeten som man kanske föresatt sig. Dessa ersätts ofta av snabblästa referat och översikter där man inte informeras om förutsättningarna (vad gäller urval, patientsammansättning, tekniska förutsättningar, tolkning etc) (1).

Efter grundutbildningen finns behov av ökade kunskaper och färdigheter – det är naturligt att vi primärt lär av äldre och mer vana kollegor. Lathundar, klinikföreskrifter, avdelningars PM, SK-kurser och nationella riktlinjer ger stadga i den fortsatta utbildningen. Se även utdrag ur målbeskrivning 2010 för specialistutbildningen i Faktaruta 1. En källa som åberopas i den kliniska handläggningen är kvalitetsregistren (2). Dessa utgör grund för bedömningar av hur sjukvården fungerar i olika

## Ur målbeskrivning 2010 för specialistutbildningen

Den specialistkompetenta läkaren ska ha förmåga till ett medicinskt vetenskapligt syn- och förhållningssätt, kunskap om forskningsmetodik, inklusive epidemiologiska grundbegrepp, samt om metoder för evidensbaserad medicin (EBM) och granskning av vetenskaplig information.

Den specialistkompetenta läkaren ska ha kunskap om och kompetens i evidensbaserat förbättrings- och kvalitetsarbete. Målet är att kunna initiera, delta i och ansvara för kontinuerligt systematiskt förbättringsarbete med betoning på helhetsperspektiv, patientsäkerhet, patientnytta, mätbarhet och lärandestyrning för att kritiskt kunna granska och utvärdera den egna verksamheten.

landsting, varför rangordning av innehåll ofta genomförs och diskuteras.

## Läs mera!

Professor Lars Werkö skrev 1999 en artikel i Läkartidningen under rubriken ”Tidningsläsning – fortbildning för aktiva läkare” (3). ”För att följa med i vad som händer inom den egna specialiteten och inom den medicinska utvecklingen i stort – både för sin egen skull och för att kunna bemöta frågor från oroliga patienter – är det nödvändigt för varje läkare att inte bara läsa utan också kritiskt granska en ansenlig textmängd varje vecka.” Det var en tidsödande verksamhet i ett ansträngt arbetsliv, påpekte han. Hans förslag var: ”Lägg tid-

skriftsläsning på schemabunden tid eller bilda tidskriftsklubbar.”

”Att sätta sig in i och smälta all denna information kan endast ske om man är befriad från andra göromål, eller andra aktiviteter, vilket antingen innebär att ägna en fri helg åt detta eller att arrangera andra sätt att få fri tid till att följa litteratur på ett mängdsfullt sätt (3).”

Systematisk vidareutbildning med föreläsningar och diskussioner sker ofta i organiserad form på sjukhuskliniker, också systematisk utbildning i mindre eller större grupper. En del av informationen ges av läkemedelsindustrin. En kritisk granskning av denna information är svår att genomföra, men många exempel på avvikelse (selektiver och felaktig information) finns beskrivna (4).

**Medicinska litteraturen utökas och förändras**  
Uppgifter om ny kunskap i den medicinska världen rapporteras snabbt. Det har också blivit allt vanligare att de traditionella tidskrifterna publicerar angelägna artiklar på Internet innan de kommer ut i pappersversion samtidigt som antalet enbart Internetbaserade tidskrifter ökar. Tidskrifter eller artiklar som har epitetet ”open access”, dvs läsbara och nedladdningsbara från Internet utan prenumeration ökar också. Vetskapliga rapporter måste läsas mycket kritiskt, läsaren får inte ta några resultat för givna. Ändamålet med kritisk läsning är att upptäcka om metoderna kan ge användbar information och om slutsatserna som författarna dragit följer av studieresultaten.

En översikt av vetskapliga rapporter i medicinska tidskrifter visar att det behövs två saker för att förstå deras innehåll. Det ena är kunskap om de förhållanden som undersöks (sjukdomen, terapierna etc) och det andra är kunskap om de vetskapliga metoder som använts och den därpå följande tolkningen av resultaten – särskilt kunskap om medicinsk statistik.

### Kan systematiska översikter och metaanalyser ge svar på frågan?

För att få reda på aktuell, sammanlagd kunskap om en viss terapi vill man gärna läsa någon form av översikt. En sådan översikts-

### Tolkning av en studies resultat och tiden efter publicering

A

Utgångsläget är en randomiserad, kontrollerad studie (RCT) i ett angeläget ämne som publiceras i en ”känd” tidskrift.

- Räcker tidskriftsvalet för att läsaren ska kunna acceptera resultat och slutsatser (5)?  
Nej. Det är en god början men inte tillräckligt. Viktigt att uppmärksamma är att ”supplement” även till ”kända” tidskrifter vanligen inte är ”referee”-bedömda.

B

Studien finns registrerad i ett internationellt studieregister med föränmält protokoll (se s 1200). Studien kan ha varit föremål för en redovisning, t ex på en medicinsk kongress, och då blivit publicerad i abstraktform (angivet som referens i artikelns literaturlista). Studien är granskad av tidskriftens redaktion, referenterna har kommenterat, vilket kan ha inneburit att artikeln har fått minska i omfattning och en del information kan ha utgått (tillägg-information kan eventuellt placeras som elektro-niskt tillägg – tabeller m m). I tillägg-information finns författarnas bidrag till artikeln redovisade. (Jfr ”hedersförfattare” med Vancouver-regler (6).) I tillägg-information i artikeln har författarna redovisat hur och av vem de varit anställda, vem eller vad som bidragit med ekonomiskt anslag till studien och vilka ekonomiska bindningar författarna haft till sponsorer och andra.

- Räcker detta för läsarens tolkning?  
Nej

C

Ofta finns det en ledartikel (editorial), skriven av en oberoende och i ämnet väl insatt person. Läs ledartikeln: ämnet kan där ha bedömts och blivit insatt i ett vidare perspektiv. Kanske är ledarskrivaren inte lika optimistisk som författarna! I vissa nummer av den ”kända” tidskriften kan ytterligare kommenterande artiklar förekomma, dessa är lika viktiga att läsa. Synsättet på den medicinska frågan kan ha ändrats något.

- Detta har klart ökat möjligheterna, inte minst för ”icke-specialisten”, att värdera informationen men räcker detta för läsarens tolkning?  
Nej

D

I senare nummer av tidskriften kommer så ett urval av insändare som frågar författarna om detaljer i artikeln. Författarna svarar i sin tur, eventuellt först efter det att tidskriften tagit in den sista insändaren. På grund av debatten som uppstått kan författarna sedan ha lämnat kompletterande information eller t o m rättat fel, som inte var tydliga från början. Synsättet kan ha ändrats något.

Notera att insändare och allvarligt menade kommentarer också kan ha kommit in i andra tidskrifter. Information om en artikel som kommenterats i tidskriften eller i andra publikationer finns med vid artikelsökning i PubMed. Artikeln kan ha diskuterats på flera ställen, även i nyhetsmedia.

På ett tidigt stadium har man kanske kunnat läsa småinlägg om studien på tidskriftens Internet-sida. Utvecklingen av de s k sociala medierna – bloggar, Facebook, Twitter, Youtube m fl – har nu också gjort sitt inträde i medicinska tidskrifter. Några tidskrifter använder sig av bloggar (bl a NEJM). I BMJ skriver huvudredaktören tänkvärder med en stor mängd länkad information.

- Räcker detta för läsarens tolkning? Ja, det verkar så.

Det har nu gått en lång tid från den första publiceringen. Tiden går, vad kan ha hänt? Är artikeln kvar i PubMed?

Artikel kan i engelskspråkig litteratur vara det som kallas för ”review” eller en ”systematic review”. Varje dag publiceras 75 kliniska studier, 11 systematiska översikter och mängden ökar hela tiden varpå det kan vara svårt att hinna med bedömningen (7). Se Faktaruta 2, s 1195, för exempel på tolkning av en studies resultat och tiden efter publicering.

### Systematiska översikter

En systematisk översikt är en artikel som efter en viss mall refererar och kommenterar alla tillgängliga resultat som belyser ett visst medicinskt problem. Metoden försöker minska sannolikheten för systematiska fel (bias). Eftersom bedömningar görs i flera olika steg i en översikt (exempelvis bestämning av inklusions- och exklusionskriterier och kvalitetsbedömning av ingående stu-

E

Det kan hända att kritiska granskare hittar andra uppgifter som kastar nytt ljus över publikationen, även efter flera år! Ett exempel på långsamheten i den vetenskapliga processen är studien COOPERATE (om kombinationen av ACE-hämmare och ARB till patienter med icke-diabetisk njursjukdom) som publicerades 2003 i Lancet (8). Trots flera tidigt ifrågasättande insändare fick frågan om studieupplägg en förklaring först sedan en noggrann genomgång av patientdata utförts på ett japanskt sjukhus. Man kunde då inte verifiera sanningshalten av fakta och en undersökningskommitté ansåg att studien måste dras tillbaka (2009). Så skedde också; i Lancet kan man fortfarande läsa artikeln i sitt originalskick, dock numera med ordet RETRACTED stämplat över sidorna. Det tog minst 3 år innan studien drogs tillbaka! Av detta måste man lära sig att läsa synpunkter som kan följa originalstudien.

- Måste slutsatserna omvärvrderas om artikeln drags tillbaka? Ja! Studien ”finns inte längre”.

F

Vad händer om en författare visat sig ha ”uppfunit” patienterna? De publicerade uppsatserna får nu ”dras tillbaka”, stor skada!

- Måste slutsatserna omvärvrderas om det är en multicenterstudie? Mycket troligt.

G

Vad händer om artikeln av studien – trots författaranvisningar av tidskriften om att så inte får förekomma – faktiskt publicerats flera gånger (dubbelpublicering). I en Cochraneörgång 2005 av antikolinerga läkemedel vid överaktiv blåsa fann man att det mest flagranta exemplet på förekomst av multipel publicering var att en och samma studie förekom 18 gånger (9).

- Måste slutsatserna omvärvrderas? Osäkert, men vilken av publikationerna ”gäller”?

H

Vad händer om en eller flera av de namngivna författarna är personer som inte deltagit i studierna men som har ett ”gängbart namn” (spökskrivare) och att den vetenskapliga sammanställningen är gjord av ett publiceringsföretag, betalt av den läkemedelsindustri som marknadsför preparatet?

- Måste slutsatserna omvärvrderas? Osäkert, men beteendet är oärligt.

dier) är systematiska översikter inte befria de från bias. Ett problem som ofta diskuteras är ”publication bias”, dvs att positiva studier är lättare att publicera än negativa. Upprepade publikationer av samma data och framför allt undanhållande av data från offentliggörande grumlar också bilden och kan medföra att översikter och metaanalyser blir missvisande.

Tyvärr leder ibland systematiska översikter från olika grupper av författare till helt olika resultat. En faktor som påvisats är den bindning författarna har till uppdragsgivaren. Förvirringen hos läsaren blir stor – vem kan man lita på?

### Metaanalyser

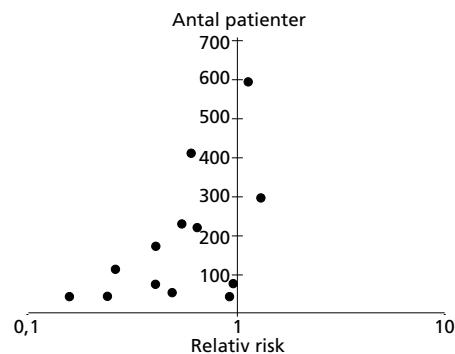
En bättre överblick kan man få om man läser en metaanalys av undersökningar i ämnet. En metaanalys är en metod för att göra en samlad bedömning av ett antal jämförande undersökningar genom att statistiskt sammanföra resultaten. Man gör en omfattande litteratursökning och visar hur och var man sökt. De språkområden och de tidsperioder man undersökt framgår tydligt. Man granskar allt publicerat material och man försöker också få fram opublicerat material. Man ställer upp kriterier för vilka undersökningar som ska ingå i analysen.

Resultaten för varje undersökning redovisas i form av ett jämförande resultatomått (t ex en oddskvot med konfidensintervall) som avslutas med en statistisk sammanslagning av resultaten till ett samlat resultatomått (med konfidensintervall). Framställningen ger en överblick över tillgängliga resultat och deras samstämmighet (homogenitet). Resultaten ger en uppfattning om huruvida undersökningarna visat att en metod är bättre än en annan.

Inte heller metaanalyser är ”ofelbara”. Det metodologiska arbetet är viktigt och de studier som tas med i analysen avgör utfallet. Effekten av en sådan framgår av bilden i Figur 1. Baseras analysen på mindre studier kan slutsatserna i metaanalysen vara missvisande.

### Cochrane

Den internationella intresseorganisation, som bl a är specialiserad på att genomföra metaanalyser, är Cochrane Collaboration



**Figur 1.** Exempel på funnel plot. Varje symbol representerar en studie. Antalet patienter i studierna är avsatt mot den vertikala axeln. Effekten av två behandlingar som jämförts uttrycks som relativ risk – vid värdet ”1” är behandlingsresultaten lika. Bilden be lyser problemet med att basera slutsatser på flera mindre studier.

(CC), som kan nås via [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org). Studierna som presenteras i Cochrane Library är högt rankade och står för kvalitetsvärderad kunskap. Den nackdel man kan se med arbetet i CC är den tid det tar att ta fram materialet för sammanställningarna. Symbolen för CC är den grafiska återgivningen av resultaten i en metaanalys, en s k forest plot. Ett exempel på en grafisk redovisning av en metaanalys visas i Figur 2, s 1199, och Figur 3, s 1200.

### Kunskap är en färskvara

Nya data kan lätt ge en ny bild av ”sanningen”. Därför bör systematiska översikter ersättas av nya. Cochrane Collaboration ser ständigt över sina slutsatser från metaanalyserna och uppdaterar dessa. Det finns således varningstecken utsatta för hur mycket man kan lita på sammanställningarna. I den medicinska litteraturen finns exempel på hur metaanalyser som kommit till vissa slutsatser antingen har avfärdats eller bekräftats sedan enstaka, mycket stora RCT (randomised controlled trials) genomförts. Exempel är intravenös magnesiumterapi (ISIS-4) respektive streptokinasebehandling vid akut hjärtinfarkt (GISSI-1 och ISIS-2) (10–12).

## Epidemiologiska studier

### Svagheter

Eftersom vi får så mycket information är det viktigt att vara uppmärksam på vad för slags data som presenteras. Det framgår sällan av rubrikerna. En del handlar om vad någon auktoritet skriver om, t ex platsen för en viss terapi, andra om epidemiologiska studier och åter andra om väl genomförda, kontrollerade studier, RCT. De första tillhör oftast den så kallat slitteraturen, som har lågt värde på EBM-skalan över trovärdighet. De andra tillhör undersökningar som har viktiga begränsningar.

### Epidemiologiska studier – exempel

För att undersöka effekterna av terapi som sänker homocystein (folsyra, vitamin B<sub>12</sub> och B<sub>6</sub>) på kardiovaskulära händelser har successivt flera placebokontrollerade studier visat att sjukdomsförloppen inte alls påverkas, trots att homocysteinnivån sänkts. Detta har t ex visats i en sekundärpreventiv 2-årsstudie av patienter med TIA och stroke (13), en 3-årsstudie av patienter med färsk hjärtinfarkt (14) samt en 5-årsstudie av patienter med hjärt-kärlsjukdom eller diabetes (15). Det förefaller som om man hela tiden bara påverkat en surrogatvariabel. Epidemiologiska data stämde inte med den kliniska verkligheten!

Låt oss begränsa oss till att säga att den epidemiologiska studiens beräkningar bygger på datainsamling från grupper av patienter, där olika registrerade egenskaper ställs mot varandra med diverse justeringsmetoder för basala olikheter. Här finns ett inbyggt metod- och trovärdighetsproblem. Det man registrerat är det som kan användas och man kan aldrig justera för det man inte registrerat. Epidemiologiska data kan antyda, men aldrig klargöra orsakssamband.

I motsats till epidemiologiska studier utgörs däremot RCT av experimentella data som kan göra orsakssamband bevisbara. Det är därför RCT anses ligga högst på skalan av bevisvärde. Exempel på inskränningar med RCT är å andra sidan brist på generalisering, resultaten gäller bara den population som undersöktes (bakgrund, sjukdomsgrad, kön, ålder) och den tidsrymd studien varade. Detta betyder samtidigt att all kunskapsinsamling inte

kan bestå av RCT, både denna metod och den epidemiologiska har sina fördelar och sina begränsningar. Det viktigaste för läsaren är att förstå vad dessa består av.

### Vad kan man egentligen lita på?

Det mesta som presenteras i icke referentbedömda artiklar ska betraktas med skepsis.

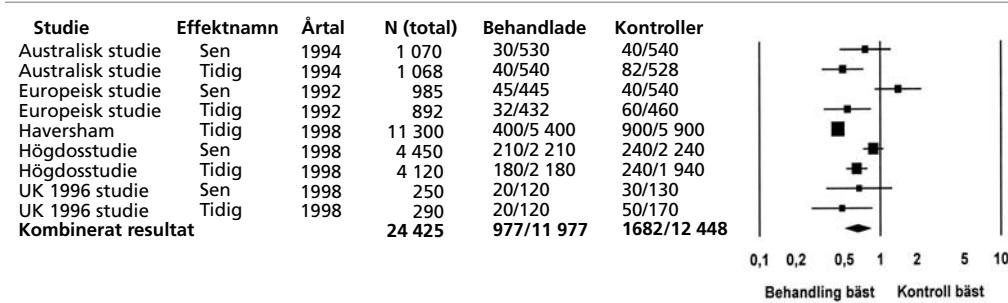
Sådana uppgifter som enbart förekommer i abstraktform (t ex abstrakt till en medicinsk kongress) eller i producenternas inköpta "supplement" till kända tidskrifter, ska betraktas som obevisade, otillräckliga eller opålitliga (16).

### Ändring av primärt och sekundärt effektmått *Studiekvalitet gabapentin*

Författarna gick igenom 12 gabapentinstudier för undersökning av vid tidpunkten icke godkänd indikation: profylax mot migräne, behandling av bipolär sjukdom, neuropatisk smärta och nociceptiv smärta (17). Studierna var sponsrade av gabapentintillverkarna. Författarna jämförde interna dokument med publicerade rapporter. Av initiativ 20 kliniska prövningar fanns 12 rapporterade. I 8 av de 12 skilde sig de primära resultatlängden från dem som beskrivits i protokollen.

Det primära resultatlängdet hade ändrats i 5 av 8 publicerade studier med statistiskt signifikanta skillnader som gynnade gabapentin. Av de 21 primära utfallen som var beskrivna i protokollen rapporterades 6 inte alls och 4 rapporterades som sekundära utfall. Av 28 primära utfall som beskrevs i de publicerade rapporterna var 12 nyintroducerade.

Genomgången uppmärksammar risker för allvarlig publikationsbias som är särskilt uttalad bland studier av läkemedel.



**Figur 2.** Exempel på en metaanalys. Den understa raden visar den kombinerade effekten från olika studier, t ex dödsfall, ny infarkt eller annan händelse. Den horisontella axeln är logaritmisk. Vid värdet "1", som uttrycker relativ risk eller oddskvot, är resultaten i grupperna lika. Symbolernas storlek är proportionella till studiernas storlek. De horisontella strecken utgör omfånget av ett 95% konfidensintervall för värdet.

### Jävsförhållanden vid

#### bedömning av ett visst preparat

Rosiglitazon<sup>1</sup>

I en studie ville man undersöka eventuella samband mellan författares jävsförhållanden och deras ställningstaganden till frågan om risker för hjärtinfarkt av rosiglitazon hos patienter med diabetes (18). Det ovanliga i denna undersökning var att man letade mycket brett efter artiklar som kommenterade eller citerade någon av de två huvudstudierna med grunduppgifter kring kontroversen (en metaanalys av små studier och en påföljande stor studie). Alla artiklar, riktlinjer, metaanalyser, översikter, kliniska studier, insändare, kommentarer och ledarartiklar om risker för hjärtinfarkt med rosiglitazon inkluderades.

För varje artikel letade man efter information om ställningstagande och rekommendationer samt information om författarnas uppgivna jävsförhållanden i själva rapporten eller på annan plats de senast föregående två åren.

Man fann 202 artiklar och uppgivna jävsförhållanden förekom i drygt hälften. Författare som hade en mer positiv syn på frågeställningen tenderade generellt att ha en tydligare positiv jävsrelation till tillverkare av antidiabetika i allmänhet och rosiglitazon i synnerhet än de författare som hade en ogynnsam inställning.

Resultaten understryker betydelsen av relationer mellan forskare och företag för bedömning av läkemedels värde i den vetenskapliga litteraturen och behovet av förändringar i hur uppgiftslämnandet om jäv ska ske för att läsaren bättre ska kunna lita på det vetenskapliga innehållet.

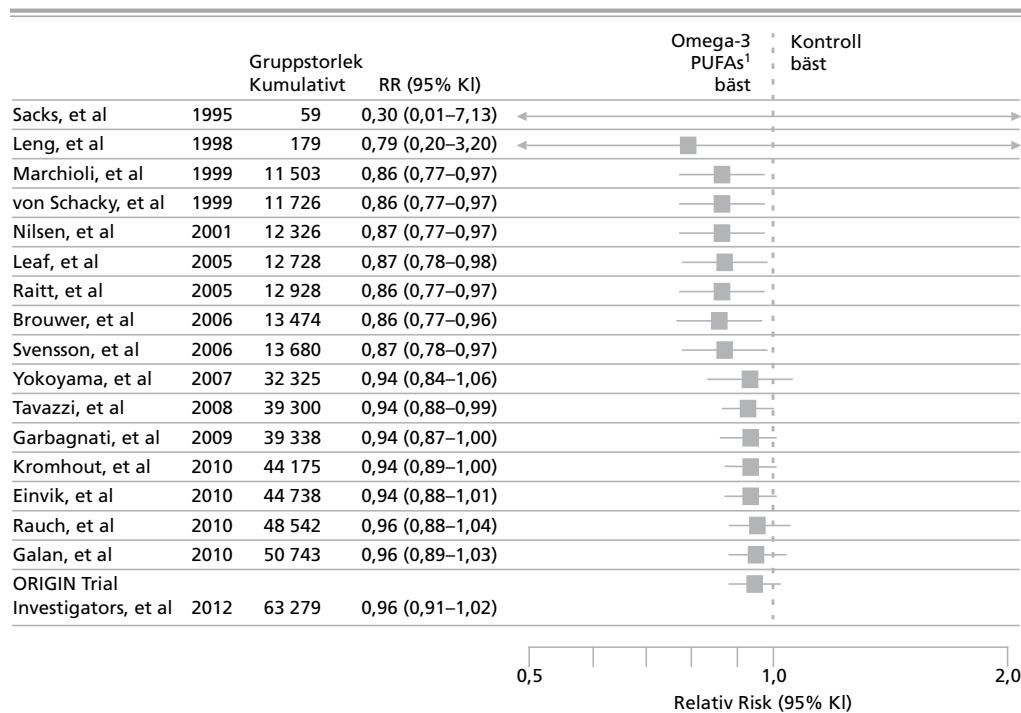
### Manipulation av primär effektvariabel är mycket vanligt

#### Dansk cohort

Att resultatbeskrivningen i publicerade studier är selektiv har länge misstänkts och direkta bevis har oftast utgjorts av fallrapporter men det finns en dansk undersökning där man studerat en cohort av randomiserade studier (19). Man använde sig av protokoll och publicerade rapporter av randomiserade studier som godkänts av forskningsetiktkommittéerna i Köpenhamn och Fredriksberg 1994–1995. Antalet och karakteren av rapporterade och orapporterade studieutfall noterades med utgångspunkt från protokoll och tidskriftsartiklar och kompletterades med en utfrågning av inblandade forskare. Protokoll och publicerade artiklar jämfördes för att identifiera skillnader i primära utfall.

Man identifierade 102 studier med 122 publicerade tidskriftsartiklar och 3 736 utfall, och noterade att 50% av effektutfallen och 65% av biverkningsutfallen var ofullständigt rapporterade. Statistiskt signifi-

1. Sedan 2011 finns inga godkända läkemedel innehållande rosiglitazon i Sverige.



1. PUFAs = polyunsaturated fatty acids, dvs fleromättade fettsyror varav omega-3 är en.

**Figur 3.** Annat exempel på metaanalys där ingående studier kumulativt ordnats efter antal ingående personer och publikationstid. När den sammanlagda studiepopulationen nått över 30 000 är skillnaden inte längre signifikant (2007).

kanta utfall hade en högre sannolikhet att rapporteras fullt ut jämfört med de icke-signifikanta utfallen, både beträffande effekt och biverkningar. Då publicerade artiklar jämfördes med protokollen hade 62% av studierna åtminstone ett primärt utfall som hade ändrats, nyinförts eller uteslutits. Hela 86% av dem som svarat på utfrågningen förnekade existensen av orapporterade utfall trots att det fanns klara bevis på motsatsen.

#### Studier med positiva och negativa fynd

Studier med positiva fynd publiceras oftare och snabbare än studier med negativa fynd (20). I en undersökning av metodologisk karaktär inom Cochrane undersöktes om cohorter av studier påverkas av påvisad statistisk signifikans, resultatens uppfattade betydelse eller i vilken riktning resultaten pekar. Sökningarna omfattade över 5 000 referenser. Tiden till publicering visade att

översiktliga sammanställningar (systematiska översikter och metaanalyser) med positiva resultat tenderade att publiceras efter 4–5 år, medan sammanställningar med negativa fynd publicerades efter 6–8 år.

I en genomgång av läkemedel som godkänts mellan åren 1998 och 2000 i USA fann man att mer än hälften av de studier som låg till grund för godkännandet hade efter 5 år ännu inte publicerats (!) (21).

Motsvarande slutsatser kom Läkemedelsverket fram till vid en genomgång av studier av antidepressiva läkemedel (22). I den jämfördes 42 placebokontrollerade studier av 5 antidepressiva medel (SSRI) som skickats in till Läkemedelsverket med den faktiska publikationen av samma studier. Av studier som bedömts positiva hittades 19 av 21 studier som separata publikationer. För 21 ”negativa studier” återfanns endast 6 som separata publikationer, resten var inlagda i andra publikationer. 21 studier hade publice-

rats minst 2 gånger medan 4 ”negativa” studier förblev opublicerade. Flera studier rapporterade dessutom inte data enligt ITT (intention to treat), utan hade en per protokollanalys, som därmed gav en mer för-delaktig beskrivning av preparaten.

I och med att alla kliniska prövningar inom EU från och med maj 2004 måste registreras i en databas (EudraCT, kan nås via <https://eudract.ema.europa.eu/index.html>) har man hoppats att kontrollen av ”publication bias” kan bli enklare och bättre. Ett gemensamt europeiskt register, som utgår från EudraCT, finns också, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu). Motsvarande webbplats är den amerikanska [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

För den som ska studera eller skriva en översiktss artikel är det viktigt med en adekvat tillgång till registrerade studier, både publicerade och opublicerade, oavsett vad de visar.

### Sponsrade studier

Det är tidigare känt att slutsatser i RCT är mer positiva gentemot interventionen om undersökningarna sponsrats av företag med ekonomiska intressen av produkterna. I en dansk undersökning av slumpmässigt urval från 370 RCT i metaanalyser i Cochranebiblioteket undersöktes detta förhållande (23). Studieläkemedlet rekommenderades statistiskt signifikant oftare som förstahandsmedel i studier med sponsring från industrin. Slutsatser i sådana studier tycks vara mer positiva i sin tolkning pga systematiska fel (bias) vid tolkningen.

Tidningsredaktörer, granskare och läsare uppmanas därför att noga bedöma om slutsatser i RCT-artiklar stöds av data.

Klinisk forskning som stöds av läkemedelsindustrin påverkar hur doktorer praktisrar medicin. Ett ökat antal kliniska studier under olika faser av en produkts levnads cykel sponsras av läkemedelsindustrin.

En metaanalys genomfördes för att undersöka om studier som sponsras av läkemedelsindustrin är förknippade med resul-

Rapporteringen av studieutfall är således vanligen ofullständig och överensstämmer inte heller med protokollen. Publicerade artiklar, likaväl som översiktssartiklar som dessa ingår i, är därfor opålitliga och övervärderar fördelarna av interventionen.

För att försäkra sig om transparens måste planerade studier registreras och protokollen måste offentliggöras innan studierna avslutas.

tat som är mer gynnsamma för sponsorn och om studiernas metoder skiljer sig från metoder som har andra anslagsgivare (24). Undersökningen baserades på sökning i databaser mellan 1996 och 2002, data från uppgifter i referenserna och personliga filer. Undersökningen gällde många olika diagnoser, studietyper och typer av läkemedel och läkemedelsgrupper.

Studier som hade läkemedelsföretag som sponsorer hade ett utfall som gynnade sponsorn oftare än de som sponsratis av andra. Däremot var de metoder som används i industri sponsrade prövningar inte sämre.

### Studiegranskning av referees – påverkar det kvaliteten?

Granskning av vetenskapliga studier i förtid med hjälp av sakkunniga (peer review) används över hela världen för att värdera och förbättra kvalitén av insända manuskript till biomedicinska tidskrifter.

Vid en undersökning genomförd av Cochrane 2007 fann man mycket lite evidens för att en sådan förhandsgranskning leder till förbättring av kvalitén av biomedicinsk forskning (25). Metodologiska problem i ämnet är många och komplexa, och frånväro av evidens om effekt och effektivitet får inte tolkas som att evidens för den saknas. Omfattande studier tycks krävas för att klara ut sakförhållandet.

## Anvisningar för studier

Vad presentationer av metaanalyser ska innehålla har arbetats fram i en arbetsgrupp och benämns QUOROM (Quality of Reporting of Meta-analyses, jfr CONSORT).

Motsvarigheten för presentation av observationsstudier benämns MOOSE (Meta-analysis of Observational Studies).

Motsvarigheten för kvalitativa studier benämns RATS (BMC Qualitative Research Review Guidelines – RATS).

Det finns även en standard för studier över diagnostiska tester – STARD (Standards to Improve Reporting of Studies of Diagnostic Tests). Enligt en publicerad översikt från 2006 var ett vanligt fel att studier, i syfte att beskriva nya diagnostiska tester, ofta var kraftigt underdimensionerade (låg power).

Senast i familjen med anvisningar finns nu med förslaget STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology), som avser att strama upp beskrivningen av observationsstudier.

## Hur påverkas utfallet om studier är registrerade före studiestart?

Den internationella kommittén för redaktörer för medicinska tidskrifter (ICMJE) beslutade år 2005 att författare ska registrera studier före studiestart för att kunna publicera dem i berörda tidskrifter. I en undersökning jämfördes det primära utfallet i registrerade studier med nypublicerade studier i sådana tidskrifter som anses ha "high impact" (26). Man undersökte RCT i 10 tidskrifter inom 3 medicinska områden – kardiologi, reumatologi och gastroenterologi – och ville bestämma om det var vanligt att primärt utfall favoriseras av ett signifikant utfall.

Av 323 inkluderade studier hade ca 45% registrerats i förväg med ett i förväg bestämt primärt utfall. Däremot saknades registrering i 27% och i 14% hade studierna registrerats efter avslut.

Hos de studier som registrerats rätt uppvisade 31% någon avvikelse mellan registrerat och uppvisat utfall. Inverkan av dessa skillnader kunde värderas i ungefär hälften av fallen, varvid ett statistiskt signifikant resultat favoriseras i 82%.

Jämförelse av primärt utfall i RCT som var registrerade med den följande publiceringen indikerar att registrering inte hindrar att utfallsbeskrivningen blir selektiv.

## Vilken betydelse har det att studier avslutas i förtid?

RCT som avslutas före den planerade studioiden pga tydlig effekt får ofta stor uppmärksamhet och påverkar klinisk praxis (27). Prevalensen av sådana studier, storlekken, rimligheten av behandlingseffekterna och hur mycket studierna rapporterar om anledningen till studiestoppet, har tyvärr tidigare varit okänd.

En systematisk genomgång av studier som avslutats i förtid gjordes med sökning av RCT i databaser och i tidskriftsartiklar publicerade i sin helhet för epidemiologi och kvalitet. Tolv granskare fann 143 studier, varav majoriteten hade publicerats i det som kallas för tidskrifter med "high-impact". Studierna var som regel sponsrade av läkemedelsindustrin. Tendensen från åren 2000 till 2004 visade en signifikant ökning av studier med tidigt stopp. I medeltal hade studierna – inom kardiologi, cancer och hiv/aids – bara rekryterat 63% av den planerade studiens storlek efter i median 13 månaders uppföljning. Bara en interimsanalys hade genomförts och i median hade 66 patienter uppnått sitt primära effektmått vid studieavbrottet.

RCT som avslutas tidigt för uppnådd fördel – har blivit vanligare – misslyckas ofta med att adekvat berätta om orsaken till studieavbrott och visar orimligt stora behandlingseffekter, särskilt om antalet händelser är litet. Fynden i den systematiska genomgången antyder att läkare bör betrakta resultaten i sådana studier med skepsis.

Tidiga avbrott på basen av interimsanalyser av surrogatvariabler kan omöjliggöra bedömning av effekt på hårda utfallsvariabler som exempelvis överlevnad.

## Fusk i forskningen

Oskicklighet och småmanipulationer i forskningsprocessen hittar man ofta exempel på. I Faktaruta 3 finns några godtyckligt valda exempel på forskningsfusk.

### VEM kan lastas för fusk?

#### Tidskriftsredaktionernas ansvar

Kan fler än författarna lastas för fusk? Att stävja fusk i forskningen är en angelägenhet för många, däribland de vetenskapliga tidskrifternas redaktioner, skrev tre medicinska chefredaktörer i Sverige för några år sedan (28). I den svenska diskussionen menade man att rollen nästan helt förbigåtts. I enlighet med vad som föreslagits i USA nyligen bör vi i Sverige få en fristående myndighet till vilken universitetsheter, vetenskapliga redaktioner, enskilda forskare och allmänheten kan vända sig för utredning eller rådgivning i fall av misstänkt fusk eller annan vetenskaplig ohederlighet.

#### Tidskrifternas eller de akademiska institutionernas ansvar

Ett slutligt svar på en reaktion över en misstänkliggjord publicerad studie, publicerades i mars 2010 i BMJ (29). På grund av uppdagade felaktigheter i tabeller i den ursprungliga artikeln (år 2006) och en mängd reaktioner på att chefredaktören meddelat att artikeln inte skulle dras tillbaka (2007), begärde författarna själva att artikeln skulle dras tillbaka (2009). En av orsakerna var att författarna av den ursprungliga artikeln "inte kunde återfinna sina originaltabeller" då de tillfrågades om detaljer. Som en reaktion konstruerade tidskriften 2009 en ny funktion i sina författarinstruktioner som innebär att en av författarna ska vara en "arkivförfattare" med ansvar att bevara originaldata efter publiceringen. Tidskriften meddelade att tidskrifter varken kan ansvara för eller har resurser att besvara frågor om hur forskningsarbetet utförts, ett ansvar som i första hand åligger de akademiska institutionerna.

Det intressanta för eftervärlden är en artikel som publicerades 2006, drogs tillbaka först tre år senare (2009) och att chefredaktören slutligen svarade 2010 pga en debatt i en annan tidskrift än den han var chefredaktör för: "Artikeln finns således inte längre"!

## Några exempel på forskningsfusk

### Exempel 1

År 2000 upptäcktes en känd hematolog och onkolog i Ulm tillsammans med 4 medarbetare ha förfalskat 94 vetenskapliga arbeten mellan 1994 och 1996 – "en av de största förfalskningskandalerna i medicinhistorien" (30). Den första upptäckten gjordes redan 1997 av en misstänksam medarbetare. Resultaten av en undersökningskommission år 2000 ledde till anställningsmässiga och ekonomiska åtgärder. I en ledartikel i Läkartidningen påpekade en skribent att tillbakadragandet av de "tvivelaktiga publikationerna" får liten effekt, inte minst pga den spridning data redan fått (31). Det allvarligaste problemet med forskningsfusket, dvs att felaktiga eller förfalskade arbeten fortsätter att användas i den vetenskapliga litteraturen, har egentligen fått minst uppmärksamhet och resurser. I fallet Herrmann har 17 av de 19 tillbakadragna artiklarna fortsatt att flitigt citeras. Att hitta fuskarna tycks således vara lättare än att stoppa dem!

### Exempel 2

År 2006 blev en korean respektive en norrmann mycket uppmärksammade för sina forskningsresultat. Senare avslöjades att de helt enkelt hittat på data. Koreanen hade skrivit om stamcellsforskning i Science och norrmannen i Lancet 2005 om NSAID och munhåle cancer.

### Exempel 3

Ett annat omfattande fusk uppdagades 2009. Chefredaktören för Anesthesia & Analgesia meddelade då att man funnit att minst 21 publicerade data i studier av en amerikansk anestesiolog vid den akuta smärtenheten vid Baystate Medical Center (Massachusetts), var påhittade och att man skulle dra tillbaka artiklarna (32). Studierna handlade om postoperativ smärtlinndring där bl a Celebra, Bextra, Vioxx, Lyrica och Efexor ingått. Atminstone en av medförfattarna var påhittad.

### Exempel 4

Ytterligare ett exempel gäller en liten studie av vaccination mot mässling, påssjuka och röda hund som 1998 publicerades i Lancet. Författarna hävdade att de bl a funnit ett samband med autism – studien väckte stort obehag. Omfattande genomgång och idogt arbete av en journalist ledde till att den förfalskade studien drogs tillbaka vid årsskiften 2010/2011 – 12 år senare!

### Kan statistiska metoder avslöja fusk?

Med hjälp av statistiska metoder är det möjligt att påvisa fusk i forskning, hävdade

statistikern Adam Taube (33). Ett framgångsrikt exempel hade publicerats i BMJ, där tidskriftens referenter fattade misstanckar om ett insänt manus och därfor begärde in originaldata som de satte under luppen. Med stor trovärdighet kunde de visa att data var manipulerade (påhittade?) och att observationsmaterialet inte kunde härröra från en korrekt randomiserad, enkelblind studie. Det åligger författarna att visa upp vad som verkligen är gjort i en studie, bevisbördan är deras.

De som fått som uppgift att granska artikeln (referenter, "referees") har en lika viktig uppgift, därtill kommer tidskriftsredaktörerna. Riktlinjer för hur medicinska artiklar ska utformas finns för flertalet studietyper (jfr anvisning till CONSORT). Se även s 1207.

En känd engelsk statistiker ger i en bok ett tänkvärt råd vid bedömning av en artikel: "Har författarna inte skrivit det – utgå då från att de inte har gjort det heller!"

### Har Evidence Based Medicine blivit ersatt av Market Based Medicine?

Mycket entusiasm har skapats kring bruket av EBM. Läkemedelsindustrin och de kommunikationsföretag som samarbetar med dem använder däremot ofta publicering i den medicinska litteraturen för att marknadsföra sina produkter.

Flera metoder som förnekar och manipulerar negativa data har utvecklats för att hjälpa till att publicera medicinska artiklar – en metod är spökskrivande, med eller utan hjälp av professionella publiceringsföretag. I en publikation (34) ges exempel på en lång rad avslöjanden, från början företagsinterna dokument som blivit tillgängliga med legitalt tvång.

Författarna av artikeln föreslår att medan EBM är ett ädelt ideal så är marknadsbaserad medicin det som är den nuvarande realiteten: "Från EBM till MBM."

Hur ska de medicinska tidskrifterna klara det här problemet? Hur ska data spridas? Bättre tillgång till rådata? Möjlighet med registrering av kliniska prövningar har inte löst problemet sedan det avslöjats att rapportering av data sker selekterat. Alla som granskas studier i medicinska tidskrifter måste kontrollera uppgifter i pröv-

ningsregister. Möjlighet att kontrollera uppgifter hos de regulatoriska myndigheterna borde också vara en utväg, men även där kan man se skillnader mot vad som senare publiceras.

"Innan vi får en förbättrad tillgång till tillräckligt säkra data ska all stor entusiasm för MBM betraktas med skepsis" (34).

### Vetenskapens plikter

Nedanstående är till stor del ett citat från en tidningsartikel som skrevs efter mötet med FN:s klimatpanel i Köpenhamn 2009 (35).

Vetenskapsmän ska tänka fritt och lansera nya djärva hypoteser. Sedan ska dessa prövas mot den empiriska verkligheten med yttersta samvetsgrannhet. En vetenskaplig maktkoncentration förutsätter öppenhet och kritisk granskning. I verkligheten är det mycket krångligare. Det kan vara svårt att avgöra vilka fakta som är relevanta för att testa en hypotes. En av vetenskapens grundvalar är att resultat ska vara reproducerbara. Det kan ta lång tid eftersom det viktiga inte är att hitta belägg för hypotesen utan att förvissa sig om att den inte går att motbevisa.

Men vetenskaplighet handlar inte om att forskarna är ofelbara utan om att deras metoder är genomskinliga. Än mer besvärligt är det faktum att vetenskapsmän är människor av kött och blod. De kan förträngas invändningar mot den egna teorin. En anledning kan vara personlig prestige och karriärskäl.

Men det kan lika gärna inträffa därfor att en forskare är övertygad om att han eller hon har upptäckt något som har stor betydelse. Om man anser att man har ett fungerande vaccin mot aids som har testats tillräckligt kan man tycka att det är oansvarigt att kräva ytterligare studier som innebär att sjuka människor inte får hjälp.

Lösningen på detta problem är öppenhet och pluralism. Forskning måste vara genomskinlig. Alla ska kunna granska såväl resultat som de metoder som har använts.

## En enkel metod för att bedöma en klinisk läkemedelsstudie – en RCT

Tre viktiga punkter ska kunna identifieras i en artikel.

1. Mål, primär effektvariabel
2. Statistik
3. Resultat

### Mål, primär effektvariabel

Vilket var det primära målet med prövningen? Målet ska vara tydligt och väl preciserat. Det anges nästan alltid i slutet av inledningen av en artikel eller i avsnittet där de statistiska metoderna beskrivs. Effektvariabeln bör helst vara enkel och lättförståelig – och av kliniskt intresse – för att räknas. Fortfarande publiceras många artiklar där man inte hittar någon preciserad primär frågeställning.

### Hårda och mjuka data

#### Vad är viktigt?

Av stort intresse och otillräckligt undersökt är hur patienterna mår av behandlingen.

#### Exempel: överaktiv blåsa

I en Cochraneegenomgång av antikolinerga läkemedel mot överaktiv blåsa var livskvalitet en primär effektvariabel bara i 4 av 49 studier (sammanlagt 11 332 vuxna), men i ingen av dessa fanns det användbara data (9).

#### Exempel: diabetes

Insulinanaloger har kommit till stor användning, både som kort- och långverkande preparat. Två mycket omfattande systematiska översikter av lång- och kortverkande insulinanaloger vid typ 2- och typ 1-diabetes publicerades för ett par år sedan (36,37). Många av de granskade studierna höll tyvärr en metodologisk låg kvalitet och underlaget bedömdes otillräckligt för att värdera effekten på livskvalitet, diabeteskomplikationer och mortalitet, angelägna frågor vid jämförelser mot äldre preparat.

### Syfte

Syftet med en klinisk läkemedelsprövning är att, med utgångspunkt från ett begränsat antal väldefinierade patienter, försöka påvisa en skillnad mot standardbehandling

eller att det nya medlet eller metoden inte är sämre än det man jämför med (s k non-inferiority study). Avsikten ska alltid definieras före studiestart. Ett patientmaterial måste av etiska och praktiska skäl vara begränsat. Metoderna i den kliniska läkemedelsprövningen ska så mycket som möjligt försöka kontrollera slumpen och preferenser för vissa slutsatser (bias).

### Studietyper

Bestäm om studien är en "handhavandestudie" (management study, pragmatic study) eller en "förklarande studie" (explanatory study). I det första fallet – vanligast för klinisk läkemedelsprövning – undersöker man vilken medicinsk ändamålsenlighet behandlingen har. I en studie som försöker visa att en behandling är bättre än en annan – en överlägsenhetssstudie – ska alla patienter räknas med vid bedömning av utfallet. Notera således att en analys enligt "intention to treat" (ITT) räknar in alla i ursprungsgrupperna, oavsett hur de lyckats genomföra studien. Denna analys ska alltid presenteras.

I det andra fallet (förklarande studie) undersöker man hur en behandling egentligen fungerar. Här ska bara resultat räknas från dem som verkligen genomfört studien på ett korrekt sätt. Ett typexempel är en laboratorieundersökning av ett läkemedels kinetik. I ett sådant fall blir den individ som inte kan genomföra studien ersatt av en annan. Analysen sker då enligt principen "per protocol" (PP). Det är lätt att missa skillnaderna mellan de två studietyperna och tro att resultaten av en vanlig prövning tillhör den andra typen i stället för den första. Om emellertid båda analyserna presenteras kan läsarna själva värdera resultaten.

### Statistik

Här ska skälen till dimensionering av studien (antal patienter/försökspersoner/händelser) anges och därmed de statistiska förutsättningarna för att kunna påvisa skillnader/likheter i den primära effektvariabeln. Dessa bygger dock på olika antaganden. Det är till sist ändå precisionen i det faktiska utfallet som är avgörande för bedömning av studiens betydelse. Hur stor är den skillnad man vill försöka visa mellan t ex två behandlingar? Läsaren bör fråga sig om den

skillnad man påvisat är av tillräcklig klinisk betydelse. Användningen av s k surrogatvariabler – indirekta mätpunkter i en studie – dvs laboratorievärden i stället för stroke, hjärtinfarkt och plötslig död, måste beaktas.

Med vilken precision har man kunnat visa skillnaden, eller med andra ord: Hur brett är konfidensintervallet för skillnaden i relation till skillnadens storlek? Fortfarande publiceras många artiklar som inte redovisar preciserade statistiska krav på studiens utformning. Under rubriken hör även de metoder som används för statistiska beräkningar av materialet – metodval om data inte är normalfordelade, om justering gjorts för multipla jämförelser, vilka typer av bortfallsanalyser som gjorts, vilka interimsanalyser som planerats och hur detta hanterats med avseende på kravnivå för statistisk signifikans etc.

## Resultat

### Huvudresultat

Här binds resultaten ihop med den primära frågeställningen och dess statistiska förutsättningar och data redovisas. Kontrollera om studiens resultat verkligen bygger på en välbeskriven frågeställning och att det inte är undergrupper eller andra utfallsmått än det primära som framhävts som ”viktiga”. Svårvärderat kan det bli om studien bygger på frågeställningen ”sammansatt primärt effektmått” (“composite endpoints”), speciellt i de fall då de sammansatta effektmåttten är beroende av varandra (38). Fenomenet har blivit ganska vanligt men kritiseras mycket ur EBM-synpunkt; ur aspekterna rimlighet och statistisk styrka måste varje effektmått kunna studeras i detalj.

*Ingen skillnad – inte detsamma som likhet*  
Efter ett resultat, där den skillnad man förväntat inte kunnat påvisas, försöker ibland författarna (och sponsorerna) visa att behandlingarna är lika bra. Statistiskt går det dock aldrig att visa att två terapier är lika bra. Däremot kan man visa att skillnaden sannolikt inte är större än vad som definieras som kliniskt relevant. Kvalitetskraven på en sådan, s k non-inferiority-studie, är emellertid högre än för en studie som avser att visa överlägsenhet eftersom kvali-

tetsbrister tenderar att dölja verkliga skillnader mellan experiment- och kontrollgruppen. Så kallad per protokollanalys ska presenteras i tillägg till ITT-analysen. Noggrann beskrivning av de överväganden som ligger till grund för fastställandet av ”non-inferiority”-marginalen är fundamental.

### *”En bild säger mer än tusen ord”*

Grafiska presentationer av en studie kan vara alltför upplysande till direkt bedrägliga. Huvudprincipen är att data i bild kompletterar tabeller och text. Inte sällan får grafer representera hela studieresultatet. Det är ofta en förenkling – kliniska läkemedelsprövningar är mer komplicerade än så. Se upp med vanligt förekommande suggestiva presentationer med ”manipulerad” skalstorlek, avskurna axlar i koordinatsystem, data som inte är normalfordelade, avsaknad av eller fel spridningsmått etc.

### Sekundära resultat

Vid sidan av den primära frågeställningen presenteras ofta resultaten av olika sekundära frågeställningar och resultat från olika undergrupper. Vilka utförda beräkningar är redovisade och vilka saknas? En föreställning av betydelse kan lätt skapas av en relation som egentligen bara är ett slumpfynd. I de situationer utfallet av den primära frågeställningen är negativt är sekundära resultat nästan bara hypotesgenererande och måste undersökas i nya studier med en ny primär frågeställning. Om utfallet av den primära frågeställningen är positivt finns emellertid anledning att närmare analysera om den visade skillnaden mellan experiment- och kontrollgrupp i första hand beror på utfallet i någon subgrupp, alternativt att skillnad saknas i någon subgrupp.

*Exempel.* När den första jämförande studien av en angiotensin II-antagonist (losartan) och en ACE-hämmare (kaptopril) gjordes på patienter med hjärtsvikt fann man en lägre mortalitet hos dem som behandlats med losartan. Resultatet byggde på en sekundär frågeställning. Klokt nog gjordes studien om med ett större patientmaterial och mortalitet var då en primär effektvariabel. Man fann då ingen skillnad mellan behandlingarna (39).

## Sökord

## Innehåll

Det måste starkt betonas att slumpens inflytande är stort. Man bör betrakta en studie som det den verkligen är – ett stickprov!

### **CONSORT** – att redovisa en klinisk prövning

CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) innehåller standardiserade metoder med en checklista och ett flödesschema, vars avsikt är att förbättra rapportkvaliteten hos en RCT. CONSORT (nu CONSORT 2010) är en överenskommelse som har undertecknats av många medicinska tidskrifter. Flödesschemat ger läsarna en tydlig bild av ”ödet” för studiedeltagarna i rapporten – från tiden innan de blev randomiserade tills de har avslutat studien. Den som vill undersöka data i studien kan med flödesschemats hjälp bättre värdera och förstå studiens validitet. I Figur 4, s 1208, finns ett typiskt CONSORT-diagram.

#### **Vilka var egentligen med i studien?**

Tyvärr saknar många publikationer fortfarande ett CONSORT-diagram. En annan, inte ovanlig, brist är att det första steget på redovisningen saknas. Många gånger beskriver artikeln bara att man hade ett visst antal patienter med den och den diagnosen och så randomisrades de till den ena eller den andra terapin. Var kom patienterna ifrån? Hur många var de från början? Även när det finns uppgifter om den screenade populationen ska man betänka att även denna är selekterad via olika mekanismer. Information om rekryteringen är således också viktig.

#### **Några kända exempel**

- I två svenska studier över behandling av hypertoni hos äldre (STOP Hypertension) angavs bara att det var ett visst antal patienter från studiens start – inte hur de hade tagits ur den svenska primärvårdens patientflöde av äldre hypertoniker (40,41). Var de representativa? Vilka var inte med?
- I en välkänd studie över en ACE-hämmares (ramipril) effekter hos patienter med kardiovaskulära riskfaktorer

(HOPE-studien) fanns inte heller motsvarande bakgrundsuppgifter (42).

- I en omtalad jämförande studie av klopidogrel och ASA till patienter med kardiovaskulära sjukdomar (CAPRIE) medgav författarna att de inte visste hur stor ursprungspopulationen var, men kunde redovisa hur många som randomiseras (43).
- I en stor studie över effekt av alendronsyra mot osteoporos framgick det tydligt av publikationen att man för att rekrytera äldre kvinnor med möjlig osteoporos tvingades annonsera efter dem – i det här fallet skickade man ut ca 1 miljon brev för att hitta intresserade kvinnor i de lämpliga åldrarna.

Viktig är också bedömningen av validiteten i studier som medfört stora avbrotsfrekvenser. Exempel på sådana studier är undersökningar av läkemedel mot schizofreni, demens, KOL, alkoholism och nikotinberoende. Ju längre studien varar desto fler avbrott.

#### **Validitet**

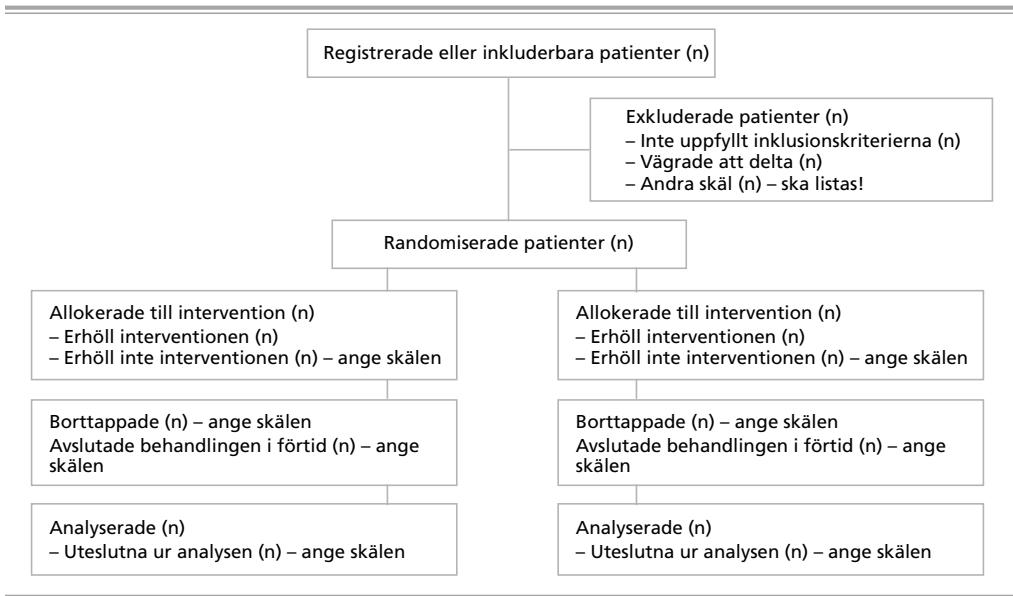
Tillförlitligheten – validiteten – av en undersökning bör bedömas då studieresultat och dess överförbarhet undersöks. Den interna validiteten är tillförlitligheten i själva undersökningen, t ex noggrannheten i metoderna och studiens genomförande.

Den externa validiteten gäller t ex hur resultaten kan överföras till andra grupper med samma sjukdom, dvs hur generaliserabara de är.

Hög intern validitet innebär inte automatiskt hög extern validitet, t ex då undersökningen är noggrann men gäller en starkt selekterad patientgrupp. Eftersom en studie med otillfredsställande intern validitet alltid kan ha en hög extern validitet är det viktigt att särskilt granska metodologin i studien.

#### **Hur många måste behandles?**

Det antal man måste behandla med ett läkemedel under en viss tid för att undvika en enda händelse (t ex stroke) kan uttryck-



Figur 4. Ett typiskt CONSORT-diagram

as som NNT – number needed to treat. Detta accepteras som ett meningsfullt uttryck för att beskriva ett läkemedels förde-  
lar mot en jämförelse, t ex placebo. Sam-  
manfattningsvis är NNT det inverterade  
värdet av den absoluta riskminskningen,  
på engelska ARR (absolute risk reduction)  
= 1/ARR. En grafisk metod för att uppskat-  
ta NNT finns också (44).

#### Vilken är evidensen i en studie med alendronsyra?

I en äldre studie, som publicerades 1996, önskade man påvisa en minskning av ris-  
ken för frakturer med ett osteoporosmedel  
av bisfosfonattyp (alendronsyra; Fosamax) i  
jämförelse med placebo (45). Studien gjor-  
des på postmenopausala kvinnor som hade  
nedsatt bentäthet och som hade haft en kot-  
fraktur. Den planerade behandlingstiden  
var 3 år. Vid studiens start randomisrades  
1 022 kvinnor till aktiv behandling med bis-  
fosfonat och 1 005 till placebo.

Huvudresultatet i studien var att inci-  
densen av kliniska frakturer på alla förut-  
bestämda lokaliseringar minskade signifi-  
kant (primär effektvariabel). Multipla kot-  
frakturer minskade också signifikant.  
Höftfrakturer – den mest kostsamma frak-

turtypen för sjukvården och samhället i öv-  
rigt – uppstod hos 11 patienter (1,076%)  
som fått aktiv behandling och hos 22 pa-  
tienter (2,189%) som fått placebo. Skillna-  
den som uppmättes var statistiskt signifi-  
kant, p-värdet angavs till 0,047.

#### Hur bra är behandlingen med bisfosfonat enligt denna studie? P-värdet

Resultatbudska i medicinska artiklar cirklar mycket kring p-värden (p står för sannolikhet – probability). Vid statistiska jämförelser är alltid grundhypotesen att det inte finns någon skillnad mellan behan-  
dlingsgrupperna, den s k noll-hypotesen. Det uppnådda resultatet är ett av flera man skulle kunna få om studien gjordes om. Med likadana patientgrupper skulle en del visa en större och andra en mindre skillnad. Man skulle få en viss spridning av skillna-  
derna beroende på slumpen.

I alendronsyrapstudien blev p-värdet 0,047. Sannolikheten att få vad man har fått eller att få något ännu extrema om noll-hypo-  
tesen är sann är 0,047. Vilken slutsats man ska dra av det uppnådda resultatet beror egentligen på betraktaren, som själv ska av-  
göra frågan. Antingen beror skillnaden på

slumpen (men är ovanligt) eller så är resultatet ett tecken på att det finns en faktisk effekt av alendronsyra. Sannoliketsgränsen sätts oftast vid 5%, vilket bara är en konvention. Men om man har bestämt sig för 5% som gräns är man också överens om att ett lägre p-värde ( $p < 0,05$ ) betyder att man ska förkasta noll-hypotesen. I ett sådant fall tror vi att grupperna är olika. I var 20:e studie med ett sådant utfall finns dock ingen verklig skillnad (falskt positiv) utan den betingas av slumpen.

P-värdet är sannolikheten att få ett visst utfall och säger heller inget om skillnaden i absoluta tal. Samma numeriska p-värde kan erhållas om man observerat en liten skillnad mellan mycket stora grupper (statistisk signifikans utan klinisk signifikans) eller en stor skillnad mellan mindre grupper.

#### *Relativ risk (RR)*

I exemplet blev utfallet av bisfosfonatbehandlingen (noga räknat) 1,076% höftfrakturer och av placebobehandlingen 2,189% höftfrakturer och förhållandet dem emellan  $1,076/2,189 = 0,491$ . Den relativa risken för höftfraktur vid bisfosfonatbehandling är 49%.

#### *Relativ riskreduktion (RRR)*

En 49-procentig relativ risk för höftfraktur betyder att den relativa risken (RR) för fraktur reducerats med 51%. Man kan nu hävda att behandlingen reducerat antalet höftfrakturer med 51%. Siffran ser imponerande ut, men beror på relationen mellan grupperna. Procentangivelsen lurar oss lätt.

#### *Absolut riskreduktion (ARR)*

I exemplet är den absoluta riskreduktionen 2,189% minus 1,076%, vilket blir  $1,113\% = 0,01113$  (med ett konfidensintervall från 0,00011 till 0,02327). Talet förefaller inte så imponerande nu.

#### *NNT*

Vi behöver emellertid översätta resultatet till mer lättanterliga siffror. I vårt exempel är NNT  $1/0,01113$ , dvs 90 (vid exakt beräkning) och detta tal imponerar ännu mindre. För att förhindra ett fall av höftfraktur med denna bisfosfonat måste vi således behandla 90 patienter under i genom-

snitt 3 år med läkemedlet (tillsammans med kalcium).

#### *Konfidensintervall*

Vi kan inte bara nöja oss med resultatet från den genomförda undersökningen. Vi behöver veta hur pass osäkert det angivna NNT-värdet är. Precis som för p-värdet kommer vi att få andra NNT-värden om vi genomför fler undersökningar med samma förutsättningar. Genom att redovisa ett konfidensintervall kring NNT-värdet kan vi förmedla den bilden. Men den nedre och övre gränsen för konfidensintervallet placeras sig inte symmetriskt runt NNT-värdet och överraskar nog.

Av hävd anges oftast det 95-procentiga konfidensintervallet, vilket betyder att det har 95% chans att falla så att det täcker det sanna värdet för NNT. Man har alltså 95% konfidens (förtroende) för intervallet.

I vårt exempel kan vi med hjälp av ett dataprogram räkna ut att konfidensintervallet ligger mellan 43 och 8 949 patienter.

#### *Vilken beskrivning tilltalar mest i studien med alendronsyra?*

Uppgifterna om evidensen i alendronsyra-studien kan nu jämföras. Vilken ska vi välja för att bäst beskriva studieresultatet?

- Höftfrakturer minskas signifikant av alendronsyra,  $p = 0,047$ .
- Alendronsyra minskar höftfrakturincidensen med 51%.
- Den absoluta riskreduktionen för höftfraktur är 1,1%.
- För att förhindra en höftfraktur måste 90 patienter behandlas med alendronsyra i 3 år.

Siffran 90 är osäker – antalet ligger någonstans mellan 43 och 8 949 patienter (95% konfidensintervall).

#### *Varje studie bär sina egna NNT-värden*

För att rätt kunna tolka resultaten måste man ha tillgång till många andra uppgifter i studierna, t ex kriterierna för de patienter som deltagit i undersökningarna. NNT-värden för olika studier kan därför sällan jämföras direkt.

## NNH – number needed to harm

För att beskriva hur biverkningarna skiljer sig mellan två terapier kan man på motsvarande sätt som för NNT beskriva hur många man måste behandla tills en patient drabbas av en viss negativ effekt, NNH.

### NNH – exempel 1

Effekten av klopidogrel (Plavix) som tillägg till ASA vid instabil angina pectoris studierades i en randomiserad, placebokontrollerad studie (46). En sammansatt primär effektvariabel var död av kardiovaskulära orsaker samt icke-dödlig hjärtinfarkt eller stroke. Behandling gavs i medeltal i 9 månader. I den grupp som fick kombinationsbehandling ( $n = 6\,259$ ) uppnådde 582 patienter (9,3%) denna händelse mot 719 patienter (11,4%) av dem som enbart fått ASA ( $n = 6\,303$ ). Absolut riskreduktion var 2,1%, dvs NNT blir 48 individer (32–96 individer med 95% konfidensintervall). Utöver den kvantitativa uppskattningen av nytta och risk(er) måste självtklart respektive allvarlighetsgrad vägas in.

Behandlingen ledde dock till en ökad frekvens blödningar. Antalet allvarliga blödningar inträffade hos 231 individer med kombinationsbehandlingen (avrundat 3,7%), mot 169 individer som enbart fått ASA (avrundat 2,7%). NNH blir 99 individer (61–251 individer med 95% konfidensintervall).

Balanansen mellan effekt och biverkningar av behandlingen kan beskrivas på följande sätt: Behandlar man 96 patienter ( $2 \times 48$ ) med klopidogrel i kombination med ASA i medeltal under 9 månader förhindras 2 patienter, utöver vad enbart ASA åstadkommer, att dö av en kardiovaskulär orsak, få en icke-dödlig hjärtinfarkt eller stroke. Samtidigt drabbas en patient av en allvarlig blödningskomplikation.

### NNH – exempel 2

Behandling med erytropoietin kan förbättra hemoglobinvärdena hos olika patienter med anemi. I en systematisk översikt och metaanalys med erytropoietinstimulerande läkemedel som jämfördes med placebo eller annan kontrollbehandling till patienter med cancerrelaterad anemi, förbättrades hemoglobinvärdena medan mortalitet och venös tromboembolism ökade efter en be-

handlingstid på 6 till 52 veckor (47). För tromboemboliska händelser uppgick NNH till 37 individer (24–67 individer med 95% konfidensintervall). Denna tillsammans med flera studier har lett till revision av bedömning och användning av erytropoietinläkemedel.

### Brist på evidens

På många områden finns det inte tillräckligt med studier för att dra några praktiska slutsatser om vad som är bra eller dåligt. "Det finns ingen evidens." Ibland misstolkas detta som att de metoder som används är felaktiga eller värdelösa. Så är oftast inte fallet – brist på evidens är inte liktydigt med evidens på bristande effekt – "absence of evidence is not evidence of absence".

### EBP i stället för EBM?

Det är väl etablerat att det vi benämner evidensbaserad medicin (EBM) utgör en metod för bedömning av pålitligheten av presenteraade uppgifter i den medicinska litteraturen.

Många kliniker, med rätta, tycker det är svårt att diskutera förutsättningar för enskilda patienter med utgångspunkt från exempelvis NNT-siffror. Patientens fråga är förstås: "Gäller det mig?" Patienten har sina högst personliga bedömningar, egna bekymmer, förväntningar, föreställningar och värderingar.

Hur kan man föra över ett resultat från en studie till en enskild patient du träffar på mottagningen med samma diagnos (sjukdom)? För ett rimligt svar på den frågan måste du fråga dig följande: Skiljer sig din patient från dem som ingick i studien på något avgörande sätt? Ålder, kön, annan samtidig sjukdom, andra samtidiga läkemedel? Kan du bedöma om din patient har samma risk för sjukdom eller komplikationer som i den behandelade gruppen? Och hur är det med risk för biverkningar?

Antalet patienter som måste behandlas för att en patient ska ha nytta av behandlingen – NNT – är ett slags genomsnitt för effekt. Patienter med stor risk har en bättre möjlighet att dra nytta av behandlingen, patienter med liten risk har mindre nytta av behandlingen och kan kanske "slippa".

Nationella behandlingsråd kan inte ta hänsyn till denna aspekt och kan leda till kontroverser om vad som är ”rätt eller fel”, inte minst vid jämförelser mellan olika läkare, olika specialister (organspecialister mot allmänläkare), olika sjukvårdsområden och olika landsting.

EBP – Evidence Based Practice – har utvecklats för att göra vardagens patientmöte och de kliniska frågorna mer hanterliga. Evidensbaserad praktik innebär att den professionelle väger samman sin expertis med bästa tillgängliga kunskap, den enskildes situation, erfarenheter och önskemål vid beslut om insatser (48,49). En handeling för EBP kan nås via [www.hsl.unc.edu/Services/Tutorials/EBM/welcome.htm](http://www.hsl.unc.edu/Services/Tutorials/EBM/welcome.htm).

### Vad gäller för din patient?

Etiken får naturligtvis inte glömmas bort. Är det rimligt att din patient ska få den här behandlingen? En vis kollega uttryckte saknen så här: ”Du måste bekämpa det terapeutiska imperativet!” Allting behöver inte göras men du bör känna till evidensen för den behandling du avstår ifrån!

Störst risk (mindre effekt) löper din patient om du skriver ut ett läkemedel som inte är väl evidensbaserat. Tron på nyare läkemedel är ofta överdriven. Det kommer inte så många ”genombrott” per år! Skynda långsamt med nya behandlingsmetoder (50)! Men kom då även ihåg att evidens inte bara behövs för att införa utan också för att skrota metoder (51).

Det är också viktigt att beakta skillnader i samtidig medicinsk behandling som patienterna har. Genom en övergång till andra terapitraditioner kommer patientpopulationerna inte att vara jämförbara med varandra – inom landet eller mellan länder – om tillräcklig tid förlöper mellan de olika studierna. NNT-värden är då ännu svårare att jämföra!

Ett problem är förstås att uppgifter av det här slaget inte finns till hands då man behöver dem. En möjlighet är att införa NNT-data (eller evidensgraderade uppgifter) i rekommendationslistor från läkemedelskommittéerna. Vid diskussioner där en behandling anges vara bättre än en annan bör man samtidigt tvingas att svara på hur stort NNT-värdet är. Bäst är att ange ett konfi-

densintervall så att man förstår osäkerheten i uppgifterna!

### Risker med behandling med svag evidens

Vi har ofta en mycket optimistisk syn på olika terapiers effektivitet. Även om vi behandlar på allra bästa sätt med ett läkemedel, som t ex ska fungera förebyggande (t ex ASA), kommer många patienter ändå att drabbas av det vi försöker förebygga! Ett misslyckande (t ex stroke trots ASA-behandling) leder ofta till slutsatsen att behandlingen nu behöver bytas mot ett ”modernare” medel (t ex klopidogrel). Patienten ser sig sannolikt bättre omhändertagen av åtgärden, men gott vetenskapligt stöd för behandlingsändringen kanske saknas. Det är ändå troligt att den behandlande läkaren uppfattar bytet som effektivt då det kanske dröjer länge innan en ny stroke inträffar. Bytet till den nya behandlingen uppfattas ske enligt ”beprövad erfarenhet” men saknar evidens. Se vidare kapitlet Cerebrovaskulära sjukdomar, avsnittet Trombocythämmare efter TIA/ischemisk stroke, s 386.

## Riktlinjer – varför gör de inte som vi säger?

### Behandling av lipindrubbning

Hos patienter med stor risk för kardiovaskulär sjukdom eller med kardiovaskulär sjukdom som tagits fram ur ett danskt projekt om diabetesscreening, undersökte man användningen av lipidsänkande läkemedel (52). Undersökningen gjordes på 139 allmänläkarmottagningar. Trots tydliga riktlinjer fann man en stor underförskrivning av de lipidsänkande medlen med en tydlig tröghet vid nyförskrivning.

### Kirurgi

En retrospektiv värdering av omfattningen av kirurgi hos patienter med mitralisinsufficiens som enligt gällande riktlinjer borde ha opererats gjordes i Michigan (53). I en kohort med 300 patienter med allvarlig mitralisinsufficiens var det bara hälften som hade genomgått ingreppet trots att indikation förelåg. En tänkbar orsak kan ha varit en förhöjd operationsrisk, men data visade inte detta.

## Läkemedel efter hjärtinfarkt

Efter hjärtinfarkt säger riktlinjer att patienterna ska behandlas med 4 olika farmaka – ASA, ACE-hämmare, betablockerare och statiner. I en studie ville man undersöka användningen och hur förändringarna av dessa läkemedel ser ut i ett populationsperspektiv (54). Studien beskrev användningen efter hjärtinfarkt i förhållande till ålder, kön och under olika tidsperioder. Totalt följdes 6 334 patienter (män och kvinnor) med akut hjärtinfarkt på 11 sjukhus under vartannat år mellan 1995 och 2005 i ett storstadsområde i Massachusetts. Inte oväntat kunde man se en stor ökning av dessa terapier, både hos män och kvinnor. Under de sista 2 åren av undersökningsperioden var det dock mindre än hälften som fätt alla 4 läkemedelstyperna. Trots att trenden var positiv ansågs det finnas ett behov av att identifiera patienter som är underbehandlade, särskilt kvinnor och äldre, och öka utbildningen för att förbättra behandlingen.

### Förklaringar till

#### varför man inte följer riktlinjer

Frågan om varför läkare inte följer riktlinjer försökte man belysa vid en studiegenomgång (55). Vid litteraturgenomgång identifierade man > 5 000 artiklar i frågan. Av dessa valdes 76 ut för närmare granskning. Genomgången visade på att det var svårt att använda ett förslag på lösning från ett område till ett annat.

En omfattande analys av exempel på avvikelse från följsamhet beskrevs av chefredaktören i American Journal of Medicine (56):

"Idag finns det hundratals och åter hundratals riktlinjer. De har alla noggrant utformats av en stor mängd olika vetenskapliga sällskap/föreningar. En del av dessa är tämligen omfattande, det finns exempel på riktlinjer som överstiger 300 textsidor. Om man betänker antalet riktlinjer och deras storlek är det inte förvånande att jäktade läkare inte har tid att gå igenom, än mindre att ta till sig det presenterade materialet. Vidare kan man lätt förstå att de rekommenderade åtgärderna kommer att förbises i en läkares arbetsdag med dess upprepade störningar.

Slutligen – stora, randomiserade, globala, dubbelblinda studier ger resultat som oftast ger en bild av resultat för majoriteten, men inte för alla patienter som deltagit i dessa; det finns förstås en minoritet som inte uppför sig som majoriteten. Läkare kan tänka att deras speciella patienter inte passar in i mönstret som man sett i dessa studier. I viss utsträckning kan de ha rätt i det antagandet. Attityden leder en del läkare till att utveckla ett eget terapeutiskt protokoll som avviker från huvudresultaten."

## Riktlinjer bygger inte alltid på bästa evidens

Riktlinjer försöker ge en rimlig bild av hantering och metodbeskrivning av specifika medicinska frågor. Vem arbetar med riktlinjer och hur oberoende är dessa personers åsikter från t ex läkemedelsindustri och medicintekniska företag? Hur är den bakomliggande kunskapen?

*Exempel.* De amerikanska kardiologförbunden, ACC (American College of Cardiology) och AHA (American Heart Association), har i mer än 20 år publicerat kliniska riktlinjer som är rekommendationer för vård av patienter med kardiovaskulära sjukdomar. Råden har blivit betydelsefulla dokument (även internationellt) för hur kardiologisk handläggning ska ske och utgör rättesnören för vårdens kvalitet inom ämnesområdet.

År 2009 publicerades en analys av dessa riktlinjer från åren 1984 till 2008 (57). För 53 riktlinjer med över 22 "frågeställningar", sammanlagt 7 196 rekommendationer, studerades förändringar över åren samt evidensgraden i de nuvarande versionerna.

Man visade bl a att endast 245 av 1 305 klass-1-rekommendationer grundades på den högsta evidenskategorin, evidensnivå A, som innebär rekommendationer baserade på evidens från multipla RCT- eller metaanalyser. Undersökningen visade att påtagligt många riktlinjer är dåligt underbyggda och till stor del utgår från en lägre evidensnivå eller (ännu sämre) från expertåsikter. Undersökningen visade också att andelen rekommendationer som bygger på icke konklusiva resultat ökar.

Undersökningen belyser behovet av förbättringar i arbetsprocessen, både vad gäller sättet att skriva riktlinjer på samt det faktum att basen för evidensbedömning behöver utökas.

### Hur rätt och fort går processen?

I ett annat exempel påpekade nyligen författaren av ett brev till BMJ att amerikanska riktlinjer för behandling av diabetes (ADA, 2010) inte tagit hänsyn till en metaanalys i BMJ om utebliven effekt av ASA vid diabetes (21). I riktlinjerna föreslog man således fortfarande (sedan flera år) användning av ASA, trots en betydande publicerad studie.

### Utveckling av riktlinjer

Processen att utveckla riktlinjer/rekommandationer (guidelines) för utredning och behandling av särskilda, definierade diagnoser är en grannlaga procedur. De "regler" som omger processen är mycket detaljerade, vilket framgår av dokumenten publicerade av det amerikanska National Guideline Clearinghouse ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)) och National Quality Measures Clearinghouse ([www.qualitymeasures.ahrq.gov](http://www.qualitymeasures.ahrq.gov)).

#### AGREE

AGREE (58) är ett internationellt samarbetsprojekt mellan forskare och policyansvariga i flera europeiska länder samt USA, Kanada och Nya Zeeland för att förbättra kvalitet och effektivitet i kliniska riktlinjer.

#### Syftet

Syftet med instrumentet för bedömning av riktlinjer för forskning och utvärdering är att ge en ram för den kvalitativa bedömningen av kliniska riktlinjer.

Kliniska riktlinjer definieras: "Systematiskt utformade utlåtanden som ska verka som ett stöd för läkare och patienter vid beslut om lämplig hälso- och sjukvård vid specifika kliniska förhållanden."

1. Syftet är att "ge explicita rekommendationer med tydlig avsikt att påverka klinikernas arbete".

2. Med kvalitet i kliniska riktlinjer avses förvissningen om att eventuell bias i arbetet med riktlinjerna har blivit korrekt hanterad, att rekommendationerna har både hög intern och extern validitet, samt att de är användbara i det praktiska arbetet.

Detta innebär att hänsyn tas till fördelar, nackdelar och kostnader av rekommendationerna samt därtill hörande praktiska aspekter. Därför innehåller bedöningen även ställningstaganden om de metoder som har använts vid utformningen av riktlinjerna, de slutliga rekommendationerna samt faktorer som berör implementeringen.

AGREE-instrumentet bedömer kvaliteten både i rapporteringen och i vissa aspekter av rekommendationerna. Det bedömer den avsedda validiteten i en riktlinje, dvs sannolikheten att önskat resultat uppnås. Instrumentet bedömer däremot inte riktlinjens validitet vad gäller resultatet för den enskilda patienten. De flesta av AGREE-instrumentets kriterier baserar sig snarare på teoretiska antaganden än på empiri. Kriterierna är resultatet av diskussioner mellan forskare från olika länder, vilka har stor erfarenhet av och kunskap om kliniska riktlinjer. Därför bör AGREE-instrumentet uppfattas som en återspegling av kunskapsläget inom området.

#### Vilka riktlinjer kan bedömas med AGREE-instrumentet?

AGREE-instrumentet är utformat för att bedöma utarbetade riktlinjer från lokala, regionala, nationella eller internationella arbetsgrupper eller av berörda statliga organisationer. Detta inkluderar:

1. nya riktlinjer,
2. befintliga riktlinjer,
3. uppdatering av befintliga riktlinjer.

AGREE-instrumentet är övergripande och kan appliceras på riktlinjer inom alla slags sjukdomskategorier, inklusive vid diagnostik, hälsofrämjande arbete, vård och behandling eller olika slags interventioner.

Socialstyrelsen arbetar med framtagning av nationella riktlinjer och ett med AGREE innehållsmässigt likartat sätt användes vid det framtagna riktlinjearbetet för diabetes

#### Sökord

#### Innehåll

2010 (59). Användning av AGREE tycks inte ha använts vid andra frågeställningar.

*Vilka borde använda AGREE-instrumentet*  
AGREE-instrumentet är avsett att användas av följande grupper:

1. Policyansvariga, som ett stöd i deras beslut om vilka riktlinjer som bör rekommenderas i verksamheten. På denna nivå bör instrumentet vara en del av den formella bedömningen.
2. Personer som själva utarbetar riktlinjer, som ett sätt för dem att arbeta metodiskt, strukturerat och noggrant samt använda verktyget för självskattning, så att riktlinjerna blir välgemensamt.
3. Vårdgivare, som först vill göra en egen bedömning innan de antar rekommendationerna.
4. Utbildningsansvariga eller lärare för att bidra till en bättre kompetens hos sjukvårdspersonalen att göra kritiska bedömningar.

#### Kanadensiska erfarenheter

I en ledartikel i tidskriften "Canadian Journal of Cardiology" (maj 2010) redovisades en beskrivning av hur man omformulerat tillvägagångssättet för framtagning av riktlinjer, inte minst pga brister i evidens bakom tidigare överenskommelser, som tidigare varit starkt USA-influerade (60), jämför (57). Man avser arbeta för att minst 51% av medlemmarna av expertgrupper inte har några intressekonflikter eller industrianknytningar, liksom att arbetet är öppet för omfattande diskussioner och att ett godkännande krävs innan publicering.

Det mest spänнnande i de nya rekommendationerna är att man kommer att följa GRADE (se nedan) i stället för det amerikanska systemet, vilket blir en naturlig övergång från evidens till rekommendation.

#### Framtid och nutid

##### – Är riktlinjer förhandlingsbara?

I samma tidskrift presenterades en uppdatering av de kanadensiska hypertoniriktlinjerna. Rekommendationerna hade framröstts av de 63 medlemmarna i en av arbetsgrupperna. Alla framlagda rekommendationer nådde konsensus i minst 80%.

#### Evidensgradering

Undersökningsresultat (t ex från läkemedelsstudier) och deras betydelse kan behöva grupperas efter sin styrka, benämnt som t ex evidensstyrka. Ett vanligt sätt utgår från en gradering av studier från en högsta nivå (bäst) – RCT eller systematiska oversikter av flera väldesignade RCT – ner till en lägsta nivå (sämst) – uppfattningar av "respekterade auktoriteter". Så har SBU tidigare använt en gradering av det vetenskapliga underlaget som benämnts "starkt" (evidensstyrka 1), "måttligt" (evidensstyrka 2) eller "begränsat" (evidensstyrka 3). I en fjärde kategori fanns underlag som befunnits otillräckligt eller motsägande.

#### Evidensgradering och rekommendationer – GRADE

Sedan år 2000 har en internationell arbetsgrupp arbetat med att ta fram ett systematiskt och tydligt sätt att värdera kvaliteten på evidens och geivna behandlingsrekommendationer (61,62). Systemet benämns GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations). Arbetsgruppen ger fortlöpande ut råd (guides) i form av systematiska oversikter och HTA-värderingar (Health Technology Assessment). Dessa publiceras på en hemsida, tillgängliga i fullformat och pdf-format utan kostnad ([www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org)). För närvarande (juli 2013) finns där ett 15-tal publikationer.

GRADE används av flera internationella och nationella aktörer. GRADE-systemet har införts i dokument från Socialstyrelsen (t ex nationella riktlinjer) och SBU.

GRADE försöker värdera utfall i specifika, kliniska studier. Metoden bedömer metodologiska svagheter i sammanlagda studier, konsistensen i resultaten, deras överförbarhet till aktuell patientgrupp och hur effektiva behandlingarna har visat sig vara.

#### Vad innebär GRADE?

Evidensgradering innebär att man bedömer hur starkt det vetenskapliga underlaget är. För att bedöma den sammanlagda evidensstyrkan utgår man enligt GRADE från att initialt tilldela slutsatser baserade på RCT-studier 4 poäng, 3 poäng för s k pseudorandomisering och 1 poäng för enskilda studier.

#### Sökord

#### Innehåll

domiserade studier, 2 poäng för evidens baserad på observationella studier och 1 poäng för evidens grundad på fallstudier. Därefter kan poängen sänkas eller ibland höjas baserat på åtta olika bedömningsgrunder: studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse, precision i data, publikationsbias, effektstorlek, dos-/responssamband och "omvända confounders" (störfaktorer).

### Studiekvalitet

Studiekvaliteten (risk för bias) för de studier som slutsatsen baseras på bedöms. De delmoment som bedöms är selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias, rapporteringsbias och intressekonflikter. Risk för bias kan sänka evidensgraden med 1, eller vid stor risk, 2 poäng.

### Överensstämmelse

Man minskar med 1 poäng om relevanta studier till stor del är motsägelsefulla i sina utfall. Vid påtaglig heterogenitet blir avdraget 2 poäng.

### Överförbarhet

Upp till 2 poäng kan dras ifrån av följande skäl:

- studier som är begränsat generaliserabara då ingående population är för snäv eller för bred
- för utfall som är svåra att använda för generalisering
- då jämförelsealternativen inte varit i överensstämmelse med dem som normalt används.

### Precision i data

Vid oprecisa data blir avdraget 1 eller, vid stor osäkerhet 2 poäng.

**Publikations- och/eller rapporteringsbias**  
Vid klar risk för publikationsbias blir avdraget 1 poäng.

### Effektstorlek

Om effekten är stor, > 2 gånger eller mycket stor > 5 gånger kan 1 respektive 2 poäng aderas.

### Dos-/responssamband

Man kan lägga till 1 poäng om det finns evidens för en dos-/responseeffekt.

### Omvända confounders

Om det finns s k confounders (störfaktorer) som tydligt borde minska den uppmätta effekten eller sambandet alternativt faktorer som tydligt kan förklara en utebliven effekt eller samband kan 1 poäng läggas till.

### Summering av evidensstyrka

När samtliga faktorer tagits i beaktande görs en sammanvägning av poängen vilket ger den slutliga evidensgraden för ett utfall eller en slutsats. Vid tveksamhet kan man tänka sig att addera eller dra ifrån delar av poäng för olika delfaktorer. Huvudsaken är att evidensgraderingen redovisas på ett tydligt och konsekvent sätt. För evidensgradering se Tabell 1, s 1216.

### Värdering av kostnadseffektivitet

Värdering av kostnadseffektivitet bedöms separat av hälsoekonomisk expertis.

### Källor om EBM

Ett bra exempel på hur man kan sammanställa evidensbaserad kunskap är BMJ Clinical Evidence, nedan kallad CE (på Internet och som "Handbook"). Innehållet och antal ämnesområden i CE utvidgas snabbt och belyser vardagsnära medicinska problem. Tillgången är helt kostnadsfri för bl a engelska allmänläkare. Några svenska landsting har prenumererat på servicen.

Numera finns en annan möjlighet som heter Best Practice, också denna under BMJ. Detta är ett helt nytt koncept vad gäller information för beslutshjälp. Den kombinerar den senaste evidensen från forskningen hämtad från CE tillsammans med granskning av experter. Den utgår från patientkonsultationen och täcker diagnos, prognos och prevention. I Best Practice finns referenser med direktlänkar till dokument eller till sammanfattningar i PubMed. Frånsett en gratis prövomånad kan man enskilt eller i grupp prenumerera på tjänsten, som sker över Internet. Databanken Best Practice finns nu som resurs via landstingens litteratursökningstjänst EIRA.

Tabell 1. Evidensgradering enligt Grade

Evidensgrad	Kommentar
Starkt (++++)	Det är mycket osannolikt att framtida forskning kommer att ha betydelse för skattningen av effekt och dess tillförlitlighet.
Måttligt starkt (+++)	Det är sannolikt att framtida forskning kommer att ha betydelse för skattningen av effekt och dess tillförlitlighet. Det är möjligt att skattningen kommer att ändras.
Begränsat (++)	Det är högst sannolikt att framtida forskning kommer att ha betydelse för skattningen av effekt och dess tillförlitlighet. Det är mycket möjligt att skattningen kommer ändras.
O tillräckligt vetenskapligt underlag (+)	Skattningen av effekten är mycket osäker (inget uttalande om effekt). Det vetenskapliga underlaget saknas eller är bristfälligt.

En hel del publicerade, systematiska översikter kvalitetsbedöms och kan sökas på Internet hos CRD (Centre for Reviews and Dissemination). Hos CRD kan man även hämta in analyser av hälsoekonomiska bedöningar och andra rapporter från många HTA-organisationer (SBU är en av dessa).

Ett känt nätverk av institutioner som lätt hittas på Internet är Cochrane Collaboration (CC) – "We are world leaders in evidence-based health care." Bidrag sker i ett samarbete med sammanställning av systematiska värderingar av hälsovårdsinsatser, de s k Cochrane Reviews, som publiceras online i The Cochrane Library. Många länder har skaffat nationella licenser för direktaccess – i Sverige sponsras åtkomsten av SBU. CC och Cochrane Library kan nu nås direkt via hemsidor [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org) och [www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html](http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html).

Nedan följer en lista över några webbplatser som kan vara av värde. Flera av dem innehåller länkar till liknande områden.

- SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering. SBU-Alert via samma länk. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
- Rapporter från det internationella nätverket (etablerat 1993) för SBU-liknande organisationer, International Network of Agencies for Health Technology Assessment – INAHTA – hittas via följande länk: [www.inahta.org](http://www.inahta.org)
- Den kanadensiska motsvarigheten till SBU heter Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – publicerar en stor mängd lättöverskådliga EBM-rapporter. [wwwcadth.ca](http://wwwcadth.ca)

• NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence. Organisation i England som bedömer medicinska behandlingar. Verksamheten är organiserad under NHS (National Health System). [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)

- The Centre for Evidence Based Medicine; i Oxford under NHS R&D. Flera praktiska länkar. [www.cebm.net](http://www.cebm.net)
- Canadian Institute of Health Research (Toronto). Lär ut att öva och praktisera EBM. <http://ktclearinghouse.ca/cebm>
- Information Resources at ScHARR. En utmordentlig lista över EBM-länkar som produceras av Andrew Booth vid School of Health and Related Research (ScHARR), Universitetet i Sheffield, England. [www.shef.ac.uk/scharr/sections/ir](http://www.shef.ac.uk/scharr/sections/ir)
- Bandolier – webbplats i Oxford med översikter och kritiska bedömningar av olika slags medicinska åtgärder inklusive behandling med läkemedel. Slutade skapa ny information 2010. [www.medicine.ox.ac.uk/bandolier](http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier)
- Therapeutics Initiative – Evidence based information on drug therapy, University of British Columbia, Vancouver, Canada. Ger ut tidskriften Therapeutics Letter. <http://ti.ubc.ca>
- Länk till Clinical Evidence: [bestpractice.bmjjournals.com](http://bestpractice.bmjjournals.com)
- Länk till CONSORT: [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org)
- Länkar till PRISMA, MOOSE, STARD, REMARK, TREND, STROBE: [www.consort-statement.org/?o=1219](http://www.consort-statement.org/?o=1219)

- Länk till QUROM:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10584742>
- CRD Databases:  
[www.york.ac.uk/inst/crd](http://www.york.ac.uk/inst/crd)
- Länk till RATS:  
[www.biomedcentral.com/info/ifora/rats](http://www.biomedcentral.com/info/ifora/rats)

## Nationella och regionala/lokala riktlinjer

Behandlingsrekommendationer ges regelbundet ut av Läkemedelsverket ([www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)). Rekommendationer, t ex från läkemedelskommittéer, har ”däremot” ofta saknat tydliga beskrivningar av evidens och skäl till rekommendationer av terapier bortsett från ekonomiska skäl. Sådana hänsyn har emellertid tagits av Stockholms läns landsting i Janusinfo med ”Kloka Listan” ([www.janusinfo.se](http://www.janusinfo.se)).

## Kvalitetsregister – hur är det med evidensen?

”Det finns ett tilltagande intresse i svensk sjukvård för att bättre värdera vårdens resultat och kvalitet (63). Fokus är inte längre enbart på ekonomi och organisation. Ett uttryck för detta är de s k öppna jämförelser som publicerats senare år av SKL. Syftet med dessa öppna jämförelser är framför allt att stimulera till förbättringar i vården. Men en viktig förutsättning för att en förbättringsprocess ska uppstå är att de mätmetoder som används i jämförelserna är valida och relevanta, dvs att de mäter vad som avses att mätas och att de är uttryck för viktiga aspekter av den jämförda vården. Mätmetoderna måste också vara reliabla, dvs mätfelet måste vara litet. Om dessa förutsättningar inte är uppfyllda kan jämförelserna aldrig uppfattas som rättvisa – därigenom blir de snarast kontraproduktiva.

”Det viktigaste fyndet ... var en oväntat hög andel patienter med felaktiga eller osäkra diagnoser i det patientadministrativa registret (63).” En bedömning av öppna jämförelser har senare publicerats som ger en mer positiv bild (64).

Flera medicinska områden har blivit föremål för datainsamling med avsikt att an-

vändas för kvalitetsutveckling och forskning inom vården. År 2012 fanns ett drygt 70-tal nationella kvalitetsregister i drift med gemensamt ekonomiskt stöd från sjukvårdshuvudmännen och staten, se vidare [www.kvalitetsregister.se](http://www.kvalitetsregister.se). På uppdrag av Socialdepartementet och Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) har en översyn av de nationella kvalitetsregistren nyligen gjorts för framtida användning.

## Referenser

1. Järhult B. På flykt från universitetets förgiftade modersmjölk. Hur undviker vi att bli informationens avfallskvarn? *Läkartidningen*. 1997;94:4804–6.
2. [www.kvalitetsregister.se](http://www.kvalitetsregister.se)
3. Werkö L. Tidningsläsning – fortbildning för aktiva läkare. *Läkartidningen*. 1999;96:4241–3.
4. Liedholm H, Linné AB. Läkemedelsinformationen måste granskas kritiskt. Industrins enda önskade sluteffekt: Receptet från doktorn till patienten. *Läkartidningen*. 2001;98:1892–7.
5. Relman AS. Are we a filter or a sponge? *N Engl J Med*. 1978;299:197.
6. Lövtrup M. ”Hedersförfattare” förekommer i varannan medicinsk avhandling. *Läkartidningen*. 2010;107:164–8.
7. Bastian H, Glasziou P, Chalmers I. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up? *PLoS Med*. 2010 Sep 21;7(9):e1000326.
8. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:117–24.
9. Hay-Smith J, Ellis G, Herbison GP. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD005429.
10. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1995;345:669–85.

- 11.Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet.* 1988;2:349–60.
- 12.Maggioni AP, Franzosi MG, Fresco C, Turazza F, Yognoni G. GISSI trials in acute myocardial infarction. Rationale, design, and results. *Chest.* 1990;97(4 Suppl):146S–150S.
- 13.Toole JF, Malinow MR, Chambliss LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:565–75.
- 14.Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, et al; NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;354:1578–88.
- 15.Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Karakitsiou DE, Simancas-Racines D. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD006612.
- 16.The perils of journal and supplement publishing (editorial). *Lancet.* 2010;375:347.
- 17.Vedula SS, Bero L, Scherer RW, Dickersin K. Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *N Engl J Med.* 2009;361:1963–71.
- 18.Wang AT, McCoy CP, Murad MH, Montori VM. Association between industry affiliation and position on cardiovascular risk with rosiglitazone: cross sectional systematic review. *BMJ.* 2010;340:c1344.
- 19.Chan AW, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: Comparison of protocols to published articles. *JAMA.* 2004;291:2457–65.
- 20.Hopewell S, Loudon K, Clarke MJ, Oxman AD, Dickersin K. Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1): MR000006.
- 21.Cook GE. Missing published and unpublished data in guidelines. *BMJ.* 2010;340:c1337.
- 22.Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence b(i)ased medicine – selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ.* 2003;326:1171–3.
- 23.Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard LL. Association of funding and conclusions in randomized drug trials. A reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA.* 2003;290:921–8.
- 24.Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ.* 2003;326:1167–70.
- 25.Jefferson T, Rudin M, Brodney Folse S, Davidoff F. Editorial peer review for improving the quality of reports of biomedical studies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2): MR000016.
- 26.Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, Ravaud P. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA.* 2009;302:977–84.
- 27.Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, Burns KE, Eggert CH, Briel M, et al. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA.* 2005;294:2203–9.
- 28.Zetterström R, Mitelman F, Rydholm A. Veten-skapsligt fusk – tidskrifters dilemma. *Läkartidningen.* 2004;101:2743–4.
- 29.Response. Steven L Shafer responds to Jeanne Lenzer. *BMJ.* 2010;340:b3920.
- 30.Wikipedia (tysk version) (sökdatum 13 april 2010).
- 31.Milerad J. Forskningsfusk – lättare upptäcka än åtgärda. *Läkartidningen.* 2006;103:2112.
- 32.Shafer SL. Retraction notice. *Anesth Analg.* 2009;108:1351.
- 33.Taube A. Att sätta P för fusk. *Läkartidningen.* 2006;103:143–4.
- 34.Spielmans GI, Parry PI. From evidence-based medicine to marketing-based medicine: Evidence from internal industry documents. *Bioethical Inquiry.* 2010;7:13–29.
- 35.Anonym. Makt i vit rock. *Om FN:s klimatpanel. DN.* 7 mars 2010.
- 36.Tran K, Banerjee S, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson SH, et al. Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness [Technology Report number 92]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.

- 37.Banerjee S, Tran K, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson S, Campbell K. Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness [Technology Report no 87]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
- 38.Montori VM, Busse JW, Permanyer-Miralda G, Ferreira I, Guyatt GH. How should clinicians interpret results reflecting the effect of an intervention on composite endpoints: Should I dump this lump? *ACP J Club.* 2005;143:A8.
- 39.Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet.* 2000;355:1582–7.
- 40.Ekbom T, Dahlöf B, Hansson L, Lindholm LH, Scherstén B, Wester PO. Antihypertensive efficacy and side effects of three beta-blockers and a diuretic in elderly hypertensives: a report from the STOP-Hypertension study. *J Hypertens.* 1992;10:1525–30.
- 41.Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet.* 1999;354:1751–6.
- 42.Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:145–53.
- 43.A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996;348:1329–39.
- 44.Chatellier G, Zapletal E, Lemaitre D, Menard J, Degoulet P. The number needed to treat: a clinically useful nomogram in its proper context. *BMJ.* 1996;312:426–9.
- 45.Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet.* 1996;348:1535–41.
- 46.Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345:494–502.
- 47.Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anaemia. *JAMA.* 2008;299:914–24.
- 48.Socialstyrelsen. Att arbeta evidensbaserat. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
- 49.Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Physicians' and patients' choices in evidence based practice. *BMJ.* 2002;324:1350.
- 50.Werkö L. Skynda långsamt med nya behandlingsmetoder! *Läkartidningen.* 2002;99:52–3.
- 51.Werkö L, Eliasson M. Evidens behövs inte bara för att införa utan också skrota metoder. *Läkartidningen.* 2001;98:4228–9.
- 52.Graversen L, Christensen B, Borch-Johnsen K, Lauritzen T, Sandbaek A. General practitioners' adherence to guidelines on management of dyslipidaemia: ADDITION-Denmark. *Scand J Prim Health Care.* 2010; 28:47–54.
- 53.Bach DS, Awais M, Gurm HS, Kohnstamm S. Failure of guideline adherence for intervention in patients with severe mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:860–5.
- 54.Fornasini M, Yarzebski J, Chiriboga D, Lessard D, Spencer FA, Aurigemma P, et al. Contemporary trends in evidence-based treatment for acute myocardial infarction. *Am J Med.* 2010;123:166–72.
- 55.Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. A Framework for improvement. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? *JAMA.* 1999;282:1458–1465.
- 56.Alpert JS. Why are we ignoring guideline recommendations? *Am J Med.* 2010;123:97–8.
- 57.Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, Califf RM, Smith SC Jr. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA.* 2009;301:831–41. Erratum in: *JAMA.* 2009;301:1544.
- 58.Bedömning av riktlinjer för forskning och utvärdering – AGREE instrumentet. Socialstyrelsen. 2003. Artikelnummer: 2003-119-1. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
- 59.Nationella riktlinjer för diabetesvården 2010 – Stöd för styrning och ledning. Socialstyrelsen. 2010. ISBN: 9789186301880. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)

- 60.Graham MM, Pullen C. Renovating canadian cardiovascular society guidelines and position statements: a new foundation.  
*Can J Cardiovasc.* 2010;5:233–5.
- 61.Clinical Evidence [www.clinicalevidence.bmj.com](http://www.clinicalevidence.bmj.com)
- 62.Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations.  
*BMJ.* 2008;336:924–6.
- 63.Ryttberg B, Nyström E, Stenberg A, Palm K, Näslund I. "Öppna jämförelser" ger inget säkert mätt på infarktvårdens kvalitet. Epidemiologiska registret duger inte för att jämföra landsting.  
*Läkartidningen.* 2009;106:2121–4.
- 64.Sörman H. Öppna jämförelser analyserade: "Ett av de viktigaste bidragen till vårdens modernisering". *Läkartidningen.* 2010;32:1828–9.
- 
-

# Växtbaserade läkemedel och naturläkemedel

Per Claeson, Läkemedelsverket, Uppsala  
Bo Edelstam, Vårby vårdcentral, Vårby

## Inledning

Under 2000-talets första decennium genomgick läkemedelslagstiftningen en omfattande revision. Det beslutades då att för växtbaserade produkter skulle naturläkemedelsbegreppet överges till förmån för begreppet växtbaserade läkemedel, som delades in i två kategorier: godkända växtbaserade läkemedel (VBL) och registrerade traditionella växtbaserade läkemedel (TVBL) beroende på om det finns kliniska data som dokumenterar produktens effekt eller inte.

Bland de godkända växtbaserade läkemedlen finns noga räknat två underkategorier: produkter som godkänns ur effekt och säkerhetssynpunkt baserat på resultat av nya prekliniska och kliniska studier, och produkter som godkänns baserat på bibliografiskt visad väletablerad medicinsk användning. Att växtbaserade produkter godkänns baserat på nya studier är i praktiken mycket ovanligt och när man pratar om godkända växtbaserade läkemedel avses i allmänhet växtbaserade läkemedel med väletablerad medicinsk användning.

Övergången till det nya systemet är nu genomförd och från och med den 1 september 2012 har de "gamla" växtbaserade naturläkemedlen omklassats till antingen godkända växtbaserade läkemedel med väletablerad medicinsk användning eller registrerats som traditionella växtbaserade läkemedel. De kvarvarande naturläkemedlen som inte innehåller växtmaterial

(dvs som är baserade på djurmateriel, bakterier, mineraler eller salter) kommer fortsatt att finnas kvar i Sverige inom det gamla regelverket för naturläkemedel.

Förhoppningsvis kommer det nya systemet, med sin tydligare information om vilken typ av dokumentation som ligger bakom produkternas terapeutiska indikationer, att leda till att både hälso- och sjukvårdspersonal och den informerade patienten lättare ska kunna avgöra om och när ett visst växtbaserat läkemedel är lämpligt att använda.

## Bakgrund

Sett ur ett historiskt perspektiv har naturprodukternas ställning i läkemedelsarsenalén genomgått stora förändringar under de senaste decennierna. Förändringarna har i Europa huvudsakligen skett efter två linjer. I exempelvis Storbritannien och de nordiska länderna har praktiskt taget alla naturprodukter i extraktform kommit ur bruk inom skolmedicinen medan växtextrakt och örter finns kvar inom skolmedicinen i Centraleuropa, särskilt i Tyskland.

De naturprodukter som finns kvar i de nordiska länderna, och i någon omfattning fortfarande används inom skolmedicinen, är renframställda substanser, exempelvis morfin, digoxin och kolkicin. Ett rationellt naturvetenskapligt synsätt har dominerat medicinen och stora framgångar har uppnåtts vid utvecklingen av nya specifikt verkande, effektiva och väldokumenterade läkemedel. En stark strävan har samtidigt

## Sökord

## Innehåll

### Begrepp och definitioner

- Med **läkemedel** avses varje substans eller kombination av substanser
  - som tillhandahålls med uppgift om att den har egenskaper för förebygga eller behandla sjukdom hos människor eller djur, eller
  - som kan användas på eller tillföras människor eller djur i syfte att återställa, korrigera eller modifiera fysiologiska funktioner genom farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan eller för att ställa diagnos (Läkemedelslagen 1992:859, i sin lydelse från och med 1 maj 2006).
- Med **växtbaserat läkemedel** avses läkemedel som innehåller uteslutande växtbaserade material (t ex torkade växtdelar) och/eller växtbaserade beredningar (t ex växtextrakt) som verksamma beståndsdelar (LVFS 2006:11). De växtbaserade läkemedlen omfattas således av läkemedelslagens bestämmelser. De växtbaserade läkemedlen kan delas in i följande undergrupper:
  - traditionella växtbaserade läkemedel (TVBL)
  - växtbaserade läkemedel som godkänts ur effekt- och säkerhetssynpunkt som vanliga läkemedel (VBL), antingen:
    - a) baserat på väletablerad medicinsk användning, eller
    - b) baserat på nya och produktspecifika pre-kliniska och kliniska studier.
- Med **traditionellt växtbaserat läkemedel** avses växtbaserat läkemedel som uppfyller följande kriterier (LVFS 2012:16), se a–e nedan:
  - a) De har endast indikationer som är lämpliga för traditionella växtbaserade läkemedel, vars sammansättning och ändamål är avsedda och utformade för att endast användas utan läkares överinseende av diagnos eller ordination eller övervakning av behandlingen.
  - b) Dessa läkemedel får endast tillföras i viss styrka och dosering.
  - c) De är avsedda för intag genom munnen, utvärtens bruk och/eller inhalation.
  - d) De, eller motsvarande produkter, har haft traditionell medicinsk användning under en period av minst 30 år, varav minst 15 år inom EU.
  - e) Det är styrkt att de inte är skadliga, när de används på angivet sätt, och deras farmakologiska verkningar eller effekt förefaller rimliga på grundval av långvarig användning och erfarenhet. Dokumentationen som ligger bakom deras registrering är således huvudsakligen baserad på uppgifter om deras långvariga medicinska användning inom EU, utan krav på särskilda kliniska studier. TVBL-preparat kan inte receptbeläggas och de får försäljas i fri handel.

### Begrepp och definitioner, forts

- Med ett **väletablerat växtbaserat läkemedel** avses ett växtbaserat läkemedel för vilket det krävs att den aktiva substansen haft en omfattande medicinskt användning och varit godkänd som läkemedel i något EU-land under minst 10 år, samt att tillräckliga och samstämmiga data publiceras som visar att substansen har erkänd klinisk effekt och godtagbar säkerhet. I begreppet ”erkänd klinisk effekt” innefattas normalt att det finns resultat från minst en klinisk studie av god kvalitet som bekräftar substansens effekt.
- Med **naturläkemedel** förstår läkemedel där aktiva beståndsdelar har ett naturligt ursprung, inte är alltför bearbetade och utgör en djurdel, bakteriekultur, mineral, salt eller saltlösning. Naturläkemedel får endast utgöra produkter lämpliga för egenvård i enlighet med väl beprövat inhems tradition eller tradition i länder som med avseende på läkemedelsanvändning står Sverige nära (LVFS 2006:11). Naturläkemedel omfattas således liksom växtbaserade läkemedel av läkemedelslagens bestämmelser, se vidare under rubriken Läkemedelsverkets granskning av växtbaserade läkemedel och naturläkemedel, s 1285.
- Med **naturprodukt** avses ett material med naturligt ursprung, såsom ett växt- eller djurmateriel eller ett extrakt därv – begreppet kan även åsyfta en isolerad substans, t ex morfin. Begreppet används inte i läkemedelslagstiftningen, men ofta inom kemin och farmacin.

funnits att avlägsna överksamma och dåligt dokumenterade läkemedel ur terapiarsenalén. De flesta naturprodukter i form av växtextrakt kan inte motiveras i dessa strikta naturvetenskapliga tradition.

Denna utveckling har dock inte lett till att naturprodukterna totalt försunnit från marknaden. I de nordiska länderna kom de i stället tillbaka i form av naturläkemedel och numera som växtbaserade läkemedel. Som sådana har de huvudsakligen varit avsedda för egenvård och konsumenternas/patienternas användning av dessa produkter har i stor utsträckning skett utan någon medverkan från den vanliga hälso- och sjukvården.

I övriga Europa har utvecklingen av skolmedicinen i de flesta avseenden varit likartad. En påtaglig skillnad är dock att man i Centraleuropa, särskilt Tyskland, har låtit

växtextrakt och örter finns kvar vid sidan av nya läkemedel. Den övervägande användningen sker inom primärvård och för egenvård och de flesta produkter har varit rabatterade inom sjukförsäkringsystemen liksom vanliga läkemedel. Läkarutbildningen i Tyskland omfattar även undervisning om växtbaserade läkemedel.

### Europeisk harmonisering

De divergerande utvecklingslinjerna inom Europa beträffande växtbaserade läkemedel ansågs av flera skäl otillfredsställande och vid revisionen av EU:s läkemedelslagstiftning i början av 2000-talet infördes en gemensam lagstiftning för växtbaserade läkemedel. Man accepterade att konsumenter/patienter vill ha tillgång till växtbaserade läkemedel i form av t ex örter och extrakt, och försökte genom den nya lagstiftningen säkerställa att de produkter som erbjuds ska vara av god kvalitet och säkra. Man insåg dock att den vetenskapliga dokumentationen för många produkter skulle vara otillräcklig ur effektsynpunkt för att uppfylla kraven i den vanliga läkemedelslagstiftningen. Man delade därför in de växtbaserade läkemedlen i två grupper: traditionella och väletablerade växtbaserade läkemedel.

I korthet krävs för de traditionella växtbaserade läkemedlen att de har haft en långvarig medicinsk användning (tradition), men saknar tillräckliga vetenskapliga effektdata för att godkännas som vanliga läkemedel.

För de väletablerade växtbaserade läkemedlen krävs, förutom mångårig systematisk användning som läkemedel i något medlemsland, även att det finns vetenskaplig (klinisk) dokumentation som bekräftar att de har avsedd effekt (Faktaruta 1, s 1222).

I samband med översynen av läkemedelslagstiftningen inrättades 2004 en ny vetenskaplig kommitté vid den europeiska läkemedelsmyndigheten (European Medicines Agency). Denna kommitté (Herbal Medicinal Products Committee, HMPC) fick som främsta uppgift att utarbeta gemenskapsmonografier över växtbaserade material och beredningar. Monografierna baseras på all tillgänglig vetenskaplig information och ska vara vägledande dels för ansökande företag, dels för de nationella läkemedels-

myndigheterna vid bedömningen av enskilda läkemedelsansökningar. Kommittén utarbetar monografier för både traditionella och väletablerade växtbaserade material och beredningar. På sikt avses monografierna åstadkomma ett EU-gemensamt förhållningssätt till de växtbaserade läkemedlen. Monografierna och de bakomliggande utredningsrapporterna där den vetenskapliga informationen sammanställts och värderats, finns tillgängliga på EMA:s webbplats ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Det EU-gemensamma regelverket kring växtbaserade läkemedel har markant påverkat hur produktgruppen växtbaserade läkemedel/naturläkemedel hanteras i Sverige. Bland annat kan växtbaserade produkter inte längre hanteras enligt de äldre svenska reglerna för naturläkemedel.

Växtbaserade produkter måste alltså i stället antingen registreras som traditionella växtbaserade läkemedel eller godkännas som växtbaserade läkemedel (se Faktaruta 1, s 1222).

En stor andel av de naturprodukter som var godkända som naturläkemedel vid införlivandet av det nya regelverket var växtbaserade. Under en övergångstid, fram till den 1 september 2012, har alla de "gamla" växtbaserade naturläkemedlen omklassats till antingen väletablerade eller traditionella växtbaserade läkemedel. Under denna omklassningsprocedur har Läkemedelsverket särskilt granskat den effektdokumentation som finns för produkterna.

Naturläkemedel som inte är växtbaserade, t ex fiskoljor, mjölkssyraproducerande bakterier och salter, kommer även fortsättningsvis att hanteras enligt det gamla regelverket för naturläkemedel.

Sammanfattningsvis har det nya regelverket för växtbaserade läkemedel lett fram till ett väsentligen EU-gemensamt förhållningssätt till dessa produkter och motverkar därmed den tidigare divergerande utvecklingen.

I detta kapitel har de växtbaserade läkemedlen fått en mer framträdande plats, medan de övriga, icke växtbaserade naturläkemedlets roll minskats.

## Läkemedelsverkets granskning av växtbaserade läkemedel och naturläkemedel

Växtbaserade läkemedel och naturläkemedel är läkemedel och det krävs i Sverige att produkten godkänns/registreras av Läkemedelsverket innan den får säljas. De grundläggande kraven som ställs i läkemedelslagen på ett läkemedel är att det ska vara av god kvalitet, vara verksamt för sitt ändamål och att det vid normal användning inte har skadeverkningar som står i missförhållande till avsedd effekt. Dessa krav är även tillämpliga på växtbaserade läkemedel och naturläkemedel.

### Kvalitet

Ett läkemedels kvalitet redovisas i form av kemisk och farmaceutisk dokumentation som granskas och bedöms av Läkemedelsverket. För växtbaserade läkemedel och naturläkemedel gäller i princip samma kvalitetskrav som för andra läkemedel.

Den aktiva komponenten i växtbaserade läkemedel utgörs oftast av ett extrakt av en växt, men kan även bestå av torkat växtmaterial som hackats eller malts (t ex i örteer). Detta extrakt eller växtmaterial har vanligtvis en mycket komplicerad och delvis okänd sammansättning. I de fall då enskilda farmakologiskt aktiva substanser i växten är kända, krävs haltbestämning av dessa inom ramen för kvalitetskontroll av produkten. Då farmakologiskt aktiva komponenter inte är kända, haltbestäms i stället en markörssubstans, som är karakteristisk för extraktet/växtmaterialet. Halterna av aktiv substans eller markörssubstans i det färdiga växtbaserade läkemedlet måste klart specificeras för att så långt det är möjligt förhindra att läkemedlets sammansättning varierar i olika tillverkningssatser. För de flesta växtmaterial som ingår i växtbaserade läkemedel finns idag monografier i den europeiska farmakopén och de kvalitetskrav som ställs är således gemensamma inom hela Europa.

Tillverkningen av växtbaserade läkemedel och naturläkemedel måste utföras och dokumenteras i enlighet med s k god tillverkningssed (Good Manufacturing Practice, GMP) för läkemedel, och tillverkarna kontrolleras regelbundet av inspektörer

från Läkemedelsverket eller andra europeiska myndigheter.

### Säkerhet och effekt

För att en ny kemisk substans ska kunna godkännas som aktiv komponent i ett läkemedel krävs att tillverkaren kan uppvisa preklinisk och klinisk dokumentation som så långt möjligt säkerställer att produkten är säker och effektiv. Det finns mycket omfattande föreskrifter som reglerar hur detta ska utföras. Detta är den normala vägen vid bedömning och godkännande av nya läkemedel.

Via denna väg godkändes under 2012 ett nytt växtbaserat läkemedel innehållande extrakt av grönt te (Veregen, 10%, salva) för kutan behandling av condylomata acuminata.

När det gäller äldre, välkända substanser som använts länge i klinisk praxis (beprövat erfarenhet vid användning som läkemedel) tillämpas i Sverige, liksom i övriga EU, något annorlunda formulerade krav vid bedömning av effekt och säkerhet. Regelverket föreskriver här att tillverkaren ska kunna uppvisa dokumentation som styrker att substansen/produkten har s k ”väletablerad medicinsk användning med erkänd effekt och godtagbar säkerhetsmarginal”. Tillverkaren kan då hänvisa till publicerade studier (s k bibliografiska data) i stället för att utföra egna prekliniska studier (inom farmakologi och toxikologi) och kliniska prövningar. Även beprövat erfarenhet i form av uppgifter om hur länge substansen använts i klinisk praxis, uppskattat antal användare, ”post marketing”-studier, biverningsrapporter, epidemiologiska studier etc vägs in vid bedömningen.

För ett godkännande krävs att den aktiva substansen haft en omfattande medicinsk användning och varit godkänd som läkemedel i något EU-land under minst 10 år, samt att tillräckliga och samstämmiga data publicerats som visar att substansen har erkänd klinisk effekt och godtagbar säkerhetsmarginal. Enligt denna väg godkänns väletablerade växtbaserade läkemedel och det förekommer även att äldre, välkända kemiska substanser godkänns som konventionella läkemedel på detta sätt.

Läkemedel (inklusive växtbaserade) som godkänns med hänvisning till väletablerad

### Sökord

### Innehåll

medicinsk användning är inte begränsade till egenvårdsområdet, utan tillgänglig dokumentation styr vilken indikation som kan godkännas. Under 2012 godkändes det första receptbelagda växtbaserade läkemedlet innehållande extrakt av Hypericum perforatum för behandling av lindrig till medelsvår egentlig depression (Laif, filmdragerad tablet).

Enligt det nya regelverket har ett särskilt förenklat registreringsförfarande för traditionella växtbaserade läkemedel införts. Registrering får endast ske av produkter för vilka kraven för ett godkännande som vanligt läkemedel inte uppfylls, men där produktens effekt ändå förefaller rimlig på grundval av långvarig användning och erfarenhet. Förenklat uttryckt innebär detta att effektkraven för traditionella växtbaserade läkemedel har lagts på nivån att dokumentationen ska visa att produkten, eller en motsvarande produkt, de facto har en dokumenterad historisk medicinsk användning (minst 30 år). Några krav på kliniska studier ställs alltså inte.

När omklassningen av samtliga växtbaserade produkter nu är genomförd är det således lätt att se för vilka produkter godkännandet ur effektsynpunkt baseras på kliniska studier/väletablerad medicinsk användning och för vilka produkter registreringen enbart baseras på långvarig användning och erfarenhet (traditionella).

#### **Produktinformation och märkning**

Inför godkännandet/registreringen av ett växtbaserat läkemedel/naturläkemedel utarbetar tillverkaren en s k produktresumé (SmPC) och en bipacksedel för sin produkt. Båda granskas och bearbetas av Läkemedelsverket och blir i samband med godkännandet/registreringen de officiella dokument som beskriver produktens egenskaper, indikation, dosering osv. Produktresumén är i första hand avsedd för sjukvårdspersonal, medan bipacksedeln innehåller patientanpassad information.

För traditionella växtbaserade läkemedel anges alltid att produkten är ett traditionellt växtbaserat läkemedel för användning vid en viss indikation och att indikationen uteslutande grundar sig på erfarenhet av långvarig användning.

Ett väletablerat växtbaserat läkemedel identifieras lättast genom att indikationen inleddes med ”Växtbaserat läkemedel ...”.

Förpackningar för godkända naturläkemedel är märkta med ordet ”Naturläkemedel”.

#### **Varifrån har de växtbaserade läkemedlen och naturläkemedlen sina ursprung?**

Ungefär en tredjedel av de totalt 124 naturläkemedlen som var godkända år 2008 (innan omklassificeringen till växtbaserade läkemedel hade inletts) innehöll extrakt eller droger använda i äldre svensk skolmedicin och som fanns med i sista upplagan (1953) av professor Malte Ljungdahls ”Recepthandbok på grundval av de nordiska farmakopéerna”. Denna recepthandbok torde ha beskrivit ”the state of the art” inom farmakologi och läkemedelslära i svensk medicin så sent som för ca 60 år sedan.

Typiska växtbaserade läkemedel som har sitt ursprung i svensk skolmedicin är produkter som innehåller exempelvis extrakt av vänderot (*Valeriana officinalis*), senna (*Cassia angustifolia*), citronmeliss (*Melissa officinalis*), gullgentiana (*Gentiana lutea*), pepparmynta (*Mentha x piperita*), kummin (*Carum carvi*) och eukalyptus (*Eucalyptus globulus*).

Johannesört (*Hypericum perforatum*), hästkastanj (*Aesculus hippocastanum*), sågpalmetto (*Serenoa repens*), silverax (*Cimicifuga racemosa*), munkpeppar (*Vitex agnus-castus*) och röd solhatt (*Echinacea purpurea*) omnämns inte i Ljungdahls recepthandbok, utan har kommit till Sverige främst via tysk skolmedicin. Produkter innehållande ginseng (*Panax ginseng*) rysk rot (*Eleutherococcus senticosus*), malabar-nöt (*Justicia adhatoda*) och ginkgo (*Ginkgo biloba*) har sitt ursprung i asiatisk medicin, men har sedan 1970–1980-talen använts i Europa.

Huvuddelen av de återstående naturläkemedlen har sitt ursprung inom livsmedelsområdet, exempelvis fiskoljor och mjölkssyrabakterier.

Sammanfattningsvis härstammar den absoluta majoriteten av de nu godkända/re-

**Tabell 1.** Kliniskt prövade växtmaterial som värderats i välrenommerad medicinsk litteratur genom systematiska översikter eller metaanalyser av kliniska prövningar

Växt	Indikation	Dokumentation	Anmärkning/referenser
Röd solhatt (Echinacea purpurea)	Förebygga och lindra förkylning	++	(1)
Ginkgo (Ginkgo biloba)	Minnesstörningar hos äldre	-	(2, 3)
Hästkastanj (Aesculus hippocastanum)	Symtom vid venös insufficiens	++	(4)
Sågpalmetto (Serenoa repens)	Symtom vid godartad prostataförlösning	+	(5, 6)
Johannesört (Hypericum perforatum)	Egentlig depression	++	Ej egenvårds-indikation, (7)
Valeriana (Valeriana officinalis)	Sömnsvårigheter	+	(8)
Ginseng (Panax ginseng)	Nedsatt prestationsförmåga	-	(9)
Hagtorn (Crataegus monogyna)	Hjärtsvikt	+	Ej egenvårdsindikation, (10, 11)
Munkpeppar (Vitex agnus-castus)	Premenstruellt syndrom	++	(12)
Silverax (Cimicifuga racemosa)	Klimakteriesymtom	+	(13, 14)
Grönt te (Camellia sinensis)	Genitala och perianala vårtor	++	(15–17)

++ Positiv effekt visad

+ Dokumentationen något osäker, men troligen positiv effekt

- Dokumentationen inte övertygande ur EBM-perspektiv

gistrerade växtbaserade läkemedlen och naturläkemedlen således antingen från äldre empirisk skolmedicin eller från livsmedel som befunnits ha läkemedelsliknande egenskaper.

### Växtbaserade läkemedel och evidensbaserad medicin

Ett nytt läkemedel som godkänts, baserat på fullständig preklinisk och klinisk dokumentation i enlighet med de krav och riktlinjer som gäller idag, är bättre karakteriserat och lämpat för evidensbaserad medicin (EBM) än ett läkemedel som godkänts baserat på visad ”väletablerad medicinsk användning”.

För ett godkännande av ett ”väletablerat växtbaserat läkemedel” krävs att den aktiva substansen har en omfattande medicinsk användning och varit godkänd som läkemedel i något EU-land under minst 10 år, samt att tillräckliga och samstämmiga data publiceras som visar att substansen har erkänd klinisk effekt och godtagbar säkerhet. Efter omfattande diskussioner har

kommittén för växtbaserade läkemedel vid det europeiska läkemedelsverket enats om att ”erkänd klinisk effekt” normalt innebär att det finns resultat från minst en klinisk studie av god kvalitet som bekräftar substansens effekt. Vid omklassningen av de ”gamla” växtbaserade naturläkemedlen till växtbaserade läkemedel har denna tolkning av ”erkänd klinisk effekt” använts.

I Tabell 1 redovisas en sammanställning av kliniskt prövade växtmaterial. Observera att indikationerna i de refererade kliniska prövningarna kan avvika från de terapeutiska indikationer som accepterats för motsvarande produkter i Sverige. Detta har sin huvudsakliga grund i att annan dokumentation (beprövad erfarenhet, resultat från andra kliniska prövningar och användning i andra länder) tillkommit vid Läkemedelsverkets effektvärdering.

Vad gäller traditionella växtbaserade läkemedel, så baseras således registreringen ur effektsynpunkt på ”visad historisk medicinsk användning” och inte på resultat av genomförda kliniska prövningar. I bästa fall utgörs evidensen av expertrapporter från er-

farna kliniker kombinerat med prekliniska farmakologiska data. Detta behöver naturligtvis inte betyda att ett traditionellt växtbaserat läkemedel inte har någon kliniskt relevant effekt, men evidensgraden för detta får generellt anses vara låg.

I Tabell 2, s 1232, finns en lista över samtliga i Sverige godkända/registrerade växtbaserade läkemedel och naturläkemedel.

### Biverkningar av naturläkemedel/växtbaserade läkemedel

Antalet rapporterade biverkningar av växtbaserade läkemedel och naturläkemedel är få. Under senare år har färre än 10 biverkningsrapporter inkommit till Läkemedelsverket per år. En del av dessa har varit svårbedömda ur kausalitetssynpunkt. Huvuddelen av rapporterna har, liksom för konventionella läkemedel, gällt hubbiverkningar och allergiska reaktioner. Sannolikt föreligger en stor underrapportering. Förmodligen beror detta på att naturläkemedel/växtbaserade läkemedel till övervägande del används inom egenvården utan någon kontakt med sjukvården.

Sannolikt är det också så att de växtbaserade läkemedel och naturläkemedel som verkligen klarar kraven för att godkännas/registreras per se har låg toxicitet. I Sverige har vi hittills varit förskonade från förgiftningsfall med dödlig utgång, vilket inträffat på andra håll i Europa med traditionella växtbaserade preparat, vilka exempelvis innehållit Aristolochia (njurtoxicitet) eller kava-kava (levertoxicitet). Produkter med dessa innehåll har aldrig godkänts i Sverige.

Misstänkta biverkningar av växtbaserade läkemedel och naturläkemedel som upptäcks i sjukvården ska rapporteras till Läkemedelsverket på samma sätt som biverkningar från konventionella läkemedel. Konsumenter och sjukvårdspersonal kan också själva rapportera misstänkta biverkningar via ett webbformulär på Läkemedelsverkets webbsida.

### Växtbaserade läkemedel och naturläkemedel vid graviditet och amning

Växtbaserade läkemedel och naturläkemedel är generellt otillräckligt studerade vid graviditet och amning. Mot den bakgrunden avråds från användning.

### Interaktioner mellan växtbaserade läkemedel/naturläkemedel och andra läkemedel

Relativt lite är känt om interaktioner mellan växtbaserade läkemedel/naturläkemedel och andra läkemedel. Det finns inga formella krav på interaktionsstudier inför godkännandet och mycket få rapporter om misstänkta interaktioner har kommit in till Läkemedelsverket. Förmodligen sker en underrapportering, liksom för biverkningar, eftersom interaktioner vanligen är svåra att upptäcka i den kliniska vardagen, i synnerhet då behandlande läkare ofta inte känner till patientens intag av växtbaserade läkemedel/naturläkemedel.

Den interaktion som idag är mest välkänd är den kinetiska interaktionen mellan johannesört och läkemedel som metaboliseras via enzymet cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Detta leverenzym metaboliseras ett mycket stort antal läkemedel. Det finns uppskattningar som anger att omkring hälften av alla läkemedel metaboliseras via detta enzym. Mekanismen för interaktionen mellan johannesört och läkemedel har studerats ingående. Substanzen hyperforin, som finns i johannesört, har hög affinitet till den s k pregnan X-receptorn, som vid aktivering inducerar ett ökat uttryck av CYP3A4. Det ökade uttrycket av metaboliseraende enzym leder till en snabbare nedbrytning och därmed lägre plasmaconcentration och effekt av ett läkemedel.

Kliniskt betydelsefulla interaktioner har beskrivits för exempelvis warfarin, ciklosporin och p-piller, där intag av johannesört lett till otillräcklig antikoagulation, organavstötning och oönskad graviditet. Potentieltt interagerar johannesört med alla läkemedel som metaboliseras via CYP3A4. Generellt avråds därför från att använda johannesört samtidigt med annan medicinering.

Det finns misstanke om att växtbaserade läkemedel och naturläkemedel som innehåller ginkgo, fiskolja och vitlöök farmakodynam-

### Socialstyrelsens och Läkemedelsverkets råd för vägledning

#### Väletablerade och traditionella växtbaserade läkemedel

- Väletablerade växtbaserade läkemedel bör legitimerad personal behandla som "vanliga" läkemedel och kan, inom ramen för sin yrkeskompetens, informera om, rekommendera eller ordnara dessa.
- Beträffande gruppen **traditionella växtbaserade läkemedel** bör legitimerad personal inta en mer restriktiv hållning. Det vetenskapliga underlaget för effekten av dessa läkemedel är mycket begränsat. De har dock genomgått ett registreringsförfarande vid Läkemedelsverket och bedömts vara av god farmaceutisk kvalitet och oskadliga vid normal användning. Legitimerad personal kan informera om traditionella växtbaserade läkemedel vid en diskussion med en patient om olika egenvårdsmöjligheter, men att ge en förbehållslös rekommendation eller ordination kan komma att stå i strid med vetenskap och beprövad erfarenhet.

miskt interagerar med läkemedel som påverkar blödningsbenägenheten. Dessa interaktioner är mindre välkända, men misstänkta fall av blödning har beskrivits. Generellt bör därför dessa kombinationer undvikas.

### Växtbaserade läkemedel/naturläkemedel och legitimerad hälso- och sjukvårdspersonal

Viss osäkerhet råder ibland inom hälso- och sjukvården om vad legitimerad vårdpersonal, inklusive apotekspersonal, får säga eller rekommendera en patient/kund beträffande användning av växtbaserade läkemedel och naturläkemedel. Socialstyrelsen och Läkemedelsverket har gett följande vägledning baserad på regelverken som utgår från lagen om yrkesverksamhet på hälso- och sjukvårdens område (1998:531) och läkemedelslagen (1992:859). Se Faktaruta 2.

#### Naturläkemedel

- "Legitimerad hälso- och sjukvårdspersonal, såsom läkare, sjuksköterskor, apotekare och receptarier, står under Socialstyrelsens tillsyn och ska utföra sitt arbete i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet.
- Naturläkemedel är en grupp läkemedel för egenvård som bedömts och godkänts av Läkemedelsverket i enlighet med gällande läkemedelslagstiftning.
- Legitimerade läkare kan förskriva eller rekommendera naturläkemedel. Legitimerade sjuksköterskor, apotekare och receptarier kan inom ramen för sin yrkeskompetens rekommendera en patient/kund att använda ett naturläkemedel i egenvårdssyfte.
- De nämnda yrkeskategorierna ska, beträffande naturläkemedel, beakta vetenskap och beprövad erfarenhet och samråda med patienten i varje enskilt fall på samma sätt som när det gäller förskrivning/rekommendation av andra receptfria läkemedel. Utgångspunkten bör vara att sträva efter att hitta den behandling som är lämpligast för den enskilda patienten. Särskild omsorg bör läggas vid bedömningen om det över huvud taget är lämpligt att patienten/kunden rekommenderas läkemedelsbehandling inom egenvården.
- Förskrivning/rekommendation av naturläkemedel bör journalföras på samma sätt som andra läkemedel.
- Det bör vidare klargöras att ovanstående endast gäller för naturläkemedel som godkänts efter prövning av Läkemedelsverket."

### Användningen av växtbaserade läkemedel/naturläkemedel i Sverige

Data från omfattande svenska epidemiologiska undersökningar har visat att användningen av växtbaserade läkemedel/naturläkemedel och diverse liknande produkter i form av "kosttillskott" har ökat under de senaste 20 åren.

Enligt branschorganisationen, Svensk Egenvård, säljs idag egenvårdsprodukter inklusive växtbaserade läkemedel och naturläkemedel för ca 2,8 miljarder kronor/år i hälsofackhandel, dagligvaruhandel, apotek och via postorder (i Faktaruta 3, s 1229, anges försäljningskanaler för växtbaserade läkemedel/naturläkemedel). I epidemiologiska undersökningar har man funnit att

högutbildade personer konsumeras mer växtbaserade läkemedel/naturläkemedel än lågutbildade och att kvinnor konsumeras mer än män.

En rimlig samlad uppskattning är att ca 20% av befolkningen använder växtbaserade läkemedel, naturläkemedel och liknande produkter minst någon gång/vecka. Man har också funnit att personer med dålig självupplevd hälsa har en högre konsumtion än befolkningen i övrigt, inte bara av konventionella läkemedel, utan även av växtbaserade läkemedel/naturläkemedel.

Sannolikt har var 4:e eller kanske rentav var 3:e patient i primärvårdens väntrum konsumerat växtbaserade läkemedel, naturläkemedel eller liknande produkter under den gångna veckan. Hur ofta finns detta förhållande nedtecknat i patientjournalen efter läkarbesöket?

### Mötet med patienten

Många människor använder växtbaserade läkemedel/naturläkemedel och olika kosttillskott parallellt med vanliga läkemedel. Trots att detta i första hand innebär egenvård, är det väsentligt att läkaren och övrig sjukvårdspersonal också har kunskaper om sådan behandling. Om patienten märker att läkaren har intresse och kunskap ökar förtroendet, och frågor som annars inte hade ställts kan komma upp. Detta är viktigt av flera skäl:

- Patienten kan nämna symptom som denne själv felsöker, men som leder läkaren till en diagnos som kräver en helt annan behandling än växtbaserade läkemedel/naturläkemedel.
- Man kan hjälpa patienten att i första hand välja de av Läkemedelsverket godkända alternativen och inte välja icke-kontrollerade preparat som (ofta olagligt) säljs via reklamblad eller Internet, och som i värsta fall kan vara direkt skadliga. Exempelvis har perorala ”ört-preparat” mot astma vilka sålts via Internet visat sig innehålla höga halter av prednisolon.
- Vid tolkning av provsvar kan det också vara viktigt att känna till intag av växtbaserade läkemedel/naturläkemedel och

### Försäljningskanaler för växtbaserade läkemedel/naturläkemedel

Naturläkemedel och traditionella växtbaserade läkemedel får säljas i all handel. Godkända växtbaserade läkemedel får säljas på apotek och, efter beslut av Läkemedelsverket, även i annan handel.

kosttillskott, inklusive örteer. Exempel finns på att örteer påverkat leverprover. Allvarliga leverskador och till och med dödsfall, har också inträffat då kosttillskott innehållit i Sverige förbjudna läkemedelsubstanser.

### Situationer där väletablerade växtbaserade läkemedel eller naturläkemedel kan föreslås eller ordinaras

Följande exempel avser tillstånd för vilka väletablerade växtbaserade läkemedel finns godkända. Därmed kan man som läkare eller sjuksköterska föreslå, ordinera eller förskriva dem under samma förutsättningar som övriga läkemedel (se Faktaruta 2, s 1228). Bland de väletablerade växtbaserade läkemedlen finns även receptbelagda preparat.

- Då patienten önskar något för att lindra förkylning: Echinacea-preparat.
- Som komplement till kompressionsbehandling vid venös insufficiens i benen: preparat av hästkastanj.
- För att lindra lättare vattenkastningsbesvär vid godartad prostatahypertrofi: preparat på pollen eller sågpalmetto.
- Vid lindrig oro eller sömnubbning: valerianapreparat.
- Som alternativ till annan farmakologisk behandling vid lätt till måttlig depression om patienten inte vill ha SSRI eller fått biverkningar av dessa: johannesört-preparat. Observera dock interaktionsrisken vid samtidig annan medicinering.

Följande exempel avser tillstånd för vilka naturläkemedel finns registrerade. För dem gäller egenvårdsindikation. Inom den ra-

men kan de föreslås liksom annan egenvård (se Faktaruta 2, s 1228).

- Fiskoljepreparat som komplement till kost- och motionsbehandling vid hjärt-kärlsjukdom. Observera att fiskoljepreparat ej bör kombineras med warfarinbehandling.
- Preparat med mjölkpsyrebakterier vid tillfälligt störd mag-tarmfunktion.

Traditionella växtbaserade läkemedel och naturläkemedel omfattas inte av läkemedelsförmånen. Godkända växtbaserade läkemedel kan dock komma att ingå i förmånen framöver.

### Naturprodukter som inte är växtbaserade läkemedel eller naturläkemedel

På marknaden finns ett stort antal naturprodukter som har vissa likheter med växtbaserade läkemedel och naturläkemedel. Nedan beskrivs några sådana produktgrupper och vad som skiljer dem från växtbaserade läkemedel och naturläkemedel.

#### Kosttillskott

Kosttillskott definieras juridiskt som livsmedel och regler kring dem utfärdas därför av Livsmedelsverket. De är avsedda att komplettera en normal kost. Vitaminer, mineraler och andra ämnen med näringsmässig eller fysiologisk verkan såsom örter eller växtextrakt, aminosyror, essentiella fettsyror och fibrer kan säljas som kosttillskott. Kosttillskott ska säljas i avdelade doser i färdigförpackad form. Ingående ämnens namn och mängd ska anges på förpackningen, liksom rekommenderad daglig dos och varning för att överskrida denna.

Sedan 2005 finns gemensamma regler kring vitaminer och mineraler inom EU. Dessa innehåller förteckningar över vilka substanser som får saluföras i kosttillskott. Eftersom höga doser av vissa ämnen kan vara skadliga kommer säkra maxdoser av dessa också att fastställas framöver.

I information och marknadsföring av kosttillskott får det inte förekomma antydningar om att en allsidig och varierad kost i allmänhet inte täcker det normala behovet av näringssämnen. Påståenden om att ett

kosttillskott kan förebygga eller bota sjukdom är inte tillåtna – då betraktas produkterna som läkemedel och måste genomgå den godkännande procedur som gäller för läkemedel hos Läkemedelsverket. Gränsdragningen är dock inte helt enkel. Det är nämligen tillåtet att göra vissa vetenskapligt underbyggda näringss- och hälsopåståenden både för kosttillskott och övriga livsmedel. Listor på godkända påståenden uppdateras successivt inom EU. Exempel på godkända hälsopåståenden är att kalcium och D-vitamin behövs för normal utveckling och tillväxt av skelettet hos barn, eller att en produkt sänker kolesterolvärdet som är en riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom.

Listorna finns att tillgå via Livsmedelsverkets webbplats ([www.slv.se](http://www.slv.se)). Om ett företag önskar hävda ett hälsopåstående som inte finns på listan, kan man hos Livsmedelsverket ansöka om ett nytt hälsopåstående.

#### Homeopatiska läkemedel

Homeopatin utvecklades under början av 1800-talet av den tyske läkaren Samuel Hahnemann. Han provade olika substansers verkan på sig själv, kollegor och patienter och kom då fram till principen "lika botar lika": En substans som i koncentrerad form hos en frisk person framkallar liknande symtom som en viss sjukdom, kan i utspädd form användas som behandling mot denna sjukdom.

Substanserna kan komma från mineral-, växt- eller djurriket. De späds genom rytmisk skakning, oftast i 10-potenser, D = 1/10. Spädningsmedium är för fasta substanser ofta laktos, för flytande utgångssubstanter vatten och/eller alkohol. De spädningar/potenser som används inom dagens homeopati är ofta från D6, dvs 1/1 000 000 och upp till D30, men både lägre och högre spädningar förekommer. Potensen D30 innebär ytterst låg sannolikhet för att en enda molekyl av ursprungssubstanzen återstår i en förpackning och därmed ter sig en farmakologisk effekt orimlig ur biokemisk synpunkt. Homeopatins företrädare hävdar att det rytmiska spädningsförfarandet överför egenskaper från den ursprungliga substansen till spädningsmediet genom fysikaliska förändringar av mediet. Det experimentella underlag man presenterat som stöd för det-

#### Sökord

#### Innehåll

ta har dock inte accepterats av forskarsamhället i övrigt.

Den homeopatiska medicinen är mycket utbredd i Europa, framför allt i Tyskland, Frankrike och England där den praktiseras både av läkare (ofta parallellt med skolmedicinska metoder) inom öppenvård och på sjukhus och av specialutbildade homeopater. I Sverige är dess utbredning mycket mindre. Då homeopatisk behandling inte är förenlig med etablerad vetenskap förskrivs den nästan aldrig av legitimerade läkare. I ett enskilt avgörande har dock Högsta Förvaltningsdomstolen (2011:6634–10) fastställt att detta inte skulle leda till disciplinpåföljd eftersom gängse behandling inte undanhållits och enskild patient inte kommit till skada.

Ett stort antal dubbeldubbla, randomiserade studier har gjorts kring homeopatin. Många har visat signifikanta positiva effekter av homeopatiska läkemedel jämfört med placebo. Vid metaanalyser publicerade i etablerade medicinska tidskrifter har dock det stora flertalet av dessa bedömts ha olika metodologiska brister (18–20).

Kontroll och registrering av homeopatiska preparat sker hos Läkemedelsverket. Registrering får ske för peroralt och utvärtes bruk men inte för injektion. Högsta för registrering tillåtna koncentration av en råvara är i Sverige 1/10 000 (D4). Vid registreringen granskas dels farmaceutisk kvalitet, dels säkerhet hos produkterna, dvs att farmakologiskt verksamma mängder substans inte finns i produkterna. Ingen effektbedömning görs. Registrerade preparat säljs inte på apotek och produkterna får inte anges ha ett visst medicinskt användningsområde.

Att de homeopatiska preparaten ändå klassificeras som läkemedel är en anpassning till den gemensamma lagstiftningen inom EU.

### Antroposofiska medel

Antroposofisk medicin vill komplettera den etablerade medicinen. Den ser sjukdom som en obalans inom, eller mellan, den fysiska kroppen, livsprocesserna och det självsliga, som måste behandlas individuellt hos varje patient. Man använder sig bl a av diet, egena naturmedel, rörelseterapi (läke-eurytm), konstterapi, bad och massage.

Den antroposofiska medicinen praktiseras i Europa både inom öppenvård och på sjukhus, fr a i Tyskland, Schweiz och Holland. Den bedrivs även i Sverige framför allt på Vidarkliniken i Järna, som har vårdavtal med flera landsting och tar emot remisser från hela landet. Utöver medicinsk grundutbildning och legitimation har antroposofiska läkare särskild vidareutbildning, och använder ofta en kombination av konventionella läkemedel och antroposofiska medel.

De antroposofiska medlen bygger främst på substanser från mineral- och växtriket och finns i olika beredningsformer: droppar, tablettter, injektionspreparat, salvor och i en stor mängd styrkor och kombinationer. I de flesta västeuropeiska länder säljs dessa medel på vanliga apotek och i bl a Tyskland, Holland och Schweiz har de länge varit rabbatterade inom sjukvårdsförsäkringarna. Användningen bygger på den antroposofiska sjukdomssynen och beprövad erfarenhet. Den antroposofiska metoden, där läkaren försöker hitta en individuell behandling för varje patient, innebär att olika patienter med samma diagnos kan få olika antroposofiska medel. Detta försvarar genomförandet av dubbeldubbla, randomiserade studier och sådana finns bara för ett fåtal preparat.

Antroposofiska medel har inte gått att inlema i den svenska läkemedelslagstiftningen, bl a på grund av det stora antalet preparat, och de har länge sålts i enlighet med tidsbegränsade regeringsbeslut. Hur det kommer att bli framöver är ännu inte klarlagt, men hänger delvis samman med situationen i andra EU-länder. En särställning har mistelpreparaten Iscador och Helilixir, som används som komplement till skolmedicinsk behandling vid tumörsjukdomar. Preparaten var enligt tidigare lagstiftning registrerade som naturmedel för injektion. De har sedan över 20 år årligen fått förlängda försäljningstillstånd från Läkemedelsverket och säljs mot vanligt läkarrecept på apotek, men utan läkemedelsförmån. Ansökningsprocesser har inletts för att få dem godkända som väletablerade växtbaserade läkemedel.

**Tabell 2.** Av Läkemedelsverket godkända växtbaserade läkemedel (vbl), registrerade traditionella växtbaserade läkemedel (tvbl) och godkända naturläkemedel (nlm) samt deras användningsområden (april 2013).

Godkända indikationer	Innehåll	Preparatnamn, beredningsform och produktklass
<b>Medel vid mag-tarmbesvär</b>		
Växtbaserat läkemedel för korttidsanvändning vid tillfällig förstoppling.	Cassia senna	Linella, tablett(er) (vbl)
Växtbaserat läkemedel vid tillfällig förstoppling och trög mage.	Plantago ovata	Husk Lindroos, pulver (vbl)
Växtbaserat läkemedel vid tillstånd där mjuk avföring är önskvärd, t ex vid smärtssam tarmtömning efter rektal- eller alkirurgi, analfissurer, hemorrojder eller graviditet.		
Växtbaserat läkemedel vid behov av ökat fiberintag, t ex som adjuvans för lindring av diarré och/eller förstoppling i samband med IBS (irriterad tjocktarm), när andra orsaker till symptomen är uteslutna.		
Traditionellt växtbaserat läkemedel använt vid tillfälliga matsmältningsbesvär med symptom såsom uppkördhet, väderspänning och magknip <sup>a</sup> .	Mentha arvensis	Japol, orala droppar (tvbl)
Traditionellt använt vid halsbränna och sura uppstötningar.	Kalciumkarbonat, magnesiumtrisilikat	Gastrosan, tablett(er) (nlm)
	Natriumbikarbonat, natriumkarbonat vinsyra, citronsyra, natriumkaliumtartrat	Samarin, dospulver (nlm) Samarin Persikacitron, dos-pulver (nlm)
	Magnesiumhydroxid, kalciumkarbonat, magnesiumkarbonat	Samarin Antacid Mint, tuggtablett(er) (nlm)
	Natriumcitrat, natriumbikarbonat, kaliumbikarbonat, citronsyra, natriumkarbonat, natriumkaliumtartrat	Samarin, brustablett(er) (nlm)
Traditionellt använt för normalisering av tarmfloran vid tillfälliga mag-tarmbesvär, t ex lindrig diarré och förstoppling samt förebyggande och behandling av vanlig okomplicerad turistdiarré.	Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacterium longum	Bifolac, enterokapslar (nlm)
	Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus bulgaricus	Trilac, kapslar (nlm)
	Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus bulgaricus, Streptococcus thermophilus	Trevis, kapslar (nlm)
Traditionellt växtbaserat läkemedel använt vid tillfälliga matsmältningsbesvär som uppkördhet och väderspänning <sup>a</sup> .	Cynara scolymus, Gentiana lutea, Curcuma longa	Galexir, oral lösning (tvbl)

**Sökord      Innehåll**

**Tabell 2.** forts. Av Läkemedelsverket godkända växtbaserade läkemedel (vbl), registrerade traditionella växtbaserade läkemedel (tvbl) och godkända naturläkemedel (nlm) samt deras användningsområden (april 2013).

Godkända indikationer	Innehåll	Preparatnamn, beredningsform och produktklass
<b>Medel vid mag-tarmbesvär forts</b>		
Traditionellt växtbaserat läkemedel använt vid tillfälliga matsmältningsbesvär som nedsatt aptit, uppkördhet och väderspänning <sup>a</sup> .	Taraxacum officinale, Peumus boldus	Cynaramin, orala droppar (tvbl)
Växtbaserat läkemedel för lindring av symptom vid funktionell dyspepsi och IBS, såsom uppkördhet, magknip och illamående.	Iberis amara, Angelica archangelica, Matricaria recutita, Carum carvi, Silybum marianum, Melissa officinalis, Mentha piperita, Chelidonium majus, Glycyrrhiza glabra	Iberogast, orala droppar, lösning (vbl)
<b>Medel vid hjärt-kärlsjukdomar</b>		
Växtbaserat läkemedel för sänkning av måttligt förhöjt kolesterol i blodet (hyperkolesterolemia), som komplement till kostbehandling. Behandling bör ske i samråd med läkare.	Plantago ovata	Husk Lindroos, oralt pulver (vbl)
Växtbaserat läkemedel för lindring av symptom orsakade av störningar i det venösa blodflödet i benen, s k kronisk venös insufficiens, som ofta åtföljs av åderbråck och som kännetecknas av t ex svullnad, tyngdkänsla, smärta, trötthet, klåda, spänningskänsla och vadkramper. Används sedan kronisk venös insufficiens konstaterats av läkare.	Aesculus hippocastanum	Venastat, depotkapslar (vbl) Venokan, depottabletter (vbl)
Naturläkemedel innehållande omega-3-fettsyror som kan bidra till skydd mot hjärt-kärlsjukdomar.	Fiskolja eller fiskoljekoncentrat innehållande omega-3-fettsyra-triglycerider	Eskimo-3, kapslar, oral lösning (nlm) Pikasol Forte, kapslar (nlm)
<b>Medel vid hudbesvär m m</b>		
Traditionellt växtbaserat läkemedel mot tillfälligt överdriven svettning <sup>a</sup> .	Salvia officinalis	Nosweat, kapslar (tvbl)
Kutan behandling av utvärtes genitala och perianala värter (condylomata acuminata) hos immunkompetenta patienter från 18 års ålder.	Camellia sinensis	Veregen 10%, salva (receptbelagt, vbl)
Traditionellt växtbaserat läkemedel använt för behandling av munsår och andra ytliga, mindre sår, såsom självsprickor i mungipor och finger-toppar <sup>a</sup> .	Echinacea purpurea	Salva vid munsår (tvbl)
Traditionellt växtbaserat läkemedel använt mot klåda vid lindrig fotsvamp och okomplicerade insektsbrott samt vid behandling av akne <sup>a</sup> .	Melaleuca alternifolia	Tea Tree Oil Thursday Plantation, kutan vätska (tvbl)

**Tabell 2.** forts. Av Läkemedelsverket godkända växtbaserade läkemedel (vbl), registrerade traditionella växtbaserade läkemedel (tvbl) och godkända naturläkemedel (nlm) samt deras användningsområden (april 2013).

Godkända indikationer	Innehåll	Preparatnamn, beredningsform och produktklass
<b>Medel vid hudbesvär m m forts</b>		
Traditionellt växtbaserat läkemedel använt inom antroposofisk medicin: <ul style="list-style-type: none"> <li>• för symptomatisk behandling av lindriga hudinflammationer (såsom solbränna, akne eller kvisslor) och för att underlätta läkning av mindre sår (såsom skav- eller skrubbsår)</li> <li>• som munsköljvätska vid lätt inflammerat tandkött och vid halsont<sup>a</sup>.</li> </ul>	Calendula officinalis	Calendula Weleda, kutanlösning (tvbl)
Traditionellt växtbaserat läkemedel använt inom antroposofisk medicin: <ul style="list-style-type: none"> <li>• för symptomatisk behandling av lindriga hudinflammationer (såsom solsveda)</li> <li>• för att underlätta läkning av mindre sår (såsom skav-, skrap- och skrubbsår)<sup>a</sup>.</li> </ul>	Calendula officinalis	Calendula Weleda, salva (tvbl)
<b>Medel vid urogenitala besvär m m</b>		
Växtbaserat läkemedel för behandling av symptom vid godartad prostataförstoring, t ex täta urinträngningar och nattliga urinträngningar.	Secale cereale, Phleum pratense, Zea mays	Cernitol, tablett(er) (vbl)
Traditionellt växtbaserat läkemedel använt för att lindra symptom vid PMS (premenstruellt syndrom) och vid klimakteriebesvär <sup>a</sup> .	Zea mays, Secale cereale, Dactylis glomerata, Pinus sylvestris	Femal Balans, tablett(er) (tvbl) Femal Balans Forte, tablett(er) (tvbl)
Traditionellt växtbaserat läkemedel använt för lindring av besvär från de nedre urinvägarna i samband med godartad prostataförstoring, t ex täta urinträngningar och nattliga urinträngningar. Används sedan läkare konstaterat att annan, allvarlig sjukdom inte föreligger <sup>a</sup> .	Secale cereale, Phleum pratense, Zea mays	Sanaxeen, tablett(er) (tvbl)
Växtbaserat läkemedel använt vid lättare vattenkastningsbesvär orsakade av godartad prostataförstoring, t ex nattliga urinträngningar.	Serenoa repens	Curbisal, kapslar (vbl) Prosabal, kapslar (vbl) Sabamin, kapslar (vbl)
Växtbaserat läkemedel använt för lindring av klimakteriebesvär såsom värmevallningar och kraftiga svettningar.	Cimicifuga racemosa	Klimadynon, tablett(er) (vbl) Remifemin, tablett(er) (vbl)

**Sökord      Innehåll**

**Tabell 2.** forts. Av Läkemedelsverket godkända växtbaserade läkemedel (vbl), registrerade traditionella växtbaserade läkemedel (tvbl) och godkända naturläkemedel (nlm) samt deras användningsområden (april 2013).

Godkända indikationer	Innehåll	Preparatnamn, beredningsform och produktklass
<b>Medel vid urogenitala besvär m m forts</b>		
Traditionellt växtbaserat läkemedel använt för lindring av lättare symptom dagarna före mens (PMS, premenstruellt syndrom). Använts sedan läkare konstaterat att annan, allvarlig sjukdom ej föreligger <sup>a</sup> .	Vitex agnus-castus	Femicur, kapslar (tvbl)
Växtbaserat läkemedel för behandling av symptom vid PMS (premenstruellt syndrom).	Vitex agnus-castus	Ziara, tablettter (vbl)
Traditionellt använt vid obalans i slidans normala bakterieflora. Tillståndet kan visa sig som lätt ökad flytning och lätt klåda.	Lactobacillus acidophilus	Vivag, vaginalkapsel (nlm) Ecovag, vaginalkapsel (nlm)
<b>Medel vid förkylning, hosta, smärta m m</b>		
Växtbaserat läkemedel för kortvarig profylax och lindring av förkylning.	Echinacea purpurea	Echinagard, orala droppar, oral lösning, sugtablettter (vbl) Echinacea Friggs, brustablettter (vbl)
Traditionellt växtbaserat läkemedel använt för lindring av symptom vid förkylning och tillfällig hosta <sup>a</sup> .	Pinus mugo, Citrus limon, Illicium verum, Foeniculum vulgare, Eucalyptus globulus, Mentha x piperita, Thymus vulgaris, Tilia cordata, Pimpinella anisum, Carum carvi, Polygonum aviculare	Alpenkraft, sirap (tvbl)
Traditionellt växtbaserat läkemedel använt för lindring av symptom vid förkylning <sup>a</sup> .	Echinacea purpurea	Echinaforce, orala droppar, tablettter (tvbl) Echinatex, orala droppar (tvbl) Echitonil, tuggtabeller (tvbl)
	Allium sativum	Kyolic, tablettter (tvbl)
Traditionellt växtbaserat läkemedel använt för att lindra symptom vid förkylning såsom hosta, halsont och snuva <sup>a</sup> .	Pelargonium sidoides	Kaloba, tablettter, lösning (tvbl) Trecura, orala droppar, lösning (tvbl)
Växtbaserat läkemedel använt för lindring av hosta med segt slem.	Hedera helix	Prospan, oral lösning, oral lösning endosbehållare (vbl)
Traditionellt växtbaserat läkemedel använt för lindring av symptom vid förkylning <sup>a</sup> .	Baptisia tinctoria, Echinacea purpurea, Echinacea pallida, Thuja occidentalis	Esberitox, tablettter (tvbl)

**Tabell 2.** forts. Av Läkemedelsverket godkända växtbaserade läkemedel (vbl), registrerade traditionella växtbaserade läkemedel (tvbl) och godkända naturläkemedel (nlm) samt deras användningsområden (april 2013).

Godkända indikationer	Innehåll	Preparatnamn, beredningsform och produktklass
<b>Medel vid förkyllning, hosta, smärta mm forts</b>		
Traditionellt växtbaserat läkemedel använt för lindring av symptom vid förkyllning <sup>a</sup> .	Justicia adhatoda, Echinacea purpurea, Eleutherococcus senticosus	Kan Jang, oral lösning, tablett (tvbl)
Traditionellt växtbaserat läkemedel använt för lindring av symptom vid förkyllning som nästäppa och hosta <sup>a</sup> .	Mentha piperitae aetheroleum, Eucalypti aetheroleum, Cajeputi aetheroleum	Oleum Basileum, inhalations- ånga, lösning (tvbl) Oleum Salvum, inhalations- ånga, salva (tvbl)
Växtbaserat läkemedel för lindring av symptom i näsan och dess bihålor vid förkyllning.	Gentiana lutea, Primula veris, Primula elatior, Rumex acetosa, Rumex acetosella, Rumex obtu- sifolius, Rumex patientia, Rumex crispus, Rumex thyrsiflorus, Sambucus nigra, Verbena officinalis	Sinova, tablett (vbl) Sinupret, tablett (vbl)
	Gentiana lutea, Primula veris, Primula elatior, Rumex acetosa, Rumex acetosella, Rumex obtu- sifolius, Rumex patientia, Rumex crispus, Sambucus nigra, Verbena officinalis	Sinova forte, tablett (vbl) Sinupret forte, tablett (vbl)
<b>Medel vid oro, nedstämdhet och/eller tillfälliga insomningsbesvär</b>		
Växtbaserat läkemedel för användning vid lindrig oro och sömn- rubbningar.	Valeriana officinalis	Neval, kapslar (vbl) Valerina Forte, tablett (vbl) Neurol, tablett (vbl) Neurol forte, tablett (vbl)
Växtbaserat läkemedel för lindrande av milda nervösa spänningstillstånd och sömnstörningar.	Valeriana officinalis	Dormiplant, tablett (vbl)
Växtbaserat läkemedel för lindring av tillfälliga insomningsbesvär och tillfällig lindrig oro.	Valeriana officinalis	Baldrian-Dispert, tablett (vbl) Baldrian-Dispert Forte, tablett (vbl)
Växtbaserat läkemedel för behandling av lindriga till medelsvåra depressiva episoder.	Hypericum perforatum	Laif, tablett (receptbelagt, vbl)
Traditionellt växtbaserat läkemedel använt vid lätt nedstämdhet och lindrig oro <sup>a</sup> .	Hypericum perforatum	Johannesört Salus, örte (tvbl)
Traditionellt växtbaserat läkemedel använt vid lätt nedstämdhet, vid lindrig oro och mot tillfälliga insomningsbesvär <sup>a</sup> .	Hypericum perforatum	Hypermin, tablett (tvbl)

**Sökord      Innehåll**

**Tabell 2.** forts. Av Läkemedelsverket godkända växtbaserade läkemedel (vbl), registrerade traditionella växtbaserade läkemedel (tvbl) och godkända naturläkemedel (nlm) samt deras användningsområden (april 2013).

Godkända indikationer	Innehåll	Preparatnamn, beredningsform och produktklass
<b>Medel vid oro, nedstämdhet och/eller tillfälliga insomningsbesvär forts</b>		
Växtbaserat läkemedel använt vid lätt nedstämdhet, vid lindrig oro och mot tillfälliga insomningsbesvär.	Hypericum perforatum	Neurokan, tablett(er) (vbl)
Traditionellt växtbaserat läkemedel använt vid lindrig oro och mot tillfälliga insomningsbesvär <sup>a</sup> .	Valeriana officinalis, Humulus lupulus	Dormeasan, droppar (tvbl)
	Valeriana officinalis, Humulus lupulus, Melissa officinalis	Sedacur, tablett(er) (tvbl)
	Valeriana officinalis, Melissa officinalis	Euvekan, tablett(er) (tvbl)
Traditionellt växtbaserat läkemedel använt mot tillfälliga insomningsbesvär <sup>a</sup> .	Valeriana officinalis, Melissa officinalis	Songha Natt, tablett(er) (tvbl)
	Valeriana officinalis, Melissa officinalis, Humulus lupulus	Valerina Natt, tablett(er) (tvbl)
Traditionellt växtbaserat läkemedel använt inom antroposofisk medicin som stödjande terapi vid lätta spänningstillstånd med symptom såsom oro, insomningssvårigheter och/eller mag-tarmbesvär t ex kramp eller gasbildning <sup>a</sup> .	Lavandula angustifolia	Lavendelolja Weleda 10%, kutan lösning (tvbl)
Traditionellt växtbaserat läkemedel använt vid lindrig oro och tillfälliga insomningsbesvär <sup>a</sup> .	Passiflora incarnata	Pascoflair, tablett(er) (tvbl)
<b>Medel vid trötthet, koncentrationssvårigheter m m</b>		
Traditionellt växtbaserat läkemedel använt som adaptogen vid nedsatt prestationsförmåga såsom trötthet och svaghetskänsla <sup>a</sup> .	Eleutherococcus senticosus	Rysk rot Svenska Örtmedicinska Institutet AB, brustablett(er) (tvbl)
	Schisandra chinensis, Eleutherococcus senticosus, Rhodiola rosea	Chisan, oral suspension (tvbl)
	Schisandra chinensis, Eleutherococcus senticosus	Chisandra, tablett(er) (tvbl)
Traditionellt växtbaserat läkemedel använt som adaptogen vid stressrelaterad nedsatt prestationsförmåga med symptom såsom trötthet, svaghetskänsla, irritabilitet och lindrig oro <sup>a</sup> .	Rhodiola rosea	Arctic Root, tablett(er) (tvbl)

**Tabell 2.** forts. Av Läkemedelsverket godkända växtbaserade läkemedel (vbl), registrerade traditionella växtbaserade läkemedel (tvbl) och godkända naturläkemedel (nlm) samt deras användningsområden (april 2013).

Godkända indikationer	Innehåll	Preparatnamn, beredningsform och produktklass
<b>Medel vid trötthet, koncentrationssvårigheter m m forts</b>		
Traditionellt växtbaserat läkemedel för lindring av mentala och fysiska symtom på stress såsom trötthet, svaghetskänsla, irritabilitet och lindrig oro <sup>a</sup> .	Rhodiola rosea	Vitango, tablettter (tvbl)
Traditionellt växtbaserat läkemedel använt som stärkande medel vid trötthet och svaghetskänsla <sup>a</sup> .	Zea mays, Secale cereale, Dactylis glomerata, Pinus sylvestris	Activeen, tablettter (tvbl)
Traditionellt växtbaserat läkemedel för behandling av långvariga symptom hos äldre männskor såsom minnesbesvärs, svårigheter att koncentrera sig, yrsel, öronsusningar och trötthetskänsla, sedan läkare konstaterat att annan allvarlig sjukdom inte föreligger <sup>a</sup> .	Ginkgo biloba	Bio-Biloba, tablettter (tvbl) Ginkgo Biloba Efi, kapslar (tvbl) Gink-Yo, tablettter (tvbl) Memazoc tablettter, oral lösning (tvbl)
Traditionellt växtbaserat läkemedel använt som stärkande medel vid nedsatt prestationsförmåga som trötthet och svaghetskänsla <sup>a</sup> .	Panax ginseng	Gericomplex, kapslar, tablettter, brustablettter (tvbl) Ginsana, kapslar, oral lösning (tvbl)
<b>Medel vid ledbesvärs</b>		
Växtbaserat läkemedel för symptomatisk lindring av lätt till måttlig lokal smärta i samband med lättare skador på små och medelstora leder.	Symphytum officinale	Flexagil, salva (vbl)
Traditionellt växtbaserat läkemedel använt inom antroposofisk medicin för att lindra tillfälliga led- och muskelsmärtor, stukningar, stelhet, blåmärken och svullnader efter slag <sup>a</sup> .	Arnica montana	Arnica Weleda, salva (tvbl)
Traditionellt växtbaserat läkemedel använt för lindring av smärta och stelhet vid lätt ledförslitning (artros) <sup>a</sup> .	Harpagophytum procumbens	Helaflex, tablettter (tvbl)

a. Indikationerna för ett traditionellt växtbaserat läkemedel grundar sig uteslutande på erfarenhet av långvarig användning.

**Sökord      Innehåll**

## Referenser

- Shah SA, Sander S, White CM, Rinaldi M, Coleman CI. Evaluation of echinacea for the prevention and treatment of the common cold: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:473–80.
- Snitz BE, O'Meara ES, Carlson MC, et al. Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults: a randomized trial. *JAMA.* 2009;302:2663–70.
- Birks J, Grimley EJ. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;1:CD003120.
- Pittler MH, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;1:CD003230.
- Wilt T, Ishani A, Mac Donald R. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;3:CD001423.
- Dedhia RC, McVary KT. Phytotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2008;179:2119–25.
- Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;4:CD000448.
- Bent S, Padula A, Moore D, Patterson M, Mehling W. Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2006;119:1005–12.
- Vogler BK, Pittler MH, Ernst E. The efficacy of ginseng. A systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999;55:567–75.
- Pittler MH, Guo R, Ernst E. Hawthorn extract for treating chronic heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;1:CD005312.
- Holubarsch CJ, Colucci WS, Meinertz T, Gaus W, Tendera M. The efficacy and safety of Crataegus extract WS 1442 in patients with heart failure: the SPICE trial. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:1255–63.
- Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ.* 2001;322:134–7.
- Osmers R, Friede M, Liske E, Schnitker J, Freudenstein J, Henneike-von Zepelin HH. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstet Gynecol.* 2005;105:1074–83.
- Borrelli F, Ernst E. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) for menopausal symptoms: a systematic review of its efficacy. *Pharmacol Res.* 2008;58:8–14.
- Tatti S, Swinehart JM, Thielert C, Tawfik H, Mescheder A, Beutner KR. Sinecatechins, a defined green tea extract, in the treatment of

- external anogenital warts: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008;111:1371–9.
- Stockfleth E, Beti H, Orasan R, Grigorian F, Mescheder A, Tawfik H, Thielert C. Topical Polyphenon E in the treatment of external genital and perianal warts: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008;158:1329–38.
  - Gross G, Meyer KG, Pres H, Thielert C, Tawfik H, Mescheder A. A randomized, double-blind, four-arm parallel-group, placebo-controlled Phase II/III study to investigate the clinical efficacy of two galenic formulations of Polyphenon E in the treatment of external genital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:1404–12.
  - Kleijnen J, Knipschild P, ter Riet G. Clinical trials of homeopathy. *BMJ* 1991;302:316–23.
  - Linde K, Clausius N, Ramirez G, Melchart D, Eitel F, Hedges LV, Jonas WB. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet* 1997;350:834–43.
  - Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, Jüni P, Dörig S, Sterne JA, et al. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. *Lancet* 2005;366:726–32.

## För vidare läsning

- På Läkemedelsverkets webbplats finns en uppdaterad lista över samtliga växtbaserade läkemedel och naturläkemedel med produktresuméer och bipacksedlar ([www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)). Vidare finns information om regler för växtbaserade läkemedel, naturläkemedel och homeopatiska läkemedel samt aktuell information om interaktioner och biverkningar.
- På sajten [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org) finns systematiska översikter och metaanalyser av kliniska prövningar av olika läkemedel, inklusive vissa växtbaserade läkemedel. Observera att dessa sammanställningar oftast inte är produktspecifika, utan data från prövningar av olika preparat, men från samma växtmaterial, kombineras.
- På Livsmedelsverkets webbplats finns information om regler kring kosttillskott ([www.slv.se](http://www.slv.se)).
- På den europeiska läkemedelsmyndighetens (European Medicines Agency) webbplats under ingången Human Medicines/Herbal Medicinal Products finns monografier för ett stort antal växtbaserade material och beredningar. Även bakomliggande utredningsrapporter finns nedladdningsbara ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

# Läkemedelsbiverkningar

Björn Beermann och Ingemar Persson  
Läkemedelsverket, Uppsala

## Inledning

Alla läkemedel har effekter utöver de avsedda. Vissa kan vara positiva, men oftast är de negativa. Läkare måste inför läkemedelsbehandling, liksom inför annan behandling, noggrant väga risken med sjukdomstillståndet mot nyttan och risken med behandling. Ett problem är ofta att riskerna med behandlingen är mindre väl kända än de positiva effekterna.

Enligt EU:s definition är en läkemedelsbiverkning ("Adverse Drug Reaction, ADR") en skadlig och oavsedd reaktion på ett läkemedel. Biverkningar kan inträffa vid normal användning av ett läkemedel, men också när läkemedlet används utanför den godkända produktinformationen. WHO:s definition av läkemedelsbiverkning är varje negativ och oönskad effekt av ett läkemedel som uppkommer vid användning av normala doser. ("A response to a drug which is noxious and unintended and which occurs at doses normally used in man for prophylaxis, diagnosis, or therapy of disease or for modification of physiologic function".) Detta innebär att även beroendeutveckling och missbruk är läkemedelsbiverkningar. Dessa berörs dock inte i detta kapitel. I begreppet oönskade händelser ("Adverse Events, ADE") ingår också överdosering och medicineringsfel.

De kliniska prövningsprogrammen före godkännande påvisar de flesta positiva effekterna, liksom de vanligaste biverkningarna, speciellt de som uppträder tidigt.

Man har dock sällan mer än 500–5 000 patienter i prövningsprogrammen, vilket gör att det är svårt att upptäcka biverkningar som förekommer hos färre än 0,1–1% av de behandlade.

Majoriteten av patienterna ingår i studier som varar i 4–8 veckor, varför långtidseffekterna ofta är ofullständigt kända. Dessutom är barn och gamla, speciellt multisjuka personer, ofta underrepresenterade i prövningar. Både nya potentiella risker och nya potentiella positiva effekter måste därför följas kontinuerligt under hela läkemedlets livscykel. Detta kräver effektiva riskhanteringsprogram. I dessa ingår strategier både för att upptäcka okända biverkningar och för att minska risken för att oönskade händelser inträffar. Enligt reviderad europeisk lagstiftning för farmakovigilans som införts 2012 kan uppföljningsstudier vara ett absolut lagstött krav för godkännande och fortsatt marknadsföringstillstånd.

## Biverkningars förekomst och betydelse

Biverkningar har stor betydelse både som hälsoproblem och ur sjukvårdsekonomisk synvinkel, eftersom de är en av de vanligaste orsakerna till att vuxna tas in på sjukhus. Det finns studier genomförda på 2000-talet vilka talar för att över 10% av inläggningarna på sjukhuskliniker beror på biverkningar, som till stor del kan förebyggas (1).

Merparten av biverkningar (> 90%) som leder till sjukhusvård eller inträffar på

Sökord

Innehåll

**Tabell 1.** Förekomst av vissa typer av läkemedelsbiverkningar hos vuxna i Sverige jämfört med den årliga risken att dö av sjukdomar och skador

Frekvensområde	Biverkning	Läkemedel	Dödsorsaker
1/1–1/9	Trötthet	De flesta läkemedel, inklusive placebo	
1/10–1/99	Exantem Gastrointestinala besvär	Antibiotika NSAID	Hjärt-kärl-sjukdomar
1/100–1/999	Magblödning Hjärnblödning	NSAID Antikoagulantia, fibrinolytika	Cancer
1/1 000–1/9 999	Agranulocytos Blodpropp	Sulfasalazin P-piller	Trafikolyckor
1/10 000–1/99 999	Kolestas Mjölkpsyacidos	Kloxacilliner Metformin, HRT <sup>a</sup>	Bröstcancer, mord
1/100 000–1/999 999	Blod-, lever- och njurskador Mukokutan syndrom	Sulfonamider, NSAID Antiepileptika	Flygolyckor

a. HRT = hormonal replacement treatment.

sjukhus är dosberoende och förutsägbara (typ A-biverkningar). Biverkningarna är därför till stor del möjliga att undvika genom att öka noggrannheten i val och kombinationer av läkemedel samt i dosering och uppföljning/kontroll av patienterna.

De vanligaste biverkningarna är lindriga, men kan ändå påverka patienternas livskvalitet negativt. För den enskilda individen är risken för att dö av biverkningar mycket liten men på befolkningsnivå är det ett problem. En sammanställning visade att ca 3% av alla dödsfall i Sverige 2001, dvs ca 3 000, kan tillskrivas dödliga läkemedelsbiverkningar (2). De vanligaste händelserna var gastrointestinal blödning, hjärnblödning, andra blödningar och njursvikt.

De läkemedel som finns på den svenska marknaden har, trots riskerna som helhet, en betryggande säkerhet, om de används på rätt sätt. Det kan vara lugnande att ge patienterna jämförelser till andra risksituationer som de känner igen, t ex att det är ungefär samma risk att dö i en trafikolycka om man åker bil som att drabbas av en icke-fatal venös trombos som en läkemedelsbiverkning, se Tabell 1.

### Orsaker och mekanismer

Man kan dela in biverkningar efter mekanismer eller organsystem.

Kunskap om mekanismerna är av stor betydelse för att kunna undvika biverkningar.

Mekanismerna bakom många biverkningar är dock ofullständigt kända. Därför har man föreslagit ett enkelt men grovt system som fungerar någorlunda i det kliniska tänkandet enligt följande:

- Typ A är biverkningar som beror på preparatens farmakologiska, fysikaliska eller kemiska effekter, där dosen och den biotillgängliga mängden av substansen har betydelse.
- Typ B är ofta av idiosynkratisk eller immunologisk natur, som inte behöver vara relaterad till dosen.

Frekvens, typ och svårighetsgrad varierar mellan olika klasser av läkemedel, men även mellan kemiskt nästan identiska substanser. Det finns även stora individuella skillnader mellan män och kvinnor i sättet att reagera på läkemedel, t ex beroende på genetiska faktorer.

### Typ A-biverkningar

Vanligen orsakas biverkningarna av läkemedlets farmakologiska effekter eller fysikaliska/kemiska egenskaper. Detta beror bl a på att de receptorer man vill påverka även finns utanför målområdet. Ett typexempel är neuroleptika som utövar sin antipsykiotiska effekt genom att blockera dopaminreceptorer i hjärnan, vilket också påverkar neuroner av betydelse för motoriken med parkinsonliknande biverkningar som följd. I andra fall har läkemedlen bristande receptorselektivit

tet. De äldre neuroleptika hämmar även kolinerga receptorer och ger därför upphov till biverkningar som ackommodationsrubbning, obstipation och urinretention.

Vissa typer av läkemedel, t ex cytostatika och läkemedel mot hiv, utövar sina effekter på basala cellfunktioner vilket leder till ett brett spektrum av biverkningar. För de s k biologiska läkemedlen finns en påverkan på olika delar av immunsystemet som kan innebära en ökad benägenhet för vissa infektioner och tumörsjukdomar. I många fall utgörs biverkningen av en overdriven effekt som beror på individuella olikheter i förmågan att metabolisera läkemedlet. Läkemedel som metaboliseras har ofta en 2–20-faldig variation i eliminationshastigheten. Detta beror till stor del på genetiska variationer (se kapitlet Kliniskt farmakologiska principer, avsnittet Ärftliga faktorer, s 1152) och medför att långsamma metaboliseringar har högre risk för typ A-biverkningar.

I många fall uppkommer typ A-biverkningar pga att man inte har beaktat att njurfunktionen försämras med åldern. Även interaktioner mellan läkemedel ger upphov till typ A-biverkningar, se kapitlet Kliniskt farmakologiska principer, avsnitten Elimination, s 1149, och Läkemedelsinteraktioner, s 1157.

### **Typ B-biverkningar**

Typ B-reaktioner avviker helt från vad som kan förväntas utifrån läkemedlens farmakologiska effekter. De är ovanliga, inte förutsägbara och uppfattas ofta som "icke-dosberoende". I vissa fall påverkas dock risken för biverkningar, som inte uppfattas som koncentrationsberoende, av patientens läkemedelsmetabola fenotyp. Så har t ex långsamma acetylerare större risk för polyneurit av isoniazid, medan snabba acetylerare har större risk för leverreaktioner.

Typ B-reaktioner är inte sällan allvarliga. Vissa typ B-reaktioner har befunnits associerade med en specifik genotyp, se nedan.

Typ B-reaktioner kan indelas i immunologiska, pseudoallergiska, metabolitlösta och okända.

#### *Immunologiska*

Immunologiska reaktioner uppkommer genom antigen-antikroppsreaktioner och har

klassiskt delats in i 4 typer enligt nedan (se även kapitlet Allergiska och immunologiska tillstånd, avsnittet Immunreaktion vid immunologiskt betingade sjukdomar, s 824).

#### *Typ I*

Anafylaktiska reaktioner uppkommer genom att antikroppar av typ IgE eller IgG, riktade mot läkemedlet, binder till ytan av basofila granulocyter eller mastceller. Vid exponering för läkemedlet frisätts vasoaktiva mediatorer, t ex histamin, prostaglandiner, och leukotriener. Dessa substanser vidgar kapillärer (urtikaria) och ger konstriktion av glatt muskulatur (bronkkonstriktion). Typexempel är anafylaktiska reaktioner av penicillin och dextran med urticaria, bronkkonstriktion och i svåra fall anafylaktisk chock.

#### *Typ II*

Cytotoxiska reaktioner uppkommer genom en komplementfixerande reaktion mellan antigen och antikropp på en cellyta, vilket leder till cytolys. Läkemedlet kan antingen primärt binda till cellytan och därigenom bilda ett fullständigt antigen mot vilket antikroppar bildas eller bilda antigen-antikroppsimmunkomplex i plasma, som sedan binder till en cellyta. Cellen lyseras som en "innocent bystander" genom komplementfixeringen. Hemolytisk anemi, neutropeni och trombocytopeni uppstår beroende på vilken typ av celler som är involverade.

#### *Typ III*

Immunkomplexreaktioner uppkommer när antikroppar reagerar med vävnadsantigen eller när lösliga antigen-antikroppscomplex binder till en cellyta. Hud- och njurreaktioner kan utlösas via denna mekanism, liksom serumsjuka. SLE (Systemisk Lupus Erythematosus)-liknande reaktioner anses också bero på denna typ av reaktion.

#### *Typ IV*

Cellbundna reaktioner uppkommer när sensibiliserade lymfociter reagerar direkt med ett antigen. De flesta kontaktallergier utlösas genom denna mekanism.

#### *Pseudoallergiska*

Pseudoallergiska reaktioner liknar allergiska typ I-reaktioner, men antikroppar kan inte

påvisas. De beror på en ökad halt av allergiska mediatorer via andra mekanismer än antigen-antikroppsreaktioner. Typexempel är reaktioner på röntgenkontrastmedel och angioödem av ACE-hämmare samt ASA-utlöst anafylaxi, se även kapitlet Anafylaxi, Figur 1, s 22.

### Metabolitutlösda

Biverkningar kan uppkomma genom att toxiska metaboliter ansamlas. Detta kan för en del läkemedel ske hos alla patienter, under vissa förutsättningar, t ex av paracetamol vid en överdos eller glutationbrist. För andra läkemedel sker det endast hos speciella individer, t ex leverskador av fenytoin och karbamazepin hos patienter med medfödd brist av enzymet aryltransferas.

### Farmakogenetik och risk för biverkningar

För närvarande pågår en snabb kunskapsutveckling där genetiska test kan definiera variation i kroppens nedbrytning/eliminering av läkemedel – en variation som kan vara viktig för dosrelaterade biverkningar (se kapitlet Kliniskt farmakologiska principer, avsnittet Ärftliga faktorer, s 1152). Samtidigt pågår en parallell utveckling där genetiska test kan identifiera riskstatus för typ B-biverkningar (av immunologisk natur).

Ett exempel är HLA-B\*5701 och abakavirutlöst överkänslighetsreaktion. Abakavir är en hämmare av omvänt transkriptas och är godkänd för hiv-behandling. Patienterna kan drabbas av en allvarlig överkänslighetsreaktion (feber, hudutslag och symptom från mag-tarmkanalen). Risken för denna biverkning är kopplad till en specifik HLA-allel, HLA-B\*5701. I kliniska studier har upp till 4% av abakavirbehandlade patienter med negativt HLA-B\*5701-status utvecklat en överkänslighetsreaktion, medan 48–61% av patienter med HLA-B\*5701-allelen har utvecklat en överkänslighetsreaktion under behandlingstiden med abakavir.

Ett annat exempel är HLA-B\*1502 och karbamazepinutlöst Stevens-Johnsons syndrom. Risken för denna allvarliga hudbiverkning är kopplad till HLA-B\*1502, men endast hos individer av hankinesiskt och

thailändskt ursprung, och dessa patienter bör om möjligt screenas innan beslut om att starta en behandling.

### Biverkningar från olika organsystem

#### Blodskador

Läkemedel kan inducera ett flertal olika skador på blodelement och benmärg samt påverka hemostasen både genom farmakologiska effekter (typ A), t ex cytostatika, och genom idiosynkratiska (typ B) reaktioner, via toxiska och immunologiska mekanismer. I vissa fall finns en ärftlig disposition.

Läkemedel mot maligna sjukdomar ger regelmässigt upphov till hematologiska skador av olika typer och dessa berörs här endast i begränsad omfattning.

#### Anemi

Blödningsanemi av läkemedel är sekundär till antingen mag-tarmbiverkningar eller till rubbningar i hemostasen, se Tabell 2, s 1244. Warfarin är fortfarande en vanlig orsak till blödningar. Nyare typer av antikoagulantia medför också en ökad risk för blödning. Blödningar har varit en särskilt viktig orsak till dödliga läkemedelsbiverkningar (2).

Megaloblastanemi kan uppkomma via hämning av DNA-syntesen av folatantagonister.

Hemolytisk anemi kan utlösas hos patienter med hereditär glukos-6-fosfatdehydrogenas (G6PD)-brist och via immunologiska mekanismer. G6PD-brist är vanlig i medelhavsområdet och kan alltså finnas hos invandrare från denna region. Brist på G6PD leder till minskad halt av reducerat glutation i erytrocyterna, vilket kan medföra att SH-grupper i membranproteiner oxideras – med lys som följd.

Den i dag vanligaste formen av läkemedelsbetingad immunhemolytisk anemi orsakas av antikroppar riktade mot läkemedlet.

Vid behandling med höga doser penicillin kan man se en lätt hemolys. Coombs direkta test är positivt, men vare sig detta eller tecken på lätt hemolys är kontraindiceringe för fortsatt behandling med penicillin.

Methemoglobinemi uppstår när  $\text{Fe}^{2+}$  i hemoglobin oxideras till  $\text{Fe}^{3+}$ , som inte kan

**Tabell 2.** Exempel på läkemedel som kan ge anemi

Anemityp	Läkemedel
<b>Blödningsanemi</b>	
Mag-tarmskada	NSAID inklusive acetyl-salicylsyra
Rubbad hemostas	Warfarin Nyare antikoagulantia, t ex enoxaparin, fondaparinux, rivaroxaban
<b>Megaloblastanemi</b>	
	Vissa cytostatika Fenytoin Primidon, licenspreparat Trimetoprim-sulfa
<b>Hemolytisk anemi</b>	
G6PD-brist	Acetazolamid Doxorubicin Nitrofurantoin Sulfapreparat
Immunhemolytisk anemi	Kinin Kinidin, licenspreparat
<b>Methemoglobinemi</b>	Acetazolamid Doxorubicin Nitrofurantoin Sulfapreparat

delta i syrgasutbytet, varför en funktionell anemi uppstår.

**Leukopeni, neutropeni och agranulocytos**  
En lätt övergående minskning av antalet vita blodkroppar ses relativt ofta initialt vid behandling med ett flertal läkemedel. Mekanismen är okänd. Det finns ingenting som talar för att denna typ av leukopeni är ett förstadium till agranulocytos.

Vid leukopeni ( $< 3,0 \times 10^9/L$ ) är oftast de neutrofila granulocyterna minskade i antal och patienten har en neutropeni ( $< 1,5 \times 10^9/L$ ). Neutropeni kan uppkomma via hämmad produktion eller ökad destruktions. Typexempel på läkemedel som inducerar neutropeni via hämmad produktion är, förutom cytostatika, högdosneuroleptika, t ex klorpromazin. Denna typ av neutropeni kommer oftast successivt efter ca 6 veckors behandling och anses bero på att vissa patienter har en speciell känslighet för dessa läkemedel som medför att DNA-syntesen i benmärgen hämmas.

**Tabell 3.** Läkemedel som visats eller misstänks kunna orsaka agranulocytos

Acetazolamid	Kloramfenikol
Allopurinol	Klozapin <sup>a</sup>
Dipyridamol	Mianserin
Fenytoin	Penicilliner (iv högdos)
Guldsalter	Propyltiouracil <sup>a</sup>
Indometacin	Sulfametoxazol
Kaptopril	Sulfasalazin <sup>a</sup>
Karbamazepin	Tiamazol <sup>a</sup>
Kinidin	Tiklopidin
Kinin	

a. Dessa substanser utlöser agranulocytos oftare än hos 1/5 000 behandlade.

De flesta läkemedel utlöser troligen neutropeni genom immunologiska mekanismer. I dessa fall kommer reaktionerna plötsligt och utvecklas så snabbt att man inte hinner följa nedgången. Typexempel är tiamazol. Det lönar sig således inte med blodprovstagning för säkerhets skull. Vid allvarlig neutropeni ( $< 0,5 \times 10^9/L$ ) och i synnerhet vid agranulocytos är risken för infektioner ökad.

Agranulocytos uppträder i 5–7 fall/milj invånare/år i Sverige. Incidensen ökar med åldern och är något högre hos kvinnor. Den viktigaste förklaringen till detta är att kvinnor intar fler läkemedel än män och att läkemedelskonsumtionen ökar med åldern. Vid adekvat diagnos och behandling återhämtar sig de neutrofila granulocyterna inom ca 3 veckor. Mortaliteten vid agranulocytos har minskat genom de ökade möjligheterna att behandla de infektiösa komplikationerna och är nu  $< 10\%$ . Observera att patienterna kan ha allvarliga infektioner trots att de kliniska symptomen på infektion, framför allt lokala symptom, kan vara mycket måttliga pga avsaknaden av granulocyter. Agranulocytos debuterar sällan under första veckan hos tidigare oexponerade individer. Därefter ökar förekomsten under veckorna 2–12 för att sedan åter minska. Tillståndet debuterar sällan efter > 15 veckors behandling.

Mer än 200 olika läkemedel har rapporterats kunna ge agranulocytos. De flesta patienter som får agranulocytos har dessutom

## Sökord

## Innehåll

**Tabell 4.** Läkemedel som i Sverige utlöst trombocytopeni

Acetazolamid	Kinidin
Allopurinol	Kinin
Cimetidin	Penicillamin
Fenytoin	Penicilliner oralt i högdos
Furosemid	Sulfadiazin
Guldsalter	Sulfametoxazol
Heparin	Tiazider
Indometacin	Valproat
Karbamazepin	

tagit mer än ett misstänkt preparat. Klozepatin utgör ett särfall genom att ge upphov till agranulocytos i hög frekvens, 0,5–1% av behandlade patienter. Trots detta kan läkemedlet användas om patienternas blodstatus följs mycket intensivt.

I Tabell 3, s 1244 visas läkemedel som används i Sverige och som kan utlösa agranulocytos.

#### *Trombocytopeni*

Trombocytopeni ( $< 100 \times 10^9/L$ ) förekommer hos 50–70 fall/milj invånare/år, varav majoriteten inte är läkemedelsutlösta. Incidensen är hög under barnåren, för att sedan sjunka och åter öka efter 50-årsåldern. Se även kapitlet Blödningstillstånd, avsnittet Trombocytopeni, s 288.

Läkemedelsutlöst trombocytopeni är mycket sällsynt  $< 45$  års ålder. Toxisk trombocytopeni uppkommer inom dagar till någon vecka. Immunologiskt utlöst trombocytopeni uppkommer vid första expositionen oftast inom 3 månader och vid reexposition inom timmar till någon dag.

Överkänsligheten tycks vara specifik. Patienter som utvecklat trombocytopeni av kinidin har inte reagerat på stereoisomeren kinin. Känsligheten är också mycket hög. Detta visas av att personer som drabbats av trombocytopeni av läkemedlet kinin senare har fått recidiv av "tonic water" vars beska smak hänförs till små mängder kinin. Överkänsligheten kvarstår under lång tid och sensibiliseringade patienter kan utveckla trombocytopeni efter enstaka doser av läkemedlet flera år efter den första reaktionen. Trombocyterna återhämtar sig ofta inom

**Tabell 5.** Läkemedel, förutom cytostatika, i Sverige vilka kan utlösa aplastisk anemi

Acetazolamid	Indometacin
Allopurinol	Karbamazepin
Diklofenak	Kloramfenikol
Fenytoin	Penicillamin
Furosemid	Trimetoprim-sulfa
Guld	Tyreostatika

veckor vid läkemedelsutlöst trombocytopeni, men det kan ta upp till 6 månader. Ju längre tid trombocytopenin består desto mer bör man misstänka andra orsaker än läkemedel.

Heparin och guldsalter utlöser ofta trombocytopeni. Heparinutlöst trombocytopeni kan i sällsynta fall vara kombinerad med venösa och arteriella tromboser och har då hög dödlighet. Risken för detta är mindre vid behandling med lågmolekylärt heparin (LMWH).

I Tabell 4 anges de läkemedel som oftast rapporteras orsaka trombocytopeni i Sverige sedan 1980-talet.

#### *Pancytopeni och aplastisk anemi*

I det klassiska fallet är pancytopeni (Hb  $< 100 \text{ g/L}$ , neutropeni och trombocytopeni) orsakad av aplastisk anemi (pancytopeni med minskad celltäthet i benmärgen, utan tecken på fibros eller infiltrat), som är ett långsamt progredierande, ofta irreversibelt, tillstånd med svår benmärgshypoplasia. I Europa är aplastisk anemi sällsynt med en incidens av ca 2 fall/milj invånare/år. Troligen kan skadan på benmärgen utlösas via flera olika mekanismer. En lång rad läkemedel har misstänkts kunna ge upphov till aplastisk anemi, men en signifikant ökad risk har endast visats för ett fåtal medel utanför cytostatikagruppen, se Tabell 5. Se även kapitlet Anemier, avsnittet Aplastisk anemi, s 266.

Eftersom skadan troligen drabbar den pluripotenta stamcellen tar det relativt lång tid innan kliniska symtom visar sig. Vid utredning av patienter med aplastisk anemi kan man därför troligen bortse från alla läkemedel som patienten börjat inta under månaden närmast symtomdebut.

**Tabell 6.** Exempel på läkemedel som kan framkalla hudbiverkningar

Biverkning	Mekanism	Läkemedel
Exantem	Multipla	I stort sett alla
Urtikaria	Allergi typ I eller pseudoallergi	De flesta
Exfoliativ dermatit	Immunologisk	Cimetidin, fenytoin, karbamazepin, litium, nitrofurantoin
Mukokutant syndrom	Immunologisk	Allopurinol, fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, lamotrigin, meloxikam, nevirapin, NSAID, penicilliner, piroxikam, sulfapreparat, tenoxikam
Toxisk epidermal nekroly	Immunologisk	Se mukokutant syndrom
DRESS syndrom	Immunologisk	Karbamazepin
Fixt läkemedelsutslag	?	Tetracykliner, sulfapreparat
Fotosensibilitet	Fototoxisk och allergisk	Tetracykliner, psoralen
Purpura	Toxisk Allergisk	Cytostatika Allopurinol, furosemid, karbamazepin, kinidin
Vaskuliter	Immunologisk	Furosemid, sulfapreparat, tiazider
Hårvavfall	Toxisk Hormonell ?	Cytostatika P-piller Antikoagulantia
SLE	Immunologisk	Hydralazin, prokainamid, isoniazid
Färgförändringar – pigmentering	Hemosiderinpigment efter blödning ? Blå färg (av metaboliter): samband med fotosensibilitet	Ett flertal läkemedel Klorokin, cytostatika, p-piller Amiodaron

### Hudbiverkningar

Den största andelen biverkningsrapporter gäller huden och mest rapporterade är antibiotika. Läkemedel kan utlösa nästan alla kända hudsjukdomar. Se nedan samt Tabell 6. Se även kapitlet Hudsjukdomar, avsnittet Läkemedelsreaktioner i huden, s 413.

#### Exantem

Exantem är den vanligaste hudbiverkningen och kan orsakas av i stort sett alla läkemedel. Man kan inte utifrån utslagets utseende avgöra vilket läkemedel som är orsaken. Vanligen uppträder exantem efter 7–14 dagar vid förstagångstillförsel eller efter 2–3 dagar, om patienten tidigare varit exponerad för läkemedlet.

Ett exantem i samband med penicillinintag är dock inte alltid uttryck för allergi. Om exantemet uppträder utan kläda kan behandlingen fortsätta och patienten kan

ges en ny penicillinkur utan ytterligare åtgärder. Om exantemet är förenat med kläda bör behandlingen avbrytas. Inför framtida behov av penicillinbehandling ges peroral testdos av penicillin med t ex observation i väntrummet. Användning av ampicillin vid mononukleos och lymfatisk leukemi utlöser nästan alltid ett exantem som inte är uttryck för penicillinallergi.

#### Urtikaria

Urtikaria (nässälutslag) är en vanlig läkemedelsbiverkning. Förutom i huden kan svullnad av lucker bindväv och slemhinnor uppträda, s k Quinckeödem eller angioneurotiskt ödem, t ex på läppar, runt ögon och i larynx. Dessa reaktioner kan vara livshotande. Urtikaria beror antingen på allergi av typ I eller på ospecifik histaminfrisättning (pseudoallergi). Vid serumsjuka ingår även feber och ledsvullnad. Här är ofta immunkomplex inblandade (typ III-allergi). De

flesta läkemedel har rapporterats kunna ge upphov till urtikaria, men även viroser kan utlösa samma reaktion.

#### *Exfoliativ dermatit*

Exfoliativ dermatit är en potentiellt livshotande inflammation i huden som karakteriseras av rodnad och fjällning över hela kroppen. Den liknar kliniskt och histologiskt den erytrodermi som ibland förekommer vid t ex psoriasis.

#### *Erythema multiforme*

Erythema multiforme är en sällsynt hudreaktion. I de flesta fall orsakas reaktionen troligen inte av läkemedel. Vid erythema multiforme ses olika hudlesioner, en karakteristisk sådan är den s k irislesio nen som ser ut som en måltavla.

#### *Mukokutant syndrom*

Vid mukokutant syndrom (Erythema Multiforme Major, Stevens-Johnsons syndrom) uppträder blåsor och senare sår bildningar, förutom i huden även i kroppsöppningar. Inflammation i inre organ kan före komma samtidigt, t ex hepatit, nefrit eller pleurit. Förekomsten av mukokutant syndrom är 2–4 fall/milj invånare/år. Prognosen är allvarlig med en mortalitet på 6–10%.

#### *Toxisk epidermal nekroly*

En utbredd rodnad föregår uppkomsten av stora blåsor följt av avlossning av överhuden (> 30% av huden). Kroppsöppningar drabbas också. Incidensen kan skattas till 1–3 fall/milj invånare/år. Dessa patienter kräver ofta intensivvård och behandlas som vid brännskador. Mortaliteten var tidigare mellan 40 och 50%, men med modern behandling har den nu minskat till ca 10%.

#### *DRESS-syndrom*

DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)-syndrom är en mycket sällsynt svår, akut reaktion som kännetecknas av feber, hudutslag, förstorade lymfkörtlar, leverpåverkan, njurfunktions ned sättning, lunginfiltat samt hypereosinofi. Syndromet har rapporterats som en för dröjd reaktion efter intag av aromatiska antiepileptika, som karbamazepin. De se-

naste åren har även fall av DRESS rapporterats för strontiumranelat.

#### *Fixt läkemedelsutslag*

Ett fixt läkemedelsutslag är en lokal bullös reaktion som alltid återkommer på samma ställe vid varje expositionstillfälle. Oftast uppträder bara en lesion, vilken företrädesvis är lokaliseras på genitalia, händer eller fötter. Läkning sker med pigmentering. Mekanismen är okänd.

#### *Fotosensibilitet*

Ljus och läkemedel i kombination kan leda till olika hudmanifestationer, såsom eksem, rodnad eller mer ospecifika utslag. Fototoxiska reaktioner är dosberoende både för läkemedel och ljus och begränsas till solbelysta ytor.

Vid fotoallergiska reaktioner bildar läkemedlet genom ljusets inverkan ett hapten som sedan binds till ett vävnadsantigen varigenom ett komplett antigen uppstår. Dessa reaktioner kan bli generella.

Tetracykliner kan ge ljuskänslighetsreaktioner. Fotosensibilisering har rapporterats vid kutan behandling med antiflogistika (ketoprofen).

#### *Purpura*

Purpura utgörs av subkutana hematom av varierande storlek. Fläcken försvinner inte genom tryck, i motsats till förhållandet vid ett erytem. Purpura kan indelas i trombocytopen och vaskulär. Både toxisk, exempelvis pga cytostatika, och allergisk purpura förekommer. Vid allergisk purpura fungerar läkemedel som hapten, som binds till trombocyter.

De flesta läkemedel som ger purpura inducerar såväl trombocytopeni som vaskulär skada.

#### *Vaskuliter*

Vaskuliter ses vid de flesta typer av immunologiska reaktioner som en del av den inflammatoriska processen. Därutöver förekommer mer specifika kärlreaktioner, såsom allergisk vaskulit, som kan leda till sår bildning.

Tabell 7. Läkemedel som kan orsaka rytmrubbningar

Rytmrubbningar	Läkemedel	Effekt på autonoma nervsystemet	Direkt effekt på de- och repolarisation i retledningssystem och myocyter
Supraventrikulära takyarytmier	Antikolinerga läkemedel	+	
	Kalciumantagonister och beta-2-stimulerare	Reflektorisk takykardi sekundärt till kärldilatation	
	Antiarytmika klass I och III		+
Supraventrikulära bradyarytmier inkl överledningsrubbningar	Betablockerare	+	
	Verapamil, karbamazepin och litium		+
	Digitalis	+	
Kammararytmier	Antiarytmika klass I och III		+
	Digitalis och tricykliska antidepressiva vid intoxikation		+
Torsade de pointes	Sotalol, fluorokinoloner, neuroleptika och makrolider		+

### Hårväfall

Flera olika orsaker ligger bakom hårväfall som, beroende på mekanismen, kommer efter olika tid och ger olika bild, exempelvis diffust hårväfall (defluvium) och manlig typ av hårväfall.

### Systemisk Lupus Erythematosus (SLE)

Hudmanifestationer kan ingå i läkemedelsinducerad SLE. Vissa riskfaktorer av betydelse för reaktionens uppkomst, såsom låg acetyleringsförmåga, är ärftliga.

### Pigmentförändringar

Flera olika typer av läkemedel orsakar pigmentförändringar beroende på läkemedlet självt, melanin eller annat pigment eller en kombination därav. Ett exempel är amiodaron, ett antiarytmiskt läkemedel, som kan ge duvblå missfärgning av huden. Hemosiderinpigmentering ses efter purpura.

### Hjärt-kärlbiverkningar

De väsentligaste kardiella biverkningarna är rytmrubbningar och nedsatt kontraktionskraft.

### Rytmrubbningar

Läkemedel med effekter på det autonoma nervsystemet kan ge supraventrikulära taky-

och bradyarytmier, med i sällsynta fall överledningsrubbningar, se Tabell 7. Risken för rytmrubbningar ökar vid organisk hjärt-sjukdom samt vid elektrolytrubbningsar.

Genom direkta effekter på de- och repolarisationen i retledningssystem och mycyter kan ett flertal läkemedel ge upphov till olika typer av rytmrubbningar, se Tabell 7. Proarytmisk effekt ses hos 5–15% av patienter behandlade med klass I- och III-antiarytmika, varför läkemedlen bör sättas in på sjukhus och under EKG-övervakning. Ökad mortalitet genom proarytmisk effekt har visats för dessa antiarytmika både vid sekundärprofylax efter hjärtinfarkt och profylax mot flimmerrecidiv.

”Torsade de pointes” är en relativt specifik läkemedelsutlöst form av kammartakykardi, som kan utlösas av läkemedel som förlänger QT-tiden, speciellt vid samtidig hypokalemia. Det vanligaste hjärtläkemedlet som kan utlösa arytmia är sotalol. Bakgrund till förlängningen av QT-intervallet är hämning av en repolariserande kaliumkanal, den s k hERG-kanalen. Även andra än hjärtläkemedel kan medföra QT-förlängning, t ex makrolider, fluorokinoloner och neuroleptika, och därmed framkalla arytmier. Djurexperimentella studier talar för att vissa fosterskador, t ex hjärt- och

skelettskador av antiepileptika, uppkommer genom att fostret kan drabbas av bradykardi och arytmier och därmed hypoxi.

#### *Nedsatt kontraktionskraft*

Läkemedel med direkt myocyttoxisk effekt kan ge upphov till myokardit/kardiomyopati som medför snabbt progredierande hjärtsvikt, även hos patienter utan tidigare hjärtsjukdom. Biverkningen förekommer vid behandling med cytostatika, t ex cisplatin, doxorubicin och antracykliner men även vid behandling med t ex klozapin.

Ökat hjärtarbete kan, framför allt hos patienter med latent eller manifest hjärtsvikt, leda till eller förvärra en hjärtinsufficiens. Hjärtarbetet kan öka genom t ex vätskeretention, genom ökning av den perifera resistensen och genom rytmrubbning. NSAID kan framkalla hjärtsvikt genom de två första mekanismerna. Orala antidiabetika (glitazoner) ökar risken för hjärtsvikt genom vätskeretention.

Störd excitations-kontraktionskoppling är reversibel och framkallar i regel hjärtinkompensation endast hos patienter med latent eller manifest hjärtsvikt. Vissa calciumantagonister (t ex verapamil och diltiazem) och antiarytmika som disopyramid är riskläkemedel.

#### *Blodtrycksförändringar*

Allvarliga blodtrycksfall kan ingå som en del i anafylaktiska reaktioner. Svåra blodtrycksfall kan även uppkomma vid tillförsel av ACE-hämmare till patienter med hjärtsvikt, framför allt hos de som har höga diuretikadoser. Kortvariga tryckfall som leder till synkope förekommer vid tillförsel av alfa-receptorblockerare samt glycerylnitrat. En speciellt riskabel kombination är administration av nitrater tillsammans med sildenaafil och andra hämmare av fosfodiesteras 5. Lättare blodtrycksfall med ortostatism är en vanlig biverkning av många läkemedel, t ex neuroleptika, antihypertensiva läkemedel och antidepressiva.

P-piller, några antidepressiva medel, NSAID, metylfenidat samt cancerläkemedlen sunitinib och sorafenib kan ge upphov till eller förvärra hypertoni.

#### *Hjärtinfarkt/ischemisk stroke*

Kliniska studier talar för en ungefär 50-procentig ökning av risken för hjärtinfarkt med selektiva COX-hämmare (coxiber) jämfört med placebo. Det föreligger även en viss riskökning med traditionella NSAID med relativt hög grad av COX-2-hämning som diklofenak i hög dos (3). En hypotes till den ökade risken för kardiovaskulära komplikationer är att selektiv hämning av COX-2 i kärlväggen leder till minskad bildning av den kärlskyddande prostaglandinen I 2 (PGI2), vilket inte balanseras av minskad tromboxansyntes i trombocyterna som vid behandling med icke-selektiva COX-hämmare.

Fallet med coxiberna understryker vikten av att vid förskrivning enbart förskriva nya läkemedel till patienter som skulle kunna ha en uppenbart större nytta (bättre effekt och/eller säkerhet) av dem än av äldre välkända läkemedel.

Rosiglitazon visade sig öka risken för hjärtinfarkt (och har pga detta dragits bort från marknaden), vilket inte tycks gälla för pioglitazon.

#### *Klaffsjukdom*

Ergotamin och derivat av detta läkemedel, t ex dopaminagonisterna bromokriptin och kabergolin, kan vid långvarigt bruk ge upphov till fibrotiska förändringar av hjärtklaffarna med ökat hjärtarbete som följd.

#### *Vasospasm*

Ergotamin samt dihydroergotamin kan orsaka svår arteriell vasospasm, som ibland medför vävnadsnekroser, speciellt vid långvarigt bruk eller överdosering. Migränmedlen i triptangruppen har i ett flertal fall rapporterats ge upphov till angina pectorisliknande bröstsmärtor och symptom på cerebral vasospasm. Betablockerare kan framkalla Raynaudliknande tillstånd med vasospasm i händer och fotter, särskilt vid kallt väder.

#### *Arteriell och venös tromboembolism*

Kombinerade p-piller ökar risken för både arteriell och venös tromboembolism (VTE). Detta gäller framför allt de äldre typerna med östrogendoser  $\geq 50$  mikrog/tablett. Med de moderna lågdos-p-pillren har dessa ris-

ker minskat väsentligt och en rad studier, som publicerats under de senaste åren, har visat att risken för ischemisk stroke inte är ökad hos kvinnor < 35 år som inte röker eller har hypertoni. Även den lilla riskökningen för hjärtinfarkt har minskat med de moderna p-pillren.

Den absoluta riskökningen för venös tromboembolism är med 2:a generationens kombinerade p-pillar jämfört med bakgrundsrisken 1–2 fall/10 000 årsbehandlingar och med 3:e generationens p-pillar (innehållande gestagenerna desogestrel, gestoden eller drospirenon) 2–4 fall/10 000 årsbehandlingar utöver bakgrundsrisken. Mortaliteten vid VTE är 1–2%. Inför förskrivning av kombinerade p-pillar måste man noggrant penetrera anamnesen avseende viktiga riskfaktorer (tidigare venös trombos hos föräldrar och syskon, immobilisering m m) för djup ventrombos. Produktinformationen för den nyaste generationen kombinerade p-pillar (med drospirenon) har uppdaterats och nämner nu att risken för VTE är högre än för de äldre 2:a generationens p-pillar.

Även behandling med östrogenpreparat för att lindra klimakteriebesvär är förenad med en riskökning för venös tromboembolism. Samma riskfaktorer som vid p-pillarbehandling finns och övervägandena inför behandling är desamma. I samband med större kirurgiska ingrepp och immobilisering bör dessa hormonella läkemedel sättas ut. En vanlig rekommendation är att kombinerade p-pillar, liksom hormonsubstitution i klimakteriet, sätts ut ca 1 månad innan en planerad större operation.

Se även kapitlen Venös tromboembolism och medel mot trombos, Faktaruta 1, s 271, och Antikoncepcion och aborter, avsnittet Djup ventrombos, s 530.

### Lungbiverkningar

#### Bronkkonstriktion

Bronkkonstriktion kan utlösas genom allergiska reaktioner, påverkan på omsättningen av allergiska mediatorer och genom inverkan på det sympatiska nervsystemet. Allergiska reaktioner kan utlösa akut astma, antingen isolerad eller som del i en generaliseras anafylaxi. Biverkningarna utlöses ofta av antibiotika, framför allt penicilliner.

Acetylsalicylsyra och andra NSAID är dock de vanligaste orsakerna till läkemedelsutlöst akut astma. Överkänslighet mot ett NSAID innehåller i regel överkänslighet mot samtliga substanser inom gruppen. Det har beräknats att ca 10% av astmatikerna är överkänsliga mot NSAID.

ACE-hämmare kan försämra astma, sannolikt genom påverkan på omsättningen av kininer. Vid behandling med ACE-hämma-re är dock hosta den vanligaste biverkning en från andningsvägarna.

Hos astmatiker är betaadrenerg tonus kritisk, varför tillförsel av icke-selektiva betablockerare kan försämra astmapatienterna påtagligt. Detta gäller i viss mån även beta-1-selektiva betablockerare.

Bronkkonstriktion kan förekomma som en sällsynt biverkning av bronkdilaterande och antiinflammatorisk inhalationsterapi.

#### Inflammatoriska reaktioner

Eosinofila lunginfiltrat kan orsakas av flera läkemedel, bl a nitrofurantoin och sulfapreparat. Kliniskt ses bronkopneumoni, ofta med uttalad dyspné. Läkemedel kan även framkalla interstitiell pneumoni genom immunologiska och toxiska effekter. Denna kan sedan övergå i en kronisk fibrotiserande form. Nitrofurantoin och amiodaron kan ge denna biverkning, liksom ett flertal cytostatika, t ex bleomycin, metotrexat, busulfan och karmustin.

Pleurit och pleurafibros är sällsynta biverkningar som har beskrivits vid behandling med bromokriptin och andra ergotamin-derivat som kabergolin. Andra uppmärksammade exempel är de immunsuppressiva medlen sirolimus och everolimus varav det sistnämnda även används inom onkologin.

#### Gastrointestinala biverkningar

Nästan alla läkemedel kan framkalla ospecifika gastrointestinala symtom som illamående, gasbildning och diarré. Frekvensen varierar för olika läkemedel och är till stor del individrelaterad.

#### Munhålan

Slemhinnelesioner i munhålan förekommer som delfenomen av generella reaktioner, t ex mukokutant syndrom (se s 1247) och som frätskador (se Tabell 8, s 1251).

### Sökord

### Innehåll

**Tabell 8.** Läkemedelssubstanser som är esofagusskadande

Acetylsalicylsyra	Järnsalter
Alendronsyra	Kaliumklorid
Doxycyklinhydroklorid	Ketoprofen
Diklofenak	Naproxen
Ibuprofen	Pivmecillinam
Indometacin	Propranololhydroklorid

Gingivahyperplasi är en specifik reaktion för några läkemedel (fenytoin, nifedipin, felodipin). Gingivahyperplasi är även en besvärande biverkning av ciklosporin, särskilt hos barn, och accentueras vid samtidig medicinering med kalciumantagonister.

Muntorrhet orsakas av alla medel med antikolinerg effekt, genom minskad salivproduktion. Detta ökar kariesbenägenheten.

Störningar i smaksinnet kan framkallas av några läkemedel och yttrar sig som förlust av smak (penicillamin, kaptopril, candesartan, terbinafin, klaritromycin) eller smakavvikelse (metallsmak av metronidazol, bitter smak av zopiklon).

Spottkörtelsvullnad, vanligast parotit, kan orsakas av alkohol och dessutom av läkemedel som t ex sulindak.

Blåsbildningar i munhålan, utan obligata andra symtom, har noterats som biverkning av sirolimus.

### Esofagus

Många läkemedelssubstanser har lokalirriterande egenskaper och kan ge upphov till frätskador i matstrupen. Skadorna uppkommer främst vid nedsväljning av farmaceutiska beredningar som vidhäftar slemhinnan om läkemedlet intagits med för lite vätska eller i samband med sänggåendet. Den korrosiva egenskapen är ofta knuten till speciella salter, t ex hydroklorid, se Tabell 8.

De flesta preparat är nu tämligen säkra i detta avseende, eftersom de flesta tillverkare funnit bra farmaceutiska formuleringar för aktuella substanser, men alla läkemedel bör nedsväljas med tillräcklig mängd vätska. I Vibramycin bytte man ut det retande saltet doxycyklinhydroklorid mot doxycyklin-karragenat, vilket eliminade risken för

esofagusskada. Tyvärr har man ännu inte omformulerat alendronsyra, utan det ger fortfarande svåra esofagiter, vilka kan leda till esofagstrikturer.

### Ventrikelduodenum

Acetylsalicylsyra (ASA) och andra NSAID kan orsaka skador på mukosan i magsäck och tolvfingertarm dels via lokala effekter, dels via hämning av prostaglandinsyntesen. Hos flertalet av NSAID-behandlade patienter ses vid gastroskop i mukosaskador i början av behandlingen. Vid fortsatt behandling minskar dessa ytliga erosioner och punktblödningar efter ca en vecka. Ofta kan de dock registreras även i fortsättningen, i form av spårmängder blod i feces. Dessa biverkningar är kliniskt knappast relevanta. I allvarligare fall uppkommer ulcerationer som kan kompllicerar av perforationer och allvarliga blödningar.

Risken för ulceror och dess komplikationer kan vara lägre med selektiva COX-2-hämmare.

Det är nu alltmer klart att ASA och andra NSAID tillsammans svarar för ca en tredjedel av alla akuta magblödningar. ASA är här den dominerande orsaken genom sin stora användning. Även relativt låga doser som 75–250 mg/dag ökar risken för akut magblödning. SSRI ökar också risken för blödningar, sannolikt pga trombocythämmande effekter. Risken ökar påtagligt vid samtidig behandling med NSAID.

Se även kapitlet Sjukdomar i matstrupe, magsäck och tolvfingertarm, avsnittet Akut övre gastrointestinal blödning, s 87.

### Tunntarm

Genom en direkt korrosiv effekt kan kaliumkloridtablettter framkalla ulcerationer i tunntarmen. Dessa kan utvecklas till strikturer med ileus som följd.

### Kolon

Många läkemedel kan ge obstripation som i sällsynta fall kan leda till ileus. Mekanismen bakom reaktionen kan vara av flera olika slag:

- hämning av vagusaktivitet av t ex antikolinergika, fentiaziner och tricykliska antidepressiva

Tabell 9. Exempel på läkemedel som kan framkalla leverbiverkningar

Biverkning	Mekanism	Läkemedel
Enzymstegring utan parenkymskador	Enzym-induktion	Fenytoin, karbamazepin, cimetidin, rifampicin
Hepatocellulär skada	Toxisk Idiosynkratisk	Paracetamol (överdos) Tetracykliner, metotrexat, cytarabin, halotan, cimetidin, sulfonamider, nitrofurantoin, NSAID, kinidin, karbamazepin
Kolestatisk reaktion	Toxisk	Merkaptopurin, erytromycin, fenytoin, karbamazepin, sulfonamider, valproat, östrogener
Blandade reaktioner	Idiosynkratisk	Glibenklamid, sulindak, flukloxacillin
Fibrotiserande reaktioner	Toxisk	Metotrexat
Vaskulära reaktioner	–	P-piller, androgener
Tumörer	–	P-piller, androgener

- direkt effekt på tonus av t ex opioider och kaliumantagonister
- adsorption av motorikstimulerande gallsalter av t ex kolestyramin och kolestipol.

Fosfatbindare kan orsaka obstipation genom sin volymeffekt i tarmen. Detta är särskilt accentuerat hos patienter som pga uremi måste iakta vätskerestriktion.

Antibiotikabehandling ger, genom rubbningar i tarmfloran, diarré i hög frekvens. I vissa fall utvecklas denna till en allvarlig sjukdom med feber, allmänpåverkan och eventuellt blödningar, antibiotikaassocierad kolit eller pseudomembranös kolit. Denna sjukdom beror på överväxt i kolon av en toxinproducerande bakterie, Clostridium difficile. De flesta antibiotika kan orsaka överväxt av klostridier. Ofta ser man tillståndet hos patienter som behandlats med multipla antibiotika, samtidigt eller sekventiellt.

Orlistat ger ofta upphov till flatulens och diarré genom att det medför steatorré vid högt fettintag. Diarré är också en vanlig biverkning vid behandling med exempelvis protonpumpshämmare och klopiprodol. Gastrointestinala problem är också vanliga vid behandling med metformin och akarbos.

### Leverbiverkningar

Se även kapitlet Leversjukdomar, avsnittet Läkemedelsinducerad leverkada, s 100. Den vanligaste formen av leverbiverkning utgörs av en lätt stegring av aminotransferaser. I många fall är denna stegring endast ett uttryck för förändrad levermetabo-

lism genom induktion av olika enzymesystem. Fenytoin, karbamazepin och rifampicin är exempel på läkemedel som ger upphov till denna biokemiska reaktion, vilken kan medföra ASAT- och ALAT-stegringar upp till 2–3 gånger övre referensvärdet. Minst lika vanligt är att man kan se en lätt stegring av alkaliska fosfataser vid behandling med de förstnämnda preparaten.

Betydligt allvarligare är de många olika typerna av oförutsägbara parenkymskador som kan drabba levern. Reaktionerna indelas i följande grupper:

- hepatocellulära reaktioner
- kolestatiska reaktioner
- blandade reaktioner
- fibrotiserande reaktioner
- vaskulära reaktioner
- tumörer.

Vid avsaknad av biopsi kan de tre förstnämnda typerna av leverreaktioner skiljas tack vare enzymmönstren. Se vidare nedan samt Tabell 9.

### Hepatocellulära reaktioner

Hepatocellulära reaktioner kan innehålla allt från en lätt stegring av aminotransferaserna till en fulminant levernekros med intensiv icterus. Kronisk hepatit och cirros kan utvecklas. Genesen till reaktionerna kan vara toxicisk eller idiosynkratisk.

**Tabell 10.** Exempel på läkemedel som kan framkalla njurbiverkningar

Biverkning	Mekanism	Läkemedel
Funktionsrubbning	Nedsatt blodflöde Nedsattfiltration Vätskeretention SIADH	Diuretika, NSAID ACE-hämmare Kortikosteroider, NSAID, p-piller Karbamazepin, antidepressiva
Glomerulära skador	Immunologisk	Penicillamin, guldsalter
Interstitiell nefrit	Immunologisk	Penicilliner, cefalosporiner, NSAID
Tubulära skador – akut tubulär nekros	Toxisk	Aminoglykosider, amfotericin B, ciklosporin, cisplatin, litium, tenofovir, röntgenkontrastmedel
– tubulointerstitiell nefrit	Toxisk (kronisk) Immunologisk (akut)	Aminoglykosider, litium Penicilliner, cefalosporiner, NSAID
Njursten och tubulär obstruktion av svårslösga läkemedel	Fysikalisk	Acetazolamid, indinavir, metotrexat

### Kolestatiska reaktioner

Kolestatiska reaktioner yttrar sig som en stegring av bilirubin och alkaliska fosfataser med i stort sett normala aminotransferaser. Biverkningen är i allmänhet ett uttryck för en toxisk effekt.

### Blandade reaktioner

Vid blandade reaktioner föreligger stegring av såväl bilirubin och alkaliska fosfataser som aminotransferaser. Etiologin är vanligen immunologisk. Tillståndet kan övergå i biliär cirros.

### Tumörer

I mycket sällsynta fall kan kombinerade p-piller ge upp till godartade lever-tumörer, s k hepatom.

### Njurbiverkningar

De viktigaste renala biverkningarna utgörs av:

- funktionsrubbningar utan histopatologiska förändringar
- glomerulära skador
- njursten
- tubulära skador
- interstitiell nefrit.

Se vidare nedan samt Tabell 10. Se även kapitlet Njursjukdomar, avsnittet Njurfunktionsorsakad läkemedelsbiverkning, s 473.

### Funktionsrubbningar

Funktionsrubbningar utan histopatologiska förändringar orsakas framför allt av genomblödningsrubbningar i njurarna. Sådana kan uppkomma via minskat blodflöde i njuren och genom minskat filtrationstryck trots bevarat blodflöde. Den första typen kan utlöses av blodtrycksfall och pga intorkning, t ex vid användning av diuretika, eller genom påverkan på syntesen av blodflödesreglerande substanser, t ex prostaglandiner vid NSAID-behandling. Den andra typen orsakas t ex genom minskad bildning respektive hämning av angiotensin II vid behandling med ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare (ARB). Dessa reaktioner kan yttra sig som allt från en lätt stegring av S-kreatinin till uremi. Kvarstår genomblödningsrubbningarna alltför länge kan permanenta skador uppstå.

En annan typ av störning är minskad utsöndring av vatten och elektrolyter. En speciell typ av vätskeretention ses vid "Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion" (SIADH), som orsakas av rubbningar i det antidiuretiska hormonet (ADH) effekt. Här ses vattenretention och hyponatremi.

### Glomerulära skador

Glomerulära skador orsakas oftast via en immunologisk mekanism som leder till proteinläckage och ofta till hematuri, ibland med åtföljande nefrotiskt syndrom.

### *Interstitiell nefrit*

Akut interstitiell nefrit är en immunologiskt utlöst inflammation som leder till minskad glomerulär filtration, feber och hematuri. Tillståndet är i allmänhet reversibelt.

### *Tubulära skador*

Akut tubulär nekros uppkommer framför allt genom en direkt toxisk effekt. Dehydrering och kombinationer av toxiska läkemedel samt nedsatt njurfunktion är riskfaktorer. Skadan kan även ses sekundärt till läkemedelsframkallad hemolys eller myolys.

Kronisk tubulointerstitiell nefrit är en senefekt av framför allt lithium.

### *Tubulär obstruktion och njursten*

Tubulär obstruktion och njursten kan ses vid utfällning av svårlösliga läkemedel. Det förstnämnda tillståndet kan även uppkomma genom utfällning i tubuli av myoglobulin vid rabdomyolys orsakad av t ex statiner.

### *Nervsystemets biverkningar*

Läkemedel kan påverka både centrala och perifera nervsystemet på ett ogynnsamt sätt och ett flertal symtom finns beskrivna i Tabell 11, s 1255.

### *Cerebral påverkan*

Konfusion innebär en reversibel störning av flera högre funktioner och kan utlösas genom obalans mellan olika neurotransmitterer. Sådan obalans kan utlösas både via receptorblockad och -stimulering.

Förändringar i stämningsläget, både mani och depression samt självmordsbeteende, kan orsakas av läkemedel.

Hallucinationer, både visuella och auditoriska, kan utlösas av ett flertal läkemedel, liksom sömnrubbningsmedel och mardrömmar.

Epileptiska anfall av läkemedel är oftast av grand mal-typ. Personer med hjärnskador och epilepsi är känsligare. Läkemedel som lätt penetrerar CNS och som har farmakologiska CNS-effekter har satts i samband med epileptiska anfall, men sådana kan även ses som en direkt toxisk effekt (t ex röntgenkontrastmedel intratektalt).

Utsättningsreaktioner uppkommer ofta vid abrupt utsättande av bensodiazepiner. Symtomen kan vara av både psykisk och somatisk natur, inklusive krampanfall. Abrupt av-

brytande av SSRI/SNRI-behandling med för också ofta utsättningssymtom, exempelvis yrsel, känselstörningar, sömnstörningar, agitation eller ångest.

Ökad risk för förstärkta suicidtankar eller suicid föreligger under en period efter insättandet av antidepressiva läkemedel, kanske mest beroende på minskad psyko-motorisk hämning. Vissa medel för rökavvänjning (vareniklin) med centralnervös verkningsmekanism samt antiepileptika har förknippats med ökad risk för suicidtankar och suicidförsök.

Vid behandling med interferoner har depression och kognitiv funktionsnedsättning rapporterats.

Yrsel kan utlösas genom ett flertal mekanismer, t ex psykiska, funktionsstörningar i lillhjärna och hjärnstam, funktionsstörningar i innerörat eller vestibularisnerven, eller genom nedsatt proprioception från ledar och muskler. Däriigenom kan yrsel orsakas av alla läkemedel som påverkar dessa funktioner och organ.

Sömnstörningar av en speciell typ kan uppkomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister. Störningarna yttrar sig som episoder av plötsligt insomnande, särskilt hos patienter med Parkinsons sjukdom.

Huvudvärk kan ha intra- eller oftare extrakraniella orsaker. I de flesta fall beror huvudvärken på extrakraniell kärldilatation av t ex nitrat-, kalciumflödehyggare och ACE-hämmare. Vasodilatationen kan vara ett "rebound-fenomen" efter en vasokonstriktion. I många andra fall rör det sig sannolikt om salt- och vattenretention, med ändrade tryckförhållanden intrakraniellt.

Så kallad benign intrakraniell hypertension har också rapporterats som biverkning. Kronisk huvudvärk kan utvecklas vid långvarig hög konsumtion av analgetika.

Aseptisk meningit har rapporterats vid behandling med olika läkemedel. Patienter med autoimmuna sjukdomar, av typ SLE och Sjögrens syndrom, misstänks ha ökad risk.

Malignt neuroleptikasyndrom är ett mycket allvarligt tillstånd, vars incidens varierar mellan 0,1 och 1% vid neuroleptikabehandling. Det ses framför allt vid start av högdosbehandling eller vid abrupta doshöjningar. Symtomen är feber, uttalad muskelstelhet

### Sökord

### Innehåll

Tabell 11. Exempel på läkemedel som orsakar påverkan på nervsystemet

Skadetyp/symtom	Läkemedel
<b>Cerebral påverkan</b>	
Konfusion	Amantadin, antikolinergika, bromokriptin, H <sub>2</sub> -blockerare, klorokin, höga doser ciklosporin, takrolimus, L-dopa, litium, NSAID
Epileptiska anfall	Antidepressiva, neuroleptika, penicilliner, lidokain i högdos, röntgenkontrastmedel intratektalt
Utsättningsreaktioner	Antidepressiva, bensodiazepiner
Depression	Interferoner
Suicidtankar och suicidförsök	Antidepressiva (initialt), vareniklin, antiepileptika
Mani	Tricykliska antidepressiva, kortikosteroider
Hallucinationer	Antikolinergika, betablockerare, fluorokinoloner, H <sub>2</sub> -blockerare, indometacin, glukokortikoider, dopaminagonister
Minnesrubbningar	Bensodiazepiner, NSAID
Sömnstörningar	Betablockerare, dopaminagonister
Huvudvärk	Nitrater, ACE-hämmare, kaliumantagonister, NSAID, östrogen, isotretinoin, sildenafil
Aseptisk meningit	NSAID, sulfa, trimetoprim
Yrsel	Ett flertal läkemedel
<b>Motorikstörningar</b>	
Tremor	Litium, sympathicomimetika, tricykliska antidepressiva, valproat
Parkinsonism	Metoklopramid, neuroleptika
Akut dystoni	Metoklopramid, neuroleptika
Tardiv dyskinesi	Metoklopramid, neuroleptika
<b>Perifera skador</b>	
<b>Polyneuropati</b>	
– Motorisk	Sulfonamider
– Sensorisk	Kloramfenikol
– Blandade	Amiodaron, cisplatin, disulfiram, fenytoin, guld, isoniazid, metronidazol, nitrofurantoin, vinkaalkaloider, olika vacciner/adjuvans (Guillain-Barrés syndrom, facialispares, sensibilitetspåverkan)
<b>Generell påverkan</b>	
Malignt neuroleptikasyndrom	Neuroleptika

och senare medvetandepåverkan. S-CK är kraftigt förhöjt.

Spelberoende är en ovanlig typ av läkemedelsbiverkning som kan uppkomma hos patienter vilka behandlas med dopaminagonister.

#### Motorikstörningar

Motorikstörningar är vanliga vid behandling med äldre, s k typiska, neuroleptika

och anses i de flesta fall bero på blockad av striatala dopaminreceptorer.

Parkinsonism är sannolikt den vanligaste motorikrubbningen vid neuroleptikabehandling. Denna biverkning är dosberoende och kommer vanligen inom några månader. Symtomen kan vara svåra att skilja från Parkinsons sjukdom även om tremorkomponenten ofta är mindre uttalad. Symtomen lindras av antikolinergika.

Akut dystoni debuterar oftast vid inledandet av neuroleptikamedicinering eller vid doshöjning och ses oftare hos yngre patienter än hos äldre. Vanligen involveras nack- och ansiktsmuskulaturen (tortikollis, retrokollis, dysartri, trismus eller okulogryra kriser), men dystonin kan också drabba andra muskelgrupper. Antikolinergika generellt brukar ha prompt effekt.

Akatisi är oförmåga att vara stilla. Den neurofarmakologiska bakgrundens till den biverkning är oklar. Oftast utlöses den av neuroleptika.

Tardiv dyskinesi kan uppkomma efter långvarig neuroleptikabehandling (> 3 månader) och debuterar ofta vid dossänkning eller utsättning av läkemedlet. Dyskinesierna är vanligen lokaliserade till mun och tunga, men kan också ha en mer allmän utbredning. Kvinnor och äldre är överrepresenterade och organisk hjärnskada anses också vara predisponerande. Tillståndet kan vara irreversibelt.

Tremor, oftast i form av en accentuerad fysiologisk tremor, kan ses som biverkning av flera läkemedel. Korea-liknande ofrivilliga rörelser är vanliga dosberoende biverkningar av L-dopa och dopaminagonister.

#### *Perifera nervskador*

Läkemedel kan ge upphov till polyneuropati. Skadorna kan drabba såväl sensoriska och motoriska neuron som autonoma neuron. I vissa fall påverkas endast en neuronstyp, men även blandformer är vanliga. Symtomen debuterar ofta med sensibilitetsnedsättning eller parestesier. Senare kan parser samt autonom dysfunktion utvecklas. Mekanismen är i många fall okänd, men för vissa läkemedel har man konstaterat dosberoende toxiska effekter. Detta innebär t ex att patienter med långsam läkemedelseliminering löper ökad risk för isoniazidneuropati och att nedsatt njurfunktion ger ökad risk för nitrofurantoinneuropati.

Akut inflammatorisk polyradikuloneuropati – Guillain-Barrés syndrom – samt övergående facialispares och sensibilitetsnedsättning är mycket sällsynta komplikationer till vaccinering, sannolikt relaterade till graden av immunstimulering genom givet adjuvans. Vaccination med pandemivaccinet mot A(H1N1)pdm 2009-influenta

har associerats med en ökad risk för narkolepsi (inklusive kataplexi) hos barn/ungdomar och unga vuxna i studier från Sverige, Finland, Frankrike, England och Irland. Hypoteser i uppföljande forskning fokuserar på autoimmuna mekanismer till följd av vaccinet eller influensan, eller båda i samverkan.

#### **Ögonbiverkningar**

Se också kapitlet Ögonsjukdomar, avsnittet Ögonbiverkningar vid andra läkemedelsbehandlingar, s 816, samt godkänd produktresumé/Fass för aktuell substans.

#### *Biverkningar av ögondroppar*

Biverkningar av ögondroppar är i regel lokaliseraade till ögat och närmaste omgivningen, t ex rodnad i konjunktiva och kortvarig lokal irritation. Irritation kan bero på beredningsformen eller allergi mot t ex det verksamma ämnet eller ett konserveringsmedel.

Betablockerare för behandling av glaukom kan resorberas och ge systemiska biverkningar, t ex nedsatt puls, arytmia och förvärrad astma.

Glaukomläkemedel med effekt på det vegetativa nervsystemet (parasympatomimetika, sympathomimetika) kan ge huvudvärk. Parasympatomimetika ökar risken för konfusion hos äldre vid predisposition.

Prostaglandinpreparat mot glaukom kan ge längre och mörkare färgade ögonfransar samt ökad pigmentering av iris.

#### *Ögonbiverkningar vid systemiska läkemedelsbehandlingar*

Antikolinerga läkemedel inklusive tri- och tetracykliska antidepressiva kan ge mindskat tårflöde och mydriasis. Hos predispenderade patienter med trång kammarvinkel kan därmed ett akut glaukom utlösas.

Vid medicinering med klorokinfosfat/hydroxiklorokin kan irreversibla skador i gula fläcken uppkomma, beroende av dygnsdosen. För patienter som överskrider rekommenderade doser ska ögonkontroller utföras före behandlingsstart och sedan en gång/år, liksom vid uppkommen synrubbning.

Vigabatrin, ett antiepileptikum, kan ge perifera synfältdefekter, som endast kan

#### **Sökord**

#### **Innehåll**

upptäckas vid regelbundna ögonundersökningar (perimetri). Ett annat antiepileptikum, carbamazepin, ger ofta ackommodationsstörningar och diplopi. Långtidsanvändning (> 1 år) med prednisolon ökar risken för katarakt och glaukom. Digitalis ger synrubbningar i form av stört färgseende (gulgrön-seende) och dimsyn. Etambutol, ett tuberkulosläkemedel, kan ge upphov till optikusneurit och färgsinnesdefekter. Ögonundersökning bör därför göras före behandlingsstart och därefter minst 1 gång/månad.

Fosfodiesteras typ 5-hämmare (PDE5) för behandling av erektil dysfunktion har associerats med plötslig synnedsättning till följd av "nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy" (NAION), övertygande bevis för ett orsakssamband saknas dock. Cytotoxiska läkemedel vid behandling av cancer kan ge toxisk effekt på retina och synpåverkan. Betablockerare reducerar tårflödet och kan därmed utlösa eller förvärra keratokonjunktivitis sicca.

#### **Ototoxicitet av läkemedel**

För aktuell substans, se vidare godkänd produktresumé/Fass.

Toxisk påverkan på hörselorganet (koklea), vestibulära systemet och hörselnerven kan orsakas av läkemedel och leda till symptom som förlust av hörsel, tinnitus och yrsel.

Antibiotika från aminoglykosidgruppen, t ex gentamicin och tobramycin, kan utöva toxisk effekt på koklea och leda till permanent hörselförlust. Makrolidantibiotika, t ex erytromycin, associeras med reversibel ototoxisk effekt, där predisponerande faktorer är njurfunktionsnedsättning, leverpåverkan och transplantation.

Loopdiureтика som furosemid förknippas med ökad risk för ototoxicitet, särskilt vid höga doser. Platinainnehållande cytostatika, med cisplatin och karboplatin, associeras med dosberoende kokleatoxicitet, som karakteriseras av hörselförlust av högfrekventa toner och tinnitus. Även andra cytostatika har ototoxiska effekter, såsom vinkaalkaloider (vinkristin).

Långvarigt och högdoserat intag av ett antal NSAID-preparat har också visats kunna medföra ototoxiska biverkningar. Höga doser av salicylater kan orsaka hög-

frekvent tinnitus och hörselnedsättning som är reversibla.

#### **Endokrina biverkningar**

Läkemedel, som primärt inte har hormonell eller antihormonell effekt, kan genom olika mekanismer ge upphov till endokrina biverkningar.

##### *Stimulering eller hämning av reglersystem för hormonsyntes*

Ett exempel är den hämning av binjurebarken med åtföljande atrofi som uppkommer vid långvarig systemisk behandling med glukokortikoider. Detta medför risk för en sjukdomsbild liknande Addisons sjukdom vid abrupt avbrott av behandlingen.

Ett annat exempel är äldre neuroleptikas förmåga att öka insöndringen av prolaktin, med åtföljande gynekomasti hos män och galaktorré hos kvinnor. Detta uppkommer genom att neuroleptika hämmar D<sub>2</sub>-dopaminerga receptorer i hypofysen vilka ohämmade minskar insöndringen av prolaktin. Gynekomasti och galaktorré är vanliga biverkningar för t ex perfenazin.

Finasterid och dutasterid, hämmare av dihydrotestosteronproduktionen vid behandling av benign prostatahyperplasi, kan orsaka gynekomasti.

##### *Direkt påverkan på hormonsyntesen*

Lithium (Li<sup>+</sup>) interfererar med joderingen av tyrosin och därmed bildningen av tyroxin. Detta kan leda till struma med hypotyreos.

##### *Läkemedel som kan ge oselektiva hormonella effekter*

På detta sätt kan t ex spironolakton, som i sig är en aldosteronreceptorantagonist, framkalla östrogenera biverkningar, t ex gynekomasti hos män. Ketokonazol hämmar testosteroninsöndringen.

##### *Skadeeffekter på endokrina organ*

Behandling med alfa- och beta-interferoner kan leda till autoimmuna skador på tyreoidea och därigenom orsaka hypo- eller hyperthyreos. Dessa tillstånd kan även uppkomma vid behandling med amiodaron genom farmakologisk verkan.

### Påverkan på hormoneffekter

Kortikosteroider, tiaziddiureтика och betablockerare kan ge ökad insulinresistens, varför behandling med dessa läkemedel ökar risken för typ 2-diabetes.

Selektiva östrogenreceptormodulerande läkemedel (s k SERM) kan ge olika och organspecifika hormonella effekter. En gemensam och allvarlig biverkning är en förhöjd risk för VTE, i likhet med t ex HRT. SERM tycks öka förekomsten av vasomotoriska besvär (blodvallningar, svettningar) hos postmenopausala kvinnor. Tamoxifen är associerat med ökad risk för endometriecancer medan andra SERM inte tycks påverka denna risk.

### Andra hormonella biverkningar

Behandling av hiv-patienter med NRTI-preparat (stavudin, didanosin) kan ge upphov till lipoatrofi och hyperlaktatemi. Dessa tillstånd anses vara endast partiellt reversibla.

### Sexuella biverkningar

Den sexuella responscykeln indelas i tre faser: lust-/driftfasen, den erektila fasen och orgasmfasen. Störningarna kan bestå i minskad eller ökad sexuell lust, erektrit, rubbningar som erektil dysfunktion och priapism samt ejakulationsstörningar och anorgasmi.

De vanligaste rapporterade typerna av störningar är erektil dysfunktion och minskad libido.

De läkemedelsgrupper som oftast är inblandade är blodtryckssänkande läkemedel, antidepressiva läkemedel och 5-alfareduktashämmare som finasterid mot prostatahypertrofi och GnRH-antagonister vid prostatacancer.

### Muskelbiverkningar

Ett stort antal läkemedel kan framkalla tillfälliga muskelkrämper, framför allt i vadmuskulaturen. Läkemedel kan även orsaka olika typer av myopatier dels smärtfria, dels smärtsamma – både med och utan samtidig neuropati, se Tabell 12.

Några av läkemedlen som kan orsaka smärtsamma myopatier kan i sällsynta fall, ensamma eller tillsammans, ge upphov till nekrotiserande myopati med myoglobulin-

**Tabell 12.** Några läkemedel (läkemedelsgrupper) som kan ge upphov till muskel- och skelettbiverkningar

Typ av muskel- och skelettbiverkning	Läkemedel
<b>Smärtfri myopati</b>	
Utan neuropati	Glukokortikoider, betablockerare
Med neuropati	Klorokin
<b>Smärtsam myopati</b>	
Utan neuropati	Statiner, fibrater, hiv-läkemedel, fluorokinoloner, ciklosporin
Med neuropati	Vinkristin, amiodaron
<b>Rabdomyolys</b>	Statiner, fibrater, hiv-läkemedel
<b>Osteonekros, atypiska frakter</b>	Bisfosfonater, denosumab
<b>Perifera frakter</b>	Glitazoner

mi och sekundär njursvikt, s k rabdomyolys. Mortaliteten vid detta tillstånd är hög.

En för fluorokinoloner speciell biverkning är ruptur av akillesseanen.

### Skelettbiverkningar

Systemisk behandling med glukokortikoider under mer än några månader ökar risken för osteoporos påtagligt, vilket kan motverkas genom tillägg av en bisfosfonat.

I placebokontrollerade kliniska prövningar av både rosi- och pioglitazoner har en ökad risk för perifera frakter inom två års behandling rapporterats.

Osteonekros i käkbenet (ONJ) har observerats i samband med bisfosfonatbehandling, särskilt hos patienter med malign grundsjukdom och i samband med tanddingrepp. Incidensen av ONJ ökar med ”potensen” av bisfosfonatpreparatet, där framför allt tredje generationens bisfosfonater orsakar mer ONJ. Även denosumab har visats kunna orsaka ONJ. Dålig munhygien är också relaterad till förekomst av ONJ vid behandling med dessa medel.

## Speciella och långsiktiga biverkningar för biologiska läkemedel

Ett ökande antal s k biologiska läkemedel har tagits i bruk. Viktiga exempel är de läkemedel (antikroppar) som motverkar effekten av den inflammatoriska mediatorn Tumor Necrosis Factor (TNF) (t ex infliximab, adalimumab, etanercept) och som innebär en högeffektiv behandling av ett flertal immunrelaterade sjukdomar, som t ex reumatoid artrit (RA), ankyloserande spondylit, ulcerös colit och Mb Crohn. Andra antikroppar i denna grupp verkar genom påverkan på lymfocytfunktionen, för behandling av RA (abatacept) och MS (natalizumab). Antikroppspreparat för behandling inom andra indikationsområden som osteoporos, denosumab, kan också ha en immunmodulerande effekt.

Dessa biologiska läkemedel har speciella egenskaper med betydelse för säkerhetsprofilen. I jämförelse med konventionella läkemedel består de biologiska läkemedlen av stora och komplicerade molekyler som har potential för att utlösa immunogena reaktioner och har svåröversättbara biverkningar, speciellt på längre sikt. Deras immunmodulerande effekter innebär ökad risk för infektioner, särskilt opportunistiska infektioner som t ex tuberkulos, och enligt aktuella fallrapporter för den mycket sällsynta och allvarliga virusaktiverade hjärninfektionen PML (Progressive multifocal leukoencephalopathy). En annan farhåga är en riskhöjande effekt för maligniter, särskilt lymfoproliferativa sjukdomar som lymfom.

De biologiska läkemedlen innebär en utmaning i säkerhetsuppföljningen, särskilt som dessa allvarliga och sällsynta biverkningar kan uppkomma efter en tids latens (4).

I Sverige, och i flera andra europeiska länder, följs patienter behandlade med de biologiska läkemedlen vad gäller både effekt och säkerhet genom register kopplade till den reumatologiska sjukvården (i Sverige ARTIS).

### Barn och läkemedelsbiverkningar

Tidigare har barn i hög utsträckning fått läkemedel som inte genomgått kliniska pröv-

ningar och utvärderats specifikt för barn, vilket innebär en omfattande "off-label"-användning, dvs förskrivning utanför godkänd produktinformation. Barn erhåller även läkemedel som är apoteksberedda eller förskrivna på licens. Av dessa skäl är barns läkemedelsbiverkningar sämre dokumenterade än vuxnas och spontanrapportering är avgörande för att identifiera viktiga biverkningar. Biverkningspanoramatan hos barn kan skilja sig från vuxna men även mellan barn i olika åldrar. Ett fåtal studier har gjorts för att kartlägga biverkningsmönster och biverkningsrapportering hos barn i Sverige, men kunskapen är begränsad.

I en studie fann man att totalt 2,8 miljoner recept till barn under 16 år resulterade i 112 rapporter om läkemedelsbiverkning under ett helt år (2000) (5). De vanligaste läkemedlen som hade givit upphov till biverkningsrapportering i denna studie var astmamedel, antibiotika för systemiskt bruk samt antiepileptika. Olika psykiska reaktioner, slemhinnereaktioner och magtarmsymtom utgjorde de vanligaste symptomen. Bland allvarliga biverkningar var hematologiska reaktioner vanligast.

I och med att en ny lagstiftning från 2007 börjat ställa större krav på dokumentationen av barns läkemedel kommer förhoppningsvis också kunskapen om barns läkemedelsbiverkningar att bli bättre kända och därmed möjliga att minimera.

### Äldre och läkemedelsbiverkningar

I det svenska biverkningsregistret ökar antalet rapporter/1 000 invånare mycket brant med åldern. Även i undersökningar av patienter som läggs in på sjukhus och av patienter som ligger på sjukhus är äldre ofta överrepresenterade. Det finns flera orsaker till detta. Äldre exponeras för fler läkemedel. I vissa fall får äldre högre läkemedelskoncentrationer än yngre vid en given dos, bl a på grund av nedsatt njurfunktion, och i vissa fall är äldre av olika skäl känsligare än yngre för samma läkemedelskoncentrationer.

Den kvantitativt viktigaste orsaken är att äldre patienter exponeras för många läkemedel. Enligt flera studier ökar incidensen

av biverkningar väsentligt hos patienter som tar > 3 läkemedel samtidigt (se även kapitlet Kliniskt farmakologiska principer, avsnittet Äldre, s 1156, och Läkemedelsbehandling hos äldre, avsnittet Multimedicinering, s 1167).

### Betydelsen av höga läkemedelskoncentrationer

Läkemedel vars aktiva former huvudsakligen elimineras direkt via njurarna eller de som har aktiva metaboliter vilka elimineras via njurarna måste doseras med försiktighet till äldre patienter.

Glomerulusfiltrationen minskar med ca 1 ml/minut per år efter 40-årsåldern. Detta innebär att filtrationen hos en frisk 80-åring, trots ett normalt S-kreatinin, ofta inte är mer än ca 40 ml/minut. Många av de läkemedel som används av äldre patienter utsöndras oförändrade via njurarna eller har aktiva eller toxiska metaboliter som kan ansamlas vid nedsatt njurfunktion. Se även kapitlet Kliniskt farmakologiska principer, avsnittet Äldre, s 1156.

### Betydelsen av ökad känslighet

Den ökade risken för tardiv dyskinesi hos äldre vid behandling med fentiaziner, liksom den ökade risken för somnolens av bensodiazepiner, beror troligen på en ökad receptorkänslighet. Ökad känslighet men också högre grad av kärlskador kan också spela roll för den ökade blödningsrisken hos äldre, som man ser vid warfarinbehandling.

Äldrandet innebär ett flertal fysiologiska förändringar. Äldre har t ex mindre kolinergt nervpåslag, vilket gör att alla preparat som har antikolinerga egenskaper får större effekt. Äldre är därför känsligare för antikolinerga biverkningar såsom konfusion och urinretention.

Vanligare än ökad receptorkänslighet är fysiologiska förändringar och minskad funktion hos homeostatiska reglersystem. Ett exempel är att ventrikelslemhinnan atrofierar. Genomblödningen minskar, natriumbikarbonatbarriären blir svagare och risken för att man ska utlösa magblödningar med acetylsalicylsyra och andra NSAID är väsentligt ökad hos äldre individer.

Många sjukdomar kan öka risken för läkemedelsbiverkningar. Hos äldre ligger ofta

funktionen av hjärtats retledningssystem på gränsen till AV-blockering. Läkemedel, som t ex betablockerare, kan utlösa ett manifest AV-block genom att sjukdomen demaskeras. Patienter med latent hjärtsvikt är i hög grad beroende av sina njurprostaglandiner för att hålla njurgenomblödningen på en normal nivå. ASA och andra NSAID sänker prostaglandinnivåerna i njuren, vilket kan leda till natrium- och vattenretention och därmed hjärtsvikt.

Prostaglandinhämningen kan även leda till ökad perifer kärltonus och minskad genombłödning i bl a hjärnan. Detta kan möjliggöra bidra till de psykiska biverkningar som kan ses av NSAID, t ex konfusion och hallucinos.

### Betydelsen av interaktioner

Äldre personer är ofta högkonsumenter av läkemedel med ibland ett femtontal ordinarie läkemedel. Konsekvensen är naturligtvis en hög risk för biverkningar pga läkemedelsinteraktioner men även för effektförlust. Detta är ett av skälerna till att läkemedelsgenomgångar av äldres medicinering i samarbete med patient, vårdgivare och farmaceut, speciellt inom äldreboenden, har införts på många håll. Se även kapitlet Läkemedelsbehandling hos äldre, avsnittet Överföring av patienter och information mellan olika vårdformer, s 1173.

### Förebyggande åtgärder av oönskade händelser i klinisk praxis

Som nämnts är förekomsten av såväl oönskade reaktioner (ADR) som oönskade händelser (ADE) vid läkemedelsbehandling ett betydande och resurskrävande problem i både sluten och öppen vård. En angelägen fråga är hur dessa oönskade händelser skulle kunna förebyggas.

Enligt undersökningar från såväl vårdhem för äldre (6) som öppen vård (7) samt från granskning av rapporterade biverkningar (8) skulle 20–30% av de oönskade händelserna gå att förebygga. I en annorlunda population från allmän sluten vård av yngre danskar bedömdes andelen förebyggbara incidenter vara runt 4% (9). En genomgång av allvarliga ADRs rapporterade 2005 till Läkemedelsverkets biverk-

ningsenhet för patienter > 65 år och som hade haft 9 olika läkemedel eller fler bedömdes andelen förebyggbara ADEs vara hela 33%.

Från en litteraturöversikt av läkemedelsbehandling i öppen vård framgår att över 80% av oönskade händelser vad gäller CNS, elektrolytstatus, njurfunktion och gastrointestinala systemet skulle vara förebyggbara, och att detta främst gällde läkemedel vid kardiovaskulär sjukdom, smärtstillande medel och orala antidiabetesmedel (7).

Särskilda forskningsinsatser har ägnats äldre multisjuka patienter som behandlas med ett flertal olika läkemedel (polyfarmaci) med syftet att hitta och åtgärda olämplig läkemedelsbehandling. I en del fall har dessa studier lett fram till rekommendationer om regelbundna kliniska genomgångar av medicineringen.

Inom området medicineringsfel ("Medication Errors") diskuteras oönskade händelser som kan uppstå i hela kedjan från val av läkemedel, vid förskrivning, tillverkning, utlämning, administrering till monitorering (10).

God och lättförståelig information till patienten om korrekt användning kan också ha betydelse.

Det är angeläget att omsätta erfarenheterna från forskning och farmakovigilansarbete, liksom kunskaper inom klinisk farmakologi, till strategier för kliniskt handlande. Grundläggande är att rekommendationerna i produktinformationen för respektive läkemedel följs av förskrivare och patient.

Omfattande strategier för förebyggande av biverkningar diskuteras särskilt för äldre (11). Dessa kan innebära tillämpning av poängbedömning av biverkningsrisk enligt särskild mall, varningar i datoriserade förskrivarssystem, deltagande av klinisk farmakolog i bedömningsgrupp samt särskild utbildning om förskrivning till äldre personer.

I Faktaruta 1 anges ett antal frågor som kan skapa medvetenhet och leda till riskminskande åtgärder i klinisk praxis.

#### **Andra möjligheter att förebygga ADRs**

Vissa idag kända genetiska varianter kan påverka risken för biverkningar genom fenotypisk variation i farmakokinetik och därmed risken för typ A-biverkningar. Un-

#### **Frågor som kan vara vägledande för att förebygga ADRs/ADEs**

##### **Allmänt vid förskrivning**

- Är läkemedlet korrekt för den aktuella indikationen? Är det lämpligt för den aktuella patienten?
- Är dosen den rätta? Har t ex hänsyn tagits till eventuellt nedsatt njurfunktion?
- Har man tagit hänsyn till kontraindikationer?
- Beaktas varningar och försiktighet? Är nödvändig anpassning eller uppföljning genomförd?
- Är möjligheten för kliniskt relevanta interaktioner övervägd?
- Är längden för behandlingen planerad?
- Hur omprövas behovet av behandlingen?
- Hur uppmärksammas eventuella uppdateringar av produktinformationen (t ex nya varningar)?

##### **Äldre**

- Har läkemedelsbehandlingen anpassats (t ex dosen) till ökande ålder, t ex på grund av försämrade organfunktioner (särskilt njurfunktionen)?
- Har listan över läkemedel värderats kritiskt i förhållande till aktuella behov? Har den omvärderats regelbundet?
- Har möjligheten för aktuella läkemedelsbiverkningar övervägts?
- Har möjligheten för interaktioner granskats?

##### **Medicineringsfel**

- Har risken för förväxling vid förskrivningen eller expedieringen minimerats?
- Kan patienten förstå och följa anvisningarna? Är informationen vid förskrivningen tillräcklig? Behövs stöd? Behövs uppföljande information? Behövs kontroller? Finns risk för accidentell överdosering?

dersökning av polymorfism i genen (genotyppning) kan också tillämpas. Ett exempel är test av tiopurinmetyltransferas (TPMT). Enstaka individer med en ärtlig defekt i enzymet TPMT kan vara extra känsliga för den myelosuppressiva effekten av azatioprin eller 6-merkaptopurin (azatioprins aktiva metabolit) och kan då snabbt utveckla benmärgshämning när behandlingen med dessa läkemedel påbörjas. Vissa laboratorier erbjuder test av TPMT-brist, men då dessa tester har visat sig inte detektera alla patienter som löper risk för allvarlig toxicitet är det viktigt att blodstatus ändå kontrolleras noggrant.

Även för vissa typ B-biverkningar har det upptäckts genotyper som kan förutsäga risken hos individer. Tillämpningen i klinisk praxis av genotypning för att förebygga risken för ADRs är ännu så länge begränsad men kan förväntas öka med ökande kunskaper. Till exempel rekommenderas att innan behandlingen med abakavir påbörjas ska varje hiv-infekterad patient oavsett etniskt ursprung undersökas för att se om han/hon bär på HLA-B\*5701-allelen. Det rekommenderas också inför behandling med karbamazepin att dessa patienter bör, om möjligt, genomgå test för HLA-B\*1502-allelen. Om allelen HLA-B\*1502 finns, ska behandling med karbamazepin inte påbörjas såvida andra terapeutiska alternativ inte kan användas.

### Bättre hantering av risker vid läkemedelsanvändning

En viktig möjlighet att förbättra läkemedels säkerhet och säkra användningen, kommer av den nya lagstiftningen i Europa från 2005 om krav på särskild riskhantering. Direktivet ger läkemedelsföretagen skyldighet att utforma särskilda program för hantering av risker för sina produkter. Enligt riktlinjerna ska företagen ta fram och genomföra en detaljerad plan, "EU Risk Management Plan" (EU RMP), som är en del av dokumentationen för läkemedelsmyndighetens godkännande och som ska gälla för produktens hela livscykel.

Riskhanteringsplanen beskriver viktiga identifierade och potentiella risker samt viktiga data som saknas, vid tidpunkten för godkänndet. Denna beskrivning är grunden för myndighetens krav om hur produktens säkerhet ska följas upp. I en del fall är rutinmässig farmakovigilans, dvs huvudsakligen spontan biverkningsrapportering, en tillräcklig metod. I andra fall krävs – pga särskild osäkerhet om produktens biverkningsprofil vid klinisk användning eller efter längre tid – att i tillägg hämta information om ADRs genom läkemedelsepidemiologiska studier. Dessa studier kan genomföras i samarbete med sjukvårdsinrättningar eller utnyttja befintlig information från register. Bearbetningar syftar till att mäta och jämföra incidensen för viktiga ADRs och att kvantifi-

era risken för det nya läkemedlet jämfört med annan etablerad behandling.

I planen ingår också att bedöma vad som krävs för att produkten ska kunna användas på ett säkert och effektivt sätt. Utgångspunkten är att produktinformationen, till både forskrivare och patient, fullständigt beskriver de godkända rekommendationerna. I vissa fall kan myndigheten ställa krav på ytterligare riskminskande åtgärder, t ex att företaget måste upplysa forskrivare genom brev eller speciell utbildning. Detta kan vara aktuellt t ex när det är absolut nödvändigt att monitorera säkerheten med särskild provtagning, för att undvika medicineringsfel eller för att förhindra graviditet under exponering.

Införandet av riskhanteringsprogram har inneburit en betydande förstärkning av säkerhetsarbetet i hela EU-systemet, med bättre och anpassade metoder för uppföljning, och större medvetenhet och aktivitet att minimera risker. Studier pågår för att försöka mäta nyttan av riskhanteringsprogrammen vad gäller bättre säkerhetsdata och säkrare användning.

Lagstiftningen för säkerhetsuppföljningen av läkemedel (farmakovigilans) har genomgått omfattande förändringar och förstärkningar som har införts under 2012. Bland annat innebär detta ett lagstadgat krav för läkemedelsföretagen att genomföra och redovisa uppföljningsstudier som villkor för godkännandet och för fortsatt marknadsföringstillstånd. Granskningen och uppföljningen av studierna från läkemedelsmyndigheterna kommer genomföras av en ny kommitté, "Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC", vid "European Medicines Agency" (EMA).

### Upptäckt och utredning av misstänkta biverkningar

Läkemedelsbiverkningar kan likna i stort sett alla kända sjukdomssymtom. Detta innebär att man alltid måste tänka på möjligheten att patientens symtom kan vara orsakade av läkemedel. Det differentialdiagnostiska tänkandet och medicinska handlandet styrs i första hand av sjukdomstillståndets typ, allvarlighetsgrad och potentielna följer.

### Sökord

### Innehåll

## Åtgärder vid misstänkt biverkning

Aktuella överväganden är:

1. Krävs omedelbar behandling (t ex vid anafylaktisk reaktion)?
2. Är andra akuta åtgärder befogade, t ex remiss till sjukhus eller kontakt med specialist (t ex blodpåverkan, påtaglig njur- eller leverpåverkan eller uttalade tarmsymtom vid antibiotikabehandling)?
3. Vad är sannolikheten för att symtomen (se nedan differentialdiagnostiska överväganden) beror på en läkemedelsbiverkning?
4. Vilken typ av mekanism kan tänkas vara involverad? Om mekanismen misstänks vara farmakologisk kan dosjustering lösa problemet, om den är immunologisk bör behandlingen i allmänhet avbrytas.
5. Kan den inträffade biverkningen påverka framtida terapi? I så fall bör speciell varning införas i journalen och patienten informeras noggrant.
6. Finns misstanke om läkemedelsbiverkning? I så fall ska en biverkningsrapport skickas till Läkemedelsverket, se Faktaruta 2. Är anmälhan till läkemedelsförsäkringen aktuell?

Om en biverkning inträffat är det viktigt att noga diskutera det inträffade med patienten. I en sådan diskussion bör man så långt möjligt försöka förklara varför en biverkning uppträtt och eventuella konsekvenser för framtiden (t ex att patienten bör undvika läkemedlet ifråga). Man ska också göra patienten uppmärksam på möjligheten att anmäla till Läkemedelsförsäkringen.

För att säkerställa att information om allergi/överkänslighet i journalhandlingar och liknande blir tydlig och enhetlig kan det vara praktiskt att införa text enligt exempel i Faktaruta 3, s 1264. Markeringen bör göras på samtliga relevanta ställen, dvs journal, ordningslista samt Cardexkort och datajournaler. Patienten kan också lämpligen få skriftlig information med ungefärligen utformning enligt Faktaruta 4, s 1264.

Man bör inte slentrianmässigt anta att "läkemedelsexantem" betyder allergi. Ut-

## Regler för rapportering av misstänkta läkemedelsbiverkningar

### Vem ska rapportera?

- Den som bedriver verksamhet inom hälso- och sjukvården ska snarast rapportera samtliga misstänkta biverkningar av ett läkemedel till Läkemedelsverket. Konsumenter av läkemedel kan också själva rapportera, men sjukvården har skyldighet att rapportera alla biverkningar oavsett om konsumenten också gör det.

### För alla läkemedel gäller att följande ska rapporteras:

- Samtliga misstänkta biverkningar av läkemedel.
- Misstänkta biverkningar som har samband med exponering i arbetet.
- Särskilt angeläget är att rapportera allvarliga biverkningar, dvs sådana som har lett till döden, är livshotande, nödvändiggör sjukhusvård eller förlängd sjukhusvård, leder till bestående eller allvarlig aktivitetsbegränsning eller funktionsnedsättning, eller utgörs av en medfödd missbildning eller defekt.
- Särskilt angeläget är också att rapportera nya, oväntade eller på annat sätt för den rapporterande läkaren anmärkningsvärda biverkningar samt sådana som tycks öka i frekvens.
- Samma rapporteringsregler gäller biverkningar av naturläkemedel samt växtbaserade läkemedel.

Systemets effektivitet och kvalitet bygger på att varje förskrivare bidrar med sina observationer för att möjliggöra snabbare och säkrare säkerhetsövervakning av använda läkemedel.

redning med testning och provokation är ofta på sin plats för att inte onödigvis beröva patienten framtida terapimöjligheter. Särskilt viktigt är detta vid misstänkt penicillinallergi.

## Bedömning av orsakssamband/differentialdiagnostik

I den kliniska situationen är en sambandsbedömning mycket lik ett differentialdiagnostiskt resonemang. Man bör gå igenom ett flertal överväganden och följande måste då ingå:

1. Kan patientens besvär vara ett uttryck för en farmakologisk eller fysikalisk kemisk effekt av preparatet? (se Mekanismer typ A, s 1241).

**Varning**

Överkänslighet

Ämne ..... Reaktionstyp .....  
Journaldatum .....

2. Har de aktuella besvären tidigare beskrivits i samband med detta eller liknande läkemedel? (se klinikavsnitt, godkänd produktinformation på Läkemedelsverkets webbplats/Fass.se, eller ring din läkemedelsinformationscentral eller Läkemedelsverket, Enheten för farmakovigilans – tfn se Faktaruta 7, s 1266).
3. Är tidssambandet läkemedel–besvär typiskt eller förenligt med en biverkning?

Tiden mellan terapistart och besvärsdebut är en av de viktigaste faktorerna när det gäller att bedöma biverkningar. Vad som är ett typiskt eller möjligt tidsförlopp avgörs av läkemedlets karakteristika och typen av biverkning. I stort kan man urskilja tre mönster – tidiga biverkningar, sena biverkningar och en allmän riskhöjning, där den aktuella reaktionen utlösas av någon annan yttre händelse.

Det är vanligast att biverkningar uppträder under den första tiden efter behandlingsstart. För många typ A-biverkningar gäller att de kommer inom de första dagarna och att de ofta kan avta i intensitet efter en tid. Immunologiska och allergiska biverkningar kommer vid första expositionstillfället sällan förrän efter ca 5 dagar, når sitt frekvensmaximum efter 2–6 veckor och inträffar sällan senare än efter 3 månaders behandling. För en del reaktioner, som medieras via reaktiva eller toxiska metaboliter, kommer reaktionerna något senare – efter några veckor men sällan senare än efter 3–6 månader. Det finns alltid undantag. Vissa reaktioner utvecklas långsamt, t ex aplastisk anemi och fibrotiska reaktioner. I andra fall tycks infektioner kunna utlösa immunologiska reaktioner mot tidigare väl tålda medel.

SLE-reaktioner, leverfibros av lågdos-metotrexat och tardiva dyskinesier av neuroleptika och opportunistiska infek-

Personnummer .....

Namn .....

Varning .....

Du har visat tecken på **Överkänslighet** mot  
.....  
i form av .....

För att du inte ska skadas är det viktigt att du i fortsättningen undviker detta ämne. Visa gärna detta meddelande för läkare vid besök och på apotek då du hämtar ut läkemedel.

Ort/sjukvårdsinrättning .....

Datum .....

Läkare .....

tioner/PML vid immunmodulerande behandlingar är typiska senreaktioner. Cancer till följd av läkemedelsexponering kan uppståda efter flera år, som t ex endometrie- och bröstcancer efter HRT eller lymfom efter behandling med TNF-blockerare. En mer allmän riskhöjning ses t ex för tromboser vid p-pillerbehandling (risken för VTE är störst under första behandlingsåret), epileptiska anfall av neuroleptika och antidepressiva samt dysrytmier av antiarytmika. Ofta krävs här ytterligare någon riskfaktor eller risksituation för att reaktionen ska utlösas.

4. Minskar besvären vid dosminskning eller efter utsättning? Denna parameter är inte relevant när det gäller irreversibla reaktioner eller s k "hit and run"-effekter, t ex tromboser.
5. Kan symtomen vara uttryck för någon sjukdom eller exogen faktor (inklusive andra läkemedel)? Detta är i praktiken det svåraste övervägandet, eftersom biverkningar oftast liknar symptom som ses vid andra sjukdomar.
6. Har patienten tidigare fått samma eller liknande besvär vid kontakt med samma eller liknande läkemedel – eller återkom besvären vid reexposition denna gång?

Även biverkningar avseende växtbaserade läkemedel och naturläkemedel ska rapporteras till Läkemedelsverket. Problem med kosttillskott är Livsmedelsverkets ansvar.

### Misstänker du en allvarlig biverkning – Rapportera!

Detta gäller särskilt tidigare icke beskrivna biverkningar. Det är sådana rapporter som leder till att man finner nya biverkningar.

Det är ofta svårt att i det enskilda fallet avgöra sannolikheten för att besvären utgör en biverkning. Mer information eller hjälp vid bedömning av en misstänkt biverkning kan man få hos läkemedelsinformationscentralerna. De är oftast samlokaliserade med universitetssjukhusen. Observera att Läkemedelsverkets nätversion av produktresuméerna innehåller uppdaterad information som kan ha betydelse för säker användning. Se även Faktaruta 5 och 6. Kontaktuppgifter hittar du i Faktaruta 7, s 1266.

### Biverkningsrapportering

Den första misstanken om en ny, allvarlig biverkning av ett läkemedel brukar väckas genom att en enskild läkare, tandläkare, sjuksköterska eller farmaceut observerar ett oväntat kliniskt förlopp hos en eller ett par patienter och rapporterar detta. När rapporten är gjord och inskickad till Läkemedelsverket så utreder man där vidare denna misstänkta biverkning tillsammans med annan tillgänglig information.

Styrkan med biverkningsrapportering är möjligheten att snabbt fånga upp *misstanter* om nya läkemedelsbiverkningar och interaktioner. Det är dessutom ett billigt sätt att samtidigt kunna följa alla läkemedel på marknaden under hela deras livscykler.

Underrapportering gör att problemets omfattning kan underskattas och om rapporteringen för ett visst preparat är bättre än för andra liknande kan man dra felaktiga slutsatser vid jämförelser. Genom att vi har kännedom om mängden läkemedel som säljs och till vem, genom det nya läkemedelsregistret, kan man göra grova uppskattningsar av den behandlade populationens storlek och sammansättning och därigenom få en viss uppfattning om incidensen av de rapporterade biverkningarna. I utvalda fall kan läkemedelsregistret utnyttjas med kort varsel

Systemets effektivitet och kvalitet bygger på att varje förskrivare bidrar med sina observationer.

för att hitta antalet individer som fått ett visst läkemedel och följa upp dem i andra register över diagnoser vid sjukhusinläggningar, cancer eller dödsorsaker.

För flera nyare läkemedel pågår uppföljningsstudier inom riskhanteringsprogram och från dessa rapporteras resultat som kan påverka marknadsföringstillstånd och rekommendationer.

I och med Sveriges inträde i EU har Sverige skyldighet att, inom 15 dagar, informera läkemedelstillverkare och de andra medlemsstaterna om allvarliga biverkningar som inträffat i Sverige. Likaså kan Läkemedelsverket få tillgång till information från de övriga medlemsstaterna via EMA. Sverige deltar mycket aktivt i den europeiska läkemedelsmyndighetens säkerhetskommitté, PRAC. Här bedrivs ett gemensamt arbete med att spära efter och bedöma signaler om nya biverkningar, främst i den gemensamma europeiska biverkningsdatabasen Eudravigilance, och från studier. En annan viktig uppgift är att värdera och ge råd om riskhanteringsplaner och om farmakoepidemiologiska studier.

Dessutom har informationsutbytet med läkemedelstillverkarna ökat. Läkemedelsverket får via dessa rapporter om nya oväntrade biverkningar, information även från länder utanför EU.

Information om nya biverkningar ges återkommande i "Information från Läkemedelsverket" och på Läkemedelsverkets webbplats, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

Blanketter för en snabb, säker och enkel biverkningsrapportering finns på Läkemedelsverkets webbplats.

Biverkningsrapporter från Sverige måste alltså ses i ett mer internationellt perspektiv. Sedan ett antal år överförs de svenska biverkningsrapporterna till Eudravigilance. Kvaliteten på de rapporter som skickas till databasen från Sverige är av hög internationell klass. Rapporteringen i Sverige är hög i relation till vår folkmängd, men bör öka påtagligt.

## Kontaktuppgifter till Läkemedelsverket och läkemedelsinformationscentralerna

### Läkemedelsverket

- Tfn: 018-17 46 00 (växel)
- E-post: [registrator@mpa.se](mailto:registrator@mpa.se)
- E-tjänst och blankett för biverkningsrapportering, se Läkemedelsverkets webbplats, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

### Läkemedelsupplysningen i Västra regionen (LUPP), [www.epi.vgregion.se](http://www.epi.vgregion.se)

- Sektionen för klinisk farmakologi  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset  
Bruna stråket 21, 413 45 Göteborg  
Tfn: 031-342 85 65
- E-post: [lupp.su@vgregion.se](mailto:lupp.su@vgregion.se)

### Läkemedelsinformationscentralen i Linköping (LiLi), [www.lio.se](http://www.lio.se)

- Klinisk Farmakologi – Hälsouniversitetet  
581 85 Linköping
- Tfn: 010-103 33 23
- E-post: [lii@lio.se](mailto:lii@lio.se)

### Karolinska läkemedelsinformationscentralen (Karolic), [www.karolinska.se](http://www.karolinska.se)

- Tfn: 08-585 810 60
- Fax: 08-585 810 70
- E-post: [karolic@karolinska.se](mailto:karolic@karolinska.se)
- **Huddinge:** Avd för klinisk farmakologi, C1:68  
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge  
141 86 Stockholm
- **Solna:** Avd för klinisk farmakologi, L7:03  
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna  
171 76 Stockholm

### Uppsala läkemedelsinformationscentral (ULIC), [www.akademiska.se](http://www.akademiska.se)

- Klinisk farmakologi, Akademiska sjukhuset  
Ing 61, 4tr, 751 85 Uppsala
- Tfn: 018-611 20 10
- E-post: [ulic@ulc.se](mailto:ulic@ulc.se)

### Enheten för läkemedelsinformation i norr (ELINOR), [www.vll.se](http://www.vll.se)

- Avd för klinisk farmakologi, Norrlands Universitetssjukhus, 901 85 Umeå
- Tfn: 090-785 39 10
- E-post: [elinor@vll.se](mailto:elinor@vll.se)

## Referenser

1. Odar-Cederlöf I, Oskarsson P, Öhlén G, Tesfa Y, Bergendahl A, Bergman U. Läkemedelsbiverkan som orsak till inläggning på sjukhus. *Läkartidningen*. 2008;105:890–3.
2. Wester K, Jönsson AK, Spigset O, Druid H, Hägg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65:573–9.
3. Krötz F, Struthman L. A Review on the risk of myocardial infarction associated with the NSAID diclofenac. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2010;10:53–65.
4. Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HGM. Pharmacovigilance of biopharmaceuticals. Challenges remain. *Drug Saf*. 2009;32:811–7.
5. Ufer M, Kimland E, Bergman U. Adverse drug reactions and off-label prescribing for paediatric outpatients: a one-year survey of spontaneous reports in Sweden. *Pharmacopidemiol Drug Saf*. 2004;13:147–52.
6. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003;289:1107–16.
7. Thomsen LA, Winterstein AG, Søndergaard B, Haugbølle, Melander A. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Ann Pharmacother* 2007;41:1411–26.
8. Lövborg H, Eriksson LR, Jönsson AK, Bradley T, Hägg S. A prospective analysis of the preventability of adverse drug reactions reported in Sweden. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68:1183–9.
9. Hallas J, Harvald B, Gram LF, Grodum E, Brøsen K, Haghfelt T, Damsbo N. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection. *J Int Med*. 1990;228:83–90.
10. Aronson JK. Medication errors: what they are, how they happen, and how to avoid them. *QJM*. 2009;102:513–21.
11. Petrovic M, van der Cammen T, Onder G. Adverse drug reactions in older people: detection and prevention. *Drugs Aging*. 2012;29:453–62.

# Läkemedel i miljön

Joakim Larsson, Sahlgrenska Akademin,  
Göteborgs universitet, Göteborg  
Lars Lööf, Läkemedelskommittén,  
Landstinget Västmanland

## Inledning

De allra flesta läkemedel är avsedda att påverka fysiologiska processer i människokroppen redan vid låga koncentrationer. När läkemedel hamnar i naturen, t ex via vårt kommunala avloppsvatten, finns det därför en risk att de också påverkar fysiologiska processer i andra organismer.

En av de mest studerade effekterna av läkemedel i miljön är störningar av fortplantningen hos fisk orsakad av exponering för bl a etinylöstradiol från antikonceptionsmedel. Den dramatiska kollapsen av gampopulationer på den indiska subkontinenten som en följd av diklofenakexponering utgör ett annat exempel. Nyligen har utsläpp från tillverkning av läkemedel visat sig kunna utgöra en källa till exceptionellt höga halter i miljön, långt högre än de halter som beror på användning av läkemedel.

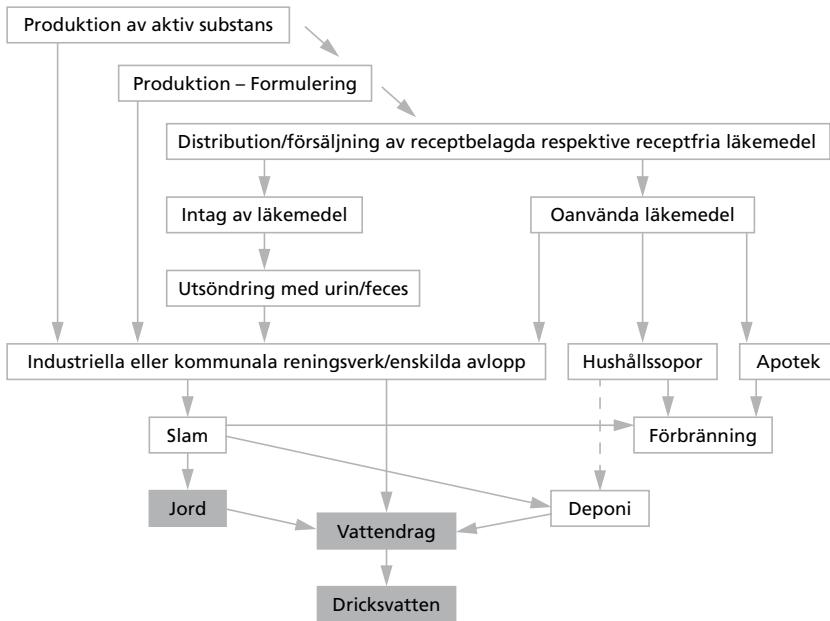
Med nuvarande EU-lagstiftning går det inte att förbjuda humanläkemedel som utgör en potentiell risk för miljön. Det behövs därför ett medvetet och samordnat arbete från olika aktörer i läkemedelskedjan för att minska den totala miljöbelastningen på andra sätt.

I detta kapitel kommer vi att ge en översikt över problematiken med utsläpp av läkemedel, och sedan fokusera på olika utmaningar och möjligheter att åstadkomma förbättringar.

## Varför kan läkemedel utgöra ett miljöproblem?

Läkemedel påverkar olika processer i vår kropp, vanligen genom att de mer eller mindre specifikt binder till olika proteiner, t ex receptorer eller enzymer. Många av dessa proteiner återfinns även hos andra arter, särskilt andra ryggradsdjur som är relativt närsbesläktade med oss, t ex fisk. Vid exposition för tillräckligt höga nivåer av läkemedel finns därför en risk att även dessa arter påverkas. En del läkemedel, t ex antibiotika och svampmedel, är avsedda att påverka mikroorganismer i vår kropp. Användning av sådana läkemedel kan leda till resistensutveckling hos mikroorganismer i vår egen kropp eller omgivande miljö och därmed minska våra möjligheter att effektivt behandla svåra infektioner nu och i framtiden.

Läkemedel är kemiskt sett oftast stabila ämnen. De ska t ex klara transport och lagring, undgå att brytas ned av den sura miljön i magen eller vid första passagen genom levern med syftet att nå sitt eller sina primära målorgan i tillräckligt hög koncentration. Motståndskraft mot snabb nedbrytning är således ofta en positiv och önskvärd egenskap hos ett läkemedel, samtidigt som det är en negativ egenskap ur miljösynpunkt. Svårnedbrytbara substanser kan ha lättare att passera reningsverk och de kan överleva länge i miljön (dvs de är persistenta). Det gör att de kan spridas över större områden och det finns större risk att de ska kunna ansamlas i tillräckligt hög koncentration för att ge effekter på miljön.



**Figur 1.** Huvudsakliga flöden av aktiva läkemedelssubstanser för humant bruk till miljön

I våra reningsverk elimineras nära 100% av vissa läkemedel, medan andra överhuvudtaget inte kan avlägsnas. Det finns idag inte några krav på att våra reningsverk ska kunna rena bort läkemedelsrester, även om förslag har lagts på EU-nivå (1). Systemet att behandla många människors avlopp i gemensamma reningsverk leder till att ni-våerna av läkemedel i vattendrag nedströms vissa reningsverk kan bli tillräckligt höga för att påverka t ex fisk.

Fiskar och andra vattenlevande organismer *andas* vatten genom gälarna. Dessa organ är konstruerade för att effektivt underlätta flödet av molekyler (t ex syre) mellan blod och omgivande vatten. Risken finns därför att även andra molekyler, såsom läkemedel, följer med. Vattenandande organismer löper därför en mycket större risk att exponeras för läkemedelsrester än djur som bara dricker vatten.

Vissa läkemedel kan ansamlas i vattenlevande organismer till koncentrationer som långt överskrider dem man hittar i vattnet. Generellt ansamlas fettlösliga ämnen i högre utsträckning än vattenlösliga ämnen, så

ur miljösynpunkt är de senare att föredra. En del substanser ansamlas emellertid mycket mer än vad man skulle kunna förvänta sig enbart baserat på deras fettlösighet. Ett sådant exempel är levonorgestrel, ett gestagen som finns i flera vanliga antikonceptionsmedel (2). Sannolikt beror detta på att det finns speciella bindarproteiner i fiskens blod som fångar upp läkemedlet och hindrar det från att försvinna ut i vattnet igen.

## Flödet av läkemedel till miljön

### Avloppsvatten

Humanläkemedel som inte bryts ner helt i kroppen utsöndras via urin och avföring och hamnar i våra reningsverk, Figur 1. Detta är den kvantitativt sett största källan för miljöexposition av humanläkemedel som används inom hälso- och sjukvården. I reningsverken kan läkemedlen gå tre öden till mötes. Antingen bryts de ner eller så hamnar de i det renade utgående avloppsvattnet (ytvattnet), eller i slammet. En del av slammet sprids på åkermark. Det pågår

en debatt om för- och nackdelar med att återföra näringssämnen från slam till kretslöppet. Ett av argumenten mot spridning är att slammet innehåller många kemikalier, inklusive läkemedel. För veterinärmediciner är spridningsvägarna mer komplexa, och en del veterinärläkemedel sprids framför allt till jordbruksmark.

En vanlig missuppfattning är att sjukhus står för en stor del av läkemedelsflödet till miljön. Baserat på definierade dygnsdoser (DDD) så utgjorde försäljningen av läkemedel till slutenvården i Sverige endast drygt 2% av den totala försäljningen under 2010 enligt Apotekens Service ABs statistik (3). Att, som idag, leda det orenade avloppsvattnet från våra sjukhus till de kommunala reningsverken för vidare rening, är därför antagligen en försvarbar lösning, ställt mot alternativet att införa separat rening vid sjukhusen.

Under de senaste 10 åren har flera hundra vetenskapliga studier publicerats över förekomst av läkemedel i renat kommunalt avloppsvatten, ytvatten, dricksvatten, sediment och mark. Hundratals olika läkemedelssubstanser har detekterats i miljön, och listan växer i takt med att mätmetoder för fler läkemedel utvecklas.

De halter man finner i renat kommunalt avloppsvatten ligger alltför mindre än 1 ng/L till några mikrog/L för olika läkemedel. I prover från ytvatten är koncentrationerna vanligen minst en tiopotens lägre. I dricksvatten hittar man som mest något tiotal ng/L för de individuella läkemedelssubstanser som hittills har analyserats. I slam från reningsverk kan nivåerna vara betydligt högre, men sannolikt är en stor del av dessa läkemedel inte så biotillgängliga pga starka bindningar till partiklar.

### Utsläpp i samband

#### med produktion av läkemedel

Läkemedelstillverkning kan i vissa fall leda till mycket omfattande utsläpp av aktiva substanser. En svensk studie från 2007 visar att ett reningsverk i Indien, som behandlar avloppsvatten från ca 90 olika läkemedelsfabriker, släppte ut en lång rad läkemedel i nivåer upp till en miljon gånger högre (mg/L) än de vi finner i renat, svenska kommunalt avloppsvatten (4).

Särskilt oroande var utsläppen av flera bredspektrumantibiotika, t ex ciprofloxacin, och de effekter sådana utsläpp kan ha för utvecklingen av resistenta bakterier (se nedan). Vidare studier har visat spridning till grund- och dricksvatten i området (5).

Mycket höga koncentrationer av läkemedel har identifierats i avloppsvatten från läkemedelsproducenter på flera platser i t ex Indien och Kina (6) och allt fler studier tyder på att betydande utsläpp även förekommer vid vissa industrier i västvärlden (7).

Den relativa miljöeffekten från utsläpp från produktion kontra användning är fortfarande svår att avgöra och den varierar sannolikt betydligt beroende på vilken substans/produkt som avses.

Rent vatten är en livsnödvändighet för allt liv och en fråga som diskuteras i flera länder. Hållbar utveckling omfattar därför även strategier för att åstadkomma en minskad belastning på vattenresurser från läkemedelsproduktion. Läkemedelsverket har under 2011–2012 tecknat avtal med sina systemyndigheter i Brasilien, Kina och Indien. Avtalet listar olika områden för kunskapsutbyte där mer detaljerade planer ska utformas för respektive område. Se vidare [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se) ”Samarbetsavtal med Brasiliens läkemedelsmyndighet klart”.

### Kassation

Uppskattningsvis 5% av de försällda läkemedlen i Sverige används inte och ska återlämnas för destruktions (förbränning), dels för att undvika att barn och andra obehöriga kommer åt dem, dels för att de inte ska spridas till miljön (8). Apoteken har överenskommelser med kommunerna om att ta emot allmänhetens kasserade läkemedel, vilka sedan sänds till förbränning under kontrollerade former. I befolkningen uppges ca 75% att de lämnar tillbaka överblivna läkemedel till apotek för destruktions. Under 2011 uppskattades allmänhetens totala kassation av läkemedel till drygt 1 000 ton inklusive emballage (9).

Svenskar är, ur ett internationellt perspektiv, duktiga på att lämna tillbaka överblivna läkemedel, och man bedömer att ca 75% av de oanvända läkemedlen återlämnas (8). Resten hamnar huvudsakligen i

hushållssopor, som vanligtvis förbränns i Sverige, och en mindre andel spolas antagligen ner i avloppet.

## Effekter på miljön och läkemedel med särskilt stor miljörisk

### Steroidhormoner och nedsatt fertilitet hos fisk

Etinylöstradiol, det syntetiska östrogenen som återfinns i nästan alla antikonceptionsmedel av kombinationstyp (östrogen + gestagen), är det läkemedel vars potentiella effekter på miljön är bäst studerade. Etinylöstradiol är mycket potent för vattenlevande ryggradsdjur (fiskar och grodor) och nivåer kring 1 ng/L har, enligt flera studier, effekter på könsdifferentiering (utveckling av testiklar och äggstockar) samt fertilitet (10).

Nivåerna av etinylöstradiol som återfinns i renat avloppsvatten i Sverige är ofta omkring 1 ng/L. På de platser där den initiala utspädningen är stor nedströms ett reningsverk förefaller det som om nivåerna av etinylöstradiol i ytvatten oftast hamnar en bra bit under 1 ng/L, dvs nivåer som sannolikt inte har några betydande effekter. Samtidigt finns det flera olika ämnen i avloppsvatten som binder till samma receptorer som etinylöstradiol, och som därför verkar tillsammans. Det handlar t ex om naturliga östrogener (östradiol och östron) som endast har en knapp tiondel av etinylöstradiols hormoneffekt, men som samtidigt brukar finnas i högre halter i avloppsvatten. Vissa östrogener, som används vid klimakteriebesvär, har också uppmätts i avloppsvatten i nivåer som kan ha effekter (11). Därutöver finns det en rad svagt östrogenera industrialkemikalier, t ex nonylfenol och bisfenol A, som kan bidra till den totala östrogenera effekten.

I Storbritannien, där man gjort flest undersökningar, har man funnit att nedströms många reningsverk är förekomsten av fiskar med såväl testikel- som äggstocksvävnad i samma individer vanlig, och dessa fiskars fertilitet är nedsatt (12).

Levonorgestrel, det vanligaste gestagenet i antikonceptionsmedel, utgör sannolikt också en miljörisk. Fortplantningen avstannade helt hos fisk redan vid så låg exposition som 0,8 ng/L (13). Koncentrationer omkring några ng/L har hittats i kommunalt

avloppsvatten och ytvatten, och fiskar som i experiment exponerats för renat, svenska kommunalt avloppsvatten ansamlade levonorgestrel i sitt blod i koncentrationer som i vissa fall översteg de blodnivåer som kvinnor får efter att de tagit antikonceptionsmedel (2). Kunskapen om möjliga miljöeffekter av andra gestagener är bristfällig, och kopplingar till effekter hos ”vild” fisk är fortfarande oklara.

### Diklofenak – dödligt för gamar, påverkar fisk

Gampopulationer på den indiska subkontinenten är nära att helt utrotas som en följd av exponering för det antiinflammatoriska läkemedlet diklofenak (14). Gamarna får i sig små mängder av diklofenak genom att äta kadaver av kreatur som tidigare behandlats med diklofenak. Vissa gamarter har särskilt svårt att bryta ner diklofenak, vilket leder till att deras njurfunktion slås ut med döden som följd. I dag är diklofenak förbjudet som veterinärmedicinskt preparat i denna region, men används fortfarande illegalt.

Den humanmedicinska användningen av diklofenak har en annan spridningsbild. Diklofenak passeras ofta reningsverken utan att brytas ner i större omfattning och koncentrationerna i svenska renat avloppsvatten ligger ofta omkring 1 mikrog/L. Det finns rapporter om att denna koncentration, i akvarieförsök, leder till histologiska förändringar i flera organ hos fisk (15). Då det finns många olika NSAID finns det en risk att de verkar tillsammans ute i miljön. Andra NSAID-preparat är mer vattenlösliga än diklofenak och ansamlas därför i lägre utsträckning i fisk (2,16). Som kunskapsläget ser ut i dag förefaller det som att miljörisken är mindre för andra NSAID än för diklofenak.

Sedan något år tillbaka är försäljning av vissa typer av läkemedel tillåten även utanför apoteken. Det går idag att köpa vissa typer av NSAID i livsmedelsaffärer och på bensinmackar. Vi vet inte om den utökade åtkomsten av läkemedel (inklusive NSAID-preparat) kan innebära risk för ökad konsumtion och kassation och därmed bidra till ökad miljöexposition av denna typ av läkemedel. Försäljningsvolymen (DDD/1 000

inv/dag) av egenvårdsläkemedel vid apotek och utanför apotek är ca 10% av all läkemedelsförsäljning och tycks dock inte ha ökat under de senaste 3 åren, [www.apotekens-service.se](http://www.apotekens-service.se).

### Antibiotika – resistens

En hög antibiotikakonsumtion i samhället ger ökade problem med resistenta bakterier. Antibiotika når också miljön, via human exkretion men också genom antibiotikaanvändning i djurhållning och genom direkta utsläpp från produktion. Totalförbrukningen av antibiotika till djur i Sverige var ca 14 ton 2010 (17). Av de antimikrobiella medlen används mest penicillin V + G, sulfonamider, tetracykliner respektive aminopenicilliner. I direkt anslutning till t ex fiskodlingar utomlands där antibiotika ges med fodret är resistenta bakterier vanligt förekommande.

Nedströms kommunala reningsverk har man kunnat påvisa resistenta bakterier, men det är oklart om de halter av antibiotika som normalt passerar ett välfungerande reningsverk är tillräckliga för att selektera för resistens. Förekomsten av resistenta bakterier där kan vara ett resultat av att redan resistenta tarmbakterier kan passera reningsverken. I laboratoriestudier har man dock funnit att antibiotika långt under terapeutiska koncentrationer i vissa fall kan gynna resistenta stammar (18).

Nedströms produktionsanläggningar för antibiotika har forskare kunnat påvisa en mycket kraftig selektion för resistens (19,20) och genetiska element som underlättar överföring av resistensgener mellan arter (20).

### Benzodiazepiner

En svensk studie, publicerad i tidskriften Science 2013, visade att oxazepam, i ungefärliga halter som återfanns i Fyrisån i Uppsala, kraftigt påverkade beteendet hos abborrar i akvarier (21). Oxazepam har en ångestdämpande och lugnande effekt hos människor. På motsvarande sätt blev exponerade abborrar mindre skygga, och därmed kanske mer utsatta för predation av rovfisk. Beteendestudier på fisk saknas ännu för övriga benzodiazepiner.

### Veterinärmedicinska preparat

Vissa veterinärmedicinska läkemedel, t ex ivermektin som används som avmaskningsmedel, är mycket miljöfarliga. Ivermektin är toxiskt för vattenlevande kräftdjur ned till 0,01 ng/L, en extremt låg koncentration. Då ivermektinet passerar tarmkanalen hos kreatur i huvudsak utan att tas upp eller metaboliseras kommer betydande mängder ut med avföringen, vilket kan vara toxiskt för de småkryp som lever i och bryter ned spillningen.

Även blandningar av läkemedel mot ektoparasiter hos får är mycket giftiga för vattenlevande djur, och djurlivet har påverkats i vattendrag i nära anslutning till platser där fåren behandlats (22).

### Produktionsutsläpp

Effekter av utsläpp från läkemedelsproduktion står i en klass för sig, då halterna lokalt kan vara flera tiopotenser högre än de som vi finner nedströms kommunala reningsverk. Avloppsvatten från ett indiskt reningsverk, som behandlar processvatten från ett stort antal läkemedelsindustrier, uppvisade, som tidigare nämnts, således en mycket hög toxicitet för olika organismer (4,23).

### Risk för humanhälsan

#### Dricksvatten

Läkemedelsrester kan påvisas i dricksvatten runt om i världen, särskilt där ytvatten används som vattentäkt. Halterna är dock mycket låga, med undantag för dricksvattenbrunnar i närheten av läkemedelsproduktion (5). I normalfallet skulle man behöva dricka många kubikmeter kranvatten/dag för att få i sig vad som närmast sig en terapeutisk dos för något läkemedel. Det har dock argumenterats för att vi inte känner till vad en långtidsexponering för mycket låga koncentrationer kan leda till. Med mycket få undantag ansamlas inte läkemedel i kroppen över tid, till skillnad från en del klassiska miljögifter, t ex PCB och DDT.

Sammantaget finns det i dag inget som pekar på några betydande direkta risker för humanhälsan med de koncentrationer av läkemedel vi finner i svenska dricksvatten, även om vi i strikt mening inte kan utesluta möjligheten.

### Fisk som föda

Fisk som andas vatten kan, som beskrivits ovan, i vissa fall biokoncentrera läkemedel från vatten. De studier som hittills genomförts på läkemedelshalter i fiskkött visar dock inte på någon risk för betydande humanexponering efter fiskförtäring, dock är det vetenskapliga underlaget fortfarande begränsat (24).

### Resistenta bakterier

Användning av antibiotika leder till resistensutveckling hos både patogena och icke-patogena mikroorganismer i människokroppen. En hög och ofta okritisk antibiotikaanvändning har starkt bidragit till att bakteriell antibiotikaresistens idag utgör ett reellt hot för sjukvårdens möjligheter att behandla vissa typer av svåra infektioner. Risken för att utsläpp av antibiotika i vår miljö leder till att bakterier i miljön blir resistenta är oroande. En del bakterier i miljön kan vara humanpatogena, men de flesta utgör inget direkt hot mot oss män-niskor. Anledningen till oron beror i första hand på den potentiella risken för överföringar av resistensgener mellan olika arter av mikroorganismer. Många av de resistensgener som idag återfinns i humanpatogener kommer ursprungligen från bakterier i den yttre miljön.

Det är uppenbart att användningen av antibiotika i sig är den dominerande drivande faktorn bakom den globalt accelererande resistensutvecklingen. Vilken roll utsläpp av antibiotika till miljön spelar för uppkomst och spridning av multiresistenta humanpatogener är idag inte känt. Vad vi vet idag är att i kraftigt antibiotikabelastade miljöer är förekomsten av resistenta bakterier och resistensgener mycket hög, och att även de mekanismer som möjliggör överföring av resistens mellan arter gynnas (20). Till skillnad från de flesta andra miljöeffekter av läkemedel som är mer eller mindre lokala är resistensfrågan en global angelägenhet, då resistenta bakterier kan spridas över jorden och få fotfäste långt ifrån där de utvecklades.

### Hur bedömer man miljörisker?

Läkemedelsverket presenterade 2004 en omfattande utredning om läkemedels miljö-

påverkan, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se) under rubriken Publikationer. Viktiga slutsatser var att det behövs mer kunskap, att fler och bättre miljöriskbedömningar behöver göras och att ett ökat miljöhänsyn behöver tas med i den europeiska läkemedelslagstiftningen. Läkemedelsverket har av regeringen fått ett särskilt sektorsansvar för läkemedel och miljö. Detta innebär att Läkemedelsverket ska verka för att relevanta kvalitetsmål uppnås inom sektorn. Naturvårdsverket har ansvaret för samordning av myndigheternas miljömålsuppföljningar. Läkemedelsverket presenterade i början av 2007 en sektorsrapport med underlag till en fördjupad utvärdering av miljömålsarbetet. Läkemedelsverkets fortsatta miljöarbete kan bl a följas via webbsidan om miljöarbete, [www.lakemedelsverket.se/miljo](http://www.lakemedelsverket.se/miljo).

För att en läkemedelsprodukt ska godkänna-s på den europeiska och/eller den amerikanska marknaden krävs att en miljöriskbedömning genomförs och denna bekostas av det ansökande läkemedelsföretaget. I Europa bedömer man i det första steget exponeringsgraden i miljön baserat på beräkning försäljning. Om halten beräknas kunna överstiga 10 ng/L i ytvattnet går man vidare till nästa steg. Då utförs toxicitetstester på alger, vattenloppor och fisk avseende tex överlevnad, tillväxt och i viss mån fortplantning. Resultaten från dessa formaliserade miljöriskbedömningar utgör grunden för den miljöklassificering av läkemedel som finns på [Fass.se](http://Fass.se) och [janusinfo.se](http://janusinfo.se) (se nedan). Den halt av läkemedel som inte förefaller ha någon påverkan i någon av testerna jämförs med den beräknade halten i miljön, vilket ger ett mätt på miljörisken.

För humanläkemedel väger man inte in risken för miljön i den övergripande risk-nyttabedömningen med läkemedlet, medan man gör det för veterinärmedicinska preparat. Man kan således idag inte neka godkännande av ett humanläkemedel i EU pga miljöskäl. Det ska påpekas att man inte bedömer risker knutna till utsläpp från produktion, utan risken handlar enbart om konsekvenserna av användning av läkemedel. Det saknas också riktlinjer för att bedöma risker kopplade till resistensutveckling.

Som en parentes kan nämnas att det inte är resultat från den formaliserade riskbe-

### Sökord

### Innehåll

dömningen som gör att vi vet att vissa läkemedel kan ha miljöeffekter, utan den kunskapen bygger främst på forskarinitierade, icke-standardiserade studier vid universitet och företag.

## Möjligheter till åtgärder

### Produktionsproblematiken

Produktionskedjan av läkemedel är ofta lång med många olika företag och länder involverade. Produktionen av läkemedel omfattar alltifrån framtagning av råvaror, syntes av aktiva läkemedelssubstanser, formulering av själva läkemedlet ("pillertillverkning"), paketering och distribution. Det är rimligt att anta att miljöpåverkan från produktionen skiljer sig åt mellan olika tillverkare. Om vi hade full insyn i vilken miljöpåverkan produktionen av olika produkter har skulle vi – utan att göra avkall på behandlingens kvalitet – kunna minska miljöpåverkan genom att välja de medicinskt fullt utbytbara alternativ som producerats på ett miljöanpassat sätt. Valet står här således mellan produkter med samma aktiva substans och samma medicinska effekt, men från olika tillverkare.

Det största hindret för att kunna göra detta val är att vi idag inte har information om hur miljöanpassad produktionen är. Produktionsanläggningar världen över måste visserligen följa lokal miljölagstiftning, men även om den efterlevs är det ingen garanti för att produktionen inte har en betydande miljöpåverkan. Det är t ex mycket ovanligt med specifika gränsvärden för hur stora mängder eller koncentrationer av aktiv substans som en tillverkare får släppa ut. Förslag på hur sådana gränsvärden skulle kunna utformas har dock nyligen tagits fram och börjat implementeras på vissa industrier (25). Investeringar i avancerad renings-teknik globalt vid produktionsanläggningar skulle teoretiskt kunna resultera i något dyrrare läkemedel för slutkonsumenten, men så vitt vi vet finns det (ännu) ingen dokumenterad korrelation mellan priset på slutprodukten till konsument och hur långtgående åtgärder som vidtagits för att minima utsläpp vid produktion.

Informationen om var eller under vilka omständigheter den aktiva substansen i en

läkemedelsprodukt är tillverkad är inte publicerat tillgänglig. Information om produktionsplats för aktiv substans går dock att begära ut för forskningssyfte, och det har nyligen visats att många produkter på den svenska marknaden innehåller aktiv substans från fabriker som använder sig av undermålig reningsteknologi. En större transparens i läkemedelskedjan skulle kunna ge tillverkare incitament för miljövänligare produktion (26).

Den svenska regeringen gav 2009 i uppdrag åt Läkemedelsverket att undersöka möjligheten att skärpa miljökraven kring tillverkning av läkemedel globalt. I Läkemedelsverkets rapport gavs flera förslag, bl a att inkludera miljöaspekter i regelverket kring "god tillverkningssed" (27). Det är dock en lång process innan ett sådant förslag kan få genomslag, se även under rubriken Hur bedömer man miljörisker?, s 1272, respektive under Samhällets engagemang, s 1277.

Kunskapsluckorna om miljöeffekter av produktion är således fortfarande stora, och i dagsläget finns det mycket begränsade möjligheter för förskrivare och konsumenter vad gäller att ta hänsyn till miljöeffekter från produktion vid valet av läkemedel. Miljöstyrningsrådets upphandlingskriterier för läkemedel som togs fram 2011 (28) kan förhoppningsvis utgöra ett incitament för förbättrade produktionsförhållanden.

## Reningsverken

Miljöbelastningen av läkemedel kan minska på många olika sätt och initieras på många olika nivåer. En möjlighet som ofta framhålls är att rena bort läkemedelsrester vid våra kommunala reningsverk. Det finns ett flertal tekniska möjligheter att göra detta på, t ex införandet av olika "poleringssteg", såsom rening med ozon, aktivt kol och UV-ljus i kombination med oxidationsmedel. Gemensamt för alla alternativ är att de kostar pengar att införa, och vissa är ganska energikrävande. Forskning pågår om risk och nytta med olika reningsprocesser, t ex inom MistraPharma-programmet ([www.mistrapharma.se](http://www.mistrapharma.se)). Forskning koordinerad av Stockholm Vatten AB har visat att behandling av avloppsvatten med aktivt kol och ozon leder till såväl lägre läkemedels-

halter som lägre giftighet för olika vattenlevande organismer (29).

Bland de stora fördelarna med förbättrad avloppsrening är att man har möjlighet att minska miljöriskerna med många läkemedel och även andra miljögifter i avloppsvattnet i ett slag.

### Framställning av "gröna" läkemedel

En del framhåller möjligheten att framställa "gröna" läkemedel, såväl avseende att den aktiva substansen ska ha en minimal miljöpåverkan som att processerna kring tillverkning ska vara miljöanpassade (t ex minskad användning av lösningsmedel). Många läkemedelsföretag arbetar intensivt och framgångsrikt med att få tillverkningsprocesserna alltmer miljövänliga. Det är dock ovanligt att man lägger vikt vid att få fram miljövänliga, lätt nedbrytbara aktiva substanser. Med tanke på att det är så svårt att få fram en ny aktiv substans till marknaden, samtidigt som det idag inte finns någon risk att bli nekad marknadsintroduktion baserad på miljörisken, är incitamenten fortfarande få. Man kan också diskutera om det är etiskt försvarbart att avstå från att vidareutveckla ett kandidatläkemedel för att det kanske kan få en miljöpåverkan. Det finns dock exempel på företag som har tagit fram alternativa produkter med mer lätt nedbrytbara aktiva substanser, och framtiden får utvisa om detta blir ett koncept som fler kommer att ta efter.

### Val av minst miljöbelastande alternativa läkemedelssubstans

Patientens hälsa ska finnas i första rummet och den medicinskt mest relevanta behandlingen för en enskild patient måste avgöra valet av läkemedel i första hand. Inför godkännandet av ett nytt läkemedel görs en nytta-risk-bedömning utifrån den förväntade humana exposition som användning inom godkända indikationer kan medföra.

Man kan inte av miljöhänsyn neka någon bästa möjliga behandlingsalternativ om inte medicinskt likvärdiga alternativ finns att tillgå. Om det finns ett val mellan alternativa och likvärdiga läkemedel kan det ge möjlighet att göra ett aktivt och bra miljö-

val av läkemedel. Det finns i dag flera informationskällor att använda för att kunna väga in miljöaspekten vid val av aktiv substans. Dessa beskrivs nedan under stycket "Information om miljöklassificering av läkemedel".

## Information om miljöklassificering av läkemedel

### Fass.se

Läkemedelsindustriföreningen (LIF) tog 2004 initiativet till att inkludera miljöinformation på fass.se ([www.fass.se](http://www.fass.se)). För de läkemedel som är märkta med ett stort M i Fass finns miljöinformation. Symbolen M står alltså inte för att det är ett bra miljöval. I texten presenteras miljörisken (toxiciteten för vattenlevande organismer i relation till uppskattade koncentrationer i vattenmiljön) samt om läkemedlet är lätt nedbrytbart i laboratorie-tester och om det är fettlösligt och därmed har en ökad risk för att bioackumuleras. Informationen grundas i huvudsak på de tester som utförts i samband med den, för nya produkter, obligatoriska miljöriskbedömmningen inför registrering.

Även om ett stort antal produkter har fått en miljöklassificering finns fortfarande en stor osäkerhet i riskbedömmningen, då de tester som utgör underlag för riskklassificeringen tyvärr ofta är bristfälliga när det gäller att identifiera möjliga effekter. Framför allt saknas långtidsstudier på fisk för de allra flesta läkemedel. Extrapolationer från toxicitetstester med vattenloppor och alger till fisk ger ett bristfälligt underlag, även om man tillämpar en säkerhetsfaktor (30).

En annan brist uppenbaras då man kan finna att olika produkter med samma substanser har olika klassificeringar, sannolikt delvis ett resultat av att det är företagen själva som rapporterar in data.

I dagens journalsystem är det svårt för förskrivaren av läkemedel att i förskrivningsögonblicket snabbt få en bra översikt över miljöprofilen hos alternativa läkemedel (31). Att det finns ett miljömärknings-system på fass.se är bra, men det finns fortfarande stora möjligheter till förbättringar. För- och nackdelar med klassificeringssystemet har sammanställts i en rapport 2010 (32).

### Janusinfo

På Stockholms läns landstings webbplats för producentoberoende, läkemedelsrelaterad information till personal inom sjukvården ([www.janusinfo.se](http://www.janusinfo.se)) finns ett omfattande informationsmaterial om miljö och läkemedel. Utöver information om risk (uppskattad exponering i miljön i relation till läkemedlets giftighet) anges också ett mått på miljöfarligheten. För den senare används en skala mellan 1 och 9 för varje substans där toxicitet, nedbrytbarhet och förmåga att bioackumulera sammanvägs. Värdet för miljöfarlighet tar inte hänsyn till uppskattad exponeringskoncentration av ett visst läkemedel i miljön. Därför måste både risk och fara vägas in i miljövärderingen av läkemedel för att bedömningen ska bli riktig.

På Janusinfo presenteras informationen på substansnivå, snarare än på produktnivå som på fass.se. Informationen på Janusinfo är dessutom presenterad i tabellform för att möjliggöra en enkel jämförelse av risk och fara mellan olika läkemedelssubstanser med liknande verkan, vilket ger uppenbara fördelar för förskrivaren jämfört med informationen på fass.se. Det är dock, i huvudsak samma, delvis bristfälliga data som ligger till grund för de olika klassificeringarna på Janusinfo som på fass.se, och det finns således fortfarande en stor osäkerhet i riskbedömningen.

Tillgång till klassificeringen från Stockholms läns landsting finns, förutom på nätet, också i form av en kostnadsfri broschyr med förklaringar. Ett uppföljningsverktyg, baserat på miljöfaroklassificeringen enligt Janusinfo, finns också tillgängligt (33). Det medger en geografisk eller verksamhetsbaserad uppföljning av försäljning eller förskrivningsstatistik kombinerat med en substansklassificerad miljöfara.

Det bör påpekas att varken klassificeringen på Fass eller Janusinfo tar hänsyn till miljörisker kopplade till produktionsutsläpp eller bedömer risker kopplade till resistensutveckling. Inom ramen för ett brett samarbete mellan olika svenska läkemedelsaktörer pågår ett arbete med att utforma ett miljöbedömningsystem som tar hänsyn till läkemedels hela livscykel.

### Allmänna aspekter på läkemedel och miljö

Klassificering av läkemedel avseende miljöaspekter är komplex och förenad med stora svårigheter i bedömning av risk, främst pga bristen på kunskap. Det kan kanske vara klokt att ”punktmarkera” vissa läkemedel där vi idag har förhållandevis bra underlag för miljöriskerna. Nyttan med att byta ut ett läkemedel med låg miljörisk mot ett annat, kanske lite mindre fettlösigt, giftigt eller bioackumulerande, men fortfarande med låg risk, kan diskuteras. I EU:s ramdirektiv för vatten har man punktmarkerat tre läkemedel: diklofenak, etinylöstradiol och östradiol (den sistnämnda förekommer också naturligt) (1). Inga gränsvärden finns ännu för dessa, men medlemsländerna måste kartlägga halter i ytvattnen under de kommande åren, varefter en ny utvärdering kommer att göras (34).

Ett alternativ för landstingen kan vara att arbeta mer riktat mot ett fätal läkemedel och läkemedelsgrupper. I dagsläget är det främst östrogener, gestagener, antibiotika, bensodiazepiner och NSAID som är aktuella för att ställa alternativ med olika miljöprofiler mot varandra, men även här finns fortfarande betydande osäkerheter. För vissa läkemedel, t ex svårnedbrytbara bredspektrumantibiotika som fluorokinoloner, finns det både kliniska och miljömässiga skäl att försöka minska deras användning.

Olika beredningsformer kan ha olika miljöbelastning. Framför allt finns det en ökad risk för produkter med stora restmängder, såsom plåster, vaginalringar och geler. I det sistnämnda fallet tvättas ofta en betydande del av den aktiva substansen bort vid duschning. Om plåster och ringar tas omhand på rätt sätt efter användning (dvs lämnas tillbaka till apotek för destruering) medför de ingen ökad risk. Med en god information från producent, förskrivare och apotekspersonal som leder till en bra följsamhet hos användarna kan därför riskerna minska. Den omreglerade apoteksmarknaden och det ökade antalet försäljningsställen av vissa läkemedel i livsmedelshandeln och på bensinmackar ställer krav på att även dessa nya aktörer tar sin del av ansvaret för information och uppföljning om olika aspekter av

miljö och läkemedel. När det gäller kassation, så har detaljhandeln inte skyldighet att ta emot överblivna läkemedel från allmänheten. De måste däremot ha säkra system för att hantera kassation av läkemedel som de själva har i lager. Öppenvårdsapoteken har däremot skyldighet att ta emot överblivna läkemedel från allmänheten.

### Hur arbetar landstingen och deras läkemedelskommittéer med läkemedel och miljö?

För att få en trovärdig och saklig information om läkemedel och miljö krävs ansvarsfull och balanserad information från forskare, myndigheter och förskrivare, i samverkan. Ur patientens perspektiv ska dennes hälsa finnas i första rummet och den medicinskt mest relevanta behandlingen för en enskild patient måste avgöra valet av läkemedel i första hand. Det är en potentiell human hälsorisk om patienter avstår från att ta medicin i avsikt att skydda miljön, och därmed inte får optimal behandling.

SKL (Sveriges kommuner och landsting) och inte minst landstingens läkemedelskommittéer och dess nationella nätverk LOK arbetar redan idag, och i viss samverkan med apoteken, med olika informationsinsatser och aktiviteter om läkemedel mot allmänhet och förskrivare för att främja folkhälsan och minska belastningen på miljön. Exempel på detta anges nedan.

1. Att verka för en klok användning av läkemedel genom att
  - a) utveckla konceptet med läkemedelsgenomgångar vars grundläggande tanke är att för varje patient regelbundet se över och stödja kvalitetssäkringen av den individuella patientens läkemedelsterapi. Målet är att kontinuerligt se till att behandlingen med läkemedel är relevant utifrån den enskilda patientens behov – rätt läkemedel och varken för mycket eller för lite.
  - b) vid ställningstagande till behandling överväga alternativ till läkemedel där sådana insatser är möjliga (t ex ordination av fysisk aktivitet).
  - c) utveckla IT-baserade förskrivarstöd i datajournalerna för miljövänliga val av

läkemedel där detta är möjligt. Idag använder många läkemedelskommittéer länkad information till bl a [www.janus-info.se](http://www.janus-info.se) där man kan få en strukturerad information om miljöklassifikation av läkemedel.

d) väga in miljöaspekter i läkemedelskommittéernas listor för rekommenderade läkemedel där detta är möjligt. Exempel på detta finns i Kloka listan, Stockholms läns landstings läkemedelskommitté. Med tanke på förskrivarens begränsade tid att bilda sig en uppfattning om miljöriskerna för olika läkemedel i förskrivningssituationen, är det önskvärt att få med miljöaspekten redan i rekommendationslistorna.

2. Att verka för en minskad kassation av läkemedel genom att
  - a) informera om återlämnande till apoteken av ej använda läkemedel. Idag ges information till patienter och allmänhet i samverkan mellan sjukvården och apoteken.
  - b) förskriva startförpackning vid ny långtidsterapi där så är praktiskt möjligt.
  - c) ha en god miljöhantering av läkemedel på sjukhus. Miljöprogram om bl a läkemedel finns i landstingens planarbete. För exempel, se Uppsala läns landsting, [www.akademiska.se](http://www.akademiska.se), respektive Västra Götaland, [www.vgregion.se](http://www.vgregion.se)
3. Att verka för en miljövänligare produktion av läkemedel genom att
  - a) ställa krav vid upphandling av läkemedel. Stockholms- och Västra Göta-landsregionen har varit ledande genom att börja tillämpa de riktlinjer för upphandling av läkemedel som togs fram 2011 av Miljöstyrningsrådet, [www.msr.se](http://www.msr.se). I ett första skede ställs det krav på att leverantören ska informera om rutiner, även hos sina underleverantörer, för att minska miljöpåverkan av produktionen. I framtiden kan det bli aktuellt att höja ribban från informationskrav till mer långtgående krav.

## Samhällets engagemang

Läkemedel i miljön engagerar allt fler aktörer i samhället. I Läkemedelsverkets uppdrag ingår att vara samlande, stödjande och pådrivande inom området. Samverkan mellan universitet, sjukvård, myndigheter, verk, departement, läkemedelsföretag, apotek och andra organisationer är omfattande. I den nationella läkemedelsstrategin (S 2011:029) är minimal miljöpåverkan ett av målen (35). Regeringen beslutade 2010 att ge Miljömålsberedningen (M 2010:04) i tilläggsuppdrag (direktivet 2011:50) att ta fram en strategi för Sveriges arbete inom EU och internationellt för en giftfri miljö (36). I strategin ska även läkemedels påverkan på miljön behandlas. 2011 beslutade regeringen att utreda vissa frågor om prissättning, tillgänglighet och marknadsförutsättningar inom läkemedels- och apoteksområdet inklusive miljöaspekter vid subventionsbeslut av läkemedel (S 2011:07; direktiv 2011:82) (37). Under 2013 kom ett delbetänkande (SOU 2013:23) (38,39). I delbetänkandet föreslås bl a försöksverksamhet med miljöpremie för en begränsad del av utbytessystemet.

Inom ramen för det svenska forskningsprogrammet MistraPharma, [www.mistrapharma.se](http://www.mistrapharma.se), finansierat av Stiftelsen MISTRERA, finns en infrastruktur som har som syfte att fånga upp vad det svenska samhället efterfrågar, ta fram ny kunskap kring risker och åtgärdsmöjligheter samt kommunicera forskningsresultat till olika avnämare. Läkemedelsverket, SKL, LOK, LIF, Svenskt vatten och flera andra organisationer deltar aktivt i MistraPharmas referensgrupp. Läkemedelsverkets miljöchef är styrelseordförande i MistraPharma.

Då vår kunskap om läkemedel i miljön i stort sett bygger på vad vi lärt oss de senaste 10–15 åren, finns det gott hopp om att göra betydande framsteg, såväl på riskidentifiering som på åtgärdssidan, inom de närmaste åren.

## Referenser

1. Proposal for a DIRECTIVE OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL amending. Directives 2000/60/EC and 2008/105/EC as regards priority substances in the field of water policy. COM(2011) 876 final. 2011/0429 (COD). <http://ec.europa.eu>
2. Fick J, Lindberg RH, Parkkonen J, Arvidsson B, Tysklind M, Larsson DGJ. Therapeutic levels of levonorgestrel detected in blood plasma of fish: Results from screening rainbow trout exposed to treated sewage effluents. *Environ Sci Technol.* 2010;44:2661–6.
3. Försäljning av humanläkemedel. Statistik från Apotekens Service AB. [www.apotekensservice.se](http://www.apotekensservice.se)
4. Larsson DGJ, de Pedro C, Paxeus N. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *J Hazard Mater.* 2007;148:751–5.
5. Fick J, Söderström H, Lindberg RH, Chau DNP, Tysklind M, Larsson DGJ. Contamination of surface, ground, and drinking water from pharmaceutical production. *Environ Toxicol Chem.* 2009;28:2522–7.
6. Li D, Yang M, Hu J, Ren L, Zhang Y, Li K. Determination and fate of oxytetracycline and related compounds in oxytetracycline production wastewater and the receiving river. *Environ Toxicol Chem.* 2008;27:80–6.
7. Larsson DGJ. Utsläpp från läkemedelsindustri påverkar miljön. Antibiotikautsläpp risikerar också vår egen hälsa. *Läkartidningen.* 2012;109:750–3.
8. Castensson S, Ekedahl A. Pharmaceutical waste: The patient role. I: Klaus Kümmerer, red. *Green and sustainable pharmacy.* Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2010. s 179–200.
9. Läkemedelsverkets yttrande över Miljömålsberedningens delbetänkande "Minska riskerna med farliga ämnen" (SOU 2012:38) samt Kemikalielieinspektionens rapporter "Bättre EU-regler för en giftfri miljö" och "Handlingsplan för en giftfri vardag – förslag till åtgärder. 2012-09-17. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
10. Parrott JL, Blunt BR. Life-cycle exposure of fathead minnows (*Pimephales promelas*) to an ethinylestradiol concentration below 1 ng/L reduces egg fertilization success and demasculinizes males. *Environ Toxicol.* 2005;20:131–41.

- 11.Tyler CR, Filby AL, Bickley LK, Cumming RI, Gibson R, Labadie P, et al. Environmental health impacts of equine estrogens derived from hormone replacement therapy. *Environ Sci Technol.* 2009;43:3897–904.
- 12.Jobling S, Beresford N, Nolan M, Rodgers-Gray T, Brighty GC, Sumpter JP, et al. Altered sexual maturation and gamete production in wild roach (*Rutilus rutilus*) living in rivers that receive treated sewage effluents. *Biol Reprod.* 2002;66:272–81.
- 13.Zeilinger J, Steger-Hartmann T, Maser E, Goller S, Vonk R, Länge R. Effects of synthetic gestagens on fish reproduction. *Environ Toxicol Chem.* 2009;28:2663–70.
- 14.Oaks JL, Gilbert M, Virani MZ, Watson RT, Meteyer CU, Rideout BA, et al. Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature.* 2004;427:630–3.
- 15.Triebeskorn R, Casper H, Heyd, Eikemper R, Köhler HR, Schwaiger J. Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac: Part II. Cytological effects in liver, kidney, gills and intestine of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquatic Toxicol.* 2004;68:151–66.
- 16.Brown JN, Paxeus N, Forlin L, Larsson DGJ. Variations in bioconcentration of human pharmaceuticals from sewage effluents into fish blood plasma. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2007;24:267–74.
- 17.Sales of veterinary antimicrobial agents in 19 EU/EEA countries in 2010 – Second ESVAC report. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
- 18.Gullberg E, Cao S, Berg OG, Ilbäck C, Sandegren L, Hughes D, Andersson DI. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. 2011. *PLoS Pathog* 7(7): e1002158. [www.plospathogens.org](http://www.plospathogens.org).
- 19.Li D, Yang M, Hu J, Zhang J, Liu R, Gu X, Zhang Y, Wang Z. Antibiotic-resistance profile in environmental bacteria isolated from penicillin production wastewater treatment plant and the receiving river. *Environ Microbiol.* 2009;11:1506–17.
- 20.Kristiansson E, Fick J, Janzon A, Grbic R, Rutgersson C, Weidegård B, Larsson DGJ. Pyrosequencing of antibiotic-contaminated river sediments reveals high levels of resistance and gene transfer elements. *PloS ONE.* 2011; 6(2): e17038.
- 21.Brodin T, Fick J, Jonsson M, Klaminder J. Dilute concentrations of a psychiatric drug alter behavior of fish from natural populations. *Science.* 2013;339:814–5.
- 22.Virtue WA, Clayton JW. 1997. Sheep dip chemicals and water pollution. *Sci Total Environ.* 1997;194–195:207–17.
- 23.Carlsson G, Örn S, Larsson DGJ. Effluent from bulk drug production is toxic to aquatic vertebrates. *Environ Toxicol Chem.* 2009;28:2656–62.
- 24.Ramirez AJ, Brain RA, Usenko S, Mottaleb MA, O'Donnell JG, Stahl LL, et al. Occurrence of pharmaceuticals and personal care products in fish: results of a national pilot study in the United States. *Environ Toxicol Chem.* 2009;28:2587–97.
- 25.Murray-Smith RJ, Coombe VT, Grönlund MH, Waern F, Baird JA. Managing emissions of active pharmaceutical ingredients from manufacturing facilities: An environmental quality standard approach. *Integr Environ Assess Manag.* 2012;8:320–30.
- 26.Larsson DGJ and Fick J. Transparency throughout the production chain – a way to reduce pollution from the manufacturing of pharmaceuticals? *Regul Toxicol Pharmacol.* 2009;53:161–3.
- 27.Underlag för att möjliggöra initieringen av en revidering av EU-lagstiftningen om god tillverningssed, GMP, med syfte att lagstiftningen även ska omfatta miljöhänsyn. Rapport från Läkemedelsverket. 2011-06-16. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
- 28.Miljöstyrningsrådets upphandlingskriterier för läkemedel. 2011. [www.msr.se](http://www.msr.se)
- 29.Wahlberg C, Björlenius B, Paxéus N. Läkemedelrester i Stockholms vattenmiljö. Förekomst, förebyggande åtgärder och renig av avloppsvatten. Stockholm Vatten. ISBN 9789163366420. [www.stockholmvatten.se](http://www.stockholmvatten.se)
- 30.Gunnarsson L, Jauhainen A, Kristiansson E, Nerman O, Larsson DGJ. Evolutionary conservation of human drug targets in organisms used for environmental risk assessments. *Environ Sci Technol.* 2008;42:5807–13.
- 31.Ågerstrand M, Wester M, Rudén C. The Swedish Environmental Classification and Information System for Pharmaceuticals – an empirical investigation of the motivations, intentions and expectations underlying its development and implementation. *Environ Int.* 2009;35:778–86.
- 32.Ågerstrand M, Rudén C. Evaluation of the accuracy and consistency of the Swedish Environmental Classification and Information System for pharmaceuticals. *Sci Total Envir.* 2010;408:2327–39.

- 33.Castensson S, Eriksson V, Lindborg K, Wettermark  
B. A method to include the environmental hazard in drug prescribing.  
*Pharm World Sci.* 2009;31:24–31.
- 34.Directive 2013/39/EU of the European Parliament and of the Council of 12 August 2013 amending Directives 2000/60/EC and 2008/105/EC as regards priority substances in the field of water policy.  
<http://eur-lex.europa.eu>
- 35.Nationell läkemedelsstrategi. Regeringskansliet. 2011. Artikelnummer: S2011.029.  
[www.regeringen.se](http://www.regeringen.se)
- 36.Kommittédirektiv. Tilläggsdirektiv till Miljömålsberedningen (M 2010:04). Dir. 2011:50. Strategi för en giftfri miljö. Regeringen.  
[www.regeringen.se](http://www.regeringen.se)
- 37.Kommittédirektiv. Tilläggsdirektiv till utredningen om vissa frågor om prissättning, tillgänglighet och marknadsförutsättningar inom läkemedels- och apoteksområdet (S 2011:07). Dir. 2011:82.  
[www.regeringen.se](http://www.regeringen.se)
- 38.Ersättning vid läkemedelsskador och miljöhänsyn i läkemedelsförmånerna. Delbetänkande av Läkemedels- och apoteksutredningen. Statens offentliga utredningar, SOU 2013:23.  
[www.regeringen.se](http://www.regeringen.se)
- 39.Statens offentliga utredningar, SOU 2013:23, kap 5–8. [www.regeringen.se](http://www.regeringen.se)

#### För vidare läsning

- 40.Miljöklassificerade läkemedel 2012 (Stockholms läns landsting). [www.janusinfo.se](http://www.janusinfo.se)
- 41.En frisk framtid – Läkemedel i ett hållbart samhälle 2009. (MistraPharma, Apoteket AB, Stockholms läns landsting). [www.mistrapharma.se](http://www.mistrapharma.se)
- 42.Towards Sustainable Pharmaceuticals in a Healthy Society. MistraPharma 2010. Mejla info@mistrapharma.se för att få ett exemplar eller ladda ner filen (4 MB) från [www.mistrapharma.se](http://www.mistrapharma.se)

# Läkemedel hos personer med utvecklingsstörning

Inger Näslund, Vuxenhabiliteringen, Karlstad  
Sten Björkman, Habiliteringen, Blekingesjukhuset, Karlshamn

## Inledning

Under 1900-talet vårdades personer med utvecklingsstörning förutom i föräldrahemmet på barnhem, vårdhem och specialsjukhus. Där fanns en stor tillgång till egna läkare och sjuksköterskor. Omsorgsöverläkare (barnläkare, neurologer, psykiatritiker) fanns i varje landsting och dessutom fanns särskilda vårdhemsläkare. I samband med införandet av "Nya Omsorgslagen" 1985 försvann dessa professioner vilket alltså var ett politiskt beslut.

År 1994 ersattes omsorgslagen av LSS (Lag om Särskilt Stöd). Denna rör bl a personer med utvecklingsstörning, autism eller autismliknande tillstånd. Rättigheterna handlar om boendeform, daglig verksamhet etc, men ger ingen rätt till speciella läkare eller sjuksköterskor. Barn och ungdomar har god tillgång till sjukvård vid barnklinikerna, men efter 18 års ålder saknas för närvaraende ett system i Sverige som garanterar att vuxna med utvecklingsstörning får kontakt med läkare med specifik kompetens rörande funktionshinder.

Primärvården har ansvar för första linjens sjukvård, dvs även för personer med utvecklingsstörning oavsett boendeform. Dessa personer har förutom det vanliga sjukdomspanoramat en högre sjuklighet som konsekvens av funktionshindret. Detta gäller framför allt de multifunktionshindrade med grava rörelsehinder i kombination med utvecklingsstörning. Diagnosställandet är svårt pga de kommunika-

tionsproblem som föreligger. En stor del av patienterna utvecklar beteendestörningar som ofta blir ett större problem än själva funktionsnedsättningen. Psykofarmakaförbrukningen i gruppen är hög. Mot bakgrund av att många patienter behandlas med läkemedel under långa perioder (år/decennier) är det viktigt med adekvat uppföljning för att minska risken för överbehandling.

Detta kapitel är tänkt som en hjälp för den primärvårdsläkare som kommer i kontakt med denna patientgrupp.

## Definition

Diagnosen psykisk utvecklingsstörning baseras på låg intelligenskvot (IQ) och samtidig förekomst av svårigheter med social adaptation i en viss omgivning. Diagnosen förutsätter även en helhetsbedömning av den intellektuella funktionsnivån, utförd av en erfaren diagnostiker. Enbart lågt IQ räcker således inte för diagnos. IQ fördelar sig i en befolkning enligt en normalfördelningskurva runt medelvärdet 100.

Observera att åldersangivelserna i Faktaruta 1, s 1281, är mycket ungefärliga, men de kan vara till hjälp att förstå på vilken kognitiv nivå en person befinner sig. Felaktig kravnivå kan nämligen orsaka stor stress och resultera i psykiska eller fysiska symtom, vilket föranleder kontakt med sjukvården.

Utvecklings- störning	IQ	Kognitiv ålder	Nivå enl Kylén
Lindrig (lätt)	50–69	9–12 år	C
Medelsvår (måttlig)	35–49	6–8 år	B–C
Svår	20–34	3–5 år	A–B
Grav	< 20	0–2 år	A

**Förberedande frågor**

- Hur ser symtomet ut?
- Hur länge har det varat?
- Hur ofta kommer det?
- När kommer det?
- Vad hände innan det kom?
- Har försök till åtgärd gjorts hemma?
- Vad ledde det till?

**Sjukvårdens roll**

Utvecklingsstörning som diagnos är inte orsaksförklarande utan endast en beskrivning av en persons kognitiva förmåga. Detta betyder att de medicinska konsekvenserna är helt beroende av grundorsaken till utvecklingsstörningen. Det mest allmänt kända exemplet torde vara Downs syndrom med välbeskrivna somatiska komplikationer. Många orsaker till utvecklingsstörning är var för sig ovanliga, och de flesta läkare stöter kanske endast på någon enstaka patient med dessa olika syndrom. Det är därför viktigt att dessa patienter har en fast läkarkontakt i primärvården som kan ha nödvändig information om just detta tillstånd. För t ex patienter med Downs syndrom är återkommande, riktade hälsokontroller påkallade.

Det är också av betydelse att känna till patientens sociala bakgrund, t ex om personen har bott på vårdhem under många år utan anhörigkontakt eller om personen har bott med god kontakt med familjen, då detta väsentligt påverkar hur man kan få information om tidigare åkommor och behandlingar. Som patientansvarig läkare/sjuksköterska gör man klokt i att inskaffa gamla journalhandlingar och göra en sammanfattning. Inte så sällan kan man finna att ”nya” problem har flera decennier på nacken, men att kunskapen om dem försunnit i närmiljön vid flyttningar och personalbyten. Dessa kan också bli grunden för en sanning av omfattande medicineringar.

**Patientmötet**

Det som patienter med varierande grad av utvecklingsstörning har gemensamt är att de kan ha svårt för att beskriva sina symptom på ett lättbegripligt sätt för okända

personer. Därför bör personer med utvecklingsstörning ha förtur till fast läkarkontakt i primärvården så att patient och läkare/sjuksköterskor lär känna varandras sätt att fungera. Om man setts förut är möjligheten att senare korrekt bedöma ett akut tillstånd betydligt bättre. Läkarbesök bör om möjligt planeras till ordinarie läkare.

För personer med svårighet att själv beskriva sin situation blir informationen som sjukvårdspersonalen kan få beroende på vad boendepersonal och närstående kan berätta. Detta torde vara det vanliga förhållandet i gruppbostäder. Om personalgruppen före besöket får ta del av frågor kring symtom etc, kan läkarens diagnostiska möjligheter förbättras betydligt. Besöket kan med fördel förberedas så att man innan besöket per telefon har fått redogöra för vad man iakttagit. De frågor som är aktuella är de som gäller vid all anamnesupptagning. Det är dock viktigt att så många personer som möjligt i patientens närhet får ta ställning till dessa frågor (se Faktaruta 2).

Frågorna i Faktaruta 2 kan synas vara banala, men det visar sig att för personer som inte kan tala för sig själva, kan det finnas många olika meningar hos omgivningen om svaren. I en personalgrupp är det viktigt att man är rimligt samstämmig i sina observationer. ”Observationer” kan också vara kraftigt färgade av observatörens uppfattning om vad de orsakas av och står för. Det är t ex omöjligt att vidta åtgärder i miljön om halva personalgruppen anser att ett problem inte existerar.

Vid läkarbesök är det viktigt att den som känner patienten bäst följer med. Detta är något som borde vara självklart för de flesta, men som alltför ofta missas. Kontrollera detta vid besöket. Om man inte är patientens ordinarie läkare ska man ta reda på

**Sökord****Innehåll**

**Checklista**

- Anamnes: Be medföljande personal/ anhörig att ta med skriftlig levnadshistoria samt aktuell personbeskrivning.
- Noggrann genomgång av somatisk status. Särskilt viktigt när det gäller äldre som inte tidigare uppvisat beteendeproblem. Var frikostig med laboratorieprover och röntgenremisser vid misstanke om somatisk orsak. Små "krämpor", t ex skavskår, förstopning, öronvax och klåda, kan ge kraftig beteendestörning. Se till att personen får sin syn (katarakt?) och hörsel bedömd. Frakturer kan missas liksom artros, diabetes och magår (GERD). Demensutveckling? Allmäntillstånd?
- Genomgång av medicinlistan. Vanligt att någon medicin ger biverkningar på beteendet. Sanera medicinlistan så mycket som möjligt. Kontrollera vilken läkare/mottagning som står som förskrivare. Remittera eventuellt för att få hjälp med detta.
- Hembesök (om möjligt) tillsammans med patientansvarig sjuksköterska.
- Vid misstanke om psykisk sjukdom – remiss till psykiatritiker.
- Om ingen somatisk eller psykiatrisk orsak hittas rekommenderas personen (god man, personalen) att kontakta habiliteringscenter. Här finns psykolog, arbeterapeut, pedagog m fl yrken som kan fortsätta utredningen. Det är nämligen vanligt att man har felbedömt personens kognitiva förutsättningar, vilket medför att personen får felaktiga krav på sig. Oftast är det verbala personer som överskattas.
- Uppföljning (besök eller telefon) efter 3 månader.

vem som är det och överföra information och uppföljning så fort som möjligt. Om någon ansvarig läkare i primärvården inte finns, försök att hjälpa patienten att få en sådan.

Se Faktaruta 3 för checklista.

**Vanliga hälsoproblem****Åldersrelaterade problem**

Många personer med utvecklingsstörning uppnår idag relativt hög ålder. I den åldrande gruppen måste man tänka på vanliga åldersrelaterade åkommor, som varken patienten själv eller omgivningen kanske uppmärksammar. Symtomen kommer ofta smy-

gande vid t ex prostataförstoring, artros, katarrakt och andra synnedsättningar, hörselnedsättning, demens och depression. Inom handikappomsorgen finns ofta inte samma vana att behandla åldersproblem som inom äldreomsorgen. För många kan det också bli aktuellt med hemsjukvård, där samarbetet mellan omsorgspersonal och kommunskötarkår/läkare är centralt. Personer med utvecklingsstörning ska ha samma rätt som andra att bo kvar och erhålla palliativ vård.

**Flerfunktionshinder**

Utvecklingsstörning är ibland en del i ett flerfunktionshinder med cerebral pares eller olika genetiska syndrom. Dessa mäniskor har ofta svårt att själva berätta om sina besvär, och olika kroppsliga besvär kan ta sig ibland svårtolkade uttryck i beteendet. Det är i sådana situationer väsentligt att först och främst försäkra sig om hur naturliga funktioner och basala kroppsliga behov är tillgodoseda.

**Mage-tarm**

Många personer med svår CP (cerebral pares) har stora ät- och dricksvårigheter och kan därför vara undernärda. Vid svår spasticitet är dessutom energibehovet högre än normalt pga ökat muskelarbete. Ibland kan hjälp från specialkunniga logopeder och dietister med anpassning av föda och matsituation lösa problemet. Ibland krävs andra tekniska lösningar, exempelvis gastrostomi.

Bland personer med svår CP är gastroesophageal reflux mycket vanligt. I vissa material har siffror på > 90% rapporterats.

Observera att en vanlig orsak till beteendeproblem hos personer med svårare utvecklingsstörning är förstopning!

**Spasticitet och smärta**

Ett av de stora problemen vid CP är kontroll av spasticiteten. Svår spasticitet ger ofta upphov till kontrakturer och skolios. Det är viktigt att notera att neuromuskulära skolioser ofta kan fortsätta att progrediera långt upp i vuxenlivet.

Åtföljande felställningar och muskelpänningar kan ge smärtillstånd som kräver behandling. Basalt ges analgetika enligt gängse principer, men olika ortopediska åtgärder

**Sökord****Innehåll**

kan också krävas. Förutom kirurgiska åtgärder kan ortoser, korsett och specialanpassade sittskal krävas. Samarbete med sjukgymnaster och arbetsterapeuter är här självklara delar i omhändertagandet.

Det främsta spasticitetsreducerande läkemedlet är baklofen. Doseringen är individuell med start med 5 mg peroralt 3 gånger/dag och uppträppning med 5 mg var 3:e dag tills optimal effekt erhållits, vanligen mellan 30–75 mg/dag. Bensodiazepiner, främst diazepam 2–5 mg peroralt 3 gånger/dag, kan också vara av värde. Det är av största vikt att noggrant utvärdera effekten, gärna tillsammans med sjukgymnast, och optimera dosen. Tyvärr begränsas ofta användningen av besvärande sedering.

Vid svår bemästrad spasticitet kan intratekalt baklofen tillfört med hjälp av läkemedelpump vara indicerat. Detta kräver bedömning inom högspecialiserad vård, men bör övervägas i svåra fall.

Botulinumtoxin kan användas för att åstadkomma avslappning i avgränsade muskelgrupper. Det är då viktigt att noggrant formulera behandlingsmål och utvärdera resultatet för att inte fastna i en resurskrävande behandling utan påtagliga effekter. Se vidare avsnittet om spasticitet i kapitlet Allmän neurologi och multipel skleros, s 936.

### **Antikonception och sexualitet**

Det är viktigt att hälso- och sjukvården tar upp frågan om antikonception i samband med puberteten. Tyvärr väjer ibland föräldrar och närmiljö för frågan, med öönskade graviditeter som följd. Vid val av preventivmetod är det viktigt att överväga personens förmåga till medverkan.

Sexuell utlevelse som tar sig socialt oacceptabla uttryck måste främst mötas pedagogiskt och handledning ges så att sexualiteten kan hanteras på ett för alla godtagbart sätt. Medicinering torde endast vara indicerad i undantagsfall av sexologiskt kompetent läkare.

### **Övervikt**

Personer med utvecklingsstörning kan vara hjälpta av extra pedagogiskt stöd för att kunna ta till sig de kostråd som ges. Detta gäller självklart också för personer som har

diabetes. Samarbete mellan habilitering och dietist kan underlättा detta, men torde endast undantagsvis förekomma. Observans särskilt på de läkemedel som kan ge viktökning, t ex antiepileptika och psykofarmaka, måste också iakttas.

För mer information om fysisk aktivitet hänvisas till avsnittet Prevention av fetma i kapitlet Övervikt och fetma, s 207.

### **Epilepsi vid utvecklingsstörning**

Kombinationen av epilepsi och utvecklingsstörning är relativt vanlig, speciellt vid fler-funktionshinder. Epilepsi är också överrepresenterat hos personer med autism. Många har svårbehandlad epilepsi, där man trots flera antiepileptiska medel inte når tillfredsställande anfallskontroll.

Vid behandling av personer med utvecklingsstörning och/eller autism är det speciellt viktigt att beakta kognitiva och psykiska biverkningar. Många patienter har dessutom behandling med olika psykofarmaka med många möjligheter till dels interaktioner, dels olika effekter på kognition och beteende. Känsligheten för biverkningar synes också vara större i denna grupp.

Beträffande läkemedelsval och doseringar hänvisas till kapitlet Epilepsi, avsnittet Preparatval, s 975.

Hos patienter som vårdats länge på olika institutioner har ibland läkemedel genom åren ackumulerats på patientens läkemedelslista utan omvärdning av indikationer, biverkningar eller effekt. Speciellt gäller detta de vanligt förekommande kombinationerna av epilepsiläkemedel med olika psykofarmaka.

Om anfallsfrihet inte föreligger eller biverkningar misstänks bör i första hand koncentrationsmätningar göras och därefter värdering av om nyare preparat kan tillföra patienten något. Modernare läkemedel hjälper ytterligare några som inte tidigare fått en tillfredsställande anfallskontroll. Om patientens behandling inte varit föremål för översyn bör sådan göras av, eller i samråd med, neurolog eller annan epilepsikunnig läkare.

Hos personer med utvecklingsstörning kan det vara svårt att säkert veta vad som är epileptiska manifestationer om anfallen inte är klassiskt generaliseraade. Tillstånd

som lätt misstas för epilepsi är t ex plötslig aggressivitet, självdistraktivitet, bisarra beteenden, onormal motorisk aktivitet, stirrande, blinkningar och varierande trötthet. Dessutom kan olika anfallstyper vara svåra att upptäcka, såsom absensanfall, anfall med huvudsakligen sensoriska symtom, enkla och partiella komplexa anfall samt postiktala effekter.

Det blir för läkaren av central betydelse att få noggranna beskrivningar av misstänkta anfallssituationer, utan alltför många förutfattade meningar om vilken natur anfallet har. Ibland förekommer parallellt psykogena och genuina epileptiska anfall. Omfattande utredningar kan krävas, t ex videofilmning med samtidig EEG-registrering för att vinna fullständig klarhet i anfallens natur.

Bäst resultat vid behandling av dessa ofta sammansatta problem torde nås genom samarbete mellan primärvårdsläkare, som kan ha nära kontakt med patient och närmiljö, och konsulterad neurologspecialist.

### Beteendeproblem

Aggressivitet, oro, självdistraktivitet, utåtagande beteende och matvägran är exempel på problem som är vanligt förekommande hos personer med utvecklingsstörning. Ofta har personalen på gruppstaden ”försökt allt” utan framgång. Problemen har ofta förekommit i perioder under många år. Många av dessa personer har både utvecklingsstörning och autism. Personal som inte har någon medicinsk utbildning och har svårt att orka, söker sjukvården med förhoppning att lugnande medicinering ska skrivas ut och att detta ska hjälpa.

Beteendeavvikelse är ofta ett sätt för personen att kommunicera att allt inte står rätt till. Ju sämre kommunikationsförmåga desto större risk för beteendestörning. Därfor är det mycket viktigt att patienten undersöks mycket noggrant fysiskt och psykiskt för att diagnostisera bakomliggande sjukdomar. Särskild uppmärksamhet måste ges åt läkemedel, t ex antiepileptika och psykofarmaka, som kan ge beteendeförändringar som biverkning. Var frikostig med röntgen och laboratorieundersökningar. Om man inte finner någon medicinsk förklaring bör patienten hänvisas till habiliteringscen-

ter där psykolog/arbetsterapeut kan kartlägga patientens kognitiva resurser (grad av utvecklingsstörning) och funktionsnivå, samt utarbeta en handlingsplan.

### Användning av psykofarmaka vid utvecklingsstörning

Allt sedan 1950-talet har det varit tradition att behandla svår bemästrade beteenden hos personer med utvecklingsstörning farmakologiskt. Idag finns dock bra pedagogiska och psykologiska metoder. På specialsjukhus och vårdhem stod 60–90% av de intagna på psykofarmaka. När dessa institutioner stängdes på 1990-talet följde medicineringen med ut till gruppstäderna via ApoDos-systemet. En del patienter fick kontakt med psykiatritiker, som kunde följa upp psykofarmakabehandlingen, medan andra har en fast husläkarkontakt. Ofta förlängs dock behandlingen med läkemedel av läkare som själva inte anser sig ha kompetens att ändra den. I dagsläget finns ingen statistik beträffande läkemedelsanvändning hos personer med utvecklingsstörning. Förskrivning av psykofarmaka kräver gott samarbete och samförstånd mellan läkaren och patientens företrädare (god man och personal). Medicineringen är frivillig och kan därför inte ske mot patientens (gode männens) vilja.

### När är psykofarmaka indicerat?

Psykofarmakabehandling är naturligtvis indicerad vid förekomst av psykisk sjukdom, t ex schizofreni, bipolär sjukdom eller depression. Sådan behandling är även indicerad vid sömnstörning, ångest, tvångstillstånd och andra definierade psykiatiska problem. Detta ställer mycket höga krav på den som ska bedöma patientens mentala tillstånd. Läkaren behöver god kompetens både angående psykisk sjukdom och utvecklingsstörning/autism. Man bör även göra en ny neuropsykologisk utredning för att bedöma olika kognitiva parametrar, t ex begåvningsnivå. Det är inte ovanligt att man missbedömer verbala patienter så att man inte förstår graden av utvecklingsstörning. Förekomst av olika psykiska symtom måste självklart bedömas i förhållande till patientens begåvningsnivå. Det är också

vanligt att man tidigare har missat diagnosen autism och i stället tolkat symtomen som psykotiska, med felaktig neuroleptikamedicinering som följd.

Beteendestörningar måste noga utredas då orsaken ofta är somatisk eller omvärldsbetingad.

### **Neuroleptika**

Neuroleptika används vid schizofreni, maniska psykoser och övriga psykoser. Haloperidol har indikationen barndomspsykos (gammal benämning för autism). Endast risperidon har indikationen beteendeproblem vid utvecklingsstörning och autism. Senare studier har dock starkt ifrågasatt användningen av neuroleptika mot aggressivt och utmanande beteende hos patienter med utvecklingsstörning.

Osäkerhet föreligger beträffande effekt och säkerhet vid långtidsbehandling. Risk för svåra biverkningar föreligger vid neuroleptikabehandling. Se för övrigt kapitlet Psykoser, avsnittet Behandlingsuppföljning, s 1074.

### **Antidepressiva**

Läkaren bör vara observant på att olika ”beteendestörningar” kan vara uttryck för att depression föreligger. Medicinering med SSRI-preparat kan då vara till god hjälp. Viktigt är att följa upp och utvärdera behandlingsresultatet så att inte verkningslös behandling kvarstår t ex genom förlängningar i ApoDos-systemet. Preparatval och doseringar se avsnittet Behandlingsval i kapitlet Förstämningssyndrom, s 1044.

### **Sömnmedel**

Det är viktigt att iaktta gängse sömnhygieniska råd. Sömnproblem som inte svarat på gängse behandling kan ibland åtgärdas med mycket gott resultat med melatonin. Se vidare kapitlet Sömnstörningar, s 1011.

### **Litium**

Endast vid bipolär sjukdom. Noggranna kontroller via psykiatrin krävs.

### **Antiepileptika**

Antiepileptikabehandling är inte indicerad vid beteendeproblem utan kan i stället skapa sådana. Om patientens epilepsi behandlas med rätt antiepileptiskt preparat kan

beteendeproblemen minska. Valproat och lamotrigin är indicerade vid bipolär sjukdom men inte som ”allmänna stämningsstabilisatorer”.

Utsättning av antiepileptika bör ske mycket långsamt.

### **Bensodiazepiner**

Bensodiazepiner ska användas endast undantagsvis och ytterst tillfälligt. Läkemedlen kan ge paradoxala reaktioner.

### **Sanering av psykofarmaka (framför allt neuroleptika)**

Föga evidens finns beträffande psykofarmakas plats vid beteendestörningar. I Faktruta 4, s 1286, följer en saneringsmodell som kräver gott förtroende mellan läkare, personal och anhörig. Gott om tid krävs vid initieringen, men på sikt blir saneringen mycket tidsbesparande för läkaren. Mer ansvar läggs dock på kommunens chefer att ordna hjälp åt personalen samt på habiliteringspersonal (psykolog, arbetsterapeut och logoped).

### **Avslutning**

Vid mötet mellan sjukvården och en patient med utvecklingsstörning är det alltid viktigt att anlägga ett biopsykosocialt synsätt. Patientens problem kan ha sin grund i allt från den egna genetiken till samhällets bemötande. Därvid är ofta primärvårdsläkaren den som inom sjukvården har en vana att tillämpa en helhetssyn på en persons livssituation. Likaså drabbas självklart personer med utvecklingsstörning av de vanliga åkommor som primärvården är bäst skickad att sköta. En fast läkarkontakt är för dessa personer speciellt viktig för att utveckla en optimal patient–läkarrelation.

I vissa situationer krävs den specialisera- de sjukvårdens hjälp. För en person med svårighet att själv uttrycka sitt problem är det extra viktigt att man i remissen försöker hjälpa patienten och dennes omgivning med den medicinska problemformuleringen.

För den som ger sig den nödvändiga tiden och har intresset är dock kontakten med personer med utvecklingsstörning oftast spän- nande och på många plan givande.

### Omprövning av psykofarmaka-behandling

- Undersök patienten fysiskt och psykiskt, helst även neuropsykiatriskt. Uteslut somatisk orsak till beteendestörningen. Fastställ om psykos eller annan psykiatrisk diagnos föreligger. Studera tidigare journalhandlingar. Hembesök om möjligt.
- Kan beteendestörningen ha en annan orsak än medicinsk/psykiatrisk? Överkrav? Omgivningsfaktorer? Bemötande-problematik? Ett sätt för patienten att kommunicera? Måste beteendestörningen överhuvudtaget behandlas?
- Se över aktuell psykofarmakamedicinering och lägg upp en långsiktig plan.
- Börja med att se över dygnsfördelningen. Räcker två doseringstillfällen i stället för fyra? Försök att flytta lunchdosen så att personen slipper medicinera på dagcenter.
- Hur snabbt neuroleptika kan sänkas måste bedömas individuellt beroende på de utsättningsreaktioner i form av dyskinesier man ibland råkar ut för. Dessa framträder vid nedtrappning men avklingar så småningom. Lagom takt kan vara att sänka med 25% 2–4 gånger/år, men studier saknas beträffande detta. Mot slutet av nedtrappningsperioden ska man vara än mer försiktig. Sänk omväxlande morgon- och kvällsdos. Nedtrappning av övrig psykofarmaka bör också ske i långsam takt. Detta gäller t ex anti-epileptika eller lithium som ofta har förskrivits mot aggressivitet trots att patienten inte har epilepsi eller bipolär sjukdom.
- Ändra endast ett preparat i taget för att möjliggöra utvärdering.
- Undvik vid behovs-medicinering.
- Enstaka gånger inträffar att man inte kan få patienten fri från psykofarmaka. Detta kan bero på att det finns en bakomliggande psykos (eller för oss okända faktorer om hur långvarig medicinering påverkar hjärnan) som motiverar fortsatt medicinering vid acceptabel biverknings-situation.

### Referenser

#### För vidare läsning

1. Annerén G. Vuxna med Downs syndrom ny behandlingsgrupp. Viktigt aktivt söka organförändringar. *Läkartidningen*. 1994;91:4259–62.
2. Kylén G. Begävning och begävningshandikapp. Handikappinstitutet och stiftelsen ALA, Stockholm. 1981. Kan beställas via stiftelsen.ala@ala.fub.se
3. Näslund I. Beteendeproblem hos vuxna med psykisk utvecklingsstörning. *Läkartidningen*. 2007;104:1132–35.
4. Alltjämt ojämligt! – Levnadsförhållanden för vissa personer med funktionsnedsättning. Socialstyrelsen. 2010. Artikelnummer: 2010-6-21. 79–86. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
5. Behandling med neuroleptika. Rapportnr 133/1 och 133/2 från SBU. Stockholm. 1997.

# Doping inom idrotten och i samhället

Bengt O Eriksson, Barnhjärtenheten,  
Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg  
Tönu Saartok, Ortopedkliniken, Visby lasarett

## Inledning

Människan har i alla tider sökt efter medel, substanser eller metoder för att förbättra sina egenskaper och funktioner och därmed skaffa sig fördelar gentemot sina rivaler, fiender eller medtävlande. Otaliga är de idéer, metoder och försök att bli starkare, snabbare, intelligentare, mer attraktiv, mer framgångsrik, mer välbärgad osv än sina konkurrenter. Detta gäller också inom idrotten, där prestationshöjning med hjälp av doping har blivit ett stort problem.

Men även utanför idrotten – i samhället – använder vi samma substanser för att bli starkare, modigare och psykiskt mer alerta. Detta har lett till att vi numera har en lag mot detta, "Lag (1991:1969) om förbud mot vissa dopningsmedel". Den trädde i kraft 1992 och uppdaterades 1999 och 2010. Att lagen heter "Lag (1991:1969) om förbud mot vissa dopningsmedel" beror på att språkvårdarna i riksdagen inte ville använda ett engelskt läneord utan "försvenskade" doping till dopning. Se även kapitlet Olagliga läkemedel, s 1305.

## Doping inom idrotten

### Historisk tillbakablick

Redan år 1882 kan man hitta ordet doping i engelska lexikon. Ursprunget kom från Dopa – den alkoholhaltiga dryck som kaffrarna intog för att komma i religiös extas. Engelsmännen tog med sig begreppet hem och använde det för manipulering inom

hund- och hästsport. Även holländarna, som ju länge behärskade Sydafrika, tog hem ordet "dopa" och då i betydelsen manipulation. Ordet doping har sedan kommit att användas för all sorts manipulering inom idrotten i avsikt att nå bättre resultat.

Man har genom åren försökt att hitta en heltäckande definition på doping, men det har varit svårt. Doping definieras idag: "Med doping avses en manipulation med hjälp av kemiska ämnen eller andra medicinska metoder i avsikt att förbättra det idrottssliga resultatet." Vilka dessa kemiska ämnen eller metoder är har man angett i den s k Dopinglistan.

Sedan 1967 har Internationella Olympiska Kommittén (IOC) publicerat en lista över förbjudna substanser och metoder. Dopinglistan har därefter reviderats ett flertal gånger. Sedan 2004 görs listan i stället av World Anti-Doping Agency (WADA) och den senaste listan gäller från och med 2013-01-01. Uppdatering av listan sker varje år. Sverige måste följa denna lista liksom alla länder och internationella idrottsförbund (ISF) som accepterat den nya World Anti-Doping Code (WADC).

Skulle ett land inte acceptera WADC, får det landets idrottare inte delta i de olympiska spelen (OS). Och för att en idrott ska få finnas med i OS, måste aktuellt ISF acceptera listan. På så sätt kommer samma lista och regler att gälla i alla idrotter och i alla länder. WADA har för avsikt att uppdatera listan varje år, vilket sker senast den 30/9 och blir gällande 3 månader senare. Men WADA förbehåller sig även rätten att

### Indelning av dopinglistan 2013

1. Substanser och metoder alltid förbjudna, dvs både vid tävling och träning, s k OOC-tester (= Out-of-competition)
  - S 0. Icke godkända substanser
  - S 1. Substanser med anabol effekt
  - S 2. Peptidhormoner, tillväxtfaktorer och besläktade substanser
  - S 3. Beta-2-agonister
  - S 4. Hormon- och metaboliska modulatorer
  - S 5. Diuretika och andra maskerande ämnen
  - M 1. Manipulation av blod och blodkomponenter
  - M 2. Kemisk och fysikalisk manipulation
  - M 3. Gendoping
2. Substanser och metoder förbjudna enbart vid tävling
  - S 6. Stimulantia
  - S 7. Narkotiska analgetika
  - S 8. Cannabinoider
  - S 9. Glukokortikoider
3. Substanser förbjudna i vissa idrotter
  - P 1. Alkohol
  - P 2. Betablockerare

### Kriterier för dopinglistan

När WADA övertog ansvaret för den nya listan baserade man den på följande tre kriterier:

1. Det skulle finnas vetenskapligt belägg för och erfarenhet av att substansen eller metoden gav en prestationsökning.
2. Det skulle finnas vetenskapligt belägg för och erfarenhet av att substansen eller metoden var farlig för idrottsutövaren.
3. Bruk av substansen eller metoden skulle strida mot idrottens etik.

Minst 2 av 3 kriterier ska vara uppfyllda för att en substans eller metod ska komma med på listan. Det innebär att de substanser eller metoder som är förbjudna inte alltid behöver vara prestationshöjande!

under pågående år införa ändringar. Gällande lista med aktuella ändringar finns på Riksidoftsförbundets (RF) webbplats ([www.rf.se](http://www.rf.se)) och på WADA:s webbplats ([www.wada-ama.org](http://www.wada-ama.org)). Listan indelas i tre avdelningar (Faktaruta 1). Kriterier för dopinglistan redovisas i Faktaruta 2.

### 1. Substanser och metoder som alltid är förbjudna vid såväl tävling som träning

#### S 0. Icke godkända substanser

Med detta avses farmakologiska substanser som inte finns på annan plats i dopinglistan och ännu är utan godkännande från den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA/Läkemedelsverket för terapeutiskt bruk hos mänskliga, t ex läkemedel under preklinisk eller klinisk utveckling eller nedlagd utveckling. Dessa är alltid förbjudna.

#### S 1. Substanser med anabol effekt

Med ett anabolt ämne menas en substans som har en vävnadsupphyggande effekt,

framför allt en muskelupphyggande effekt. WADA har delat in anabola ämnen i två grupper:

1. Anabola androgena steroider (AAS)
  - a. exogena
  - b. endogena
2. Andra anabola ämnen, ej steroider

Med exogena AAS menas alla syntetiska AAS och deras förstadier. Med endogena AAS menas de AAS vi har själva i kroppen samt deras förstadier. Till båda dessa grupper har WADA lagt till ”och andra substanser med liknande kemisk struktur eller biologiska effekter”.

WADA räknar upp ett stort antal substanser inom respektive grupp, men nya steroider tillkommer hela tiden, t ex den i USA nyligen avslöjade THG (Tetra-Hydro-Gestrinon). Genom tillägget ovan täcks nya och kommande substanser in. Man har också flyttat epitestosteron hit från S 5.

#### Anabola androgena steroider (AAS)

De vanligaste anabola ämnena är de s k anabola androgena steroiderna (AAS). De är syntetiska preparat där testosteronmolekylen har modifierats i endera 17- eller 19-ställning. Man konstaterade tidigt att testosteron hade en anabol effekt och försökte utnyttja det medicinskt. Användandet av testosteron var dock förenat med biverk-

#### Innehåll

ningar, de androgena (förmanligande) effekterna. Genom att modifiera testosteronmolekylen fick man fram nya substanser med mindre androgen effekt än testosteron. Dock hade dessa AAS även mindre anabol effekt. Testosteron är således det bästa AAS ur dopingsynpunkt!

AAS-preparaten togs ursprungligen fram för att bota eller lindra svåra sjukdomstillstånd, såsom svår avmagring vid cancer-sjukdom (kakexi), att få förtidigt födda barn att växa snabbare, eller för att åstadkomma snabbare återhämtning vid svåra olycksfall respektive brännskador. Idag finns nästan inga vedertagna medicinska indikationer kvar. I Sverige finns registrerade specialiter med testosteron som substitutionspreparat vid testosteronbrist. Enstaka AAS-preparat är dock godkända för veterinärt bruk!

Användningen av AAS blev tidigt ”intressant” inom idrotten. Idrottsmän använde preparaten för att få större muskelmassa och muskelstyrka och därmed bättre prestandaförmåga. Missbruket blev omfattande framför allt inom kraftsporterna. IOC dopingklassade AAS först 1975, då det tidigare inte funnits analysmetoder för att påvisa missbruk. Idag utgör AAS orsaken till de flesta dopingavstängningarna.

Det var länge oklart om AAS verkligen hade en prestationshöjande effekt, men nu finns vetenskapligt stöd för det (1,2). Erfarenheterna från bl a det forna DDR och deras vetenskapliga dokumentation visar att AAS ger en cirka 10-procentig resultatförbättring i de idrotter där stor muskelstyrka är av värde (3,4). 10 procent utgör en avsevärd och tydlig förbättring, då skillnaderna mellan idrottsmännens prestationer annars är mycket små. Effekten av AAS kvarstår upp till minst 8 år efter avslutat intag (5).

Testosteron och AAS har klart större prestationshöjande effekt på kvinnor. Kvinnor har pga lägre testosteronnivåer mindre muskelmassa och muskelstyrka än män och presterar därför sämre i nästan alla idrottsgrenar. Det utnyttjade det forna DDR genom att tillföra AAS till kvinnor, vilket förklarar deras enorma framgångar inom många kvinniodrotter.

Idrottarna använder AAS under sin uppbyggnadsträning. För att ertappa dem som tar AAS måste man alltså testa under trän-

### Effekter av AAS

1. AAS ger en ökad muskelmassa och därmed ökad muskelstyrka och ofta bättre idrottsresultat. Detta är mest märkbart hos kvinnor.
2. Idrottarna upplever att de orkar träna mer och att de återhämtar sig snabbare.
3. Idrottarna blir aggressivare, vilket uppfattas som en positiv effekt i många idrotter.

nings- och uppbyggnadsperioderna. Så sker nu också i internationell och nationell regi med s k OOC-tester (Out-of-competition = oannonserade tester).

Effekterna av AAS summeras i Faktaruta 3. Men AAS-missbruket leder också till förväntade bieffekter som beskrivs i Faktaruta 4, s 1290.

Vissa av bieffekterna är övergående, medan andra blir bestående, t ex den kortare slutlängden hos ej färdigvuxna individer. Andra bieffekter hos kvinnor är tillväxt av adamsäpplet liksom klitorishypertrofi och sänkning av röståget. Missbruk av AAS anses idag också vara en av de vanligaste orsakerna till ofrivillig sterilitet hos både män och kvinnor.

Även testosteron är dopingklassat. Eftersom både män och kvinnor producerar testosteron har man fått införa en speciell metod för att påvisa testosteronmissbruk. Testiklarna, binjurarna, och ovarierna producerar såväl testosteron som epitestosteron och det sker genom stimulering via hypofysens gonadotropin (LH). Kvoten mellan testosteron (T) och epitestosteron (E) (T/E-kvoten) brukar därför ligga på 1.

Vid exogent intag av testosteron, endera via injektion eller som kapsel, hämmas hypofysens LH-produktion och därmed kroppens egen produktion av testosteron och epitestosteron. Kvoten kommer då att bli högre. År T/E-kvoten > 4 gör man en speciell utredning, för att inte fälla någon som har en naturlig förklaring till en hög kvot. Den vanligaste orsaken till att kvoten är > 4 är en låg egen epitestosteronproduktion. I Norden har vi en större andel idrottrare med en fysiologiskt hög T/E-kvot pga låg egen epitestosteronproduktion jämfört med andra länder. Även kvinnor producerar testosteron och epitestosteron i binjurarna och

### Missbruk av AAS och bieffekter

1. Minskad egen produktion av testosteron genom hämning av hypofysens gonadotropinproduktion. Härigenom hypotrofierar testiklarna och sädesscellsproduktionen minskar eller upphör, dvs det leder till ofrivillig sterilitet.
2. Menstruationsstörningar och ofrivillig sterilitet hos kvinnor.
3. Muskelhypertrofi i hjärtat – hypertrofisk kardiomyopati – med risk för plötslig hjärttdöd, som nu är dokumenterat i Sverige.
4. Ökning av det "farliga" kolesteroleton (LDL) och samtidigt minskning av det "goda" kolesteronet (HDL) med ökad risk för aterosklerotiska kärlförändringar och hjärt-kärlsjukdomar.
5. Lever- och njurpåverkan.
6. Misstänkt ökad risk för prostatahypertrofi och prostatacancer. Dock har senare undersökningar inte kunnat styrka en ökad cancerrisk.
7. Bröstförstoring (gynecomasti) hos män pga att AAS delvis aromatiseras till östrogen.
8. I början ökad sexuell potens, senare dock impotens.
9. Virilisering hos kvinnor med ökad hårväxt, klitorishypertrofi, tillväxt av sköldbrosket (Adamsäpple) och därmed förlängning av stämbanden med lägre röströntvå som följd.
10. Hos ungdomar, framför allt pojkar, förtidig slutning av tillväxtzonerna (epifyserna) i benen med kortare sluthård som följd.
11. Ökad aggressivitet, vilket har kopplats till många av de våldsbrott som vi ser idag.
12. Sjukligt alkoholbeteende med ökad, okontrollerbar aggressivitet.
13. Ökning av akne även i åldrar där detta inte är vanligt.

ovarierna, och de har normalt en T/E-kvot på 1. Epitestosteron har också förts till S 1 och med en koncentrationsgräns, inte överstigande 200 ng/L.

En nu accepterad metod för att påvisa exogen tillfört testosteron är att göra en s k IRMS-test (IRMS = Isotope Ratio Mass Spectrometry). Testet bygger på att tillfört testosteron har ett annat C12/C13-förhållande än det endogena.

Man har också dopingklassat ett antal förstadier (prekursorer) till testosteron respektive nandrolon. Dessa är androstendiol, androstendion och dihydroepiandrosteron (DHEA), vilka alla efter peroralt intag omvandlas till testosteron, samt 19-norandro-

stendiol och 19-norandrostendion, som omvandlas till nandrolon. Problemet med de här prekursorerna är att de tidigare inte var läkemedelsklassade i USA och därför kunde säljas i vanliga affärer respektive på Internet.

Man har också upptäckt att upp till en tiondel av s k kostpreparat har varit "förenade" eller "spetsade" med förstadier till framför allt nandrolon. En idrottsutövare som äter ett sådant kostpreparat kan då testas positivt för nandrolon. Ur idrottsjuridisk synpunkt spelar det ingen roll. Idrottsutövaren är alltid ansvarig för vad som finns i hans urin, s k Strict Liability, oavsett hur det kommit in i kroppen.

För att ett dopingprov ska förklaras vara positivt för nandrolon, krävs en urinkoncentration av dess metaboliter på > 2 ng/ml. Även vid en mindre mängd med förstadier till nandrolon i t ex ett kostpreparat överträcks gränsen. Gravida kvinnor överskrider också gränsen från graviditetsvecka 20. Även p-piller som innehåller noretisteron, men också menstruationer kan ge positivt prov. Vid värde > 2 ng/ml för kvinnor måste dopinglaboratoriet först utesluta graviditet och sedan utesluta hormonbehandling med noretisteron eller annan fysiologisk orsak.

### Andra anabola ämnen

- Klenbuterol (= beta-2-agonist)
- Selektiva androgenreceptormodulatorer (SARM), som ökar känsligheten för AAS.
- Zeranol och tibolon är östrogenlikna preparat, och anses ha anabol effekt.
- Zilpaterol är en beta-2-agonist som hos djur ger mer muskler och mindre fett, dvs det har samma effekt som klenbuterol.

Klenbuterol, som är en beta-2-stimulerare liknande salbutamol, har anabol effekt på kalv men inte på gris. Det är fortfarande oklart om ämnet har anabol effekt på mänskliga. Klenbuterol finns som astmamedicin för mänskliga i många europeiska länder och som astmamedicin för djur i Sverige.

## Peptidhormoner, tillväxtfaktorer och besläktade substanser

5

- Erytropoëststimulerande ämnen, t ex erytropoietin (EPO), darbepoietin (dEPO), hypoxiframkallande faktorer (HIF), hematid och CERA
- Koriogonadotropin (hCG) och LH, dock förbjudna endast för män
- Kortikotropin (ACTH) och andra substanser med liknande kemisk struktur eller biologisk effekt
- Tillväxthormon (GH), insulinliknande tillväxtfaktor-1 (IGF-1), fibroblasttillväxtfaktorer (FGF), mekaniska tillväxtfaktorer (MGF), trombocyteriverade tillväxtfaktorer (PDGF), vaskulärendoteliala tillväxtfaktorer (VEGF) och hepatocytiska tillväxtfaktorer (HGF)

### S 2. Peptidhormoner, tillväxtfaktorer och besläktade substanser

Gruppen omfattar fyra olika grupper av ämnen, Faktaruta 5.

EPO är idag en "het" dopingsubstans. EPO bildas i och frisätts från njurarna till blodet och stimulerar benmärgen att öka produktionen av röda blodkroppar. Det finns i njurarna speciella "syre-sensorer", vilka känner av syrehalten i blodet som kommer till njuren. Vid för låg syrehalt ökar EPO-frisättningen och vid för hög syremängd minskar den. På så sätt hålls blodvärdet relativt konstant. Människor med svåra njursjukdomar får blodbrist pga minskad eller upphävd EPO-produktion.

Man har lyckats framställa EPO syntetiskt med hybrid-DNA-teknik, s k rekombinant-EPO (rhEPO). EPO finns f n kommersiellt i Sverige i sex former – epoetin alfa (Eprex, Bi-nocrit), epoetin beta (NeoRecormon), darbepoetin alfa (Aranesp), metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta (Mircera), epoetin zeta (Retacrit) och epoetin theta (Eporatio). Ett preparat som tidigare var registrerat i Sverige men numera är avregistrerat är epoetin delta (Dyneppo). Tillverkningen av Dynepo sker på annat sätt, vilket kanske kommer att försvåra detektion. EPO alfa och beta kan detekteras i urin upp till 3–5 dagar efter injektion, medan darbepoetin alfa har dubbelt så lång detekteringstid, pga längre halveringstid.

Svenska studier har visat att tillförsel av röda blodkroppar, genom den ökade Hb-koncentrationen, ger en ökad maximal sy-

reupptagningsförmåga med upp till 20% och därmed ökad kondition (6). Det finns ett linjärt samband mellan Hb-koncentrationen och den maximala syreupptagningsförmågan. Tillförsel av EPO ger samma resultat (7). Ökad kondition har stor betydelse i uthållighetsgrenar som längdskidåkning, maratonlöpning och cykel m fl. EPO-missbruk har kommit att ersätta den s k blod-dopingen. Tills helt nyligen fanns det inte möjligheter att påvisa EPO-missbruk. Man kan nu via urin- eller blodprov påvisa tillfört EPO. En förbättrad EPO-metod har nyligen lanserats av Huddinge-laboratoriet (MAIIA-metoden). Till denna grupp har också förts s k hypoxiframkallande faktorer (HIF stabilizers).

Tillväxthormon (GH) anses ha en anabol effekt och enligt vissa kroppsbyggare är kombinationen GH och AAS mest effektiv. Nya svenska studier har visat att GH framför allt stärker bindvävsstrukturer men ökar inte muskelmängden (7). Kombinationen skulle vara bäst då annars "för starka muskler" drar sönder senor och ledband. Eftersom inga bra studier har utförts finns inget egentligt vetenskapligt stöd för eventuell anabol effekt. Tidigare salufördes i Sverige GH som framställts från avlidna människors hypofyser. Sedan det visat sig att dessa preparat kunde vara förorenade med prioner och hos ungdomar som behandlats med sådana preparat kunde försaka Creutzfeldt-Jakobs syndrom, drogs preparaten in och ersattes av rekombinant GH (rhGH). Av insmugglade GH-preparat finns dock fortfarande preparat som har framställts från avlidnas hypofyser, t ex det ryska GH, som framställts av hypofyser från lik från Indien. En klar varning utfärdas för användandet av sådana preparat.

Tillväxthormon används medicinskt vid brist på tillväxthormon, både hos barn och ungdomar, men även till medelålders personer. Tillväxthormon har avsevärda biverningar och missbruk måste därför kraftigt varnas för.

Tillförsel av IGF-1 har likartade effekter som GH.

hCG respektive LH ökar den egna produktionen av androgener/testosteron och är därför förbjudna hos män. För kvinnor är ju påvisandet av hCG i urinen ett graviditets-

test, då redan vid tidig graviditet hCG ökar kraftigt i kvinnans urin.

ACTH-tillförsel ger ökad kortisonproduktion från binjurarna och en euforikänsla, vilket kan leda till en kortvarig prestationssökning. Annars har ju kortison och ACTH en nedbrytande (= katabol) effekt, dvs motsatsen till AAS. Långtidsmedicinering är alltså negativ ur prestationssynpunkt. WADA anger att ett dopingprov innehållande förhöjda värden av dessa kroppsegna hormoner betraktas som ett dopingbrott om inte idrottstutövaren kan visa att det förhöjda värdet hade fysiologisk eller patologisk orsak.

Det finns angivet ett antal tillväxtfaktorer som enligt WADA påverkar musklers, senors och ligaments proteinsyntes, vaskularisering, energiutnyttjande och regenerationskapacitet. Dessa förbjudna substanser är fibroblasttillväxtfaktorer (FGF), hepatocytiska tillväxtfaktorer (HGF) samt vaskulärendoteliala tillväxtfaktorer (VEGF).

### S 3. Beta-2-agonister

Alla beta-2-agonister (= astmaläkemedel) är i princip dopingklassade om de tas som injektion eller intas som tablett. Däremot är bara 2 substanser förbjudna i inhalationsform: terbutalin och indakaterol. Eftersom denna läkemedelsgrupp är mycket vanlig krävs dispens för inhalationsläkemedlen terbutalin och indakaterol medan formoterol, salbutamol och salmeterol i inhalationsform är tillåtna. Skulle urinkoncentrationer av formoterol och salbutamol överskrida vissa gränsvärden, 40 ng/ml för formoterol och 1 000 ng/ml för salbutamol, måste idrottaren kunna visa att han/hon når dessa höga värden vid inhalation. Om inte fälls vederbörlande för doping då preparaten i så fall sannolikt inte har inhalerats.

### S 4. Hormon- och metaboliska modulatorer

Fem typer av dessa ämnen är förbjudna:

1. Aromatashämmare
2. Selektiva östrogenreceptormodulerare (SARM)
3. Andra antiöstrogena substanser
4. Substanser som modifierar myostatin-funktionen, inkluderande myostatin-hämmare

### 5. Metaboliska modulatorer

- a) Insuliner
- b) Peroxisom-proliferator-aktiverad δ-receptor (PPARδ)-agonister (t ex GW 1516) och PPARδ-AMP-aktiverad protein-kinas (AMPK)-axis-agonister (t ex AICAR).

Förbudet av aromatashämmare bygger på att tillfört AAS till 15% omvandlas till östrogen som hos män kan ge upphov till bröstförstoring (gynekomasti). AAS-missbrukare har därför använt aromatashämmare av två skäl – dels vill de undvika gynekomasti, dels få bättre effekt av tillfört AAS. Att de här ämnena också är förbjudna för kvinnor beror på att det vid östrogenbildningen i ovarierna först bildas androgener som sedan aromatiseras till östrogen. Aromatashämmarna ger således kvinnor ökad mängd androgener, dvs testosteron. Det är därför logiskt att dopingklassa de här ämnena både för kvinnor och män.

Selektiva östrogenmodulatorer (SERM), t ex klomifen, är förbjudna då de blockerar östrogenreceptorn i hypofysen, vilket leder till ökad frisättning av LH och därmed ökad testosteronnivå.

Antiöstrogener används i behandlingen av bröstcancer men i dopingsammanhang för att minska östrogenbildningen vid AAS-intag. De kvinnor som behöver dessa substanser ska söka dispens.

Selektiva androgenreceptortstimulerare (SARM) är förbjudna då de kan leda till ökad testosteronnivå.

Myostatin hämmar nybildningen av muskulatur. Därför är myostatinhämmare förbjudna.

Insulin är förbjudet då det kan medverka till otillåten glykogenuppladdning. Det anger också ha viss anabol effekt. Personer med insulinkrävande diabetes får använda insulin, men måste begära dispens för bruket.

### S 5. Diureтика och andra maskerande ämnen

Till maskerande ämnen räknas alla diuretika, men också desmopressin (Minirin m fl), probenecid och plasmaersättningsmedel som inkluderar det nu avregistrerade hydroxietylstärkelse (Hemohes) och andra substanser med liknande biologisk effekt. Om idrottaren fått terapeutiska infusioner

av något av dessa ämnen måste han/hon söka dispens!

Diureтика späder ut urinen och kan medföra att koncentrationen av ett annat förbjudet ämne blir för låg för att kunna detekteras. Skulle en idrottsutövare ha fått dispens av medicinska skäl för att använda diureтика, gäller inte denna dispens om låga koncentrationer av annan förbjuden substans påvisas samtidigt men i så låg koncentration att påvisandet av substansen i sig inte leder till dopingbrott. Alla diureтика är förbjudna. Intravenös tillförsel av manitol är nu också förbjudnen.

Probenecid medför att urinutsöndringen av t ex AAS minskar så att bruket inte längre kan detekteras.

Plasmaersättningsmedel liksom intravenösa infusioner medför att blodvärdet (Hb) respektive hematokrit (Hct) sänks. Mest känt är ett stärkelsepreparat (Hemohes), som de finska skidåkarna fälldes för i VM på skidor i Lahtis år 2001. De hade använt Hemohes för att komma under gränsvärdet för Hb. Deras höga Hb-koncentration berodde med all sannolikhet på att de använt EPO. Hemohes finns inte längre registrerat som läkemedel i Sverige, i stället finns t ex Venofundin och Voluven. Andra medel, förutom blodplasma, är albumin och dextran. Substanserna används för att "tillfälligt sänka Hb" i de idrotter där man infört blodprovstagning före start och där för höga värden ger startförbud. Speciellt stärkelseprodukter är effektiva i detta sammanhang – de utsöndras så snabbt att idrottsmannen kan vara tillbaks i sitt höga Hb-värde när han står på startlinjen efter några timmar.

I längdskidåkning har man satt den venösa Hb-gränsen till 170 g/L för män och 160 g/L för kvinnor. I skidskytte och cykel bestämmer man i stället venöst hematokrit, där värden > 50% ger startförbud.

## Förbjudna metoder

### M 1. Manipulation av blod och blodkomponenter

#### a. Bloddoping

Tillförsel av blod eller röda blodkroppar ökar den maximala syreupptagningsförmågan och därmed uthålligheten och idrotts-

prestationen (6). Man kan tillföra en annan människas blod, vilket kan påvisas med blodprov, eller så kan man tillföra eget blod, vilket är svårare att påvisa. Det senare går till så att idrottsmannen tappas på ca 1 L blod, som sedan förvaras i näringlösning i kyla. Idrottsmannens kropp bildar då nya blodkroppar, så att han efter ca 3 veckor är tillbaka på samma Hb-värde som tidigare. Då ges blodet tillbaka och man får då upp till 20% förbättring av prestationsförmågan (8). Den här metoden har säkert tidigare använts inför stora, viktiga tävlingar, men medför en hel del praktiska bekymmer.

När möjligheten kom att använda EPO, blev bloddoping "mindre attraktiv". Det ser dock ut som om den är på väg tillbaka genom att den kan "maskera" EPO-dopingen. Det var detta de österrikiska skidåkarna gjorde vid OS 2002 och planerade att göra vid OS 2006. Den nya MAIIA-metoden avslöjar dock sådan manipulation. Tillförsel av en annan människas blod innebär alltid risker för överföring av olika svåra infektioner, t ex hepatit, CMV och hiv.

Höga blodvärdet och framför allt värden som ligger utanför individens normala variation ger numera också dopingavstängning, som t ex för världens bästa kvinnliga skridskoåkare Claudia Pechstein. Man fastställer dessa gränser genom att ta ett antal blodprover över tid och räknar ut den "maximala variationen". Detta kallas "Blodpass". WADA anser att detta är ett klart, om än indirekt, bevis på EPO-användande.

#### b. Metoder för att förbättra

*upptaget, transporten och avgivandet av syre*  
Det finns idag infusionspreparat baserade på djurhemoglobin. Preparaten har tagits fram för medicinskt akutbruk, för att finnas tillgängliga omedelbart innan blodgrupp m m har konstaterats. Trots att preparaten ännu inte finns i mer än enstaka länder har idrottsutövare börjat missbruka dem. Det pågår vetenskapliga studier i avsikt att se om preparaten ger en ökad prestationsnivå hos mänskliga. Dopinglaboratorierna har redan analysmetoder tillgängliga för att påvisa detta missbruk.

Det finns också ett antal substanser som anses ha förmåga att uppta, transportera och avge syre. Hit räknas perfluraner och

efaproxiral. Däremot är syrgastillförsel tillåtet.

*c. Alla former av intravaskulär manipulation av blod eller blodkomponenter med fysikaliska eller kemiska metoder*

**M 2. Kemisk och fysikalisk manipulering**

I dag görs de flesta dopinganalyser på urin. Det har under åren avslöjats många metoder som har gått ut på att manipulera urinproven på olika sätt. En metod har varit att lämna en annan persons urin, något som nu kan avslöjas med DNA-test. Sålunda fälldes 12 kvinnliga ryska friidrottare 2009 pga detta. En annan metod är att fylla urinblåsan med vatten – sedan urinen avtappats – innan man kissar, eller att använda substanser som påverkar eller förändrar urinen. I de olympiska spelen i Aten 2004 användes en ”konstgjord penis”, tejpad på undersidan av den egna penisen och förbunden med en behållare i ändtarmen innehållande ”säker urin”.

För att förhindra alla typer av manipulationer förses idrottsmannen därför med en ”skugga” (eskort) från det att han blir uttagen till dopingtest tills dess att han har lämnat ett godkänt urinprov. Urinen måste också avlämnas under uppsikt för att förhindra olika manipulationer. Det krävs också en specifik vikt av urinen på lägst 1,005 för ett godkänt prov. Anledningen är bl a att många idrottare börjar dricka stora mängder vätska när de blivit uttagna till dopingtest – detta för att späda ut urinen så mycket som möjligt och därmed försvåra eller undgå upptäckt. Ett utspätt prov innebär nämligen stora svårigheter att påvisa de förbjudna substanserna.

Även intravenösa infusoner är förbjudna utom i samband med kirurgiska ingrepp respektive vid akutsituationer. Idrottsutövaren måste lämna en s k Declaration of use till WADA respektive RF. WADA har angett att injektioner/infusioner på mer än 50 ml per 6 timmar är förbjudet om det inte sker på sjukhus.

**M 3. Gendoping**

Gendoping definieras som icke terapeutisk användning av gener, genetiska element och/eller celler för att öka idrottsprestation-

en. Man har t ex identifierat EPO-genen, kunnat byta ut ett virus-DNA mot EPO-genen, sprutat in detta manipulerade virus i muskulaturen på apa med följd att blodvärdet fördubblas. Problemet har varit att denna genmanipulation blivit ”alltför effektiv”. Trots upprepade åderlätningar kunde man inte hålla dessa apor i livet i mer än 6 månader.

Man har idag också identifierat flera gener som har betydelse för kroppens prestationsförmåga. Sålunda vet man hur vissa gener kan öka antalet muskelfibrer generellt eller bara lokalt i en muskel, kan ändra sammansättningen av muskelfibrer, kan öka dess kärlförsörjning etc. Det kan endera ske genom injektion av genens DNA lokalt eller genom att binda genen till en bärare och injicera den. Om gendoping förekommer idag är oklart. Idag kan vi ännu inte påvisa sådant miss bruk.

**2. Substanser och metoder enbart förbjudna vid tävling**

**S 6. Stimulantia**

Med stimulantia avses substanser som genom påverkan på hjärnan maskerar den normala trötthetskänslan och får idrottsmannen att ”krama mer ur kroppen” än normalt, dvs att uppnå bättre resultat. För de preparat som finns upptagna här har WADA gjort tillägget ”andra substanser med liknande kemisk struktur eller liknande biologisk effekt”.

Man har indelat denna grupp i två delar: ”Non Specified Stimulants” och ”Specified Stimulants”. Anledningen är att vid positivt prov blir straffet lägre om det är en ”Specified Stimulant”.

Av de många substanser som finns upptagna i S 6 är amfetamin ett av de få preparat, där vetenskapligt stöd finns för att det har prestationsförbättrande effekt. En annan upptagen substans är kokain. Några vetenskapliga bevis för att kokain skulle ge bättre idrottsprestation finns inte eftersom inga sådana studier har gjorts. Kokain är dock potentare än amfetamin och borde ha en bättre prestationshöjande effekt. Båda substanserna är narkotikaklassade i Sverige. Både amfetamin och kokain är ”Non Specified Stimulants”.

Efedrin finns också med på listan. Skälet anses vara att efedrin i höga doser har viss amfetaminliknande effekt och därmed skulle vara prestationshöjande. Huvudanledningen är dock missbruket av efedrin i många idrotter. Något starkt vetenskapligt stöd för efedrin på listan finns inte. Höga efedrindoser har många bieffekter, som sannolikt kan försämra idrottsprestationen. Efedrin var tidigare basmedlet i många astma- och hostmediciner, vilket genom åren skapat många problem med ”ofrivillig doping”, dvs idrottsmän har fällt för doping när de t ex tagit en föryklningsmedicin. Efedrin räknas som ”Specified Stimulant”.

Det har också hänt att svenska läkare, pga ouppmärksamhet eller okunskap, har ordinerat dopingklassade läkemedel, t ex efedrinpreparat, till idrottsmän med risk för att idrottsmannen ska fallas för doping. Det är därför viktigt att alla läkare beaktar detta vid sin receptförskrivning. Det borde vara obligatoriskt för läkare att fråga varje patient om han/hon idrottar – uppskattningsvis idrottar nu 2–3 miljoner svenskar, dvs en tredjedel av befolkningen.

Modafinil, ett amfetaminliknande läkemedel mot narkolepsi och omskrivet i samband med VM i friidrott i Paris (2003), är numera dopingklassat.

Pseudoefedrin har tillförts listan från och med 2010.

Till gruppen S 6 hör också flera substanser som inte är läkemedelsklassade i Sverige och som dessutom sannolikt inte har någon prestationshöjande effekt. Tidigare fanns i gruppen såväl fenylpropanolamin som koffein, men de är nu tillåtna, vilket underlättar för idrottsutövarna. Alla våra näsdroppar är nu tillåtna! Adrenalin och efedrinliknande substanser är ändå förbjudna. Adrenalintillsats i lokalbedövningsmedel är dock tillåten. För efedrin, metylefedrin, pseudoefedrin och katin har man satt koncentrationsgränser. År värdet i urinen för dessa lägre betraktas påvisandet inte som ett positivt dopingprov.

### S 7. Narkotiska analgetika

Narkotiska analgetika omfattar morfin och dess släktningar som alla är narkotika. Hit hör även fentanyl, som är den ”nya innedro-

gen” bland missbrukskare. Skälen till att dessa blivit dopingklassade är två:

- Idrott och narkotika hör inte ihop.
- Det andra skälet är att WADA har varit rädd för att idrottsläkare, tränare och andra ledare skulle ge dessa läkemedel till idrottsmän i avsikt att dölja den smärta som t ex skador ger, och därmed möjliggöra för idrottsmän att tävla med risk att förvärra sina skador. WADA har alltså velat skydda idrottsmännen mot oansvariga ledare.

WADA räknar upp 11 substanser, men har här inte tillägget ”andra substanser med liknande effekt eller struktur”. Det innebär t ex att ketobemidon (t ex Ketogan) inte är dopingklassat, trots dess likhet med morfingruppen.

Etylmorfin, kodein och tramadol är nu tillåtna, vilket har underlättat vid behandling av en sjuk eller skadad idrottssman. Alla våra antiflogistiska läkemedel av typ NSAID är också tillåtna.

### S 8. Cannabinoider

Naturligt (t ex cannabis, hasch, marijuana) eller syntetiskt delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) och cannabimimetics (t ex ”Spice”, JWH018, JWH073 och HU-210) är förbjudna.

Cannabis finns numera som godkänt läkemedel (Sativex) i sprayform och indikationen är neuropatisk smärta vid MS. Cannabispreparat är narkotikaklassade i Sverige. Eftersom passiv rökning av hasch, t ex om man befinner sig i samma rum som en som röker, ger utslag vid test, så har man infört en koncentrationsgräns för fallande dom på  $> 15 \text{ ng/ml}$  urin av karboxy-THC. Cannabispreparaten finns kvar mycket länge i kroppen. Man kan testas positivt för cannabis upp till 6 månader efter att ha rökt hasch.

### S 9. Glukokortikoider

Alla kortisonpreparat är dopingklassade om de tillförs som injektion, tabletter, kapslar eller rektalt. Kortison tillfört i öga, öra, näsa, munhåla, på hud och anal är tillåtet.

Det är också oklart varför kortison har blivit dopingklassat. Liksom ACTH är ju

kortison närmast ett katabolt ämne. Det har anförts att det stora missbruket av kortison i vissa idrotter är skälet till dopingklassningen. Dopinglaboratorierna har begärt anvisningar från WADA om gränsvärdet för kortison och hydrokortison, men har inte fått det. Därför rapporteras inte avvikelser med dessa ämnen. För de syntetiska preparaten räcker påvisandet av substanserna i urinen för att det ska betraktas som ett positivt prov. Det är idag oklart hur man vid ett positivt test skiljer på det som t ex används på huden och det som injicerats. Med den stora användningen av kortisonpreparat vid många olika sjukdomar innebär reglerna idag stora praktiska problem och därmed stor dispensisbyråkrati!

### **3. Substanser förbjudna i vissa idrotter**

WADA har givit de internationella idrottsförbunden (ISF) rätten att lägga till vissa substanser i sin sport, om det kan finnas särskilda skäl härtill. Däremot får ISF inte stryka några substanser eller metoder. Två grupper av ämnen är förbjudna: alkohol och betablockerare.

#### **P 1. Alkohol**

Alkohol är förbjudet i sex olika idrotter – motorsport, flygsport etc och då ofta av säkerhetsskäl. Man har angivit gränsvärdet, oftast i utandningsprov och/eller blod.

#### **P 2. Betablockerare**

Betablockerare har förbjudsats av 12 olika ISF vid tävling. Här finns idrotter där betablockerarna har visat sig ge bättre resultat – t ex skytte och backhoppning. Men även i en sport som biljard har man förbjudit betablockerare. De som av medicinska skäl behöver dessa mediciner måste därför införskaffa dispensis.

### **Dopingstraff**

Olika ISF hade tidigare olika långa straff för samma förseelse, vilket kritiseras mycket. En fotbollsspelare som testades positivt för nandrolon fick tidigare 2 eller 4 veckors avstängning, medan en simmare blev avstängd i 4 år! WADA kräver numera att alla ISF ska

ge samma straff för samma brott. Idag ger påvisande av de flesta substanser en avstängning på 2 år och vid svåra brott som AAS upp till 4 år. Vid andra förseelsen blir det livstidsavstängning.

WADA har också insett att ett positivt prov kan bero på misstag och har därför för de flesta substanser infört lägre straff. Dessa kallas "Specified Substances". Man anger också för vilka substanser som reducering av straffet inte kan ske. Även samarbete, t ex genom att hjälpa den utredande organisationen med uppgifter om varifrån substansen kommit respektive vem som har hjälpt till etc, ska också kunna ge strafflindring.

Det finns nu dessutom straff för 3 "bomkontroller" under 18 månaders tid, respektive för icke inlämnade eller ofullständiga visstelserapporter.

### **Ej dopingklassade substanser**

Det finns idag ett flertal substanser som idrottsmännen använder, som kostpreparat, vitaminer, mineraler, ginseng, karnitin, kreatin m fl. Tilltron till den eventuella prestationshöjande effekten av substanserna är stor, men något vetenskapligt underlag som stöd för detta finns inte. Däremot får idrottsmännen "världens dyraste urin", eftersom överskottet av de flesta substanser utsöndras den vägen. Det finns vissa undersökningar om ginsengs respektive karnitins eventuella prestationshöjande effekt, men studierna kommer från Östeuropa. När studierna gjordes om i andra länder har man inte kunnat bekräfta den påstådda positiva effekten. Inte desto mindre konsumeras stora mängder preparat till tillverkarnas stora glädje och ekonomiska vinning.

Kreatin är ett ämne som kommit i blickpunkten. Extra tillförsel av detta kan öka eller mätta kroppens mängd av kreatinfosfat (CrP), som är en energirik fosforförening. CrP kan snabbt resyntetisera ATP från ADP och har därför betydelse vid mycket korta, intensiva ansträngningar. Vid undersökningar har man dock inte kunnat påvisa någon säker prestationsförbättring av kreatin, även om det tycks ha en viss anabol effekt. Vi får normalt i oss kreatin via fisk och kött, men vi syntetiseras också kreatin i levern. Tillförsel av 20 g kreatin/dygn mättar

kroppens kreatinmängd på 4 dagar. Fortsatt tillförsel leder enbart till utsöndring av överskottet i urinen. Det tycks dock som om de som intar kreatin får snabbare återhämtning efter en maximal ansträngning. WADA diskuterar f n om kreatin ska dopingklassas.

En bland idrottsmän vanlig manipulation är den s k glykogenuppladdningen. Den tillgår så att man ”tömmer” sin glycogenpool i muskulaturen genom att arbeta t ex på testcykel så länge man orkar, ca 1–2 timmar, och på ca 70% av sin maximala kapacitet. Sedan äter man bara äggvita och fett i ett par dagar, för att 1–2 dagar före t ex ett långlopp gå över till enbart kolhydrater. På det sättet når man högre glycogenmängd i muskulaturen än normalt. Eftersom glycogenmängden är det som begränsar hur lång tid man orkar hålla ett högt tempo i ett långlopp kommer denna uppladdning att leda till att man orkar längre tid än konkurrenterna.

Det går också att genom manipulering öka mängden glycogen i muskulaturen. Detta kan man åstadkomma genom att intravenöst kontinuerligt tillföra 30-procentig glukos + kalium + insulin. Genom att låta mängden insulin som tillförs regleras av blodsockernivåerna håller man blodsockret konstant. På så sätt kan stora mängder glukos tillföras på kort tid. Insulinet medför att glukos går direkt in i muskulaturen. Det är bl a en av anledningarna till att insulin är dopingklassat, se S 4, s 1292.

### Normal medicinering – risk för fallande dopingdom

Eftersom flera läkemedel finns med på den förbjudna listan finns det risk för att en idrottsman kan fällas för doping, även om han inte intagit läkemedlet i avsikt att dopa sig. Inom idrotten tillämpas s k Strict Liability, dvs idrottsmannen är ansvarig för vad som påträffas i hans urin, oavsett hur det kommer sig att substansen kommit dit. Idrottsmannen måste därför i samråd med sin läkare alltid kontrollera sin medicinering. Sveriges läkare har här ett stort ansvar.

För att underlätta ger Riksidrottsförbundet (RF) årligen ut en lista över alla doping-

klassade läkemedel som säljs i Sverige – Idrottens ”Röda lista”. Broschyren, som inte längre trycks, kan laddas ner från RF:s webbplats ([www.rf.se](http://www.rf.se)). Riksidrottsförbundet har också den ”röd-gröna listan” där man kan kontrollera om ett läkmedel omfattas av dopingreglerna eller inte. Förteckningen omfattar enbart läkemedel godkända i Sverige för humant bruk, [www.antidoping.se](http://www.antidoping.se). En översikt över dopingklassade substanser finns i Tabell 1, s 1300, och förbjudna preparat framgår i Tabell 2, s 1301.

### Dispens (TUE = Therapeutic Use Exemption)

#### Nationell dispens

För de personer som medicinerar med dopingklassade läkemedel finns möjlighet att söka dispens. Detta gäller elitidrottare. Idrottsutövaren måste själv ansöka till Riksidrottsförbundet på en särskild blankekt som finns på RF:s webbplats ([www.rf.se](http://www.rf.se)). Läkaren ska på dispensblancketten ange diagnos och läkemedel (genetiskt namn, dos och frekvens) och varför annan, tillåten medicinering inte är acceptabel och detta måste läkaren intyga med sin namnteckning. Ansökan behandlas strikt konfidentiellt. Finner RF att skäl föreligger för dispens får idrottsutövaren en skriftlig dispens att visa upp i samband med dopingtest.

Dispensen från RF är giltig i Sverige och vid nationella tävlingar. Genom s k mutual recognition accepteras en del av de internationella förbunden dispensen, förutsatt att idrottsutövaren inte finns på deras testningslista (testing pool).

För personer som inte är elitidrottare gäller s k generell dispens. Det räcker då att idrottaren efter positivt prov kan vidimera med läkarintyg att han behöver den aktuella medicinen. Medicineringen ska också uppges vid dopingtest och antecknas på testblanketten.

#### Internationell dispens

För idrottsutövare som tillhör respektive internationella specialförbunds (ISF) testing pool måste ansökan göras till detta ISF. Det finns ett fastställt formulär utarbetat av WADA, samma för alla ISF, där ibland även

jurnalkopior måste inkluderas. Alla an-  
sökningar måste vara skrivna på endera  
engelska eller franska. Likaså måste jour-  
nalkopior översättas till ett av dessa språk.  
Vilka idrottsutövare som omfattas av dessa  
internationella dispenser (TUE = Thera-  
peutic Use Exemption) avgör varje ISF.

WADA kräver att alla givna dispenser från  
ISF respektive RF ska meddelas WADA:s dis-  
penskommitté TUEC, som kan ompröva och  
ändra givna dispenser eller avslagna dis-  
pensansökningar. Avslagen dispensansö-  
kan kan sedan i sin tur överklagas till CAS  
(Court of Arbitration for Sport) i Lausanne.

### Dopinganalyser

Idag görs de flesta dopinganalyser på urin,  
men även analyser på blod och kroppsväv-  
nad, t ex hår, kan komma ifråga. Urinen  
samlas in på ett mycket noggrant och reg-  
lerat sätt och under uppsikt. Minst 90 ml  
urin behövs och med en specifik vikt på  
minst 1,005. Vid lägre koncentration tas ett  
nytt prov. Urinen fördelar på två flaskor, A-  
respektive B-flaskan. I A-flaskan häller  
idrottssmannen själv i minst 60 ml och i B-flas-  
kan minst 30 ml. Flaskorna tillsluts och för-  
segglas av idrottsutövaren och sänds ano-  
nymt till WADA-ackrediterat laboratorium  
där analyserna ska göras. Med flaskorna  
följer en remiss där bara en nummerkod är  
angiven. Laboratoriet vet alltså inte vem  
urin det är.

Urinprovet i A-flaskan analyseras med  
avancerad teknik där mycket små mängder  
av de förbjudna substanserna eller deras  
metaboliter kan detekteras. Påträffas inga  
förbjudna substanser är provet negativt och  
detta rapporteras då till RF eller ISF, som  
vet vems prov nummerkoden avser. Påträf-  
fas ändemot en förbjuden substans anses  
provet vara positivt och även B-flaskans  
urin kan då bli föremål för analys. Hante-  
ringen av s k positiva prover följer en strikt  
juridisk linje. Skulle idrottsutövaren, när  
han konfronteras med resultaten av testen,  
erkänna bruket av förbjuden substans sker  
ett domstolsförfarande och han kan dömas  
till 2 års avstängning och vid grovt brott upp  
till 4 års avstängning från allt idrottande.  
Dömandet utövas i Sverige av en speciell  
Dopingnämnd (DON). Om han inte erkän-

ner och om även B-provet visar samma sak  
falls han också. Skulle ändemot B-provet  
vara negativt går han fri. Han har möjlighet  
att överklaga en eventuell fällande dom till  
Riksidrottsnämnden (RIN), som består av  
fem från idrotten fristående jurister.

Med WADC finns också möjlighet för de  
idrottare som ingår i respektive ISF:s testing  
pool att överklaga RIN:s beslut till CAS. CAS  
består av ett antal meriterade jurister och är  
registerat i Schweiz (Lausanne).

Vid internationella provtagningar gäller  
det internationella specialförbundets regler  
och det är det förbundet som är den döman-  
de instansen. Avstängningsbeslutet från  
ISF kan överklagas till CAS.

Den idrottssman som ska dopingtestas  
måste skriftligt bekräfta att han blivit  
kallad till ett test. Även muntlig kallelse  
gäller. Skulle han vägra att infinna sig be-  
traktas det som ett "positivt test" och han  
döms för detta. Det har funnits fall där  
idrottssmannen inte ansett sig kallad. And-  
ra gånger har han uppgivit falsk identitet.  
Idrottsmännen har ibland överklagat själ-  
va provtagningsförfarandet. Det har lett  
till att RF behövt ha juridisk expertis till  
sin hjälp.

För att möjliggöra oanmälda tester måste  
de idrottsutövare som finns i ISF:s testing  
pool lämna en vistelserapport (Where-  
abouts) för 3 månader i taget omfattande  
allt vederbörande gör mellan kl. 06.00 och  
23.00. Idrottsutövaren måste dessutom  
ange en 60-minutersperiod varje dag då  
han/hon måste vara anträffbar. Åndrad tid  
kan meddelas med e-post eller sms till RF.  
Om testarna inte hittar idrottsutövaren där  
han skulle vara, rapporteras det som en  
"bomkontroll". Upprepade bomkontroller  
ger dopingavstängning. Ofullständig eller  
utebliven vistelserapport leder också till av-  
stängning.

Som framgått ovan blir även blodanalyser  
möjliga. Idag används de bl a för att upp-  
täcka doping med EPO, tillväxthormon  
(GH) och konstgjorda syretransportörer. Se-  
dan något år tillbaka ger påfallande avvik-  
ning i Hb-koncentration också dopingstraff.  
Man har genom ett antal blodprover skaffat  
en "personlig blodprofil" för varje idrottsutö-  
vare, och skulle ett nytt prov markant avvi-  
ka betraktas det som ett positivt dopingprov

**Lagen mot doping****Förbud mot**

- införsel                      • försäljning
- innehav                      • tillverkning
- överlätelse                 • bruk
- förmedling

utan att EPO- eller bloddoping har kunnat påvisas. Detektion av gendoping kommer att medföra speciella provtagningar och analyser. Även vävnadsprov kan bli aktuellt.

**Doping i samhället**

Under senare år har det alltmer uppmärksammats att användningen av framför allt AAS har blivit allt vanligare. Det finns en klar koppling till våldsbrott. Likaså har det kunnat konstateras att det smugglas in mer AAS än narkotika på våra kriminalvårdsanstalter. Detta var bakgrundens till att riksdagen antog en lag mot Doping 1991:1969, som sedan skärptes 1999:44. Ytterligare skärpning (2011:112) av lagen innebär att maxstraffet nu är 6 års fängelse. Se också Faktaruta 6.

De substanser som är förbjudna är AAS, förstadier till dessa, tillväxthormon och också aromatashämmare. Anledningen är det tilltagande missbruket av AAS bland kroppsbyggare, kroppsesteter, kriminella samt ungdomar som önskar sig en bättre, "vackrare" kropp med mer muskler etc. De blir också "tuffare", får större självförtroende och blir mer aggressiva. Vissa unga tonårspojkar uppfattar alla dessa effekter som eftersträvansvärda. Det har dock visat sig att de kan bli beroende av AAS-preparaten. Försöker de sluta får de svåra problem med depression, ångest m m och där till synes enda behandlingen är att börja igen. Det är fortfarande oklart hur sådana depressioner bäst medicinskt ska behandlas.

Ett annat problem med AAS är att brukarna får klart sämre alkoholtolerans, dvs de blir ofta mycket aggressiva efter alkoholintag. Detta är sannolikt orsaken till det utbredda huliganväldet i samband med idrotts-tävlingar och fester.

**Ytterligare information om doping****Idrottens dopingregler**

Kontakta ditt specialidrottsförbund eller RF:s Anti-Dopinggrupp, tfn 08-699 60 00, eller besök RF:s webbplats, [www.rf.se](http://www.rf.se)

**Missbruk av dopingmedel**

Kontakta Dopingjouren, tfn 020-54 69 87, [www.dopingjouren.nu](http://www.dopingjouren.nu)

Det har diskuterats hur många missbrukskare av AAS det finns i Sverige. Genom de beslag tull och polis gjort, och med kännedom om att de enligt egna uppgifter bara "kommer åt" ca 5% av det som smugglas in i Sverige, kan man komma fram till siffror om minst 100 000 missbrukskare. Detta ska ställas i relation till att vid idrottens tester, för närvarande ca 3 500/år, fälls bara ca 15/år (0,5%). Detta visar att de flesta missbrukskare av AAS sårunda finns "utanför den registrerade idrotten", framför allt hos kroppsbyggare.

Distributionen av AAS sker dels via post och Internet, dels via försäljning på vissa gym. Ett mycket stort tillslag med stora mängder AAS gjordes 2010 (Liquid-projekten) och ett stort antal personer kommer att åtalas för detta. Den nya Dopningslagen ger polis möjlighet till husränsakan och till kontroller. Tull och polis har också fått hjälp av en expertgrupp hos Folkhälsoinstitutet (FHI), som förser dessa myndigheter med listor på vilka substanser som omfattas av lagen.

**Ytterligare information om doping**

För mer information om doping se Faktaruta 7.

**Tabell 1.** Exempel på dopingklassade substanser enligt WADA, 2013-01-01. (S0, S1–S5 är förbjudna både vid tävling och träning, S6–S9 är förbjudna enbart vid tävling.) Fullständig och uppdaterad lista kan nås via [www.rf.se](http://www.rf.se) eller [www.wada-ama.org](http://www.wada-ama.org)

---

### Grupper och substanser samt kommentarer

#### S 0. Icke godkända substanser

#### S 1. Substanser med anabol effekt

- 1a. Exogena AAS (androgena anabola steroider) inkluderar ett stort antal substanser, bl a bolasteron, boldion, dana-zol, dihydroklormetyltestosteron, fluoximesteron, klostebol, mesterolon, metandienon, metenolon, metyltestosteron, nandrolon, 19-norandrostendiol, 19-norandrostendion, noretandrolon, oxandrolon, oximesteron, oximetolon, stanozolol och andra substanser med liknande kemisk struktur eller biologiska effekter.
- 1b. Endogena AAS inkluderar bl a androstendiol, androstendion, dihydroepiandrosteron (DHEA), dihydrotestosteron, epitestosteron och testosteron samt deras metaboliter och isomerer.
2. Andra anabola substanser inkluderar bl a klenbuterol, tibolon, zeronol, zilpaterol och SARM (selektiva androgenreceptormodulerare).

#### S 2. Peptidhormoner, tillväxtfaktorer och besläktade substanser

1. Erytropoëstimulerande ämnen, t ex erythropoietin (EPO), darbepoietin (dEPO), hypoxiframkallande faktorer (HIF), hematid och CERA.
2. Koriiongonadotropiner (hCG) och luteiniserande hormon (LH), förbjudna bara för män.
3. Kortikotropin (ACTH) och andra substanser med liknande kemisk struktur eller biologisk effekt.
4. Tillväxthormon (GH), insulinliknande tillväxtfaktor-1 (IGF-1), mekaniska tillväxtfaktorer (MGF), trombocytdervative rade tillväxtfaktorer (PDGF), fibroblasttillväxtfaktorer (FGF), vaskulärendoteliala tillväxtfaktorer (VEGF) och hepatocytiska tillväxtfaktorer (HGF), liksom övriga tillväxtfaktorer som påverkar proteinsyntesen i muskler, senor eller ligament.

#### S 3. Beta-2-agonister

Alla beta-2-agonister, inkluderande alla optiska isomerer, är förbjudna utom inhalerad salbutamol (högst 1600 mikrogram under 24 timmar), inhalerad formoterol (högst 54 mikrogram under 24 timmar) och inhalerad salmeterol för terapeutiskt bruk i enlighet med tillverkarnas rekommendationer.

#### S 4. Hormon- och metaboliska modulatorer

1. Aromatashämmare, bl a aminoglutetimid, anastrozol, androstatrienedion, exemestan, formestan, letrozol, testolakton.
2. Selektiva östrogenreceptormodulerare (SERM), bl a raloxifen, tamoxifen, toremifen.
3. Andra antiöstrogena substanser, bl a cyklofenil, fulvestrant, klomifen.
4. Substanser som modifierar myostatinfunktionen, inkluderande myostatinhämmare
5. Metaboliska modulatorer
  - a) Insuliner
  - b) Peroxisom-proliferator-aktivierad δ-receptor (PPARδ)-agonister (t ex GW 1516) och PPARδ-AMP-aktivierad protein-kinas (AMPK)-axis-agonister (t ex AICAR).

#### S 5. Diureтика och andra maskerande substanser

Gruppen inkluderar diureтика, desmopressin, probenecid och plasmaexpandrar (t ex glycerol och intravenös tillförsel av albumin, dextran, hydroxyetylstärkelse och mannositol). Diureтика inkluderar acetazolamid, amilorid, bumetanid, etakrynsyra, furosemid, indapamid, kanrenon, klortalidon, metolazon, spironolakton, tiazider (t ex bendroflumetiazid, hydroklortiazid) och triamteren.

#### S 6. Stimulantia

- Ej specificerade substanser. Hit förs amfetamin, benzefedrin, bromantan, fenetyllin, kokain, metamfetamin, metylefedrin, modafinil m fl
- Specificerade substanser. Hit förs adrenalin, efedrin, katin, pemolin, pseudoefedrin, stryknin m fl

#### S 7. Narkotiska analgetika

Buprenorfir, dextromoramid, diamorfin (heroin), fentanyl och dess derivat, hydromorfon, metadon, morfin, oxikodon, oximorfon, pentazocin och petidin är förbjudna.

#### S 8. Cannabinoider

Naturligt (t ex cannabis, hasch, marijuana) eller syntetiskt delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) och cannabimimetics (t ex "Spice", JWH018, JWH073 och HU-210) är förbjudna.

#### S 9. Glukokortikoider (kortison)

Glukokortikoider är förbjudna när de administreras oralt, rektalt eller som intravenös eller intramuskulär injektion. Vid nödvändig medicinering krävs dispens. All annan tillförsel är tillåten.

**Tabell 2.** Läkemedel dopingklassade i Sverige<sup>1,2</sup> 2013-03-19. Vissa (S6–S9) kan användas vid träning, se dopinglistan.

Generiskt namn	Preparat-namn	Doping-klass
Acetazolamid	Diamox	S5
Adrenalin (epinefrin)	Adrenalin	S6
	Anapen	S6
	Anapen Junior	S6
	EpiPen	S6
	EpiPen JR	S6
Albumin och andra plasma-substitut	Albumin	S5
	Albuminativ	S5
	Albunorm	S5
	Flexbumin	S5
	Octaplas	S5
Alfentanil	Rapifen	S7
Amilorid	Amiloferm	S5
	Amiloferm mite	S5
	Amilorid	S5
	Moduretic	S5
	Moduretic mite	S5
	Normorix	S5
	Normorix mite	S5
	Sparkal	S5
	Sparkal mite	S5
Anastrozol	Anastelb	S4
	Anastrozol/Anastrozole	S4
	Arimidex	S4
Bambuterol <sup>a</sup>	Bambec	S3
Bendroflume-tiazid	Centyl-K	S5
	Centyl-K mite	S5
	Salures	S5
Betametasone <sup>b</sup>	Betapred	S9
	Celeston Bifas	S9
Budesonid <sup>b</sup>	Budenofalk	S9
	Entocir	S9
	Entocord	S9
	Entocort	S9
Bumetanid	Burinex	S5
Buprenorfin	Buprenorfin/Buprenorphine	S7
	Buprenotex	S7
	Molterfin	S7
	Norspan	S7
	Temgesic	S7
	Suboxone	S7
	Subuphine	S7
	Subutex	S7
	Darbepoetin	S2

**Tabell 2. (forts.)** Läkemedel dopingklassade i Sverige<sup>1,2</sup> 2013-03-19. Vissa (S6–S9) kan användas vid träning, se dopinglistan.

Generiskt namn	Preparat-namn	Doping-klass
Desmopressin	Desmopressin	S5
	Minirin	S5
	Nocutil	S5
	Octostim	S5
Dexametason <sup>b</sup>	Dexametason	S9
Dextran	Macrodex m NaCl	S5
	Plasmadex	S5
	Promiten	S5
	RescueFlow	S5
	Rheomacrodex m NaCl	S5
Efedrin	Efedrin	S6
	Lepheton	S6
	Lergigan comp	S6
	Mollipect	S6
Eplerenon	Inspira	S5
Erytropoietin (EPO, epoetin)	Abseamed	S2
	Binocrit	S2
	Biopoin	S2
	Epoetin alfa	S2
	Eporatio	S2
	Eprex	S2
	NeoRecormon	S2
	Retacrit	S2
Fentanyl	Silapo	S2
	Effortil	S6
Exemestan	Aromasin	S4
	Exemestan/Exemestane	S4
Fludrokortison <sup>b</sup>	Abstral	S7
	Actiq	S7
	Breakyl	S7
	Durogesic	S7
	Fentanyl	S7
	Instanyl	S7
	Leptanal	S7
	Matrifén	S7
	PecFent	S7
Fluokortolon <sup>b</sup>	Florinef	S9
	Doloproct	S9
Follitropin alfa	Gonal-F	S2
	Puregon	S2
Follitropin beta	Fertavid	S2

**Tabell 2.** (forts.) Läkemedel dopingklassade i Sverige<sup>1, 2</sup> 2013-03-19. Vissa (S6-S9) kan användas vid träning, se dopinglistan.

**Tabell 2.** (forts.) Läkemedel dopingklassade i Sverige<sup>1, 2</sup> 2013-03-19. Vissa (S6-S9) kan användas vid träning, se dopinglistan.

**Tabell 2.** (forts.) Läkemedel dopingklassade i Sverige<sup>1,2</sup> 2013-03-19. Vissa (S6–S9) kan användas vid träning, se dopinglistan.

Generiskt namn	Preparat-namn	Doping-klass
Korifollitropin alfa	Elonva	S2
Korion-gonadotropin	Ovitrelle Pregnyl	S2 S2
Letrozol	Femar Letralan Letrozol/Letrozole	S4 S4 S4
Lutropin alfa	Luveris	S2
Mekasermin	Increlex	S2
Mannitol	Mannitol	S5
Metadon	Metadon/Methadone	S7
Menotropin	Menopur	S2
Metoxi-poly-etylenglykol-epoetin beta	Mircera	S2
Metylfenidat	Concerta Equasym Depot Medikinet Ritalin/Ritalina	S6 S6 S6 S6
Metylprednisolon <sup>b</sup>	Depo-Medrol Depo-Medrol cum lidocain Medrol Solu-Medrol	S9 S9 S9 S9
Modafinil	Modafinil Modiodal	S6 S6
Morfin	Depolan Dolcontin Dolcontin Unotard Morfin Morfin Epidural Morfin-skopolamin Morfin Special Oramorph Spasmofen	S7 S7 S7 S7 S7 S7 S7 S7 S7
Oxikodon	Oxikodon/Oxycodone OxyContin Oxylan OxyNorm Targiniq	S7 S7 S7 S7 S7
Pegvisomant	Somavert	S2
Petidin	Petidin	S7
Prednisolon <sup>b</sup>	Precortalon Aquosum Pred-Clysta Prednisolon Scheriproct N	S9 S9 S9 S9

**Tabell 2.** (forts.) Läkemedel dopingklassade i Sverige<sup>1,2</sup> 2013-03-19. Vissa (S6–S9) kan användas vid träning, se dopinglistan.

Generiskt namn	Preparat-namn	Doping-klass
Prednison <sup>b</sup>	Deltison Lodotra	S9 S9
Probenecid	Probecid	S5
Pseudoefedrin		
Raloxifen	Evista Ralox Raloxifen	S4 S4 S4
Rasagilin	Azilect	S6
Remifentanil	Remifentanil Ultiva	S7 S7
Salbutamol <sup>d</sup>	Airomir Airomir Autohaler Buventol Easyhaler Combivent Ipramol Sabufarm Salbutamol Sapimol Ventilastin Novolizer Ventoline Ventoline Diskus Ventoline Evhohaler	S3 S3 S3 S3 S3 S3 S3 S3 S3 S3 S3 S3
Selegilin	Eldepryl Selegilin	S6 S6
Sibutramin		
Somatropin	Genotropin Genotropin Miniquick Humatrope Norditropin NordiFlex Norditropin Simplexx NutropinAq Omnitrope Saizen Saizen click.easy Zomacton	S2 S2 S2 S2 S2 S2 S2 S2 S2 S2 S2 S2
Spironolakton	Aldactone Spironolactone/Spiro- lakton	S5 S5
Sufentanil	Sufenta	S7
Tamoxifen	Nolvadex Tamoxifen	S4 S4
Terbutalin <sup>a</sup>	Bricanyl Bricanyl Depot Bricanyl Turbuhaler Terbasmin Turbuhaler	S3 S3 S3 S3

**Tabell 2.** (forts.) Läkemedel dopingklassade i Sverige<sup>1,2</sup> 2013-03-19. Vissa (S6–S9) kan användas vid träning, se dopinglistan.

Generiskt namn	Preparat-namn	Doping-klass
Testosteron	Nebido	S1
	Testim	S1
	Testogel	S1
	Tostrex	S1
	Undestor Testocaps	S1
Tetrakosaktid	Synacthen	S2
	Synacthen Depot	S2
Tibolon	Boltin	S2
	Livial	S2
	Tibolon	S2
Tolvaptan	Samsca	S5
Torasemid	Torem	S5
	Torasemid	S5
Toremifén	Fareston	S4
Triamcinolon <sup>b</sup>	Kenacort-T	S9
	Lederspan	S9
Urofollitropin	Bravelle	S2
	Postimon	S2

1. För fullständig och uppdaterad information samt RF:s föreskrifter för dispens etc gå in på RF:s webbplats ([www.rf.se](http://www.rf.se)).
2. Aktuell information om generika och parallell-importerade preparat kan fås via apotek.
- a. Beta-2-agonister. För inhalationspreparat kan en förenklad dispens erhållas.
- b. Glukokortikoider är förbjudna när de administreras oralt (inhalation är tillåten), rektalt eller som intravenös eller intramuskulär injektion.
- c. Behandling av insulinberoende diabetes förutsätter särskild dispens. Preparatnamn för insuliner återges ej i tabellen.
- d. Salbutamol är tillåtet för inhalation vid en maxdos av 1 600 mikrog under 24 timmar.

## Referenser

1. Alén M, Häkkinen K, Komi PV. Changes in muscle power production capacity in power athletes self-administering androgenic-anabolic steroids. *Duodecim*. 1984;100:1096–104.
2. Hartgens F, Kuipers H. Effects of androgenic-anabolic steroids in athletes. *Sports Med*. 2004;34:513–54.
3. Berendonk B. Doping Dokumente. Von der Forschung zum Betrug. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1991. ISBN 3540537422.
4. Berendonk B. DDR's topphemliga arkiv avslöjar DOPING – Medaljer, ära, fördärv. MuscleMedi Publishing&Powerproducts AB, Sweden 1993. ISBN 9163020459.
5. Eriksson A. Strength training and anabolic steroids. Avhandling, Umeå Universitet nr 1032, 2006. ISBN 9172641010.
6. Berglund B, Hemmingson P. Effect of reinfusion of autologous blood on exercise performance in cross-country skiers. *Int J Sports Med*. 1987;8:231–3.
7. Ehrnborg C. Growth Hormone in Athletes. Avhandling, Göteborgs Universitet 2007. ISBN 9789162872144.
8. Ekblom B, Berglund B. Effect of erythropoietin administration on maximal aerobic power. *Scand J Med Sci Sports*. 1991;1:88–93.

# Olagliga läkemedel

Anita Finne Grahnén, LIF, Stockholm  
 Anders Carlsten, Läkemedelsverket, Uppsala  
 Bengt Järhult, Vårdcentralen, Ryd

## Inledning

I hela Europa ökar den olagliga hanteringen och försäljningen av läkemedel. Det är inte längre enbart potensmedel och bantningspreparat som förfalskas utan allt fler kopior av högprisläkemedel och livräddande läkemedel hittas på den illegala marknaden. Tullverkets tillslag har ökat kraftigt.

Internethandeln med läkemedel ökar, både den lagliga och olagliga. Enligt en europeisk rapport från 2008 är 96% av apoteken på Internet olagliga och säljer falska och farliga läkemedel (1). Det finns många oseriösa aktörer på Internet som vänder sig till svenska konsumenter.

Användningen av olagliga läkemedel har nått en sådan omfattning i befolkningen att den enskilda läkaren bör misstänka bruk av sådana preparat vid alla oklara symtom utan rimlig genes, vid patologiska laboratorieprov, svår förståeliga interaktioner och oförklarliga biverkningar.

## Definitioner

Förfalskade läkemedel kan vara produkter med korrekta eller felaktiga ingredienser, utan aktiva ingredienser, med felaktiga mängder aktiva ingredienser eller med förfalskad förpackning. Både originalläkemedel och generika kan förfalskas. Olagliga läkemedel kan också vara andra typer av produkter som innehåller läkemedelssubstanser eller som säljs med påståenden om att lindra eller bota sjukdom, och som inte

är godkända i Sverige. Det kan vara t ex kosttillskott, salvor eller injektionspreparat med deklarerade eller odeklarerade läkemedelssubstanser.

Ett annat begrepp är undermåliga läkemedel som definieras som produkter vars komposition och ingredienser inte uppfyller specifikationerna och kan vara ineffektiva och/eller farliga för patienten. Undermåliga produkter kan bero på försumlighet vid framställningen, mänskliga missstag, otillräckliga resurser eller förfalskningar (2).

Både undermåliga och förfalskade mediciner kan leda till stor skada pga misslyckat behandlingsresultat, toxicitet, biverkningar eller genom att livshotande tillstånd förblir obehandlade. I en studie från 7 länder i Sydostasien och 21 länder i Afrika fann man att mer än en tredjedel av medlen var felaktiga. Både förfalskningar och fel dos av riktig substans förekom. Suboptimal dos kan riskera patientens liv och bidra till resistensutveckling, ett betydande problem i bekämpningen av malaria (3).

## Ett omfattande problem i utvecklingsländerna

Förfalskningar är vanligast i regioner med svag regulatorisk och legal övervakning. De flesta industrielländer med effektiva regulatoriska system har en relativt låg andel förfalskningar, uppskattningsvis < 1% av marknadsvärdet. Många länder i Afrika och delar av Asien och Latinamerika har områden där betydligt högre andel av läkemedlen som säljs kan vara förfalskade (3).

## Sökord

## Innehåll

Tabell 1. Några fall refererade i WHO:s faktablad (4)

Counterfeit medicine	Country, Year	Report
Anti-diabetic traditional medicine (used to lower blood sugar)	China, 2009	Contained six times the normal dose of glibenclamide (two people died, nine people hospitalized)
Metakelfin (antimalarial)	United Republic of Tanzania, 2009	Discovered in 40 pharmacies: lacked sufficient active ingredient
Viagra & Cialis (for erectile dysfunction)	Thailand, 2008	Smuggled into Thailand from an unknown source in an unknown country
Xenical (for fighting obesity)	United States of America, 2007	Contained no active ingredient and sold via Internet sites operated outside the USA
Zyprexa (for treating bipolar disorder and schizophrenia)	United Kingdom, 2007	Detected in the legal supply chain: lacked sufficient active ingredient
Lipitor (for lowering cholesterol)	United Kingdom, 2006	Detected in the legal supply chain: lacked sufficient active ingredient

I utvecklingsländerna är de mediciner som oftast förfalskas sådana som används för att behandla livshotande sjukdomar, t ex malaria, tuberkulos och hiv/aids. Förfalskade antibiotika är också en av de främsta orsakerna till resistenta bakteriestammar vid infektionssjukdomar som tuberkulos (5).

### Ett växande problem även i USA och Europa

Problemet växer även utanför utvecklingsländerna och sprider sig snabbt till marknaderna i Europa och USA. Europarådet genomförde under 2003 och 2004 omfattande enkätundersökningar bland myndigheter och intressenter i produktions- och distributionskedjan (5). Förfalskade läkemedel förekom praktiskt taget överallt i Europa. År 2011 beslagtogs 27 miljoner förpackningar av "mediciner och andra produkter (kondomer)" (6). Förpackningarna hade till största delen sitt ursprung i Kina följt av Indien.

Man har gått från dyra livsstilsläkemedel, t ex medel mot impotens, hormoner och steroider, till mer omfattande förfalskningsar av läkemedel som är livsuppehållande. Olaglig försäljning av läkemedel har blivit den organiserade brottslighetens nya kassako: Lönsamheten är hög och risken för upptäckt låg (7).

Den reguljära, legala distributionskedjan är inte förskonad. Mellan 2006 och 2007 fick 25 000 patienter i England förfalskade läkemedel via "vanliga" apotek. Eftersom problemet har uppkommit under senare år

och kontrollsystemen ännu är få är risken stor att det finns ett mörkertal – en större eller mindre mängd förfalskade mediciner som idag inte upptäcks. Några fall som WHO refererat till presenteras i Tabell 1.

### Situationen i Sverige

Enligt enkäter har hundratusentals svenskar beställt läkemedel via internet-apotek och en stor del av de tillfrågade kan tänka sig att i framtiden köpa läkemedel via Internet (8). Apotek som Läkemedelsverket har godkänt har rätt att bedriva distanshandel av läkemedel på Internet. För att vara säker på att en webbplats tillhör ett godkänt apotek bör man framför allt leta efter den nationella apotekssymbolen, se vidare [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Storleken på det totala flödet av olagliga läkemedel in i populationen är okänt.

Det finns flera sätt som farliga mediciner kan nå konsumenterna på:

- Konsumenterna kan själva införskaffa mediciner av okänd kvalitet. Det kan ske genom att de handlar direkt från distributörer på Internet eller köper mediciner av oseriösa säljare på krogen eller på gatan alternativt vid resor till länder med otillräcklig kontroll av läkemedelsdistributionen. Om de produkter som säljs på detta sätt är originalpreparat, produkter som är undermåliga pga ålder, lagringsförhållanden eller annat, eller rena förfalskningsar, kan köparen aldrig veta.

- Farliga mediciner kan på olika sätt komma in i den legala distributionskedjan och på så sätt hamna på sjukhus eller apotek.

En person som handlar på den svarta marknaden måste själv ta på sig det fulla ansvaret för den risk man utsätter sig för, medan naturligtvis läkare och patienter har all anledning att kräva att den medicin som distribueras via apotek och sjukhus är vad den utger sig för att vara och inget annat.

Det finns en stor svart marknad för bl a potens- och prestationshöjande medel, och många potensmedel på den svenska illegala marknaden är förfalsknings (9). Förmodligen har vårt välreglerade och sammanhållna system för läkemedelsdistributionen, med ett begränsat antal aktörer, gjort att vi hittills varit förskonade från förfalskningsproblematiken. Sverige är ju ekonomiskt sett också en liten marknad och därmed mindre intressant för förfalskare, men detta gör oss naturligtvis inte immuna mot förfalsknings. Sverige blir också en alltmer integrerad del av Europa och världen och vårt distributionssystem har förändrats.

### Parallelimport

Sverige är ett av de länder i Europa där parallelimporten av läkemedel har störst omfattning och den ökar för varje år. Cirka 17% (av försäljningsvärdet 2012) av våra läkemedel parallelimporteras. För att bedriva parallelimport av läkemedel krävs dels ett partihandelstillstånd för importören, dels ett produkttillstånd för varje produkt som importeras. Både partihandelstillstånd och produkttillstånd ges av Läkemedelsverket. Idag finns ca 2 000 produkttillstånd för parallelimporterade produkter. En parallelimporterad produkt kan bara komma in i det legala systemet på två sätt:

1. Den förskrivande läkaren specificerar en produkt från en specifik leverantör.
2. Det utlämnande apoteket för in produkten genom ett utbyte.

De produkter som parallelimporterats kan ha passerat många mellanhänder innan de når Sverige. Det går därför inte att bortse från risken att förfalskade läkemedel skulle

kunna hamna hos de svenska importörerna utan deras vetskaps.

### Internethandel

Tillgängligheten och priset kan vara anledningar till att köpa läkemedel via nätet. Dessutom kan obehaget att uppsöka läkare för att diskutera t ex potensproblem eller någon annan ”känslig” åkomma, eller obehaget att personligen besöka ett apotek för att hämta ut sin medicin, leda till handel från osäkra källor. För att få sälja läkemedel över Internet måste man följa reglerna i det land som försäljningen sker ifrån. Den allra viktigaste åtgärden för att stävja den svarta läkemedelsmarknaden torde vara att sprida kunskap i frågan.

### Kliniska konsekvenser

All personal i sjukvården bör vara medveten om att patienten kan komma att använda eller har använt olagliga läkemedel, i första hand inköpta via Internet. Vården måste aktivt fråga om eventuellt bruk av sådana medel. Även om många konsumenter lever i tron att de flotta sajterna på Internet nog ändå är lagliga, har många dåligt samvete för att de handlat på egen hand och ”gått bakom ryggen” på sin sjuksköterska eller läkare. Faktaruta 1, s 1308, tar upp några situationer, där särskild uppmärksamhet på intag av olagliga läkemedel bör finnas.

Patienter tänker inte alltid på eller kan leva i föreställningen om att ett läkemedelsintag omöjligt kan ha betydelse för symtomen. I en fallpresentation av en kvinna som fätt akut hepatit av ett internetinköpt naturmedel avslöjade en fördjupad anamnes att det rörde sig om bantningspillret Termoxical. Det innehåller usninsyra, som enligt tillverkaren var biverkningsfritt (10).

Inom alla specialiteter bör frågan om olagliga läkemedel hållas levande, inte bara vid akuta medicinska problem utan också vid kroniska tillstånd. Sena negativa effekter av såväl vanliga läkemedel, växtbaserade läkemedel, traditionella växtbaserade läkemedel, naturläkemedel som andra produkter med påstådda läkemedelseffekter kan vara etiologin. Hålrot (växtart i familjen pipran-

keväxter [Aristolochiaceae]), som kunnat beställas via Internet, beskrivs från flera länder ha orsakat kronisk njursjukdom och cancer i de övre urinvägarna (11). Även om FDA och Läkemedelsverket varnat för preparatet, som idag är försunnet från inköpssajter, finns företaget kvar på Internet och alternativmedicinska sajter beskriver i positiva ordalag hålrot och bjuder till försäljning ut växten för hemodling (11).

Även förbjudna och från skolmedicinen indragna preparat kan fritt köpas på Internet liksom specialistpreparat, som i Sverige är omgårdade med en mängd restriktioner i förskrivningen. Det potentiellt teratogena A-vitaminderivatet isotretinoin (Roaccutan) mot akne kan köpas på Internet. Rofecoxib (Vioxx) har tillhandahållits efter att det drogs in pga hjärtbiverkningar. Sibutramin (t ex Reductil), som drogs in pga riskerna för hjärt-kärlsjukdom 2010, är vanligt förekommande i "kosttillskott" för bantning enligt resultat från en undersökning av "kosttillskott för bantning" genomförd av Läkemedelsverket 2012, se avsnittet Insatser från Läkemedelsverket, s 1309. Rimobabant (Acomplia) är avregistrerat i Sverige pga psykiska biverkningar men saluförs via Internet. Via exempelvis sökmotorn Google hamnar man också snabbt på webbplatser med reklam för antibiotika mot klamydia och gonorré. På dessa köpsajter ges inte en antydan om att detta är sjukdomar reglerade enligt Smittskyddslagen med krav på anmälan, kontaktspärning etc.

Läkare och annan sjukvårdspersonal har i studiesyfte anledning att besöka [www.flashback.se](http://www.flashback.se). Det är en sajt för bl a hur läkemedel kan införskaffas och användas illegalt. Sajten har recensioner och test av olika nätapotek, tipsar om sändningar går igenom tullen, beskriver effekter och biverkningar, hur man kan manipulera prover och lura sjukvården etc. Detaljerade rapporter från enskilda patienter finns. Mest rör det doping, men den romantisrade synen på droger och läkemedel är tankeväckande. Den syn på läkemedel som en konsumtionsprodukt – inte läkarens verktyg i en ansvarsfull medicinsk bedömning – som kommer till uttryck på sajten, kan i betydande befolkningsgrupper underminera respekten för läkar- och apotekar-

### Tänk på olagliga läkemedel vid konsultationen om

- oförklarliga symtom finns hos patienten
- oförklarliga interaktioner eller biverkningar misstänks
- patologiska laboratorieprover ses utan rimlig förklaring
- missbruk av okända substanser finns eller ett beroende är uppenbart
- toxiska reaktioner eller förgiftning misstänks
- utlandsvisstelse funnits där risken för förfalskade läkemedel också vid apoteksinköp är hög
- trafik- och arbetsplatssolyckor skett, där anabola steroider eller sedativa/hypnotika kan vara genes. Misstanke ska föranleda laboratorieanalyser på blod och/eller urin.

yrket och över huvud taget vad offentligt finansierad sjukvård står för.

### Hälsorisker

Internetbeställda läkemedel kan vara överksamma och oskadliga men likaväl innehålla tungmetaller, vara kontaminerade från en ohygienisk tillverkningsprocess eller bestå av andra farmakologiska substanser än dem som försäljaren uppgivit. Läkemedelsverket varnar för de okontrollerade produkterna och exemplifierar med ett angivet hjärtläkemedel (12). Det innehöll tegelstenspulver, vägfärg och möbelpolish.

Hälsorisker uppstår också för att de "mjuka delarna" i ordningsprocessen inte finns eller är felaktiga. Information om indikationer, kontraindikationer, interaktioner och biverkningar saknas ofta helt liksom doseringsrekommendationer och pediatrisk hänsyn. Kunden får t ex inte veta att en tidigare överkänslighetsreaktion eller anafylaxi kan återkomma med läkemedel som till synes kan tyckas vara något annat än vad vederbörande reagerat på tidigare.

### Hur ska problemet bekämpas?

#### Insatser från sjukvården

I den personliga kontakten med patienten och i primärvården, inte minst med auktoriteten utifrån kontinuitet och familjekän-

nedom, bör ett långsiktigt opinionsarbete bedrivas.

Sjukvården torde ha mycket att vinna på att aktivt till media rapportera om problem knutna till intag av olagliga läkemedel. Fallrapporter, som att internetinköpta läkemedel kan ge allvarliga intoxikationer, och i flera fall lett till levertransplantation (10), torde ha en stor påverkan på opinionen men som all hälsoinformation måste den upprepas och nå rätt målgrupper. Det kan också vara opinionsmässigt av betydelse att allmänheten informeras om att läkemedelsförsäkringen avslår ersättning om läkemedlet ”inte tillhandahållits i Sverige för förbrukning”.

En viktig del i opinionsarbetet, att öka medvetenheten om riskerna med internetinköpta läkemedel, är biverkningsrapporteringen. Läkemedelsverket tar emot uppgifter om förfalskade eller olagligt sålda läkemedel och naturmedel. Allmänheten kan enkelt via Läkemedelsverkets webbplats, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se) (E-tjänst konsumenter) rapportera biverkningar och skadliga effekter. På formuläret ”Biverkningsrapportering” finns ”Internetläkemedel” som ett alternativ liksom om läkemedlet är inköpt utomlands. På sikt blir detta en viktig kunskapsbas.

Läkare och apotekare uppmanas av Läkemedelsverket att rapportera misstänkta biverkningar av olagliga läkemedel enligt sedvanlig rutin även om den legala rapporteringsskyldigheten av internetläkemedel inte är fastställd.

### **Insatser från Läkemedelsverket**

Sedan 2006 har Läkemedelsverket gjort ett tjugotal polisamnälningar mot olagliga svenska internetautomatiskt. Läkemedelsverkets samarbete med polis- och åklagarmyndighet har lett till att läkemedelslagstiftningen i högre grad tillämpas i brottsutredningar.

Läkemedelsverkets laboratorium analyserade 2007 trettiofyra olika bantningsmedel inköpta via Internet. Hälften av preparaten innehöll olagliga och farliga ämnen, t ex efedrin. 2012 analyserade samma laboratorium ungefär 50 olika produkter för bantning som kom in under en vecka till postterminalen på Arlanda. Av de undersökta medlen innehöll hälften läkemedels-

substanser, de allra flesta sibutramin. Ett preparat innehöll en kombination av sibutramin, fluoxetin och orlistat och ett preparat innehöll en kombination av sibutramin och sildenafil (13).

2008 genomförde Läkemedelsverket omfattande laboratorieanalyser av växtbaserade potensmedel inköpta via Internet. Resultaten visade att 10 av de 30 produkterna innehöll någon form av läkemedelssubstans trots att det i innehållsdeklarationen i de flesta fall stod att produkterna endast innehöll örter av olika slag. Sildenafil, tadalafil och en modifierad variant av vardenafil hittades i preparaten. En del av preparaten innehöll därtill nästan fyra gånger så mycket aktiv substans som i de godkända läkemedlen, och med rekommenderad dosering kunde användaren komma upp i dysgnsdoser som var närmare 8 gånger högre än normaldos.

I en annan analys av internetbeställda läkemedel fann man bara hälften av den på förpackningen angivna mängden penicillin V (14).

Läkemedelsverket har även varit delaktigt i globala insatser mot olaglig läkemedelshantering. Verket hanterar anmälningar som kommer in, bevakar marknaden och har möjlighet att fatta beslut om vite att försäljning av produkter ska upphöra om den strider mot läkemedelslagen.

Läkemedelsverket undersökte 2011 svenskarnas attityder till risktagande i samband med inköp av läkemedel och liknande produkter i stora enkätundersökningar. Undersökningarna visade bl a att man har en stor tilltro till sin egen förmåga att själv avgöra vilka läkemedel man behöver och att man i hög grad kan tänka sig att prova olika medel trots att man vet att det finns risker. Cirka 35% av de tillfrågade uppgav att de kunde tänka sig att handla läkemedel eller liknande preparat via webbplatser som inte drivs av svenska apotek. Cirka 11% av de tillfrågade uppgav att de redan hade handlat via sådana kanaler (15).

Att informera om den olagliga läkemedelshandeln och vilka risker den kan medföra är en viktig uppgift för Läkemedelsverket. Under 2008 genomförde Läkemedelsverket den massiva mediekampanjen ”Crime Medicine” för att informera om riskena med att köpa olagliga läkemedel på

Internet. Förutom tidningsannonser gick kampanjen ut via TV-reklam och annonser på webbplatser, som alla hänvisade till [www.crimemedicine.com](http://www.crimemedicine.com). Kampanjen fick ett stort genomslag i media och de uppföljningar som gjorts visar att budskapet också uppfattats av stora delar av målgruppen. Under våren 2013 visades informationsfilmen "Blunda inte för riskerna" på SVT:s "Anslagstavlan", en film gjord av Läkemedelsverket i samarbete med Tullverket ([www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)).

### Insatser från läkemedelsföretagen

Inom läkemedelsindustrin finns också en stor medvetenhet om problematiken med förfalskade läkemedel. Man har under senare år gjort omfattande insatser för att sprida kunskap om problemet. Läkemedelsföretag har börjat utveckla "säkerhetsförslutningar" som gör att det märks om man har öppnat en förpackning. Genom att förse förpackningar med hologram (en avancerad form av fotografi där man kan se objekt tre-dimensionellt) blir de svårare att förfalska.

Olika tekniska lösningar för identifiering och kodning diskuteras också. På längre sikt tycks RFID (radio-frequency identification) vara en lovande lösning. Den europeiska läkemedelsindustrins branschorganisation EFPIA har i avvakten på RFID valt att rekommendera en enklare teknik, s k 2D-koder (datamatriser). 2D-koderna bedöms möta alla behov av att identifiera och spåra läkemedel samtidigt som kostnaden för införandet är rimlig. Genom att använda unika serienummer för varje förpackning som distribueras och säljs i Europa skulle det bli möjligt att identifiera och verifiera äktheten hos produkterna vid expeditionsögonblicket.

I juli 2011 publicerades direktiv 2011/62/EU (<http://eur-lex.europa.eu>), vad gäller att förhindra att förfalskade läkemedel kommer in i den lagliga försörjningskedjan. Direktivet strävar efter att skydda försörjningskedjan och patienterna genom att använda säkerhetsdetaljer för receptbelagda läkemedel och några egenvårdsläkemedel med hög risk. För att möta dessa krav har EFPIA tillsammans med sina systerorganisationer i Europa EAEP (parallelhandlarna), GIRP (läkemedelsdistributörerna) och PGEU (apoteksaktörerna) utvecklat en lös-

ning som de kallar European Stakeholder Model (ESM) (<http://www.esm-system.eu/home.html>). ESM är ett verifieringssystem som ger farmacevterna på apotek möjlighet att kontrollera den unika identifieringskoden på varje enskild läkemedelsförpackning innan expediering till patienten. Direktivet ska troligen genomföras senast 2017 då det blir obligatoriskt för företagen att märka om förpackningarna. Samma regler gäller även för parallellimporterade läkemedel.

### Tullverkets befogenheter och beslag av läkemedel

Tullverket har enligt tulllagen (2000:1281) befogenhet att utföra tullkontroll i alla infölden av varor från tredje land (länder utanför EU). Tullverket har även befogenhet (inregränslagen, 1996:701) att kontrollera vissa flöden inom EU. Det gäller t ex narkotika och dopningsmedel men inte övriga läkemedel. Tullverkets personal kontrollerar post-, paket- och kurirflödena till Sverige. Brev och paket tas ut för kontroll och undersöks med scanner och narkotikasökhund. Får man indikation på att försändelsen innehåller något otillåtet öppnas det av Tullverket.

Innehåller försändelsen narkotika eller narkotiska läkemedel spelar det ingen roll varifrån försändelsen kommer utan den tas i beslag. Men innehåller försändelsen andra läkemedel, får avsändarlandet betydelse. Kommer försändelsen från ett annat EU-land saknar Tullverket befogenheter att beslagra den. Rör det sig om väldigt stora kvantiteter kontaktas visserligen Läkemedelsverket (som kan välja att polisanmäla misstänkt vidareförsäljning), men annars släpps försändelsen igenom.

Om läkemedlet kommer från tredje land, dvs utanför EU, kan Tullverket antingen välja att beslagra (större mängder) eller skicka tillbaka det till ursprungslandet.

Tullverkets beslag av läkemedel delas upp i narkotiska läkemedel, dopningsmedel och övriga läkemedel. Den sista kategorin omfattar alltså bara tredje land. 2012 års beslag var i antal tabletter (16):

Narkotiska läkemedel	1 043 523
Dopningsmedel	328 078
Övriga läkemedel	284 110
Totalt	1 655 711

### Sökord

### Innehåll

Statistiken för ”övriga läkemedel” ger ingen rättvisande bild då Tullverkets fokus ligger på att beslagta narkotikaklassade läkemedel och dopningsmedel. Tullverkets bild är ändå att flödet av läkemedel är omfattande. De läkemedel som Tullverket stoppar har i de allra flesta fall sitt ursprung i Asien. Vanligast förekommande är potensmedel och olika viktducerande medel men även andra läkemedelsgrupper förekommer, t ex antibiotika, hjärtläkemedel, medel mot håravfall och antihistaminer.

En allt större mängd läkemedel kommer till Sverige från Asien (företrädesvis Kina, Indien och Pakistan) men tar ”omvägen” via ett annat EU-land. Fenomenet kallas för ”remailing”, och innebär att någon tagit emot det i t ex Storbritannien, slagit in det i ytterligare ett lager papper och sedan skickat det vidare till Sverige. Många gånger rör det sig om läkemedel som inte är registrerade i det avsändande EU-landet, vilket är ytterligare en indikation på att det smugglats in till EU. Men pga rådande rättsläge kan alltså inte Tullverket beslagra försändelsen. Det finns därför inte heller någon statistik på hur mycket läkemedel som kommer in den vägen, men Tullverket stöter dagligen på försändelser som innehåller läkemedel och som kommer från andra EU-länder.

### Nationell och

### internationell samverkan

#### Pangea – internationella årliga tillslag

Under flera år har tullmyndigheter, polis och läkemedelsmyndigheter samarbetat i globala operationer riktade mot den illegala försäljningen av läkemedel via Internet. Under den senaste operationen 2013, Pangea VI, samarbetade myndigheter i ett hundratal länder. Totalt beslagtogs över 9,8 miljoner tabletter av olika läkemedel till ett värde av 290 miljoner svenska kronor, och 58 personer greps runt om i världen.

De omfattande insatserna visar att den illegala handeln med läkemedel är spridd över hela världen och att den omsätter mycket stora pengar. I Sverige har Pangeatillslagen bl a lett till stor uppmärksamhet för problemet i media, till bättre samarbete mellan inblandade myndigheter och till att kunskapen om vilka typer av olagliga läke-

medel som finns på marknaden har ökat. Läkemedelsverket har också bevakat svenska webbplatser som förmedlar varor mellan privatpersoner och bidragit till att nätauktioner och annonser för olagliga läkemedel har stängts ner (17).

### Annan nationell och internationell samordning

För att bekämpa den olagliga handeln av läkemedel krävs nationell och internationell samverkan och åtgärder på flera nivåer i samarbetet mellan myndigheter, företag och olika intresseorganisationer.

Nationellt samarbetar Läkemedelsverket med rättsväsendet, hälso- och sjukvården, patientorganisationer, branschorganisationer och andra myndigheter. Läkemedelsverket leder t ex Intressentforum mot förfalskade läkemedel, där branshföreningar för hela distributionskedjan av läkemedel finns representerade. Dessutom deltar tull, polis och åklagare. Syftet med intressentforum är att genom erfarenhetsutbyte höja medvetandegraden hos alla aktörer i syfte att förhindra användning av förfalskade läkemedel. En effektiv lösning på problemet kräver sammordnade åtgärder enligt följande (4):

- Det finns numera en Europarådskonvention, ”Medicrime convention”, som bl a handlar om att man förbinder sig till att se brott mot läkemedelslagsstiftningen som just brott och ett EU-direktiv om ”falsified medicines”, som huvudsakligen riktar in sig på att motverka olagliga läkemedel i den lagliga kedjan. Sverige har inte skrivit under konventionen ännu – oklart om vi kommer att göra det för närvarande.
- En sammordnande enhet på Europanivå med ansvar för koordination mellan europeiska stater och nationella myndigheter, uppbyggandet av kommunikationsnätverk, databaser, rapporteringsystem m m.
- I Europarådets rapport om förfalskade läkemedel 2006 konstaterades också att en effektiv lösning på problemet kräver sammordnande åtgärder, och man föreslog ett antal sådana enligt följande: ett enhetligt legit ramverk, skärpta regler

för grossister och handlare, internetapo-  
tek, ompackning m m. Sanktioner och  
straff tillräckliga för att avskräcka för-  
falskningar (4).

- Utbildning av hälsovårdsmyndigheter,  
tull, polis etc och information till all-  
mänheten.

---

## Referenser

---

1. The counterfeiting superhighway. European Alliance for Access to Safe Medicines. 2008. [www.easm.eu](http://www.easm.eu)
2. WHO (World Health Organization). Substandard and counterfeit medicines. Fact sheet N 275, November 2003. [www.who.int](http://www.who.int)
3. Nayyar G, Breman J, Newton P, Herrington J. Poor-quality antimalarial drugs in southeast Asia and sub-Saharan Africa. *Lancet Infect Dis.* 2012;12:488–96.
4. WHO (World Health Organization). Fact Sheet No. 275. Medicines: counterfeit medicines. January 2010. [www.who.int](http://www.who.int)
5. Coincidence or crisis? Prescription Medicine Counterfeiting. Pitts P, ed. London: The Stockholm Network. 2006.
6. Report on EU customs enforcement of intellectual property rights. Results at the EU border – 2011. Taxation and Customs Union. <http://ec.europa.eu>
7. Carlsson M. Mc-gäng gör stora pengar på fejk-  
piller. Dagens Nyheter. 2012-05-21. [www.dn.se](http://www.dn.se)
8. Melander A, Nilsson LG. Läkemedelsanvändning & patientnytta. Lund: Studentlitteratur; 2009. ISBN 9144056257.
9. Beslagtagna läkemedel håller låg kvalitet.  
2012-01-13. Läkemedelsverket. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
10. Arneborn P, Jansson Å, Böttiger Y. Kvinna fick akut hepatitis efter intag av banntningspiller inköpt via Internet. *Läkartidningen.* 2005;102:2071–2.
11. Viidik A. Dags att se riskerna med traditionell kinesisk medicin. *Läkartidningen.* 2012;109:1004–5.
12. Läkemedelsverket upplyser om läkemedel på internet. [www.youtube.com](http://www.youtube.com)
13. Operation SLIM – analys av banntningsprodukter inkomna till Arlanda postterminal. Rapport från Läkemedelsverket i samverkan med Tullverket [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

14. Järhult B. Framtidens läkemedelsförsörjning – blir den via Internet? Information från Läkemedelsverket nr 4, 2006. s 5–7. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
15. Många kan tänka sig att köpa olagliga läkemedel trots kända risker. Läkemedelsverket 2012-01-04. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
16. Beslagsstatistik – Narkotikabeslagen slår nya rekord. Tullverket. [www.tullverket.se](http://www.tullverket.se)
17. Stor internationell insats mot olagliga läkemedel. Läkemedelsverket. 2013-06-27. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

### För vidare läsning

18. Commission of the European Communities. Proposal for a directive of the European Parliament and of the Council amending Directive 2001/83/EC as regards the prevention of the entry into the legal supply chain of medicinal products which are falsified in relation to their identity, history or source. Brussels, Belgium. 2008. <http://ec.europa.eu>
19. White paper on the anti-counterfeiting of medicines. EFPIA – Anti-Counterfeiting Group. 2 November 2010. [www.efpia.eu](http://www.efpia.eu)
20. European Commission Taxation and Customs Union. Summary of community customs activities on counterfeit and piracy. Results at the European border – 2006. <http://ec.europa.eu>
21. Harper J. European patient safety and parallel pharmaceutical trade – a potential public health disaster? European alliance for access to safe medicines. 2007. [www.easm.eu](http://www.easm.eu)
22. ICN (International Council of Nurses). Targeting counterfeit and substandard medicines. Information and action tool kit. International nurses day. 2005. [www.icn.ch](http://www.icn.ch)
23. Kanavos P, Holmes P. Pharmaceutical parallel trade in the UK. London: Civitas: Institute for the Study of Civil Society. 2005. [www.civitas.org](http://www.civitas.org)
24. Coincidence or crisis? Prescription Medicine Counterfeiting. Pitts P, ed. London: The Stockholm Network; 2006.
25. Satchwell G. A sick business. Counterfeit medicines and organised crime. London: The Stockholm Network; 2004.
26. WHO (World Health Organization). Counterfeit medicines. [www.who.int](http://www.who.int)

# Trafik, riskfyllt arbete och läkemedel<sup>1</sup>

Kurt Johansson, Trafikmedicinskt  
Centrum, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge

## Inledning

Såväl önskad effekt som biverkningar av ett läkemedel kan inverka menligt på lämpligheten att framföra fordon och därmed på olycksrisken eller på att arbeta med riskfyllda verksamheter. Konsekvenserna av denna påverkan kan vara alltifrån olyckor med personskador till döden som yttersta konsekvens. Det är därför av största vikt att förskrivaren är väl förtrogen med trafikvarningstexterna för de läkemedel som ingår i dennes förskrivningsarsenal.

Aviskten med detta kapitel är att i första hand ge förskrivaren en fördjupad information om vad som i vetenskaplig litteratur är känt om läkemedlens effekter avseende trafikfarlighet (alternativt körförmåga eller kognitiva funktioner som är av vikt för trafiksäkerheten) för att han/hon ska vara bättre rustad i sin information till den enskilda patienten. Utöver själva läkemedelseffekten finns det flera faktorer att ta med i en bedömning av lämpligheten att köra bil. Sådana faktorer är i första hand grundsjukdomen (och eventuella andra samtidiga sjukdomar) som kan påverka trafiksäkerheten, men även faktorer som påverkar läkemedelsmetabolism, alkohol, stress, dålig sömn, ett besked om livshotande sjukdom etc är exempel på faktorer som kan ingå i bedömningen. Speciellt i

äldregruppen förekommer ofta multimedecinering, vilket gör bedömningen ännu svårare och det finns ytterst få studier avseende bilkörsning och kognitiva funktioner som berör kombinationer av läkemedel (undantag finns när det gäller behandling av diabetes, smärta och epilepsi, där kombination av två eller flera preparat är vanligt). Vid tveksamhet kan det finnas anledning att närmare testa de kognitiva funktionerna med hjälp av en neuropsykolog.

Kapitlet berör endast legalt förskrivna läkemedel som tas enligt ordination, dvs inte preparat som används vid missbruk eller beroende. Vid missbruk/beroende ska anmälan göras till körkortsmyndigheten i enlighet med körkortslagens bestämmelse om läkares anmälningsskyldighet (Körkortslagen, 10 kapitlet 2§) (1) med referens till de medicinska kraven för körkortsinnehav TSFS 2010:125 (2). Särskilda bestämmelser finns för luftfart (Luftfartsförordningen) (3) och spårbunden trafik (Banverkets författningsamling) (4).

## Upplägget av kapitlet

Under rubriken "Rekommendationer" tas hänsyn endast till läkemedlens effekter på trafiksäkerhet, kognitiva funktioner och/eller om aggressivitet/impulsivitet har rapporterats. Hänsyn har inte tagits till andra faktorer, t ex läkemedlens effektivitet, tolerabilitet, övriga biverkningar eller läkemedelskommittéernas rekommendationer, utan det är en fråga för förskrivaren att göra denna avvägning mot trafikfarlighet för ett läke-

1. Kapitlet föreligger i den version som ingick i LB 2011–2012, då det var helt nyskrivet. Uppdatering kommer att ske under 2014.

medel. En av tankarna bakom kapitlet är att när den behandlande läkaren ur klinisk synvinkel har två likvärdiga läkemedel att välja mellan ska informationen i kapitlet leda till att det preparat som har minsta negativa påverkan på trafiksäkerheten väljs.

Då det under senare år skett en "breddning" av indikationerna för vissa preparatgrupper (exempelvis används antiepileptika vid smärtbehandling) redovisas substanserna under sin grupp tillhörighet (ATC-kod) i Fass i stället för diagnosgrupperat. Efter en allmän översikt av en preparatgrupp kommer en sammanfattande bedömning samt rekommendationer vilka inkluderar litteratur för vidare läsning. Därefter följer en detaljerad genomgång av litteraturen avseende de olika preparaten. För referenser under rubriken "Läs vidare" finns länkar till artiklars sammanfattningar i referenslistan i slutet av kapitlet, medan det för övriga referenser i den mycket omfattande referenslistan saknas sådana.

Efter referenslistan finns ett Appendix med förkortningar och information om olika tester.

### Regelverket om läkemedel och bilkörsättning

Läkarens informationsskyldighet angående läkemedels potentiella inverkan på trafiksäkerhet eller lämplighet att utföra precisions- eller riskfyllt arbete är reglerat i Läkemedelsverkets förfatningssamling LVFS 2009:13, 2 kap 15 § (5): "Vid förskrivning och utlämnande av läkemedel som kan påverka reaktionsförmågan och därmed förmågan att uppträda som trafikant eller utföra riskfyllt eller precisionskravande arbete ska förskrivaren särskilt upplysa patienten om detta." Det innebär således en ovillkorlig informationsskyldighet för förskrivande läkare. Observera att skrivningen trafikant innebär att informationsplikten inte bara gäller förare av körkortspliktiga fordon utan även mopedister, cyklister, gångtrafikanter och förare av arbetsmaskiner och dylikt.

Ansvaret för att inte köra om man är så påverkad av läkemedel att det innebär en trafikfara regleras genom lagen om straff för vissa trafikbrott (Trafikbrottsslagen – TBL) 4 § (6) där det framgår att en förare

som är så påverkad av "annat medel" (än alkohol) att det kan antas att han/hon inte kan framföra ett fordon på ett betryggande sätt, döms för rattfylleri ("drograttfylleri"). Brottet bedöms vanligtvis som grovt, om påverkansgraden motsvarar den som ses vid en alkoholkoncentration i blodet (BAC) av 1,0‰ (eller mer) eller om föraren orsakat en trafikolycka. Vid grovt brott är minimistraffet 6 månaders fängelse. Ansvaret vilar således på den enskilde att avgöra hur påverkad man är och det finns alltså inget generellt förbud mot att köra med trafikfarliga läkemedel i kroppen utan det är en bedömningsfråga för föraren i det enskilda fallet. Detta fritar inte på något sätt läkaren från dennes informationsskyldighet.

### Varningstriangeln är avskaffad

Varningstriangeln infördes på 70-talet då det inte fanns bipacksedlar i läkemedelsförpackningarna och gav brukaren en varning om att läkemedlet kunde påverka trafiksäkerheten. Tanken var god, men trots varningssignalen visste ca 25% av 500 tillfrågade äldre bilförare inte vad triangeln stod för. Resterande svar fördelade sig lika mellan "Man får inte", "Man ska inte" och "Man bör inte" köra bil (egna opublicerade data). Vissa trafikfarliga läkemedel, speciellt neuroleptika (Mallorol (tioridazin), Haldol (haloperidol) och Buronil (melperon)), saknade dessutom varningstriangel. Det fanns således flera skäl att avskaffa märkningen till förmån för en mer utförlig trafikvarningstext i bipacksedlarna. Se även artikel i Läkartidningen (7).

### Trafikvarningstext i produktresumé/Fass

I ett preparats produktresumé, som är godkänd av Läkemedelsverket, återfinns information som rör t ex bilkörsättning under rubriken 4.7 "Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner".

I Fass finns vanligtvis en rubrik "Trafik" för varje farmaceutisk specialitet där tillverkaren själv avgör vilken information som ska ges. Detta innebär att informationen kan skilja sig åt mellan olika tillverkare av samma substans men webbpublice-

ringen av Fass verkar ha inneburit att trafikvarning blivit en obligatorisk rubrik. Skillnaderna är därför inte längre så stora men finns.

För en mer översiktig bild av hur olika länder i EU graderar olika läkemedels trafikfarlighet hänvisas till ICADTS lista (8) (med förklaringar till graderingen (9)) eller EU-projektet DRUID (10) – alla tillgängliga via Internet.

## Läkemedels inverkan på vakenhet, sensorik, motorik och kognition

### Trötthet

Trötthet är inte bara en mycket vanligt förekommande biverkning av läkemedel utan kan även vara en del av sjukdomsbilden eller som i hypnotikagruppen (se särskilt avsnitt) den önskade effekten av läkemedlet men med ”hangover” som innebär en ökad olycksrisk. Det är självklart att trötthet, vare sig symtomet är en biverkning eller sjukdomsrelaterat, ska innebära körförbud. En trafikolycka orsakad av en förares trötthet innebär i princip åtal för vårdslöshet i trafik.

### Yrsel

Yrsel – i klassisk bemärkelse med känsla av rotation och tillhörande nystagmus, illamående och kräkningar – som är av den allvarlighetsgrad att den inverkar på körförmågan är ovanlig som läkemedelsbiverkning. När yrsel förekommer som biverkning är det oftast mer frågan om allmän ostadighet, osäkerhetskänsla etc och har i sig oftast ingen inverkan på körförmågan.

### Synen

Synen är det sinne bland sensoriska funktioner som för trafiksäkerheten är den i särklass viktigaste. Vid vissa glaukombehandlingar eftersträvar man en pupillsammmandragning (mios) som samtidigt innebär klart försämrat seende i mörker eller vid dålig (arbetsplats)belysning. Andra läkemedel kan förorsaka övergående dimsyn (ögonsalvor). Vissa antiarytmika kan leda till blindhet (11,12) och många antiepileptika kan påverka synfunktionen (13). En nyligen publicerad översiktartikel avseende psykotropa läkemedel och ögonpåverkan är värd att

ta del av (14). Även antiinflammatoriska läkemedel kan påverka synen (12,15). Naturläkemedlen är inte att förglömma (12). Protontpumpshämmare anses dock inte längre påverka synen (16).

### Neuropati och motorik

Neuropati och myopati har rapporterats som biverkningar vid statinbehandling och kan ha betydelse för förmågan att hantera pedalerna vid bilköring. Vid tveksamhet bör bedömning av arbetsterapeut göras (17,18).

Nedsättningar i motoriken i form av extrapyramidalasymtom är en inte ovanlig biverkning vid neuroleptikamedicinering och har självklart betydelse för förmågan att framföra fordon eller att utföra precisionsarbete.

### Kognitiv påverkan

Kognitiv påverkan ses inte bara vid läkemedelsbehandling som påverkar centrala nervsystemet (19–21) utan kan exempelvis även förekomma vid rubbningar i elektrolytbalansen (22) som vid diuretikabehandling. Nedsättning i kognitiva funktioner, där bl a reaktionsförmågan ingår, anses idag vara en mycket väsentlig orsak till trafikolyckor, speciellt i äldregruppen. En olycklig följd av läkemedelsinverkan på kognitiva funktioner är att uppmätta effekter varar signifikant längre än självskattning av påverkan visar (23), vilket också innebär ett trafiksäkerhetsproblem.

### Individuell känslighet

Vissa patienter är mer känsliga än andra för sidoeffekter av läkemedel, varför det ALLTID måste ske en individuell bedömning även om studierna inte visar på försämringar/nedsättningar i kognitiva funktioner eller körförmåga. En god tumregel kan vara att uppmana patienten att avstå från bilköring de närmaste dagarna/veckorna efter insättning eller doshöjning av ett läkemedel för att eventuella biverkningar ska visa sig och klinga av.

## Metoder att avgöra läkemedels inverkan på förmågan till säker bilkörning

Ett praktiskt körtest kan vid första anblicken vara det idealta testet för att avgöra i vad mån ett läkemedel inverkar på körförståndet/trafiksäkerhet. Ett sådant körtest kan dock bara vara ett stickprov. Det är nämligen inte alls säkert att det inträffar några kritiska situationer där förarens kognitiva förmågor sätts på prov även om själva färdvägen är standardiserad. En viss form av standardiserat körtest på motorväg har i brist på bättre ofta använts i just läkemedelsstudier, men är mera ett mått på hur man hanterar fordonet.

I framför allt Nederländerna använder man sedan många år tillbaka ett praktiskt körtest på motorväg (10 mil) där man kontinuerligt mäter fordonets hastighetsvariationer och placering (lateralposition) på vägbanan. Resultaten jämförs sedan med vad förare med olika grad av alkoholpåverkan presterar och man kan exempelvis på så sätt avgöra om en förare vinglar mer eller mindre än en alkoholpåverkan motsvarande 0,5% BAC, den i Europa vanligaste gränsen för rattfylleri. När man därför i studier säger att ingen signifikant påverkan kan påvisas sker detta oftast i relation till 0,5% och inte till 0,2%, som i Sverige är gränsen för alkoholpåverkan. I bland kan jämförelse ske mot 0,8%. Slutsatserna i studierna är därför inte direkt applicerbara på svenska förhållanden mer än i så motto att signifikant påverkan alltid är påverkan i förhållande till svenska gränser.

Studierna är oftast gjorda lege artis med placebokontrollerad, dubbelblind, randomiserad cross over-design. Få studier finns med äldre (65 år eller äldre) deltagare och unga försökspersoner är oftast friska och utan den sjukdom läkemedlet avser att behandla. Undantag är studier med neuroleptika, migränmedel, antiepileptika och diabetesläkemedel.

Då körning på väg i påverkat tillstånd innebär en olycksrisk har man exempelvis i Sverige utfört tester i bilsimulator, men denna typ av studier är ovanlig pga höga simulatorkostnader (24). Ett annat förfäringssätt kan vara att med samma studiedesign låta försökspersonerna köra på väg

tillsammans med en trafikinspektör (eller motsvarande) med utfallet godkänd/underkänd.

I studier från framför allt Tyskland och Österrike använder man sig oftast av ett kognitivt testbatteri (WTS, se under Tester, s 1363) som även används för att avgöra fortsatt körkortsinnehav. Här har man satt gränsen för olämplighet vid den nedre 16:e centilen i testresultat från en normalpopulation. I andra studier använder man sig av ett testbatteri av neuropsykologiska tester, ett för ändamålet sammansatt testbatteri, där resultaten jämförs med en kontrollgrupp eller resultat från personer under viss alkoholpåverkan – vanligtvis 0,5%.

Genom registerstudier med samhörning av förskrivnings-/expeditionsregister och olycksregister kan man göra uppskattningar av ett läkemedels trafikfarlighet, vilket bl a har skett i Norge. Nackdelen med denna typ av studier är att man aldrig kan veta i vilken omfattning patienten verkligen tog sitt läkemedel. Metoden ger snarast en underskattning av riskerna.

Alla metoderna har sina för- och nackdelar, och någon metod som är överlägsen de övriga finns inte.

### Vid osäkerhet om bilkörningslämplighet

Vid misstanke om kognitiv påverkan av läkemedel kan neuropsykologisk testning vara aktuell innan patienten tillåts köra bil. Sådana tester kan göras vid trafikmedicinska centrum, enheter eller motsvarande. En testning tar vanligtvis 2–3 timmar och omfattar reaktionsförmåga under olika förutsättningar, uppfattningsförmåga, minne, spatial förmåga, exekutiva funktioner, vägmärkeskunskap, UFOV (useful field of view), samt beteendeobservationer inklusive bedömning av omdöme och förmåga till sjukdomsinsikt.

Det är viktigt att patienten tar sina ordinerade läkemedel inför testningen som vanligtvis avslutas med blodprovstagning för att verifiera att läkemedlet verkligen tagits. Att blodprovet tas efter testningen medför att utlåtandet kan relateras till den under testtillfället lägsta läkemedelskoncentrationen. Ett testutlåtande kan då utmynna i ”NN uppvisar i testning ingen kognitiv påverkan vid läkemedelskoncentrationen X”.

Neuropsykologiska tester kan inte upprepas med kortare intervall än 6 månader pga inlärningseffekter. Råd och anvisningar för testning finns i boken "Kognitiva bedöningar i körkortsmedicinsk utredning" utgiven på Psykologiforlaget, 2003, artikelnummer 768-001.

### Läkemedel och trafik

Genomgången av olika läkemedelssubstanser grundar sig på sökningar i framför allt PubMed med följande sökstrategi: "aktuellt substansnamn" AND (cognition OR driving OR accident OR automobile OR impairment) och fångar på så sätt upp merparten av vetenskapliga publikationer inom området. Det finns dock institutionella rapporter som inte är indexerade och som funnits med i artiklars referenslistor men som varit svåra att få fram.

Trafikvarningstexterna i Fass kan innehålla kunskap som framkommit i samband med utprovning av ett läkemedel men som inte publicerats vetenskapligt varför det starkt rekommenderas att även ta del av den texten vid förskrivning.

Många studier är gjorda med i storleksordningen 10–20 individer där man kan ifrågasätta hur pass representativa de är och i vad mån slumpen har lett till signifikanta skillnader. Likaså förekommer det att man gör många olika neuropsykologiska tester i samma försöksomgång där man inte kompenseras för "multiple testing". Sådana studier redovisas också eftersom det de facto har konstaterats att individer har påverkats av ett läkemedel på ett sådant sätt att det kan ha betydelse för trafiksäkerheten.

Det är viktigt att bedömning sker på individnivå. Även om ett läkemedel ger signifikant påverkan på gruppennivå kan det finnas enstaka individer som inte blir påverkade liksom det omvänta, dvs individpåverkan finns men ingen signifikant påverkan har setts på gruppennivå. Detta kan exemplificeras med att personer som pga kraftig påverkan av ett läkemedel inte kan genomföra ett körtest exkluderas från beräkningar och resultat. Föreliggande genomgång av litteraturen ger förhoppningsvis ändå ett stöd åt förskrivaren med referenser att fördjupa sig i.

### Läkemedelsgrupper

#### A04 – antiemetika

##### Sammanfattning

Serotoninreceptorantagonister förefaller inte påverka körförståndet i negativ riktning medan skopolamin uppvisar klara antikolinerga effekter (25,26).

### Rekommandationer

Serotoninreceptorantagonisterna har visserligen inte indikationen åksjuka, men ett sådant läkemedel kan vara värt att prova för bilförare som är i behov av åksjukeläkemedel eftersom de preparat som har indikationen åksjuka ger negativ inverkan på testresultat och körförståndet.

### Läs vidare

1. Transdermal scopolamine: A review of its effects upon motion sickness, psychological performance and physiological functioning (25). (En översiktartikel från 1989.)
2. Scopolamine (hyoscine) for preventing and treating motion sickness (26). (En Cochrane-översikt från 2009.)

### Enskilda preparat

#### Serotoninreceptorantagonister

Serotoninreceptorantagonister (ondansetron, granisetron och tropisetron) ger snarast en förbättring än en försämring av kognitiva funktioner (27). Ondansetron 1 och 4 mg till friska försköpspersoner har studerats vid körsättning på väg och befunnits sakna påverkan – helt jämförbart med placebo (28).

Yrsel och stört seende rapporterades ofta med ondansetron (4,2%) än med granisetron (0,6%) (29).

#### Aprepitant

Aprepitant gavs som en engångsdos, 125 mg, till friska försköpspersoner och jämfördes med placebo. Aprepitant gav nedslatt emotiellt minne och längsammare ansiktsigenkänning (30).

#### Skopolamin

Skopolamin transdermalt (72-timmarsplåster) kan, förutom ackommodationsstörningar och trötthet, ge nedsättningar i inlärning/minne och uppmärksamhet (28,31,32).

## A10 – blodglukosnivå och körförstånd

Såväl hyperglykemi (33–35) som hypoglykemi (34–36) påverkar kognitiva funktioner som i sin tur är av största betydelse för säkerheten vid bilköring. Vid hyperglykemi (blodglukos > 15 mmol/L, både typ 1- och 2-diabetes) ser man vid upprepade mätningar över tiden ofta förlängsamning av hjärnans processhastighet (33,34), medan en experimentell studie med en mätning vid ett tillfälle i ett test på barn med typ 1-diabetes inte visade någon sådan försämring (37). Inte heller experiment med clamp<sup>1</sup>-teknik med flera neuropsykologiska tester visade någon försämring vid 14–21 mmol/L jämfört med värden av blodglukos vid baseline = 8,9 mmol/L (38). Däremot sågs en påtaglig försämring vid 2,2 mmol/L. Experiment med clamp-teknik vid typ 2-diabetes med baseline-blodglukos 4,5 mmol/L gav en negativ påverkan på processhastighet, minne och uppmärksamhet vid blodglukos på 16 mmol/L (39).

Påverkan vid hyperglykemi är generellt mindre än vid hypoglykemi (35) men några studier avseende blodglukos > 22 mmol/L har inte hittats vid litteratursökningen.

Vid körsimulator vid typ 1-diabetes konstaterades att körförståndet började försämras redan vid 3,6 mmol/L men att flera förare inte var medvetna om hypoglykemin och därmed inte heller kunde vidta glukoshöjande åtgärder (40). Rekommendationen var att inte börja köra med blodglukos < 4,5 mmol/L och att avbryta körsimulator vid < 4,0 mmol/L (41).

I en annan studie fick personer med typ 1-diabetes (n = 37) köra i en mer kvalificerad bilsimulator vid olika blodglukosnivåer och resultaten jämfördes med "egen" körsimulator vid 6 mmol/L. Körförståndet försämrades redan i området 4,0–3,4 mmol/L medan sockerkorrigeringe åtgärder vidtogs först vid ≤ 2,8 mmol/L. Författarna rekommenderar att inte börja körsimulator vid blodglukos < 4–5 mmol/L utan förebyggande behandling (42).

Många kör trots hypoglykemi, inte bara vid typ 1-diabetes utan även vid typ 2-diabe-

tes (43). Med BGAT (Blood Glucose Awareness Training) kan man reducera olycksinblandning och episoder med hypoglykemi (44,45). Viktigt att komma ihåg är att även efter det att man vidtagit åtgärder mot hypoglykemin och återställt blodglukosnivån finns fortfarande en kognitiv nedsättning trots att hypoglykemisymtomen i övrigt har försvunnit (46). För vissa neuropsykologiska tester, t ex valreaktionstid, är det mer än en timmes fördöjning efter restitutio av blodglukosnivån (47).

### A10A – insulin och glukagonanaloger

Insulinbehandling innebär alltid en potentiell risk för allvarliga hypoglykemier<sup>2</sup> med successiv påverkan på kognitiva funktioner och övergång till insulinkoma. Bilkörsimulator (körkortsinnehav) medges därför endast om sjukdomen är välreglerad (TSFS 2010:125, 6 kap) (2).

I en studie från 2009 noterades att bruk av insulinpump ökar risken med 35% att bli inblandad i "driving mishaps" jämfört med behandling med insulininjektioner (48). Riskökning för en ny incident/kollision sågs även vid förekomst av tidigare kollisioner, svår hypoglykemi och hypoglykemirelativerad "driving mishap" (48). Riskökning vid historia av svår hypoglykemi (4 gånger) och hög ålder vid diabetesdiagnos (1,3 gånger) sågs även i en annan studie, som också noterade ett signifikant samband mellan sänkning av HbA<sub>1c</sub> och ökad olycksrisk – 1,3 gånger per 1% reduktion av HbA<sub>1c</sub> (49).

### A10B – perorala och andra blodglukossänkande medel

Studier om trafiksäkerhet och perorala antidiabetika saknas i stort sett. Den enda funna studien berör äldre medel där kombinationen sulfonylurea och metformin gav en 1,3 (1,0–1,7) gånger ökad olycksrisk medan monoterapi inte var relaterad till någon olycksriskökning (50). Mot den bakgrundens redovisas därför hypoglykemiförekomst eftersom hypoglykemi är relaterad till kognitiv nedsättning och därmed ökad trafiksäkerhetsrisk.

1. Anordning för att i experimentellt syfte med glukosinfusion och insulin under en viss tid erhålla en konstant (förhöjd) blodglukosnivå. Se även artikeln Norwich KH, Fluker G, Anthony J, Popescu I, Pagurek B, Hetenyi G Jr. The development of a glucose clamp. *Metabolism*. 1975;24:1221–30.

2. Med allvarlig hypoglykemi avses att en annan person har tvingats ingripa för att häva hypoglykemin. Svår hypoglykemi i studierna avser oftast en fastställd blodglukosnivå, 2,8 mmol/L, men andra värden kan förekomma.

I en metaanalys av oönskade effekter vid behandling av typ 2-diabetes sågs en signifikant högre risk (5,3 gånger) för hypoglykemi vid samtidig behandling med metformin och sulfonylurea (51). Vid jämförelse över tid mellan 4 olika tilläggspreparat sågs en utjämning av risken efter 15 månaders behandling, där repaglinid initialt hade dubbla risken jämfört med rosiglitazon, pioglitazon och nateglinid (52).

### Sammanfattning

Framför allt insulinbehandling ökar risken för allvarlig hypoglykemi. I övrigt redovisas oftast patientrapporterade hypoglykemisymtom och inte i alla studier fanns möjlighet att verifiera hypoglykemin med mätning av B-/P-glukos. Vanligtvis var hypoglykemi bekräftad vid blodglukos < 3,3 mmol/L, ibland < 2,2 mmol/L. Svår hypoglykemi förelåg ibland vid blodglukos < 2,2 mmol/L, men avvikelse förekommer i studierna. Ibland avses med svår hypoglykemi att annan person har behövt hjälpa till för att häva tillståndet.

Metformin verkar ha en låg hypoglykemifrekvens, jämförbar med placebo, medan glibenklamid förefaller ha en klart hög hypoglykemifrekvens. De övriga tilläggspreparaten förefaller ha en liten hypoglykemirisk, jämförbar med placebo, vid samtidig behandling med metformin, medan vid samtidig insulinbehandling ökar hypoglykemirisken. Det finns indikationer på att långverkande medel kan ge ökad risk för äldre personer. GLP-1-receptoragonisterna, framför allt liraglutid ensamt och i kombination med metformin, förefaller ha en hypoglykemifrekvens jämförbar med placebo medan frekvensen ökar vid samtidig behandling med metformin + glimepirid (53,54).

### Rekommendationer

Kunskapen hos patienten om hypoglykemisymtom är mycket viktig för att kunna undvika bilkörsning vid hypoglykemi. Egenmätning av glukos inför bilkörsning är ett rekommenderat för alla, inte bara för yrkesförare (körkort C, CE, D, DE samt taxi) där egenmätning av glukos inför och under färd numera är ett krav.

Under tiden för upptitrering av ett läkemedel eller vid dosjusteringar uppåt bör pa-

tienten ha körförbud till dess att utvärdering har skett.

Glibenklamid bör undvikas vid nyinsättning till bilförrare eftersom det finns flera preparat med klart lägre frekvens av hypoglykemier.

### Läs vidare

1. Diabetes and driving – desired data, research methods and their pitfalls, current knowledge, and future research (55). (En översiktartikel från 2006.)
2. Hypoglycaemia and cognitive function (36). (En översiktartikel från 2005.)
3. Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes (56). (En översiktartikel från 2003.)
4. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus (57). (Cochrane-översikt från 2007.)
5. A review of efficacy and safety data regarding the use of liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, in the treatment of type 2 diabetes mellitus (58). (En översiktartikel från 2009.)
6. The safety and tolerability of GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2-diabetes (59). (En översiktartikel från 2010.)
7. The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: an overview of the LEAD 1–5 studies (60). (LEAD-översikt från 2009.)
8. Selecting GLP-1 agonists in the management of type 2 diabetes: differential pharmacology and therapeutic benefits of liraglutide and exenatide (61). (En översiktartikel från 2010.)

### Enskilda preparat

#### Exenatid

Exenatid injiceras i suicidsyfte, 10 gånger ordinerad dos, gav ingen hypoglykemi (62), medan studier av exenatid i kombination med metformin, insulin och/eller sulfonylurea (SU) gav hypoglykemier hos mellan 5 och 36% beroende på dos (5–10 mikrog) och observationstid (63,64). I en annan studie, över 30 veckor, sågs hypoglykemi hos ca 5% i de olika grupperna som fick antingen 5 mikrog, 10 mikrog exenatid eller placebo som tillägg till metformin (65), dvs ingen skillnad mot placebo. I en studie med exenatid som tillägg till metformin eller SU i 9–12 månader rapporterades 3,5% hypoglykemier (66). I en nyligen publicerad studie gavs

### Sökord

### Innehåll

exenatid (långsamt frisatt) 2 mg 1 gång/vecka och jämfördes med dagligt tillägg av sitagliptin 100 mg och pioglitazon 45 mg till basal terapi med metformin. Hypoglykemifrekvensen (lindrig) var 1–3% i alla grupperna (67).

I ingen av de redovisade studierna sågs svår hypoglykemi. Svår hypoglykemi sågs däremot hos 1,2% vid 10 mikrog x 2 vid kombination med SU-preparat (68).

#### *Liraglutid*

I en fas II-studie med liraglutid (10 mikrog/kg kroppsvikt som en engångsdos respektive x 1 i 12 veckor vid typ 2-diabetes) noterades inga hypoglykemier (69). I en annan studie med samma förutsättningar noterades 1 hypoglykemi bland 135 deltagare med doseringar mellan 0,045 och 0,75 mg/dag (70). Liraglutid 0,65, 1,25 och 1,9 mg subkutan jämfördes mot placebo i 14 veckor varunder inga hypoglykemier rapporterades (71).

Liraglutid 1,2 respektive 1,8 mg x 1 jämfördes mot glimepirid 8 mg avseende tolerabilitet och biverkningar i LEAD-3-studien (LEAD = Liraglutide Effect and Action in Diabetes) (72). Hypoglykemier förekom 6,5 gånger oftare i glimepiridgruppen (72). I studien av Nauck (en 26-veckorsstudie med 0,6, 1,2 och 1,8 mg liraglutid/dag och placebo, i kombination med metformin) noterades samma incidens av hypoglykemi (< 3,1 mmol/L) vid behandling med liraglutid som för placebo (73). ”Major hypoglycemic event” (där annan person tvingats hjälpa till för att häva hypoglykemin = allvarlig hypoglykemi i trafikmedicinskt hänseende) inträffade i LEAD-studierna 1 och 5. Liraglutid 1,8 mg/dag i kombination med glimepirid orsakade en svår hypoglykemi (74).

I LEAD-5-studien kompletterades metformin-/glimepiridbehandlingen för typ 2-diabetes med liraglutid, insulin eller placebo. Här rapporterades 2,2% svåra hypoglykemier och 27% lindriga hypoglykemier vid kombinationen liraglutid + glimepirid (4 mg x 1) + metformin (1 mg x 2) (75). Placebo + glimepirid (4 mg x 1) + metformin (1 mg x 2) uppvisade hypoglykemier hos 17%.

I LEAD-6-studien som publicerades 2009 behandlades ca 230 patienter med typ 2-diabetes med metformin eller SU med 1,8 mg liraglutid/dag och jämfördes med 10 mikrog

exenatid x 2 under 26 veckor. Hypoglykemi (blodglukos < 3,1 mmol/L) förekom i en frekvens av 1,9/patientår mot 2,6 för exenatidgruppen ( $p = 0,013$ ). För dem som hade metformin var andelen med hypoglykemi 6% för liraglutid mot 11% för exenatid (68). Två allvarliga hypoglykemier förekom i gruppen med exenatid + SU. Att behandling med liraglutid ledde till ett mindre antal hypoglykemier än kombinationer med andra medel framgår även i en annan studie (76).

Den enda studien med avvikande resultat – liraglutid 1,8 mg jämfört med placebo som tillägg till metformin + rosiglitazon – rapporterade visserligen om en låg hypoglykemifrekvens men signifikant högre än för placebo (77).

#### *Akarbos*

Akarbos som monoterapi ( $\leq 300$  mg/dag) i 24 veckor gav huvudsakligen gastrointestinala biverkningar. Inga hypoglykema episoder rapporterades (78). Likaså finns huvudsakligen intestinala biverkningar rapporterade i en ”post-marketing surveillance study” omfattande 27 800 diabetiker behandlade i 12 veckor. Hypoglykemi rapporterades för 0,03% av deltagarna med akarbos i monoterapi, 0,03% i kombination med sulfonylurea, 0,2% i kombination med metformin och 0,3% i kombination med insulin (79).

I en cross over-studie med repaglinid eller akarbos som tillägg till metformin + sulfonylurea sågs ingen hypoglykemi under 12 veckor med akarbos upp till 100 mg x 3 (80).

#### *Glibenklamid*

Glibenklamid studerades för en jämförelse mellan dosering 1 gång/dag och 2 gånger dagligen varvid 20 respektive 30% drabbades av ”minor hypoglycemic episodes” (avhjälptes av personerna själva). Inga svåra hypoglykemier (< 2,8 mmol/L) noterades för de 60 deltagarna under denna 10-månadersstudie (81).

Från en 24-veckorsstudie med glibenklamid i kombination med metformin rapporterades att 38% drabbats av hypoglykemi (blodglukos  $\leq 2,8$  mmol/L) jämfört med 1% med kombinationen rosiglitazon + metformin och 4% i glibenklamidgruppen avbröt studien pga hypoglykemier (82).

Svår (allvarlig) hypoglykemi är relaterad till glibenklamid (83). Frekvensen svår hypoglykemi var i en tysk studie 5,6/1 000 personår vid behandling med glibenklamid jämfört med 0,86/1 000 personår för glimepirid (84).

### *Glipizid*

I en tvåårsstudie (n = ca 580/grupp) med glipizid (respektive sitagliptin) som tillägg till metformin ( $\geq 1\ 500$  mg/dag) rapporterade 34% i glipizidgruppen att de hade drabbats av hypoglykemi vid sammanlagt 805 tillfällen. Av de 726 tillfällen där blodglukosnivåerna redovisats var 76%  $< 3,9$  mmol/L, 44%  $< 3,3$  mmol/L och 8%  $< 2,8$  mmol/L. Åttiotre procent av episoderna inträffade under första studieåret. Arton individer behövde hjälp av en annan person för att häva hypoglykemin och 9 av dessa hade en påtaglig medvetandesänkning (85). Andra studier har rapporterat hypoglykemiförekomst hos 32 respektive 17% av behandlade patienter (86,87).

### *Glimepirid*

Glimepirid (1–8 mg x 1) jämfördes i ett pediatriskt material med metformin (500–1 000 mg x 2) under 24 veckor. Hypoglykemi ( $< 2,8$  mmol/L) noterades hos 4,9% i glimepiridgruppen mot 4,2% i metformingruppen (ingen signifikant skillnad). En svår hypoglykemi noterades i vardera gruppen (88).

I en jämförande studie (12 veckor, typ 2-diabetes) rapporterade 4/26 hypoglykemi ( $< 2,8$  mmol/L) och ytterligare 5 hade symptom (70). I en annan studie (4 mg x 1 i kombination med metformin, 24 veckor) noterades hypoglykemi ( $< 3,1$  mmol/L) hos 17% av deltagarna (73).

### *Metformin*

Metformin givet i en dos om 500–2 000 mg/dag gav lindrig hypoglykemi hos 3,3% av 447 individer. Ingen mätlig eller svår hypoglykemi inträffade (89). I en annan studie (n = 143 + 146 kontroller) under 24 veckor tog 78% maxdos, 2 550 mg metformin/dag, medan resterande tog minst 1 700 mg/dag. Symtom på hypoglykemi var desamma som i placebo gruppen (< 2%) och ingen hade analysmässigt hypoglykemi (90). Även i en relativt

ny studie (n = 140) rapporterades hypoglykemisymtom av ca 1% (91).

I en översiktssartikel från 1995 om metformin till typ 2-diabetespatienter sägs att metformin inte orsakar hypoglykemi (92).

### *Nateglinid*

Nateglinid som monoterapi med doserna 30, 60, 120 och 180 mg x 3 jämfördes med placebo och man fann hypoglykemi (2,7–3,3 mmol/L) i 3 fall (1,3%) i grupperna som fick 120 mg nateglinid (93).

Nateglinid, metformin, placebo och kombinationen nateglinid + metformin jämfördes under 4 veckor och hypoglykemi ( $\leq 3,3$  mmol/L) noterades hos < 1% i metformingruppen, 1,7% i nateglinidgruppen och 3,7% i grupperna som fick kombinationsbehandling (94).

Från en studie med jämförbara gruppstolar (n = ca 155) resulterade tillägg av 60 mg nateglinid x 3 till 1 000 mg metformin x 2 i en fördubbling av hypoglykemieepisoden (3,9% till 8,4%) och ytterligare fördubbling vid 120 mg nateglinid (15,6%) (95). En studie av Ristic och medarbetare är svårväderad eftersom återkommande och svåra hypoglykemier exkluderats (96).

I Salorantas och medarbetares studie jämfördes 30, 60 och 120 mg mot placebo. Symptomatisk hypoglykemi noterades hos 5% i placebogruppen medan 12, 11 och 23% drabbades i respektive behandlingsgrupp. Verifiering visade att majoriteten av dem med symptomatisk hypoglykemi hade ett blodglukosvärde  $> 3,3$  mmol/L (97). Bekräftad hypoglykemi ( $\leq 3,3$  mmol/L) sågs genomgående i ca 1/4 av de symptomatiska fallen (inklusive placebogruppen) och svår hypoglykemi var sällsynt, men siffran nämns inte.

### *Repaglinid*

Repaglinid gav färre (2,8%) hypoglykemier ( $< 4,5$  mmol/L) än glibenklamid (7,9%) i en studie under Ramadan (6 veckor) (98). Repaglinid i jämförelse med placebo har rapporterats ge hypoglykemi hos 17% respektive 3% (3 individer hade "major hypoglycemic events") (99) och i en annan studie var motsvarande resultat 36% respektive 6% (lindrig till moderat hypoglykemi, en svår hypoglykemi med  $< 2,5$  mmol/L) (100).

Patientrapporterade hypoglykemisymtom (ej verifierade) vid typ 2-diabetes låg på en nivå motsvarande placebo i en liten jämförande studie (n = 13 + 12) (101). I en större 24-veckorsstudie med 361 patienter randomisera till behandling med antingen placebo, 1 mg eller 4 mg repaglinid, drabbades 11, 27 respektive 35% av någon hypoglykemisk episod. En procent i varje grupp hade erfartit blodglukos < 2,5 mmol/L (102).

#### Rosiglitazon

Rosiglitazon i kombination med metformin gav 1% hypoglykemier (82), medan ingen "signifikant hypoglykemi" observerades i en studie av Gomez-Perez och medarbetare (103). I en annan studie sågs lindriga till moderata hypoglykemisymtom hos 2,5% vid doseringen 4 mg x 1 och hos 4,4% vid 8 mg x 1 som tillägg till metformin (104).

#### Pioglitazon

I en jämförande studie (n = 4 x 320) med pioglitazon som tillägg till metformin sågs hypoglykemisymtom hos 2,2% medan som tillägg till sulfonylurea rapporterades sådana symtom hos 11,3% (105). Pioglitazon som monoterapi (40 veckor) med 15–45 mg/dag gav hypoglykemier hos 4,5% jämfört med glibenklamid 24,3% (106).

I en annan studie när 30 mg pioglitazon gavs som tillägg till metformin till ca 300 individer sågs inga hypoglykemier (107).

#### Sitagliptin

Se även glipizid ovan. Vid dosering 100 mg x 1 i 24 veckor till 467 patienter med typ 2-diabetes noterades hypoglykemi hos 1,7%, varav 2 individer med svår hypoglykemi (en med missad måltid) (89). I en översiktsserie konstaterades att sitagliptin hade en hypoglykemifrekvens jämförbar med placebo (ca 1%) (108).

I en studie med ihopslagna data från 12 dubbeldolda studier (6 139 individer) noterades en incidens om 4,9 hypoglykemier/100 personår med sitagliptin medan för övriga behandlingar var siffran 11,7. Man anger att frekvensen vid monoterapi är jämförbar med placebo och störst vid samtidig insulinbehandling (109).

## G04 – urologiska medel

### Sammanfattning

Instabil urinblåsa behandlas framgångsrikt med antikolinerga läkemedel. Risken för kognitiv påverkan är påtaglig framför allt hos äldre medan barn påverkas i liten omfattning. Några studier om hur dessa läkemedel påverkar bilkörning finns inte.

### Rekommendationer

Darifenacin förefaller inte ge någon påverkan på kognitiva funktioner trots god förväntad läkemedelseffekt.

### Läs vidare

1. Preserving cognitive function for patients with overactive bladder: evidence for a differential effect with darifenacin (110). (En översiktsserie från 2008.)

### Enskilda preparat

#### Darifenacin

Darifenacin, 15 mg x 1 långsamt frisatt, påverkade inte kognitiva funktioner utan var jämförbart med placebo (111). Darifenacin med doseringen 7,5 mg respektive 15 mg x 1 i en vecka till medelålders friska gav ingen påverkan på kognitiva funktioner utan var jämförbart med placebo (112). Någon påverkan sågs inte heller i en annan studie med äldre (113).

#### Oxybutynin

Oxybutynin som en engångsdos (5 och 10 mg) har visat sig ge försämrade kognitiva testresultat i 7 av 15 neuropsykologiska tester (114). Långsamt frisatt oxybutynin (20 mg) påverkade kognition, speciellt minnet hos äldre, vid jämförelse mot placebo och darifenacin (15 mg) (111). Försökspersonerna i studien var inte medvetna om sin minnespåverkan av oxybutynin.

#### Tolterodin

Utöver ett par fallbeskrivningar med minnespåverkan (115) och konfusion (116) saknas studier.

## M01 – NSAID

### Sammanfattning

Generellt sett verkar NSAID-preparaten vid engångsdosering inte påverka körförmåga eller kognitiva funktioner medan så-

väl förbättrade som försämrade testresultat kan anas vid längre tids behandling. Preparatens trafikvarningstexter anger dock att för enstaka patienter kan allvarligare störningar inträffa (påverkan på reaktionsförmågan, synrubbningar, dåsighet m m) men detta verkar mer vara uppgifter från biverkningsrapporter än resultat av vetenskapliga studier.

### Rekommendationer

De vetenskapliga studierna ger ingen klar vägledning i valet mellan olika NSAID. Läs vidare om de olika substanserna nedan.

### Enskilda preparat

#### Diklofenak

Diklofenak, 50 mg intramuskulärt, visade inga skillnader mot placebo i psykomotoriska tester vid upprepade mätningar mellan 1 och 8 timmar efter injektion (117).

#### Ibuprofen

Ibuprofen 200 mg x 4 i 5 dagar jämfört med placebo till friska män med inducerad muskelskada gav ingen försämring i psykolog-testresultat (118).

Goodwin och medarbetare rapporterar om 4 äldre patienter i ett kliniskt material vilka erhöll ibuprofen 1,6–3,2 g/dag och som fick en kognitiv påverkan, vilken normaliseras inom 2 veckor efter utsättning (119).

#### Indometacin

Indometacin 100 mg 2 timmar före körning i avancerad bilsimulator gav ingen påverkan på körförståelse eller reaktionshastighet (120). Indometacin 50 mg x 1 jämfördes bl a mot placebo i ett "track"-test och neuropsykologiska tester. Två timmar efter intagen dos under dag 3 sågs en tendens till sänkning av CFT (critical flicker threshold) medan resultaten för uppmärksamhet, reaktionsförmåga och koordination var opåverkade (121). En individ kunde dock inte genomföra vissa testuppgifter pga yrsel och illamående.

Indometacin, 25 mg x 3, jämfördes med placebo före, 5 timmar efter första dos och sedan efter 7 dagars medicinering. Neuropsykologiska testresultat visade förbättrade reaktionstider både efter första dosen och efter 1 vecka. Verbalt minne förbättrades efter

1 vecka i den yngre delgruppen (55–65 år), medan inga skillnader sågs i resultaten från uppmärksamhetstest eller andra tester (122).

### Naproxen

Naproxen 500 mg 2 timmar före körning i avancerad bilsimulator gav ingen påverkan på körförståelse eller reaktionshastigheten (120). Tre veckor med 750 mg/dag till äldre gav vissa försämringar i resultaten av neuropsykologiska tester, dock inte signifikanta (123). Att försämringar sågs hos några individer är anmärkningsvärt eftersom omtesting med samma testbatteri efter 3 veckor bör ge förbättringar pga inlärningseffekter (124,125).

### M03 – muskelrelaxantia

#### Enskilda preparat

#### Baklofen

Inga för bilköring relevanta studier har kunnat identifieras.

#### Orfenadrin

Inga för bilköring relevanta studier har kunnat identifieras.

### N01 – anestetika

Trafikolyckor finns rapporterade för patienter som kör hem efter anestesi med fällande domar och ersättningsskyldighet (USA) för anestesiologen respektive operatören (126). Även om körförbud meddelas förekommer det inte sällan att patienten ändå kör.

I en intervjustudie var andelen körande trots 24-timmars körförbud 5% efter generell anestesi och 2,4% efter regional anestesi eller intravenös sedering (127). I en studie körde 73% av bilägarna inom 24 timmar trots rekommendation om att inte köra. Av de 9% som körde hem efter operationen angav 1/3 att de var trötta, 4/9 hade huvudvärk, 1/3 hade yrsel och några hade illamående och kräkningar (128).

I en översiktsartikel noterades att risken för postoperativ nedsättning i kognitiva funktioner inte skilje sig åt mellan generell och regional anestesi (129). Genomgången visade också att speciellt äldre var känsliga för postoperativ kognitiv dysfunktion, som kunde finnas kvar 1 vecka postoperativt hos 26% av patienterna – i vissa fall upp till månader.

I en relativt ny studie undersöktes 20 friska matchade kontroller mot 20 patienter (medelålder 36 vs 44 år) som skulle genomgå artroskop. Uppmärksamhetsbrister, mikrosömn och förlängda reaktionstider noterades i patientgruppen 2 timmar postoperativt men ingen skillnad sågs efter 24 timmar jämfört med baseline före ingreppet (130). Tolv frivilliga unga testades i en pilotstudie med generell anestesi (propofol, desfluran och fentanyl 2, 3, 4 och 24 timmar efter anestesislut) samt med alkohol (0,8%) och utan droger (med motsvarande intervall) avseende simulatorköring och psykometriska tester. Man såg ingen kvarstående effekt av anestesin efter 2 timmar medan alkoholen gav en generell försämring vid alla tidpunkterna (131).

### Sammanfattning

Normal rutin efter generell anestesi förefaller, såväl i Sverige som i flera andra länder, vara att ge körförbud de närmaste 24 timmarna efter anestesislut (132–134). En sammanställning återfinns i tabell 2 i Ips och medarbetares artikel (134).

För moderna kortverkande medel förefaller det som att man inte ser någon påverkan efter 6 timmar men tillägg av sederande läkemedel förlänger definitivt påverkans tiden. Många kör trots givna rekommendationer om att inte köra: en del kör hem direkt efter ingreppet.

### Rekommendationer

Generellt kan sägas att man inte ska köra bil den närmaste tiden efter det att man har fått anestesimedel. Speciellt viktigt är körförbjudet om sederande läkemedel, t ex midazolam, givits ensamt eller som komplettering till anestesin. Trots att det inte finns bra vetenskapliga belägg för just gränsen 24 timmar verkar det ändå vara en rimlig tid för att återhämta sig efter ingreppet och de givna läkemedlen hinner försvinna ur kroppen.

För propofol ger förslagsvis 6 timmar en god marginal.

Om endast lustgas ges, där det inte finns hållpunkter för negativ körpåverkan, kan man vara mer liberal. Var tydlig gentemot patienten och förklara att hjärnans kapaci-

tet är/kan vara påverkad trots att man känner sig helt ok.

### Läs vidare

1. Doc, can I drive home? (135) (Editorial 2009.)
2. Nurse-administrated propofol sedation safety further confirmed – but can we really allow our patients to drive afterwards? (136) (Editorial 2008.)
3. Factors affecting recovery and discharge following ambulatory surgery (132). (En översiktssartikel från 2005.)
4. Recovery and driving after brief anaesthesia. (137). (En översiktssartikel från 1981.)

### Enskilda preparat

#### Droperidol

Droperidol, 2,5 mg intramuskulärt, gav försämrad körförmåga i simulator 30 minuter efter injektion (138). Fem milligram intravenöst gav påverkan på kognitiva funktioner i minst 10 timmar efter injektion (139) medan andra hävdar kvarstående effekter > 24 timmar (140,141) eller > 48 timmar (142).

#### Lustgas

Lustgas, 30%, kan påverka psykomotoriken 10–20 minuter efter avslutad behandling (143). I en studie gav man lustgas till patienter i samband med sigmoideoskopi och jämförde med matchade kontroller ( $n = 40 + 40$ ). Vid testning av komplex motorisk förmåga fann man inte någon negativ påverkan på kognitionen utan snarast en förbättring mätt ca 10 minuter efter avslutad administration av gasen (144).

I en opublicerad studie från TrMC (Trafikmedicinskt Centrum, Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge) såg man inte heller någon påverkan på resultaten i ett simulantkapacitets- och reaktionstidstest ca 30 minuter efter anestesin vid artroskop.

#### Propofol

Vid test av propofol vid 0,2, 0,4 och 0,8 mikrog/L sågs påverkan på kognitiva funktioner vid alla tre nivåerna (145). Propofol gav 1/2 timme efter administrering kvarstående kognitiva effekter motsvarande inverkan av BAC (blodalkoholkoncentration) 1,1% (23).

I tester och simulerad köring presterade patienter som fått propofol efter 2 timmar jämförbart (eller bättre) som vid baseline,

### Sökord

### Innehåll

medan patienter som fått midazolam + petidin vid endoskopin fortfarande efter 2 timmar presterade signifikant sämre än vid baseline (146).

I en senare studie gavs propofol alternativt midazolam eller placebo inför gastroskopi. Körförmågan testades i bilsimulator före och efter undersökningen. I propofolgruppen hade 97,5% återhämtat sig efter 30 minuter och alla efter 60 minuter medan man i midazolamgruppen fortfarande hade signifikant sämre värden efter 2 timmar jämfört med baseline (147).

I en annan studie undersöktes effekterna av intravenös injektion med propofol (2,4 mg/kg kroppsvikt) inför kolo- eller gastroskopi före, strax efter och efter 1 och 2 timmar, varvid 4% uppvisade lätt kognitiv nedsättning efter 2 timmar. Omedelbart efter narkosen sågs påtaglig nedsättning av kognitiva funktioner motsvarande måttligt demenstillstånd. Författaren rekommenderar bilköring tidigast efter 6 timmar (148).

### *Tiopental*

Korttila och medarbetare studerade tiopental och konstaterade att försämrade körförmåga i simulator kvarstod i 6 timmar och försämrade reaktionsförmåga i 8 timmar efter anestesin. Författarna föreslår 24 timmars körförbud vid tiopentalanestesi (149).

### **N02 – analgetika**

Smärta i sig har i flera studier visat sig påverka reaktionshastigheten och andra kognitiva funktioner (150–153) varför det är viktigt att behandla smärtan adekvat. Att opioider av olika slag inverkar negativt på kognitiva funktioner och körförmåga har visats i flera studier och lett till att man vanligen avråder från bilköring. I de få studier som finns där analgetika relateras till förekomst av trafikolyckor framskymtar kodein och dextropropoxifen som riskläkemedel. Trafikolyckor med personskador studerades av England och medarbetare (154) som fann en riskökning på 2,0 (1,7–2,4) med opiater i allmänhet och där äldre (55–69 år) hade en lägre risk än yngre (18–54 år). Eftersom dextropropoxifen avregistrerats kommenteras inte dessa studier.

### **Sammanfattning**

Man ser ingen negativ inverkan av analgetikamedicinering vid långtidsbehandling men ändemot vid intag av engångsdoser, insättning och dosjusteringar.

### **Rekommendation**

Stabil underhållsdosering av starka långsamt frisättande (depåberedningar) analgetika är vanligtvis inte något hinder för bilköring, men individuell bedömning måste ske med tanke på biverkningar, övrig medicinering och grundsjukdom. I litteraturen föreslås minst 1 veckas stabil dosering och minst 1 dygns körförbud vid extradoser.

En allmän rekommendation efter en engångsbehandling vid operativa ingrepp är att 1 dygns bilkörningskarens bör vara rimlig.

### **Läs vidare**

1. Chronic pain and neuropsychological functioning (153).
2. A review of the effects of opioids on psychomotor and cognitive functioning in humans (155). (En översiktssartikel från 1995.)
3. Effects of intermediate- and long-term use of opioids on cognition in patients with chronic pain (156).

### **Enskilda preparat**

#### *Acetylsalicylsyra*

Resultaten av kognitiva tester jämfördes mellan personer som tog (n = 1 130) respektive inte tog (n = 3 251) acetylsalicylsyra under de senaste två veckorna. Ingen skillnad noterades (157). Acetylsalicylsyra jämfört med placebo efter 4 års medicinering visade ingen skillnad i resultaten av kognitiva tester (158).

#### *Buprenorfin*

På samma sätt som Sabatowski och medarbetare (159) har Dagtekin och medarbetare visat (160) att inte heller stabil långtidsbehandling med buprenorfinplåster påverkade kognitiva funktioner jämfört med kontroller. Däremot gett som en engångsdos intramuskulärt sågs en påverkan på kognitiva funktioner med maximal effekt efter 4 timmar och kvarstående effekt efter 8 timmar (117).

### Fentanyl

Fentanyl (0,2 mikrogram/kg kroppsvikt) har effekter på kognitiva funktioner jämförbara med en låg dos alkohol (BAC = 0,3%) 15 minuter efter administration och gav en försämring i 4 av 8 testparametrar mot endast försämring i visuell reaktionstid för alkohol (161). Mätt efter 1,5 timme efter intravenös administration sågs ingen skillnad jämfört med placebo (23). När 100 mikrogram fentanyl gavs intravenöst erhölls sämre resultat i tester än för diazepam som kvarstod efter 2 timmar.

Kognitiva effekter av långtidsbehandling med fentanylplåster undersöktes i en studie och för 21 smärtpatienter noterades ingen kognitiv påverkan jämfört med 0,5% BAC utan fentanylgruppen var helt jämförbar med en kontrollgrupp (friska) (159). Någon försämring sågs inte heller för fentanyl 44 mikrogram/timme förutom hos några äldre (162). Med stabil dos (> 12 dagar) med 25–400 mikrogram/timme var resultaten jämförbara med en kontrollgrupp och påverkan < 0,5% BAC (159).

Vid fentanylplåster som tillägg till oxikodon sågs efter 1 månad snarast förbättringar vid simulerad körning (163).

### Kodein

Bachs och medarbetare (164) visade 2009 att riskökningen för trafikolyckor där föraren fått kodein förskrivet och där preparatet hämtades ut < 1 vecka innan trafikolyckan var 1,9 (1,2–2,2) gånger, medan risken för tramadol inte var signifikant 1,5 (1,0–1,6). I kodeingruppen förekom blandmedicinering med bl a opioider, bensodiazepiner och sömmmedel och som när dessa uteslöt ledde till en riskökning på 1,3 (1,0–1,6), dock ej signifikant. I högdosgruppen med kodein (som fick > 60 dygnsdoser förskrivet) blev riskökningen 2,9 (2,3–3,6). Dynamisk synskärpa påverkades negativt vid 90 mg vs placebo, visuomotorisk koordination vid 60 mg medan ingen påverkan sågs på reaktionstider (165).

Vid test i körsimulator visade det sig att 60 mg inte påverkade körförstågan (166) och i en senare studie med patienter som tog 127–270 mg/dag uppvisades samma körförståga som hos patienter utan kodein – 1 respektive 5 timmar efter senaste dos (167).

### Metadon

Metadon givet i smärtstillande syfte gav snarast, efter upptitrering och vid steady state, en förbättring i uppmärksamhet och psykomotorik (168).

### Morfin

Långtidsbehandling med morfinpreparat (långsam frisättning) undersöktes med kognitiva tester under 1 år med doserna 40–140 mg/dygn vid en 12-månadersuppföljning. Resultaten låg hela tiden inom normalvärdesgränserna för de olika testerna och man såg inte heller något samband mellan dos och testresultat (169).

Två veckors stabil dosering med långsamt frisatt morfin (60–1 100 mg/24 timmar) medförde ingen försämring i resultaten av kognitiva tester utom i ett fatal fall där samtidigt intag av ett neuroleptikum, haloperidol, mot illamående angavs som trolig orsak till nedsättningen (170).

### Oxikodon

Oxikodon (35 mikrogram/24 timmar) gav efter 90 dagars behandling ingen försämring eller förbättring av kognitionen på gruppennivå och i de enskilda fall där försämring sågs fanns huvudsakligen äldre (162). Personer med stabil dosering de senaste 12 dagarna med > 4 veckors behandling (långsamt frisatt oxikodon) presterade som friska kontroller och ingen sämre än motsvarande BAC 0,5% (171).

### Tramadol

Tramadol undersöktes parallellt med kodein varvid man fann en icke signifikant olycksriskökning för tramadol med 1,5 gånger (0,9–2,3), men trenden över tid var uppåtgående (164). Tramadol givet som en 20 mg bolusdos postoperativt jämfördes med 10 mikrogram fentanyl varvid signifikant färre med fentanyl kunde fullfölja ett neuropsykologiskt test än i tramadolgruppen dag 1, men resultatmässigt sågs ingen skillnad bland dem som fullföljde testet (172).

I övrigt finns inga relevanta studier i PubMed för tramadol utöver några rättsmedicinska artiklar (173,174). Förhöjd kramprisk har observerats (175) och bör beaktas för bilförfare speciellt vid tidigare stroke, skallskada eller alkoholmissbruk (176).

## Sökord

## Innehåll

### Kombinationsbehandling

Vid kombinationer av analgetika eller tillsammans med andra läkemedel av centralt verkande typ är det vetenskapliga underlaget osäkert och stor försiktighet är påkallad. För att förstärka den analgetiska effekten kombineras ofta behandlingen med ett annat ”trafikfarligt” (= har trafikvarningstext) läkemedel.

### Analgetika med perifera effekter

Analgetika med perifera effekter förväntas inte ha några effekter på centrala nervsystemet och har därför inte tagits upp här med undantag för acetylsalicylsyra.

### N02C – antimigränmedel

Migränsjukdom befanns vara signifikant associerad med kollisionsolyckor bland förrare inom det israeliska försvaret (177) men någon ytterligare studie har dock inte kunnat återfinnas. Det finns studier som pekar på nedsatt kognition/visuell dysfunktion i perioderna mellan attacker (178–180), speciellt hos dem med aura (181,182). Andra studier har dock inte kunnat påvisa någon nedsatt kognition (183,184), bl a en studie där man använde ett omfattande testbatteri men på endast yngre som hade haft migrän under en relativt kort tid. Inte heller migränpatienter med en längre sjukdomstid (i medeltal 18 år) uppvisade i en annan studie någon skillnad i kognitiva funktioner jämfört med kontroller (185).

Trötthet/sömnighet är en vanlig rapporterad biverkning av alla triptanläkemedel och ännu vanligare för ”gruppen övriga” där utöver ergotaminer även opioider, antihistaminer och antiemetika m fl ingick (186). Tröttheten kan givetvis påverka körlämpigheten.

### Sammanfattning

Migränpatienter verkar inte ha någon nedättning i kognitiva funktioner under anfallsfria perioder. I en placebokontrollerad studie med sumatriptan, zolmitriptan och ergotamin, där även friska ingick med testing av kognitiva funktioner och ”event-related potentials”, sågs endast marginella läkemedelseffekter utan klinisk relevans.

Trötthet/sömnolens är en inte ovanlig biverkning vid triptanmedicinering.

### Rekommandationer

Påtaglig trötthet är vanligt förekommande i restitutionsfasen efter ett anfall och innebär att man inte ska köra bil det närmaste dygnet (dagnen). Valet av läkemedel för behandling i prodromalstadiet eller akutfasen har därför mindre betydelse eftersom läkemedelseffekten avklingat när det är dags att köra. Överdosering kan kräva längre tid för eliminering/restitution.

### Läs vidare

1. Triptans and CNS side-effects: pharmacokinetic and metabolic mechanisms (187). (En artikel från 2004.)

### Enskilda preparat

#### Almotriptan

Almotriptan 12,5 mg har en något lägre förekomst av trötthet och sömnolens än sumatriptan 50 mg och 100 mg enligt en översiktstillstånd från 2002 (188). Sömnolens drabbade ca 1,6% av patienterna i såväl behandlingsgrupp (12,5 mg) som placebo Grupp medan 6,25 mg gav sömnolens hos 0,8% (189).

#### Eletriptan

I en studie rapporterades terapirelaterad sömnolens för 1% vid 40 mg och 4% vid 80 mg jämfört med 2% i placebo Gruppen (190). Terapirelaterad trötthet rapporterades för 2 respektive 6% mot 2% för placebo Gruppen.

#### Ergotamin

För 2 mg givet till friska försökspersoner sågs en lätt nedsättning i kognitionen mätt i form av ”Event related potentials” 2 timmar efter intag (191). Föreändringen var liten och bedömdes inte som kliniskt relevant. Ergotaminmissbrukande migränpatienter jämfördes med migränpatienter utan ergotamin och friska kontroller varvid man efter korrektion för psykologisk oro (”distress”) inte fann några skillnader i minnesförmåga, mental flexibilitet, processhastighet eller uppmärksamhet (192).

#### Naratriptan och zolmitriptan

Här saknas studier om kognition och trafiksäkerhet.

### Rizatriptan

Rizatriptan med dosen 10 mg gav väsentligen likvärdiga resultat som för sumatriptan (193,194).

### Sumatriptan

Två timmar efter intag av 100 mg sumatriptan sågs ingen effekt på friska vid Brickenkamps d2-test, se tester s 1363 (191). Samma dos och testat 3–5 timmar efter intag gav lindrig sedering men något snabbare reaktioner vid ordigenkänningstest och något, men ej signifikant, längre enkla reaktionstider (audiella och visuella), men i övriga tester sågs ingen skillnad mot placebo (193).

### N03 – antiepileptika

Inga studier finns om hur antiepileptika påverkar körförståndet utan genomgången visar preparatens inverkan på kognitiva funktioner, som är väl undersökt och i enstaka fall i jämförelse med påverkan av alkohol. Majoriteten av studier är dock utförda med unga vanligtvis friska personer, men effekter på barn och äldre har också studerats.

### Sammanfattning

Det finns belägg för att fenobarbital har störst inverkan på kognitiva funktioner bland de antiepileptiska läkemedlen, och att topiramat har en sådan påverkan att bilkörskortet bör avrådas. Fenytoin ger också påverkan på psykomotoriken medan karbamazepin har en något marginell effekt på kognitionen. Valproat tillsammans med vigabatrin, gabapentin och lamotrigin har troligen ingen nämnvärd effekt på körförståndet. Levetiracetam reducerar inte den kognitiva förmågan men kan ge oönskade effekter i form av aggressivitet och impulsivitet samt inte sällan initial trötthet/somnolens vid upptitrering.

Data i Tabell 1, s 1329, är hämtade från en översikt gjord 2002 (195) och anpassad för läkemedel på den svenska marknaden. Resultaten skiljer sig något jämfört med en tidig översikt från 1987 där fenytoin bedömdes ha den största påverkan på kognitiva funktioner i jämförelse med fenobarbital, valproat och karbamazepin (196).

### Rekommendationer

Levetiracetam är den substans som i flera studier har visat sig förbättra kognitiva funktioner och borde (ur kognitiv synvinde) vara att föredra i samband med bilkörskort om inte biverkning i form av trötthet eller predisponerande faktorer för beteende/påverkan föreligger. Lamotrigin, gabapentin och valproat är också alternativ för bilförare och uppvisar ingen eller endast liten påverkan.

### Läs vidare

1. Behavioral and cognitive effects of anti-epileptic drugs (197). (En översiktartikel från 2010.)
2. Cognitive effects of GABAergic antiepileptic drugs (198). (En översiktartikel från 2010.)
3. Cognitive effects of antiepileptic drugs (199). (En översiktartikel från 2008.)
4. Behavioural effects of the newer antiepileptic drugs: an update (200). (En översiktartikel från 2004.)

### Enskilda preparat

#### Etosuximid

Ingen signifikant skillnad i kognitiva funktioner jämfört med baseline noterades 6 månader efter insättning av ethosuximid (201).

#### Felbamat

Inga studier på mänskliga finns.

#### Fenobarbital

Fenobarbital har en negativ effekt på kognitiva funktioner (202) och gav störst påverkan vid jämförelse med fenytoin och valproat hos friska försökspersoner och med signifikant skillnad mot baseline i flertalet kognitiva tester. Fenobarbital påverkar även inlärningsförmågan (203). Givet till Alzheimerpatienter (AD) och jämfört med AD-kontroller sågs en signifikant försämring i global kognitiv förmåga (MMSE<sup>1</sup>) jämfört med baseline vid 12 månader, medan kontrollgruppen uppvisade en viss förbättring (204).

Vid utsättning av fenobarbital hos barn sågs efter 7 månader en förbättrad kognitiv förmåga jämfört med grupperna som kvarstod på medicineringen (205). I ett annat försök att minska användningen av fenobarbital hos personer boende på institution sågs efter

1. MMSE – Minimental State Examination. Svensk version heter MMT och är ett mått på allmän kognitiv förmåga.

### Sökord

### Innehåll

**Tabell 1.** Kognitiva effekter av antiepileptiska läkemedel

Liten eller ingen effekt	Viss effekt	Potentiellt signifikant effekt
Gabapentin	Fenytoin	Fenobarbital
Lamotrigin	Karbamazepin	Topiramat
Oxkarbazepin	Valproat	
Levetiracetam	Zonisamid	

4–6 månader en förbättrad kognitiv förmåga hos var fjärde patient, och hos äldre uppvisades en större andel med förbättring (206).

I en tredje studie med utsättning av läkemedlet hos barn noterades efter 3 månader ingen signifikant förbättring i IQ, medan P300-mätningar visade förbättringar när fenobarbital hade satts ut (207).

I en metaanalys skriver författarna att ett undantag är fenobarbital som har visats ha dramatisk påverkan på kognitionen (208).

#### *Fenytoin och fosfenytoin*

Fenytoin och fosfenytoin har effekter på kognitiva funktioner i form av långsam psykomotorik (209). Man såg ingen skillnad i intellektuell prestation hos patienter med fenytoin jämfört med karbamazepin (210,211).

#### *Gabapentin*

Endast en studie finns som visar att gabapentin inom terapeutisk nivå kan inverka på körningen så att det lett till polisingripande (212).

I en studie med gabapentin såg man inte någon negativ påverkan på kognitiva funktioner (213) och det såg man inte heller i en mindre studie med snabb upptitrering (214). Med 2,4 g gabapentin/dag till friska försökspersoner i jämförelse med karbamazepin sågs förbättring mot baseline i 1 av 15 testvariabler och viss försämring i 4 variabler. Detta var klart bättre än för karbamazepin som var sämre i 13 av 15 variabler (215). I en senare studie undersöktes äldre på motsvarande sätt och man såg en fördel för gabapentin i 15 av 17 kognitiva testparametrar, men en viss (signifikant) nedsättning sågs för både preparaten i relation till baseline (216). Många avbröt dock studien pga biverkningar.

Vid en annan jämförelse mellan gabapentin och karbamazepin till friska försökspersoner sågs en negativ påverkan av båda sub-

stanserna men till fördel för gabapentin. Ingen skillnad sågs för enskilda parametrar (217).

Gabapentin som tillägg till annan medicinering visade ingen kognitiv påverkan men en viss sedering sågs vid högsta dosen 2,4 g/dag (218) och i studien av Mortimore och medarbetare sågs förbättrade kognitiva funktioner för gabapentin jämfört med en kontrollgrupp (219).

#### *Karbamazepin*

Karbamazepin och oxkarbazepin, se vidare s 1330 för oxkarbazepin, är likvärdiga avseende inverkan på kognition och är jämförbara med valproat efter 6 månader (220). Ingen effekt på kognitiva funktioner av karbamazepin visades av Gallassi och medarbetare (200) medan en annan studie visade minnespåverkan (221).

I bilköringstest gav karbamazepin 200 mg x 3 nedsättningar i mätta parametrar med en vinglighet motsvarande 0,5% BAC (222). I en långtidsstudie (5 år) visade sig karbamazepin ha mindre av kognitiv påverkan jämfört med fenytoin men framför allt jämfört med fenobarbital (223).

#### *Klonazepam*

Klonazepam givet som en engångsdos, 4 mg, till friska försökspersoner gav en negativ påverkan på psykomotoriken under åtminstone 5 timmar och för några testpersoner betydligt längre (224).

#### *Lamotrigin*

Lamotrigin som en engångsdos, 120 respektive 240 mg, till friska försökspersoner gav likvärdigt resultat med placebo avseende ögonrörelser, "tracking"-test (se under Tester, s 1363) och svajning efter 2–8 timmar (225). Lamotrigin har som tilläggsterapi inte visat sig påverka kognitiva funktioner (226,227) och har klart mindre påverkan än

topiramat (228,229) och karbamazepin (230). I en av studierna (227) sågs snarast förbättrade testresultat, dock ej signifikanta.

Lamotrigin givet till friska frivilliga män, 25 mg x 2 i en dryg vecka, gav förbättrad audiell och visuell enkel reaktionstid jämfört med placebo och valproat (231). Trots viss påverkan på P300 sågs ingen kognitiv nedsättning hos friska försökspersoner efter 20 veckor med dosen 300 mg/dag (232). I fem andra studier med friska frivilliga sågs inte heller någon negativ påverkan på kognitionen (214,225,230,233,234). Lamotrigin vs placebo som tillägg till annan antiepileptisk medicinering vid partiell epilepsi visade ingen skillnad i kognitiva funktioner (235).

#### *Levetiracetam*

Inga studier med levetiracetam och körförmåga finns. Beträffande kognitiva funktioner finns ett flertal studier som påvisar signifikanta positiva (= förbättrade) effekter på kognitiva funktioner (236–240). Det finns även studier som visar på en ökad förekomst av aggressivitet samt brist på självkontroll, vilket inte är bra sett ur trafiksäkerhetssynpunkt (241). Predisponerande faktorer kan vara olika psykossyndrom och snabb upptitrering (242). I en studie sågs psykiatriska och beteendemässiga biverkningar hos 16% av 521 individer jämfört med 1% för gabapentin och 5% för lamotrigin (243). Även här var tidigare psykiatriska problem en predisponerande faktor, något som dock inte kunde ses i studien av Hurtado och medarbetare (244).

Allvarliga uttryck av aggression, våld eller psykos kan ibland ses som biverkningar av levetiracetam (245). Trötthet/somnolens är inte en ovanlig biverkning, speciellt vid upptitrering, som måste beaktas.

#### *Oxkarbazepin*

Oxkarbazepin har i tre monoterapistudier inte visat någon negativ inverkan på kognitiva funktioner (211,221,246). I de två senare studierna noterades en viss förbättring i kognitiv förmåga.

Oxkarbazepin 300 mg x 3 som tillägg till annan antiepileptisk medicinering visade efter 3 veckors behandling ingen inverkan på testresultaten jämfört med placebo (247). Sex respektive tolv månader efter insättning

sågs ingen skillnad i kognitiv funktion jämfört med baseline (201).

#### *Pregabalin*

Pregabalin, som tillägg vid behandlingsresistent epilepsi, har visats ge försämrat episodiskt minne, såväl visuellt som verbalt (236). I en studie av Hindmarch och medarbetare (248) sågs endast en liten men signifikant försämring i ett "track"-test och CFFT ("critical flicker fusion"-test) men förbättrad bromsreaktionstid. Salinsky och medarbetare (249) visade med 600 mg pregabalin/dag efter 12 veckors behandling en signifikant nedgång i resultaten i 3 av 6 kognitiva tester.

#### *Rufinamid*

Ingen inverkan på kognitiva funktioner noterades efter 3 månaders behandling med upp till 1 600 mg rufinamid/dag som tilläggsmedicinering (250).

#### *Topiramat*

Inga studier om bilköring med topiramat finns.

Topiramat givet till friska försökspersoner (400 mg/dag under 12 veckor) visade påtagliga ( $> 2$  SD) negativa effekter på kognitiva funktioner jämfört med placebo (251). Motstående fynd sågs vid 5,7 mg/kg kroppsvikt efter 4 veckor i en annan studie (214).

I jämförande studier har topiramat större kognitiv påverkan än lamotrigin (228,229) när preparaten gavs som tilläggsterapi till karbamazepin eller fenytoin. I en annan motsvarande jämförelse fann man att topiramat hade en inverkan på kognitiva funktioner motsvarande 0,45% BAC (226). Vid jämförelse med lamotrigin sågs sämre testresultat i 20 av 23 testvariabler (252). Skillnaden verkade vara mer uttalad om topiramat gavs som tillägg till valproat.

Påverkan på P300 sågs liksom kognitiva nedsättningar hos friska försökspersoner efter 20 veckor med 300 mg topiramat/dag (232). Topiramat med dosen 400 mg/dag som tillägg till karbamazepin gav efter 12 veckor en något större negativ påverkan än tillägg av valproat (253).

I en översiktssartikel sammanfattar författnarna att det finns klara kliniska belägg för topiramatinduceras kognitiv påverkan (254)

och i en helt ny studie visas klass II-evidens för en dosberoende kognitiv nedsättning, signifikant vid doser > 192 mg/dag (255).

### *Valproat*

I en studie med valproat noterades ingen ökad olycksrisk (256).

Påverkan på kognitiva funktioner är lägre än för andra antiepileptika (huvudsakligen karbamazepin) (257) men finns (209,231) och innebär en förbättring när preparatet sätts ut (257).

### *Vigabatrin*

Vigabatrin ger lite olika resultat, men två studier visade ingen negativ inverkan på kognitiva funktioner (258,259). Vigabatrin som tillägg gav ingen påverkan på kognitiva funktioner i en studie (260) medan i en annan studie hade vigabatrin negativa effekter men av mindre grad än carbamazepin (261).

Ur bilköringssynpunkt finns det skäl att påminna om vigabatrins biverkningsrisk i form av synfältsinskränkningar (262).

### *Zonisamid*

Zonisamid med 1 års uppföljning och dose-ringarna 100, 200, 300 och 400 mg/dag visade att hälften av gruppene efter ett år klagade över kognitiv påverkan, något som ses i form av dåliga resultat i kognitiva tester och med störst påverkan vid 400 mg/dag (263).

## **N04 – antiparkinsonmedel**

Sömnstörningar med påtaglig dagtrötthet är vanligt förekommande vid Parkinsons sjukdom (264,265) och resulterar i att individen lätt sostrar, speciellt i situationer med inaktivitet. Dagtröttheten ökar med dopaminerg medicinering (266), troligen pga en viss dosrelaterad sederande effekt (267) i kombination med att dopaminerga medel kan störa nattsömen (268,269) och därmed öka dagtröttheten. I en stor tysk studie (n = 5 210 patienter med körkort) framkom att 8% hade erfart sömnattackar under körning (5-årsperiod) varav en fjärde del inte föregicks av några varningstecken. I 28% (av de 8 procenten) resulterade sömnattacken i en kolisionsolycka (270).

”On-off”-problematik finns inte studerat i sig, men sjukdomens svårighetsgrad, enligt Hoehn and Yahr (271), korrelerar starkt till

påverkan på körförstågan. Vid körtest på väg blev 100% med stadium 4, 90% i stadium 3 och över 50% i stadium 2 underkända (272). Av en annan studie framgår att både neurologer och patienter överskattar körförstågan jämfört med resultatet av ett körtest (273).

### **Sammanfattnings**

Mer eller mindre uttalad dagtrötthet är vanligt förekommande vid Parkinsons sjukdom liksom förekomst av en progredierande kognitiv funktionsnedsättning gående mot demens. Båda tillstånden har stor betydelse för trafiksäkerheten. Ofta överskuggar rörelseproblematiken de kognitiva problemen vid läkarbesöken, men ur trafiksäkerhets-synpunkt är den kognitiva funktionsned-sättningen och dagtröttheten ofta viktigare än rörelseproblemen.

### **Rekommendationer**

Vid valet av läkemedel för behandling bör man till bilförare välja sådana som inte har någon (eller så liten som möjligt) sederande effekt och inte med någon antikolinerg komponent – speciellt inte till äldre. Levodopa förefaller ur bilköringssynpunkt vara det bästa alternativet, selegilin och tolkapon verkar ha potential att förbättra kognitio-nen och rasagilin verkar vara neutralt ur kognitiv synpunkt.

### **Läs vidare**

1. Driving ability in Parkinson's Disease: Current status of research (274). (En översiktartikel från 2009.)

### **Enskilda preparat**

#### *Bromokriptin*

Bromokriptin förbättrade arbetsminnet efter 4 månaders monoterapi (275). Vid behandling av 66 personer med avancerad Parkinsons sjukdom fick 17 mentala förändringar och 14 av dessa fick avbryta studien (276). Bromokriptin givet till patienter med Parkinsons sjukdom som komplement till huvudsakligen levodopa och jämfört med en kontrollgrupp med Parkinsons sjukdom vi-sade inga skillnader i kognitiv funktion efter 6 månaders behandling, varav de 2 sista månaderna var utan dosändring (277).

### *Entakapon*

Elva procent av en studerad population med 222 patienter med Parkinsons sjukdom angav att de slutade medicinera med entakapon pga kognitiv försämring, men uppgift saknas om kognitionen förbättrades efter ut-sättning (278).

### *Kabergolin*

Inga relevanta studier har återfunnits i PubMed.

### *Levodopa*

Levodopa som överdoserats ledde till vårdslös körsättning och ett uttalat riskbeteende (279). Vissa positiva förbättringar av kognitiva funktioner kan ses vid levodopabehandling medan antikolinerga läkemedel kan ge försämringar (275).

### *Pramipexol*

Några belägg för att just pramipexol skulle ge plötsligt insomnande bakom ratten finns inte (280). Däremot noterades en viss sedering och försämrad kognitiv förmåga hos friska försökspersoner med en engångsdos av 0,25 och 0,5 mg pramipexol (281).

### *Rasagilin*

Rasagilin varken förbättrar eller försämrar kognitiva funktioner hos patienter med Parkinsons sjukdom (282).

### *Ropinirol*

Några studier om eventuell kognitiv påverkan av ropinirol finns inte vid sökning i PubMed.

Se allmänt om antiparkinsonmedel ovan.

### *Rotigotin*

Inga relevanta studier har återfunnits i PubMed.

### *Selegilin*

Selegilin verkar i flera studier inte förbättra kognitionen hos individer med kognitiv ned-sättning (283–286) medan en studie kunde påvisa förbättring i motorisk reaktionsförmåga (287).

### *Tolkapon*

Tolkapon verkade förbättra kognitiva funktioner efter 1/2 års uppföljning med medici-

nering av patienter med Parkinsons sjukdom (288) och friska försökspersoner (289). Det finns möjligens en skillnad mellan COMT-genotyper där aminosyrakombinationerna Val/Val förbättrade, Val/Met inte påverkade och Met/Met försämrade resultaten i vissa neuropsykologiska tester av frontala hjärnfunktioner (289).

### **N05A – neuroleptika**

Det finns inga bra studier på hur neuroleptika inverkar på körförståndet hos friska personer utan alla studier är gjorda på enbart sjuka, där det inte går att avgöra om den nedsatta körförståndet beror på läkemedlet eller grundsjukdomen (290). Däremot finns det studier på hur kognitiva funktioner hos schizofrenipatienter påverkas av neuroleptika vilket redovisas nedan.

### **Sammanfattning**

Grundsjukdomen i sig innebär ofta nedsättningar i kognitiva funktioner med betydelse för trafiksäkerheten. Det förefaller finnas en skillnad mellan preparaten avseende negativ inverkan på körförståndet, där de klassiska preparaten har en större negativ inverkan än de modernare.

Långtidsstudier saknas för flertalet substanser förutom lithium där man i en simulatorstudie såg negativ påverkan efter ett års medicinering vid bipolär sjukdom jämfört med en kontrollgrupp, medan behandling av Ménières sjukdom (6 månader) inte visade någon skillnad mot en kontrollgrupp.

Det finns en klar risk att patienten känner sig mycket bättre än vad testresultaten visar, vilket torde innehålla en ökad olycksrisk i trafiken. Klozapin förefaller ha mindre påverkan på kognitiva funktioner än andra neuroleptika men dess antikolinerga effekter kan ha betydelse för åtminstone äldre patienter.

### **Rekommendationer**

Vid neuroleptikamedicinering bör det ingå någon form av mätning av olika former av reaktionsförmåga och psykomotorisk snabbhet innan bilköring medges. Bilköring är dock inte aktuell förrän tidigast 1 år efter senaste skov av sjukdomen (TSFS 2010:125, 14 kap, 3,4 §§) (2).

**Läs vidare**

1. Road safety under psychiatric drug targeting (291). (En översiktssartikel från 2008.)
2. Recent advances in the development of novel pharmacological agents for the treatment of cognitive impairments in schizophrenia (292). (En översiktssartikel från 2007.)
3. Conventional versus novel antipsychotics: changing concepts and clinical implications (293). (En översiktssartikel från 1999.)

**Enskilda preparat*****Flupentixol och flufenazin***

Flupentixol och flufenazin i depåform gavs till kroniska schizofrenipatienter och jämfördes med friska kontroller (utan läkemedel) i neuropsykologiska tester och under enkel simulatorkörning. Signifikant nedsättning sågs i alla mätvariabler för patientgruppen jämfört med kontrollgruppen (294).

***Haloperidol***

Haloperidol till schizofrenipatienter i dosen 30 mg/dag jämfört med friska kontroller utan läkemedel visade en signifikant sänkning av resultaten i tester av enkel uppmärksamhet, delad uppmärksamhet och valreaktionstid 25–35 dagar efter insatt behandling (295).

Vid en jämförelse mellan haloperidol och andra neuroleptika vid utskrivning från sjukhus med ett ART-90-testbatteri sågs en ”remarkabel nedsättning i psykomotoriken” i haloperidolgruppen och endast 1/20 (5%) passerade alla subtester utan allvarligare fel mot 7/29 (24%) i ”gruppen övriga” (296,297).

***Klozapin***

Vid jämförelse mellan 10 patienter med klozapin och 18 patienter med andra neuroleptika hade klozapin en trend till bättre resultat i ett deltest RST3 i ART-90-testbatteri (298), något som sedan också har visats i en annan studie (299). Medlets antikolinerga effekter är ett observandum, speciellt för äldre patienter (“level 3 drug”) (20,300).

***Litium***

Litium var föremål för en översiktssartikel 1999 (301) där huvudsakligen bipolär sjukdom ingick i studierna. Minnesnedsättning och framför allt längsammare informations-

processning var vanliga fynd med relevans för bilkörning men det poängterades att nedsättningarna inte var korrelerade till sedering.

I en långtidsstudie (6 månader) med litiumbehandling av Ménières sjukdom sågs ingen inverkan på bromsreaktionstid eller andra simulatorvariabler jämfört med placebo (302) medan andra långtidsstudier kunde påvisa en mindre förlängning av reaktionstiden och flera misstag (303,304). I en annan studie sågs negativ påverkan på reaktionsförmågan vid tvåveckor testning trots att försökspersonerna kände sig reaktionssnabba (305). Litium kombinerat med alkohol (0,5% BAC) gav en klar försämring av koordinationsförmågan.

Även Bramness och medarbetare visade att unga kvinnor insatta på lithium hade en 3 gånger (1,3–6,6) ökad olycksrisk (256).

***Olanzapin***

Det finns inga studier relevanta för bilkörning i PubMed, men medlets antikolinerga effekter är ett observandum, speciellt för äldre patienter (20,300).

***Quetiapin***

Quetiapin befanns, jämfört med haloperidol och flupentixol givet till patienter med schizofreni, vara mer gynnsamt ur kognitiv synvinkel med ca 70% godkända personer i ART-90-testsystemet. Ändå var 30% inte lämpliga för bilkörning (306).

***Risperidon***

Risperidon har jämförts med haloperidol till schizofrenipatienter vid utskrivning och med kontroller (297). Man såg en kraftig nedsättning i psykomotoriken för båda grupperna jämfört med en kontrollgrupp men till fördel för risperidon där 35% klarade alla deltesterna. Alla i kontrollgruppen blev godkända (297).

**N05B – anxiolytika**

Bensodiazepiner är de mest frekvent funna substanserna (efter alkohol) hos bilförrare som provtagits vid misstanke om rattfylleri. Flera studier visar att bensodiazepinanhäntare är överrepresenterade i trafikolyckor (154,307–312) med en riskökning på mellan

1,5 och 13,5 gånger beroende på typ av läkemedel, studiepopulation och -design.

I en studie om trafikolyckor resulterande i sjukhusinläggning sågs 4 veckor efter receptuttag en risk på 3,1 gånger med diazepam och 2,4 gånger med lorazepam medan oxazepam inte hade någon riskökning (1 gång) (311). En riskökning på 2,9 gånger för bensodiazepiner under 1,5 års observationstid noterades av Engeland och medarbetare (154).

I en studie av äldre (65 år och äldre) och trafikolyckor fann Ray och medarbetare en ökning av risken för trafikolyckor med personskada vid bruk av bensodiazepiner från 1,1 gånger (0,5–2,2) för en ekvivalent dos av 4 mg diazepam till 2,4 (1,8–4,4) för en dos  $\geq$  20 mg (307). Samtidigt bruk av två olika bensodiazepiner ökade risken med 5 gånger (1,6–15). Man såg inte heller att risken minskade med tiden som läkemedlet togs. Uppfattningen, att en ångestpatient kör bättre med ångestdämpande (lorazepam) än utan, stämmer troligen inte (103,313).

### Sammanfattning

Endast buspiron har i studier inte visat sig påverka körförståndet. Övriga har en signifikant påverkan även om det finns enstaka individer i studierna som inte påverkades. Viss långsam toleransutveckling ses för bensodiazepiner med minskad men fortfarande signifikant påverkan efter 1 månads medicinering. Eftersom effekterna på friska försökspersoner och ångestpatienter är lika dras slutsatsen att ångestreduktionen inte påverkar körförståndet till det bättre. Personerna var också relativt omedvetna om läkemedlets faktiska effekter på körförståndet vid testkörningarna utom i de fall påverkan var av det kraftigare slaget.

### Rekommendationer

Det finns anledning att starkt avråda från bilkörning vid bensodiazepinbruk, möjigen med undantag för oxazepam där man troligen kan vara något mera liberal efter en tillvägningsperiod med tanke på Neutels studie (311) (se även oxazepam 50 mg till natten under hypnotika). Varje intag av alkohol under medicineringen med bensodiazepiner kan förväntas kraftigt försämra

körförståndet och det ska patienten varnas för.

### Läs vidare

1. Bensodiazepine use and driving: A meta-analysis (Artikel från 2009) (314).
2. Impact of psychotropic medications on simulated driving (290). (Översiktsartikel 2007.)
3. Effects of anxiolytics on driving (315). (Översiktsartikel 2009.)

### Enskilda preparat

#### Alprazolam

Alprazolam 1 mg i beredning med långsam frisättning (depåberedning) jämfördes med 1 mg av "vanlig" beredning efter en engångsdos till friska försökspersoner (316). Båda beredningsformerna visade en kraftig inverkan på körförståndet efter 4,5 timmar, medan depåberedningen visade bättre resultat, alla dock sämre än vid BAC 0,5%.

Alprazolam 1 mg x 2 till friska kontroller gav signifikanta nedsättningar i kognitiva funktioner efter 3 dagars behandling (248).

#### Buspiron

Buspiron givet 5 mg x 3 under 4 veckors behandling gav ingen inverkan på körförståndet (317).

#### Diazepam

Effekterna av diazepam, med doserna 5–15 mg/dag till friska försökspersoner, vid motorvägskörning har undersökts i tre studier (313,318,319). Med en engångsdos och körförståndet 1 timme efter intag hade 5 mg ingen effekt, medan 10 mg hade en effekt motsvarande > 1% BAC. I en senare studie med 5 mg x 3 vid körförståndet 1 timme efter intag av senaste dos sågs en påverkan > 0,5% BAC, men självskattning av påverkan skiljde inte från placebo. Undersökning efter 1 veckas medicinering gav en nästan fördubblad vinglighet motsvarande > 1% BAC-påverkan (313,318,319). Inte heller nu visade självskattning någon påverkan jämfört med placebo.

I en studie med ångestpatienter sågs efter 1 veckas behandling med 5 mg x 3 en vinglighet motsvarande nästan 1,5% BAC som sedan sjönk för att efter 1 månad fortfarande motsvara > 0,5% BAC (317). Gemensamt var att någon signifikant korrelation mellan

### Sökord

### Innehåll

plasmanivåer och påverkansgrad inte noterades.

### *Hydroxizin*

Se under antihistaminer R06, s 1341.

### *Lorazepam*

Lorazepam är undersökt i doserna 0,5 mg x 3, 1 mg x 3, 1,5 mg x 2 och 2 mg x 2 i 5 studier som alla visade signifikant ( $\geq 0,8\%$  BAC) påverkan efter 1 dags och 8 dagars behandling (103,313,320–322). I två av studierna ingick ångestpatienter som visade samma påverkansgrad som friska försökspersoner med motsvarande dosering medan ångestnivån mätt med Hamiltons ångestskala reducerades med ca 25%. Dosen 1 mg x 3 gav en påverkan på körförståndet 1 timme efter intag av senaste dos som motsvarade 1,5% BAC (103,313,320–322).

### *Oxazepam*

Oxazepam 10 mg x 3 efter 1 dags intag gav en påverkan motsvarande 0,5–0,8% BAC medan självskattning av körkvalitén inte skiljde sig från placebo (313).

## **N05C – hypnotika**

Sömnproblem är inte ovanligt i befolkningen och under 2008 fick ca 750 000 personer recept på sömnmedel. Hälften är > 65 år (323) och fler än 80% har körkort. Rekommendationen är att använda kortverkande läkemedel, men om personen tar läkemedlet sent på natten efter att ha legat sömlös är risken påtaglig att han/hon är påverkad dagen efter och det är kanske olämpligt att köra bil eller utföra precisionsarbete.

### **Sammanfattning**

Vid enstaka doser har zopiclon en påverkan även på eftermiddagen dagen efter intag medan zaleplon inte har någon påverkan på förmiddagen efter intag, även om intaget skett vid 4-tiden på natten. Zolpidem intar en mellanställning med påverkan hos vissa på förmiddagen men inte på eftermiddagen.

### **Rekommendationer**

För bilförare är således zaleplon att föredra eller zolpidem som då ska tas senast vid sänggåendet (före midnatt). Bensodiazepiner ska undvikas till bilförare.

### **Läs vidare:**

- Drugs, driving and traffic safety (324).

### **Enskilda preparat**

#### *Zaleplon*

Zaleplon (10 och 20 mg) har visat sig inte påverka körförståndet 10–11 timmar efter intag (325) och inte heller 4 timmar efter intag av 20 mg (326).

#### *Zolpidem*<sup>1</sup>

Zolpidem 10 mg taget vid sänggåendet påverkade inte körningen dagen efter (11 timmar efter intag och jämfört med 0,5% BAC), men en högre dos liksom en dos tagen senare under natten påverkade körförståndet (327,328).

#### *Zopiclon*

Zopiclon 7,5 mg taget vid sänggåendet har i nyare studier visat sig ha en påverkan motsvarande 0,5% BAC 11 timmar efter intagen dos (328,329). Förarna själva kunde vara omedvetna om den påverkan på körförståndet som sågs av körlärare under körtestet. I 3% av försöken avbröts körningen pga trafikfarlighet och i ett fall (1%) ansåg försökspersonen sig för påverkad för att köra. Resultaten står i bjärt kontrast till tidigare resultat från 1998 (330,331). Genom att slå samman data från olika studier kunde Leufkens (329) visa att det inte förelåg någon köns- eller åldersskillnad (upp till 75 år) i påverkan. I en epidemiologisk studie visade det sig att användare av zopiclon hade en olycksriskökning på 4 gånger (309).

Resultaten har under 2009 verifierats i ett avhandlingsarbete av Leufkens (329) där han även konstaterade mätbara effekter på kognitiva funktioner i olika neuropsykologiska tester. Han verifierade också att självskattning av påverkan inte alls står i paritet med den påverkan som sågs vid körning och i tester (underskattad påverkan).

1. Den europeiska läkemedelsmyndigheten säkerhets-kommitté PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) har påbörjat en granskning av läkemedel som innehåller zolpidem. Zolpidem används för kortidsbehandling av sömlöshet och det finns risk för sömnhet och nedslatt reaktionsförmåga även dagen efter intag av läkemedlet. Detta kan öka risken för olyckor i samband med aktiviteter som kräver skärpt uppmärksamhet, till exempel bilkörning.  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

Leufkens visade också att zopiclon har en påverkan på körförståndet hos kroniska användare – visserligen mindre än hos friska och hos dem med sporadisk användning – som är signifikant skild från placebo men lägre än vid BAC 0,5%.

”Som vanligt” förekommer det stora individuella skillnader i känslighet, men mest uttalat för zopiclon jämfört med zaleplon (332). Äldre som grupp (upp till 75 år) uppvisade ingen skillnad i påverkan jämfört med yngre.

#### *Mer långverkande medel*

Mer långverkande sömnmedel/sederande medel återfinns bland t ex bensodiazepinerna där framför allt nitrazepam, lorazepam, oxazepam och flunitrazepam har studerats.

#### *Flunitrazepam*

Flunitrazepam (2 mg) påverkade körförståndet både på morgonen och eftermiddagen efter två behandlingsnätter jämförbart med 0,5% BAC (333,334). I såväl en simulatorstudie som vid ett ”On Road Test” (ORT) påverkades också körningen på morgonen efter intag av 1 eller 2 mg flunitrazepam (335,336). Ingen signifikant påverkan sågs emellertid i en tidigare studie (337), men 1 av 18 fick i den studien avbryta körtestet pga trötthet.

#### *Klometiazol och propiomazin*

Här finns endast en fallbeskrivning från rättskemiska avdelningen i Linköping med klometiazol (338) samt fallbeskrivningar från rättsmedicinska institutet i Köln (med samtidig förekomst av hög alkoholkoncentration) (339). Båda substanserna har dock trafikvarningstext i Fass.

#### *Midazolam*

Midazolam 2 mg/70 kg gav 1,5 timme efter administrering kvarstående kognitiva ned-sättningar motsvarande påverkan av 1,1% BAC (23).

#### *Nitrazepam*

Nitrazepam 5 mg till natten under 3 dygn påverkade körningen dagen efter men ej dygn 4 (340). Nitrazepam har med 5 mg-dosering inte påverkat körförståndet (334) medan 10 mg till natten efter 2 dygns medi-

cinering medförde en signifikant skillnad mot placebo (341). Det är värtyt att notera att de negativa effekterna var mer uttalade vid eftermiddagsköringarna än på förmiddagarna pga aktiva metaboliter. Efter 4 och 10 dagars behandling med 10 mg sågs ingen signifikant skillnad, talande för toleransutveckling.

#### *Oxazepam*

Oxazepam (50 mg till natten) påverkade ORT-resultaten morgonen efter 1 och 2 behandlingsnätter motsvarande 0,5% BAC medan eftermiddagsköringen inte var påverkad (bättre än placebo). Vid körning på morgonen i bilssimulator sågs ingen säkerställd påverkan (jämfört med 0,5% BAC) (342).

#### *Triazolam*

Triazolam har ännu inte undersökts med ORT-tester medan körning i bilssimulator och på körslinga inte visade någon påverkan (340). Däremot sågs en ca 3 gånger ökad risk för trafikolyckor med sjukhusinläggning som följd inom 8 veckor efter receptuttag, i paritet med diazepam (311).

#### **N06A – antidepressiva**

Forskrivningen av antidepressiva är relativt till en viss ökning i olycksrisk: 1,4–1,6 gånger beroende på typ av preparat (343). Riskökningen för personskada vid olycka uppgick i en annan studie till 2,3 (344). Att använda bilen som redskap vid suicid är inte ovanligt och måste finnas med i bedömmningen av en deprimerad patient.

I en studie av äldres (65 år och äldre) trafikolyckor med personskador sågs en olycksrisk på 2,2 gånger (95% KI 1,3–3,5) för tricykliska läkemedel. Vid dosering motsvarande > 125 mg amitriptylin ses en nästan 6 gånger ökning av risken att bli inblandad i en trafikolycka (307).

#### **Sammanfattning**

Tricykliska antidepressiva har åtminstone initialet en påverkan på kognitiva funktioner medan SSRI-preparaten och MAO-hämmaren moklobemid inte har visat sig ha någon inverkan på körförståndet. Paroxetin 40 mg/dag har dock viss negativ påverkan på kognitiva funktioner.

Övriga antidepressiva medel har varierande grad av påverkan och toleransutveckling med undantag för venlafaxin och reboxetin som verkar sakna inverkan på körförmåga och kognitiva funktioner.

### Rekommendationer

Depression i sig innehåller en ökad olycksrisk (utom suicidrisk) och innehåller att körförbud bör meddelas patienten tills klar klinisk effekt av behandlingen har uppnåtts. För bilförare bör något av SSRI-preparaten eller från ”gruppen övriga” användas där man inte har sett några negativa effekter på kognition vid studietidens slut, oftast efter 1–2 veckor.

### Läs vidare

- Impact of psychotropic medications on simulated driving (290). (En översiktartikel från 2007.)
- Drugs, Driving and Traffic Safety (324).
- Antidepressants and driver impairment: Empirical evidence from a standard on-the-road test (345). (En översiktartikel från 2003.)

### Enskilda preparat

#### Amitriptylin

Amitriptylin ger en signifikant försämring av körförmåga och vissa kognitiva tester 4 timmar efter intag av 25 mg jämfört med placebo (346). Dosen 75 mg/dag gav svår trötthet och nedsatta resultat avseende körförmåga samt i majoriteten av neuropsykiatiska tester, men nedsättningarna var praktiskt taget borta vid omtestning dag 8 med fortsatt läkemedelsintag (347).

I en annan studie såg man inte någon sådan toleransutveckling fram till dag 8 vid test av CFF (“Critical Flicker Frequency”, se tester, s 1363) (348) men väl i ett psykomotoriktest. Femtio milligram som en engångsdos nedsatte kognitiva funktioner (349). Dosaerna 75–100 mg/dag i 1 vecka har i en studie visat sig ha kvarstående negativ effekt på koordination öga-hand och CFF (350).

Amitriptylin 25 mg till personer med neuropatisk smärta gav dag 1 förlängda reaktionstider och vingligare körning på väg (motsvarande 0,5% BAC) jämfört med placebo, medan på dag 15 sågs inga skillnader (351).

#### Klomipramin

Klomipramin 25–50 mg x 3, givet till deprimerade patienter, ingick i en jämförande studie med andra nu avregistrerade läkemedel och placebo (352). Den ökade snabbheten i reaktionsförmågan som noterades tillskrevs förbättringen av de depressiva symptom (352).

#### Maprotilin

Maprotilin, 75 mg, försämrade resultatet i CFF och uppvisade en dosberoende effekt (353). I en annan studie var testresultaten normaliserade (= placebo) efter 2 månaders behandling (354).

#### Nortriptylin

Nortriptylin har en kraftigt dosberoende sederande effekt som påverkade resultaten från ett uppmärksamhetstest (353).

Effekterna av nortriptylin var färre och lindrigare än för amitriptylin i en jämförande studie med engångsdoser. Reaktionstiderna var fortfarande förlängda efter 5 timmar vid 12,5 mg och 25 mg (355).

#### SSRI

#### Citalopram

Ingen studie med citalopram avseende körförmåga finns.

Citalopram 10 mg vs placebo intravenöst gav förbättrad långtidsminne och opåverkad bibehållna uppmärksamhet (356). Inga negativa effekter i psykologtestresultat kunde påvisas vid 40 mg i 2 veckor vs placebo hos friska försökspersoner (357).

#### Escitalopram

Escitalopram 10 mg/dag under 1 vecka och sedan 20 mg/dag visade ingen påverkan på körförmågan jämfört med placebo (358). Inga negativa effekter i psykologtestresultat kunde påvisas vid 40 mg i 2 veckor vs placebo hos friska försökspersoner (357).

#### Fluoxetin

Fluoxetin 20 mg påverkade inte körförmågan signifikant dag 1 eller senare (3 veckor). Körförmågan försämrades successivt från dag 1 till 22 men ej signifikant sämre än placebo (359). Däremot sågs en nedsättning av bibehållna uppmärksamhet under hela försöksperioden. Dosen 40 mg visade ingen sig-

nifikant skillnad mot placebo i kognitiva funktioner 1,5 och 4 timmar efter intag (360).

#### *Fluvoxamin*

Det finns ingen studie om körförmåga eller placebokontrollerade tester av kognitiva funktioner som passar in i denna sammanställning. Preparatet har dock viss antikolinerg effekt (20) och bör därmed ha en viss påverkan på kognitionen.

#### *Paroxetin*

Paroxetin i doseringen 20 respektive 40 mg x 1 påverkade inte körförmågan efter första dosen eller efter 1 veckas medicinering (344) eller 4 timmar efter intag av 10 mg (346). Doseringen 20 mg/dag gav i en annan studie ingen påverkan på körförmågan eller neuropsykologiska tester medan 40 mg/dag gav påverkan i "track"-test, delad uppmärksamhet och Sternbergs test (347).

#### *Sertralin*

En fallrapport om en trafikolycka visade att den inblandade hade en plasmanivå som var 6 gånger normal högkonsumentnivå (361). Sertralin som en engångsdos (25, 50, 75 och 100 mg) vs placebo gav ingen försämring av testvariablerna eller vid simulerad körning (362) utan en förbättring i kritisk flicker-fusion-test (CFF) noterades (349,362). Doserna 200 och 400 mg resulterade i sänkta resultat avseende minnesfunktion, uppmärksamhet och reaktionsförmåga (363).

#### **MAO-hämmare**

##### *Moklobemid*

Moklobemid, 200 mg x 2, med 8 dagars behandling hade ingen inverkan på psykometriska tester eller körförmåga (364).

Ingen inverkan på testresultaten sågs i en studie med doseringen 150 mg x 2 (365) och i en studie med 150 mg x 3 (366). Däremot gav 400 mg/dag en förlängd reaktionstid för visuellt stimuli i "track"-test men ej i andra tester jämfört med amitriptylin, 200 mg/dag, och placebo (367).

Vid behandling av deprimerade patienter såg Allain och medarbetare med 450 mg/dag som förväntat en förbättring i vissa kognitiva funktioner (368). I en annan studie jämfördes doserna 100 mg x 3 och 200 mg x 3

med placebo. Man såg inga signifikanta skillnader i resultaten från de genomförda neuropsykologiska testerna efter 1 vecka. Studien var en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie. De i diagram redovisade resultaten är dock genomgående bäst för placebo och sämst för 200 mg moklobemid men med stora standardavvikelse (369).

#### **Övriga antidepressiva**

##### *Duloxetin*

Duloxetin 60 mg/dag i 24 veckor till deprimerade patienter visade visserligen förbättringar i kognitiva funktioner men inte till samma nivå som hos friska kontroller (370).

##### *Mianserin*

Mianserin påverkade körförmågan negativt två timmar efter intag (10 mg), jämförbart med 1% BAC. Studierna visade att mellan 10 och 50% av de testade inte kunde genomföra körtestet dag 1 av behandlingen. Efter 1 vecka med 10 mg x 3 var påverkan mindre men > 0,5% BAC (364,371). Ramaekers och medarbetare visade också att 30 mg till natten i 1 vecka gav en viss initial påverkan men mindre än 0,5% BAC. Dosen 60 mg till natten gav en initial påverkan men någon sådan sågs inte efter 2 veckor. En viss toletransutveckling sågs fram till dag 16.

I en studie av O'Hanlon och medarbetare (372) med 20 mg mianserin x 3 sågs en signifikant påverkan vid tester även efter 14 dagars medicinering.

##### *Mirtazapin*

Mirtazapin 30 mg/dag påverkade körförmågan signifikant dag 2 efter insättning, men dag 9 och 16 sågs ingen signifikant påverkan trots höjning till 45 mg/dag (358). Med 30 och sedan 60 mg till natten sågs en viss initial påverkan men någon sådan noterades inte efter 2 veckor. All påverkan var < 0,5% BAC.

##### *Reboxetin*

Reboxetin i doserna 0,5, 1 och 4 mg har jämförts mot placebo och amitriptylin med ett kognitivt testbatteri 1–9 timmar efter intag (373). Upp till 4 mg gav ingen eller liten negativ effekt på kognitiva funktioner. Alkohol hade ingen synergistisk effekt (373).

**Venlafaxin**

Venlafaxin 37,5 mg x 2 i 1 vecka med höjning till maxdosen 75 mg x 2 visade ingen försämrad körförstånd efter 2 veckors behandling (372).

**N06B – centralstimulerande medel**

Centralstimulantia har huvudsakligen två förskrivningsområden: ADHD och som stimulantia vid trötthetssyndrom av olika geners inklusive vid sömndeprivering. Ibland förskrivs centralstimulantia för att minska sederande effekter av en annan medicinering, t ex neuroleptikamedicinering och läkemedel som används vid schizofreni.

Överskattning av den egna förmågan när centralstimulantia getts har visats i en studie (374) men kunde inte verifieras i en senare studie av samma författare (375).

**Sammanfattning**

Långsamt frisatt (depåberedning) metylfenidat har en dokumenterat förbättrande effekt på körförstånden vid ADHD även på kvällen och behandlingen kan vara en förutsättning för körkortsinnehav. För ungdomar som kör bil kvälls- och nattetid bör beredning med långsam frisättning av metylfenidat eller kvällsdos starkt övervägas. När centralstimulantia ges till friska försökspersoner och även uttröttade ses ofta förbättringar i kognitiva funktioner, men ingen studie har visat hur länge eventuella förbättringar sitter i eller om effekterna avtar vid upprepade doseringar. Det kan även finnas risk för att man överskattar sin förmåga när centralstimulantia ges i en hög dos (300 mg) till sömndepriverade.

**Rekommendationer**

Långsamt frisatt metylfenidat är bäst dokumenterat när det gäller att ha trafiksäkerhetshöjande effekter vid ADHD med förbättringar av testresultat och körförstånd, medan modafinil ibland har visat sig bättre än placebo, ibland inte men aldrig sämre än placebo.

**Läs vidare**

1. A review of driving risks and impairments associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effects of stimulant medication on dri-

ving performance (376). (En översiktartikel från 2007.)

2. Modafinil and methylphenidate for neuroenhancement in healthy individuals: A systematic review (377). (En översiktartikel från 2010.)
3. Bedömning av lämplighet vid körkortstillstånd vid neuropsykiatriska funktionsnedsättningar (378).

**Enskilda preparat***Atomoxetin*

Resultaten från en pilotstudie med atomoxetin jämfört med placebo visade ingen signifikant förbättring av körförstånden i simulator efter 3 veckors medicinering (379) och inte heller med 80 mg/dag i en jämförande studie med en amfetaminblandning (380).

*Metylfenidat*

Studier med metylfenidat till ADHD-patienter har visat att körförstånden förbättras jämfört med placebo (381–384). En studie har jämfört långsamt frisatt metylfenidat givet kl 08.00 med metylfenidat x 3 (kl 8, 12 och 16) och funnit jämförbara förbättringar i resultaten av ett körtest kl 14 och 17 medan beredningen med långsam frisättning behöll förbättringen kl 20 och 23 (385).

Få kvinnor har ingått i studierna och ingen studie är gjord med friska kontroller.

*Modafinil*

Modafinil givet till friska försökspersoner (placebo, 100 och 200 mg) som en engångsdos gav en blandad bild av resultaten av kognitiva tester och något samband mellan dos och effekt sågs inte (386). Exempelvis blev resultatet av testet för sifferrepetition baklänges lika med resultatet för placebo och 200 mg modafinil, medan 100 mg gav ett signifikant bättre resultat. I en annan studie sågs liknande resultat med förbättringar i vissa test, i andra inte, och befanns vara utan samband med dosen (387).

Med engångsdoseringen 4 mg/kg kroppsvikt (= ca 300 mg) sågs flera förbättringar i testresultaten (375) medan 100 mg och 200 mg i en annan studie inte visade någon skillnad mot placebo (388).

Modafinil har inte testats i verlig trafik eller simulator.

**N07B – medel vid  
behandling av beroendetillstånd  
Sammanfattning**

Disulfiram verkar inte ge någon ytterligare försämring av de kognitiva nedsättningar som ofta kan ses hos personer med alkoholberoende.

**Enskilda preparat  
Akamprosat och naltrexon**

Akamprosat 2 g/dag och naltrexon 50 mg/dag till friska personer gav svårtolkade resultat om man försöker relatera till baseline-resultaten. Författarna angav dock att det förekommer nedsättningar i olika testresultat, men om det är signifikanta skillnader mot baseline framgår inte. Studien var designad för att testa eventuell interaktion vid samtidig administrering av preparaten (389).

**Buprenorfin och metadon**

Buprenorfin och metadon är redovisade under analgetikaavsnittet, s 1325.

**Bupropion**

Bupropion är ett antidepressivum men även inregistrerat för behandling av nikotinberoende. Bupropion 150 mg/dag till deprimera-de patienter gav förbättring av kognitiva funktioner, men det är oklart om det var läkemedlet i sig eller en spontan förbättring av depressionen som var orsaken (390).

En studie med friska försökspersoner, som gavs 50 mg x 3 i 7 dagar och sedan 100 mg x 3 i ytterligare 7 dagar och jämfördes med placebo, visade ingen kognitiv skillnad men en marginell påverkan på kvantitativt EEG (391).

**Disulfiram**

Tidigare studier har visat att disulfiram givet vid alkoholberoende eventuellt kan påverka kognitionen (se sammanfattning av Peeke och medarbetare från 1979 (392)), och en fallrapport om överdosering har redovisats ge bestående kognitiv nedsättning (393).

Disulfiram givet till icke-alkoholister (fängar) och schizofrena patienter, 0,6–1,5 g/dag med ökade doser under 14 dagar, visade att huvudsakligen omedelbart minne var försämrat men även andra testresultat var

nedsatta och att schizofrenipatienterna uppvisade mera av psykotiska symtom (394). Vid en mer ”normal” dosering med 0,5 g/dag till 7 friska unga personer sågs snarast i enstaka fall något förbättrade testresultat men dock inga signifika-na förändringar (392).

I en senare studie av Gilman och medarbetare från 1996 jämfördes personer med alkoholberoende och > 1 månad sedan senaste alkoholintaget och när de ingick i ett behandlingsprogram (11 med disulfiram och 37 utan). Ingen skillnad mellan grupperna sågs i neuropsykologiska testresultat (395).

**Vareniklin**

Vareniklin har av FDA (Food and Drug Administration) fått kraftfullare varningstext om psykiatriska problem och trafikolyckor (396).

**R05 – hostdämpande medel  
Sammanfattning**

Difenhydramin, som tillhör första generationens antihistaminer, har en påtaglig effekt på kognition och körförmygga medan noskapin i simulatorförsök inte gett någon påverkan. Man kan inte utesluta att upprepade intag dagligen av etylmorphin kan påverka körlämpligheten liksom vid enstaka överdosering (egen klinisk observation).

**Rekommendationer**

För bilförrare rekommenderas i första hand alkoholfria läkemedel med sådana substanser, t ex noskapin, som inte påverkar körförmygga/olycksrisk.

**Enskilda preparat**

**Difenhydramin**

Difenhydramin redovisas under antihistaminer, s 1341.

**Etylmorfin**

Det finns inga studier i PubMed avseende etylmorphin och kognitiv påverkan eller inverkan på bilköring/resultat av tester i körsimulator. Det finns dock en svensk studie som visar att när drygt 2 500 prover från förrare som misstänkts för rattfylleri analyserades upptäcktes etylmorphin i 63 fall (2,4%) och i 27 av dessa fall fanns även andra droger med i bilden. Således fanns det 36 fall med endast etylmorphin (inom terapeutisk ni-

vå) som i avsaknad av alkohol eller andra droger skulle kunna vara en indikation på att etylmorphin vid normaldosering skulle kunna påverka körningen så att misstanke om drograttfylleri uppstått (397).

I en norsk studie över metaboliseringen av etylmorphin fick 10 friska försökspersoner inta 0,88 ml/kg kroppsvikt Cosylan (etyl-morfinkombination) som en engångsdos. Sju personer drabbades av yrsel och 2 av sömnighet upp till 60 minuter efter intag (398).

### Kodein

Redovisas under analgetika, s 1325.

### Noskapin

Noskapin (50 mg, 1+1+2 under 5 timmar) påverkade inte körningen i avancerad bil-simulator (399). Alkohol ingår i Nipaxon (2,2 mg/ml) och Noskapin (2,2 mg/ml).

Observera att alkohol ingår i flera andra produkter, t ex Quilla Simplex, Bromhexin (3,6% (v/v), Mollipect och Cocillana-Etyfin (9,6%).

### R06A – antihistaminer

Antihistaminer, främst första generationen, är kända för att ha trötthet som biverkning, vilket även lett till att medlen används som sömnmedel. Allergisymtom i sig kan ge störd nattsömn och därmed dagtrötthet med sammanhängande trafiksäkerhetsrisk (400). Antihistaminbruk allmänt har visat sig öka olycksrisken 3 gånger obe- roende av eventuell sömnighet (401). Även andra generationens antihistaminer kan ha en viss sederande effekt, speciellt om terapeutisk dosering överskridits (402,403). Viss toleransutveckling kan ses, men eftersom läkemedlen i gruppen ofta tas vid behov har resultaten för engångsdoser mer klinisk relevans.

### Olycksinblandning

Bland 733 fall av misstänkt påverkan i trafiken (Ontario 2001–2005) analyserades blodprov varvid man fann 4 fall (av 42 fall) med difenhydramin (en i kombination med alkohol). Övriga 38 var påverkade av andra droger och 691 var påverkade av endast alkohol (404).

Bland dödsolyckor i Washington state har andelen som varit påverkad av difenhydra-

min ökat från 0,6% 1992/1993 till 2,7% under 2001/2002 (405).

### Sammanfattning

Påverkan på CNS vid behandling med anti-histaminer har minskat i takt med att nya substanser har tagits fram. På den svenska marknaden har dessutom flera av de sederande antihistaminerna avregistrerats men ett fåtal substanser av de tidigare generationerna finns kvar. Några av studierna antyder att kvinnor är känsligare för antihi-staminer men i flertalet av studierna har man testat endast män vilket innebär en viss kvarstående osäkerhet ur bilkörnings-synpunkt vad avser kvinnor.

I studierna fanns det dessutom nästan alltid någon eller några individer där körningen fick avbrytas dårför att trafiklära- ren bedömde föraren alltför påverkad eller där föraren själv avbröt testet pga känsla av osäker körning. Det innebär att det kan finnas stora individuella variationer vad gäller hur stor CNS-påverkan kan bli. Detta gäller speciellt (även för nyare substanser) när man går utöver rekommenderad dosering.

### Rekommandationer

För aktiva bilförare bör i första hand tredje generationens antihistaminer väljas där fexofenadin är den mest väldokumenterade beträffande avsaknad av påverkan relevant för bilkörning, även om rekommenderad dos överskrider.

Av andra generationens antihistaminer är loratadin eller ebastin att föredra eftersom cetirizin har mer rapporterade biverkningar i form av trötthet (402).

### Läs vidare

1. Drugs, driving and traffic safety (324).

### Enskilda preparat

#### 1:a generationens antihistaminer

##### Difenhydramin

Difenhydramin 50 mg gav en kraftig påverkan på resultaten av ett simulator-test (BAC > 1%) (406) och resulterade i sämre psy-kometriska testresultat (407). Difenhydramin 50 mg som en engångsdos gav 1,5 timme efter intag signifikant sämre resultat jämfört med baseline och placebo (408). Dosen

### Innehåll

25 mg gav en signifikant inverkan på psykometriska tester 6 timmar efter en engångsdos (409). Difenhydramin givet 50 mg 1 x 1 inverkade på körningen 2 respektive 4 timmar efter intag motsvarande BAC > 0,8% (410) eller BAC > 0,5% (411,412) samt även efter 4 dagars medicinering (412). Även kognitiva testresultat påverkades negativt av difenhydramin (404).

I kontrast till påverkad körning sågs i studien av Richardson och medarbetare (413) att kognitiva testresultat på dag 4 efter administrering av 50 mg x 2 nådde placeboresultat och talar därmed för en viss toleransutveckling.

### *Dimenhydrinat*

Manning och medarbetare (414) undersökte hur dimenhydrinat 100 mg x 3 påverkade kognitiva tester och sömnighet i relation till placebo. Den största påverkan såg man 3 timmar efter första dosen för att efter 11 timmar vara något sämre än placebo. Huvudsakligen kan förbättringarna hänföras till omtestningseffekter, men en viss toleransutveckling fanns med i bilden. Effekterna efter 3 timmar uppskattades av författarna motsvara en påverkan av alkohol på mellan 0,4 och 0,6 % BAC. Största effekten på sömnighet (mätt med Stanfords sömnighetsskala) sågs vid 7 timmar efter första dosen.

I en studie jämförde Schneider och medarbetare (415) dimenhydrinat 50 mg som en engångsdos med två andra substanser i en 3-fas cross-overstudie. Testresultaten (reaktionstid) utvärderades med Wiener Test System – före intag, 1,5 och 3 timmar efter intag – och EEG-mätning (P300-födröjning). Ingen skillnad i reaktionstider noterades, men avsaknaden av placeboresultat (träningseffekter) innebär att det i verkligheten troligen föreligger en försämrad reaktionstid. En ökad svarslatens på EEG talar för att så är fallet. Ett något utvidgat testbatteri användes senare av Philipova och medarbetare (416) med samma upplägg av deras studie men nu även med placebo. Här ser man tydligt inlärningseffekter. EEG-mätning (P300) visade ökad svarslatens.

2008 rapporterade Kanamaru och medarbetare nedsatt kognitiv funktion för dimenhydrinat 50 mg i jämförelse med placebo och ca 1,5 timme efter intag (417).

### *Hydroxizin*

Hydroxizin 30 mg var mer sederande och gav längre bromsreaktionstider jämfört med placebo och fexofenadin (120 mg) i ett körtest (418). En engångsdos med 25 mg hydroxizin jämfördes med cetirizin och placebo varvid man såg en negativ påverkan av hydroxizin på CNS-funktioner mätt med kognitiva tester (419). Cetirizin gav ingen påverkan (20 mg).

### *Klemastin*

Klemastin 2 mg x 2 försämrade körförstågan 3 timmar efter intag jämfört med placebo dag 1 och 4 efter påbörjad behandling och effekten potentierades av alkohol (420). Två milligram givet som en engångsdos försämrade körförstågan 4 timmar efter intag motsvarande 0,8% BAC (421). På dag 4 efter 1 mg x 2 med ett något enklare körtest sågs ingen skillnad mot placebo (422) och inte heller i en annan studie med 1 mg x 2 i 3 dagar (423).

### *Prometazin*

Prometazin 30 mg x 1 i 4 dagar med 8 psykometriska mätningar dag 1 och 4 gav ett flertal signifika försämringar dag 1. ”Critical Flicker Frequency” (se tester, s 1363) påverkades även dag 4. En viss toleransutveckling kan således misstänkas (424). Tjugofem milligram givet som en engångsdos med mätningar 1, 5, 3 och 6 timmar efter intag gav försämrade psykometriska testvärden i flertalet mätningar (425) och liknande resultat finns beskrivna från ett par andra studier (426,427).

## **2:a generationens antihistaminer**

### *Cetirizin*

Cetirizin 5, 10, 20 mg som engångsdoser gav ingen påverkan på resultaten vid test i en körsimulator (428) medan vid 1 timmes körtest på väg gav 10 mg påverkan jämförbar med 0,3% BAC 3 timmar efter administrering (429).

I en studie av Volkerts och medarbetare med 10 mg x 1 sågs ingen skillnad mot placebo vid en timmes körning på väg dag 1 och 4 (422). Patat och medarbetare kunde inte visa på någon effekt på körning med 10 mg vid steady state, men denna körning varade endast 20 minuter (430). Efter 10 och 20 mg

som engångsdoser sågs ingen inverkan på resultaten från psykometriska tester 1, 2, 24 och 36 timmar efter intag (419) eller efter 10 mg x 1 under 4 dagar (424).

Dosen 10 mg x 1 utvärderat 3 timmar efter intag dag 1 och 4 gav en signifikant sämre körförstånd hos kvinnor men ej hos män (431). Tio milligram givet 3 timmar före körning visade ingen påverkan jämfört med placebo (432). Engångsdoser av 10 och 20 mg påverkade minnessnabbhet och resultat i "tracking"-test negativt (433).

### *Ebastin*

Ebastin 10, 20 och 30 mg givet x 1 i 5 dagar med körtest dag 1 och 5 gav ingen påverkan på körförstånden jämfört med placebo utöver dosen 30 mg på dag 5 (434,435). Motsvarande dosering gav inte heller någon påverkan på resultaten av psykometriska tester (436). Psykometriska tester 5 timmar efter intag av 10 mg som en engångsdos visade ingen inverkan på testresultaten jämfört med placebo (437). Ingen skillnad sågs med 20 mg som en engångsdos i en pilotstudie där Wiener testsystem användes (438).

### *Loratadin*

Loratadin 10 mg/dag med ökad dos till 20 mg/dag visade ingen inverkan på kognitiva funktioner jämfört med placebo vid test efter 1–5 dagar (439). Tio milligram som en engångsdos gav ingen påverkan på kognitiva tester eller under 1 timmes körning på väg (429). Fem milligram som en engångsdos gav ingen försämring i neuropsykologiska tester jämfört med baseline eller placebo (408) eller efter 4 dagar (424). Vid 10 mg som en engångsdos och 6 tester under 24 timmar sågs inte heller någon skillnad mot placebo (426).

### **3:e generationens antihistaminer** *Alimemazin*

Det finns inga studier i PubMed vilka berör bilkörsättning eller kognitiva funktioner.

### *Cyproheptadin*

Cyproheptadin givet 6 mg x 2 jämfördes med bl a placebo 1 timme respektive 5 timmar efter 2:a dosen varvid man fann såväl testmässigt som i subjektiva skattningar en negativ inverkan av läkemedlet (440).

### *Desloratadin*

En engångsdos av 5 mg desloratadin med kognitiv testning 1,5 timme efter intag visade ingen negativ effekt på testresultaten (408). Med samma dos genomfördes ett körtest 2 timmar efter intag utan inverkan på körförstånd eller kognitiva funktioner (411). Uthållighet och kognitiva funktioner påverkades inte av desloratadin utan resultaten var jämförbara med placebo (408).

### *Fexofenadin*

Fexofenadin (60 mg x 2, 120 mg x 1, 120 mg x 2 och 240 mg x 1) gav ingen påverkan på körförstånden 3 timmar efter intag dag 1 eller 4 efter påbörjad behandling. Det var snarast så, att på dag 4 vid 240 mg x 1 sågs en signifikant förbättring. Ingen interaktion med alkohol sågs (420).

I en simulatorstudie noterades ingen negativ inverkan efter intag av fexofenadin 60 mg x 1 (406). Två timmar efter intag av 180 mg sågs ingen skillnad mot placebo i resultaten av psykometriska tester (407). I en studie gavs 120 mg som en engångsdos och psykometrisk testning gjordes 1, 3 och 6 timmar efter intag varvid ingen skillnad mot placebo kunde noteras (409). Inte heller sågs någon skillnad mot placebo vid 80, 120 och 180 mg som engångsdoser i test av CFF eller CRT (se tester, s 1363) (426). Vid doserna 60 och 120 mg observerades inte heller någon skillnad jämfört med placebo (427).

### *Meklozin*

Det finns inga studier i PubMed vilka berör bilkörsättning eller kognitiva funktioner. Fass har dock trafikvarningstext.

### *Tietylperazin*

Det finns inga studier i PubMed vilka berör bilkörsättning eller kognitiva funktioner. Fass har dock trafikvarningstext.

### **Övriga läkemedel och naturläkemedel**

Läkemedel (och givetvis naturläkemedel) som innehåller etylalkohol (etanol), t ex vissa multivitaminpreparat och hostmediciner, är givetvis olämpliga att ta i samband med bilkörsättning av två skäl: Dels för att alkoholen i sig inverkar på körförstånden, dels för att alkoholen kan potentiera effekterna av andra läkemedel, speciellt bensodiazepi-

ner, men även många andra läkemedel. Echinagard orala droppar, som är ett naturläkemedel mot förkyllning, innehåller exempelvis 22% (v/v) etanol, och vitaminpreparaten Malvitona innehåller 15,7%, Vitatonin och Beviplex forte 10% (w/v) etanol.

Naturläkemedel som är sömngivande, lugnande etc har en potentiell förmåga att kunna påverka kognition och trafiksäkerhet men studier saknas.

## Referenser

1. Körkortslagen. SFS1998:488.
2. Transportstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om medicinska krav för innehav av körkort m m. TSFS 2010:125.
3. Luftfartsförordningen. SFS1986:171.
4. Föreskrifter om hälsoundsersökning och hälsotillstånd. BVFS 2000:4.
5. Läkemedelsverkets föreskrifter om förordnande och utlämnande av läkemedel och teknisk sprit. LVFS 2009:13.
6. Lag om straff vid vissa trafikbrott. SFS 1951:649.
7. Beermann B, Liliemark J, Johansson K. Utökad information på bipacksedeln och rådgivning ersätter varningstriangeln. Läkartidningen. 2005; 102(24–25): 1918–21.
8. ICADTS. 100506\_ICADTS-list.xls. 2006 [cited 2010 Oct. 25]; Available from: [www.icadts.org/reports/medicinaldrugs2.pdf](http://www.icadts.org/reports/medicinaldrugs2.pdf).
9. ICADTS. Categorization system for medicinal drugs affecting driving performance. 2006 [cited 2010 Oct. 25]; Available from: [www.icadts.org/reports/medicinaldrugs1.pdf](http://www.icadts.org/reports/medicinaldrugs1.pdf).
10. Pil K, Raes E, VandenNeste T, Goessaert A-S, Veramme J, Verstraete A. Driving under the Influence of drugs, alcohol and medicines (DRUID): Review of existing classification efforts. 2008 Feb. 7 [cited 2010 Oct. 25]; TREN-05-FP6TR-S07.61320-518404-DRUID. Deliverable 4.1.1 Rev. 1.0:[127]. Available from: [http://www.bast.de/nn\\_107548/Druid/EN/deliverales-list/downloads/Deliverable\\_4\\_1\\_1\\_templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Deliverable\\_4\\_1\\_1.pdf](http://www.bast.de/nn_107548/Druid/EN/deliverales-list/downloads/Deliverable_4_1_1_templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Deliverable_4_1_1.pdf).
11. Hilleman D, Miller MA, Parker R, Doering P, Pieper JA. Optimal management of amiodarone therapy: efficacy and side effects. Pharmacotherapy. 1998;18(6 Pt 2):1385–455.
12. Santaella RM, Fraunfelder FW. Ocular adverse effects associated with systemic medications: Recognition and management. Drugs. 2007;67:75–93.
13. Verrotti A, Manco R, Matricardi S, Franzoni E, Chiarelli F. Antiepileptic drugs and visual function. Pediatric Neurology. 2007;36:353–60.
14. Richa S, Yazbek J-C. Ocular adverse effects of common psychotropic agents: A review. CNS Drugs. 2010;24:501–26.
15. Gamulescu M-A, Schalke B, Schuierer G, Gabel V-P. Optic neuritis with visual field defect-possible ibuprofen-related toxicity. Ann Pharmacother. 2006;40:571–73.
16. Labenz J, Stolte M. [Vision and hearing disorders with omeprazole: the facts]. Leber Magen Darm. 1995;25: 6–8, 11.
17. Le Quintrec JS, Le Quintrec JL. Drug-induced myopathies. Baillieres Clin Rheumatol. 1991;5:21–38.
18. Valiyil R, Christopher-Stine L. Drug-related myopathies of which the clinician should be aware. Curr Rheumatol Rep. 2010;12:213–20.
19. Low LF, Anstey KJ, Sachdev P. Use of medications with anticholinergic properties and cognitive function in a young-old community sample. Int J Geriatr Psychiatry. 2009;24:578–84.
20. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. J Clin Pharmacol. 2006;46:1481–6.
21. Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy AM, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. BMJ. 2006;332:455–9.
22. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. Am J Med. 2006;119:e1–8.
23. Thapar P, Zacny JP, Thompson W, Apfelbaum JL. Using alcohol as a standard to assess the degree of impairment induced by sedative and analgesic drugs used in ambulatory surgery. Anesthesiology. 1995;82:53–9.
24. Törnros J, Laurell H. Acute and carry-over effects of brotizolam compared to nitrazepam and placebo in monotonous simulated driving. Pharmacol Toxicol. 1990;67:77–80.
25. Parrott AC. Transdermal scopolamine: a review of its effects upon motion sickness, psychological performance, and physiological functioning. Aviat Space Environ Med. 1989;60:1–9.

- 26.Spinks A, Wasiak J, Bernath V, and Villanueva E. Scopolamine (hyoscine) for preventing and treating motion sickness. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007. CD002851.pub3.
- 27.Wolf H. Preclinical and clinical pharmacology of the 5-HT3 receptor antagonists. *Scand J Rheumatol Suppl*. 2000;113:37–45.
- 28.O'Hanlon JF, Vermeeren A, Uiterwijk MM, van Veghel LM, Swijgman HF. Anxiolytics' effects on the actual driving performance of patients and healthy volunteers in a standardized test. An integration of three studies. *Neuropsychobiology*. 1995;3: 81–8.
- 29.Perez EA, Hesketh P, Sandbach J, Reeves J, Chawla S, Markman M, et al. Comparison of single-dose oral granisetron versus intravenous ondansetron in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy: a multicenter, double-blind, randomized parallel study. *J Clin Oncol*. 1998;16:754–60.
- 30.Chandra P, Hafizi S, Massey-Chase RM, Goodwin GM, Cowen PJ, Harmer CJ. NK1 receptor antagonism and emotional processing in healthy volunteers. *J Psychopharmacol*. 2010;24:481–7.
- 31.Spinks AB, Wasiak J, Villanueva EV, Bernath V. Scopolamine (hyoscine) for preventing and treating motion sickness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD002851.
- 32.Nachum Z, Shupak A, Gordon CR. Transdermal scopolamine for prevention of motion sickness : clinical pharmacokinetics and therapeutic applications. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45:543–66.
- 33.Cox DJ, Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, Summers KH, McCall A, Grimm KJ, et al. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:71–7.
- 34.Cox D, Gonder-Frederick L, McCall A, Kovatchev B, Clarke W. The effects of glucose fluctuation on cognitive function and QOL: the functional costs of hypoglycaemia and hyperglycaemia among adults with type 1 or type 2 diabetes. *Int J Clin Pract Suppl*. 2002;(129):20–6.
- 35.Holmes CS, Hayford JT, Gonzalez JL, Weydert JA. A survey of cognitive functioning at different glucose levels in diabetic persons. *Diabetes Care*. 1983;6:180–5.
- 36.Warren RE and Frier BM. Hypoglycaemia and cognitive function. *Diabetes Obes Metab*. 2005;7:493–503.
- 37.Gschwend S, Ryan C, Atchison J, Arslanian S, Becker D. Effects of acute hyperglycemia on men-
- tal efficiency and counterregulatory hormones in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr*. 1995;126:178–84.
- 38.Draelos MT, Jacobson AM, Weinger K, Widom B, Ryan CM, Finkelstein DM, et al. Cognitive function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus during hyperglycemia and hypoglycemia. *Am J Med*. 1995;98:135–44.
- 39.Sommerfield AJ, Deary IJ, Frier BM. Acute hyperglycemia alters mood state and impairs cognitive performance in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:2335–40.
- 40.Cox DJ, Gonder-Frederick L, Clarke W. Driving decrements in type 1 diabetes during moderate hypoglycemia. *Diabetes*. 1993;42:239–43.
- 41.Cox D, Clarke W, Gonder-Frederick L, Kovatchev B. Driving mishaps and hypoglycaemia: risk and prevention. *Int J Clin Pract Suppl*. 2001; Suppl123:38–42.
- 42.Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Kovatchev BP, Julian DM, Clarke WL. Progressive hypoglycemia's impact on driving simulation performance. Occurrence, awareness and correction. *Diabetes Care*. 2000;23:163–70.
- 43.Stork AD, van Haeften TW, Veneman TF. The decision not to drive during hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes according to hypoglycemia awareness. *Diabetes Care*. 2007;30:2822–6.
- 44.Veneman TF. Diabetes mellitus and traffic incidents. *Neth J Med*. 1996;48:24–8.
- 45.Cox DJ, Gonder-Frederick L, Polonsky W, Schlundt D, Kovatchev B, Clarke W. Blood glucose awareness training (BGAT-2): long-term benefits. *Diabetes Care*. 2001;24:637–42.
- 46.Evans ML, Pernet A, Lomas J, Jones J, Amiel SA. Delay in onset of awareness of acute hypoglycemia and of restoration of cognitive performance during recovery. *Diabetes Care*. 2000;23:893–7.
- 47.Zammitt NN, Warren RE, Deary IJ, Frier BM. Delayed recovery of cognitive function following hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: effect of impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes*. 2008;57:732–6.
- 48.Cox DJ, Ford D, Gonder-Frederick L, Clarke W, Mazze R, Weinger K, et al. Driving mishaps among individuals with type 1 diabetes: a prospective study. *Diabetes Care*. 2009;32:2177–80.
- 49.Redelmeier DA, Kenshole AB, Ray JG. Motor vehicle crashes in diabetic patients with tight glycemic control: a population-based case control analysis. *PLoS Med*. 2009;6:e1000192.

- 50.Hemmelgarn B, Levesque LE, Suissa S. Anti-diabetic drug use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. *Can J Clin Pharmacol.* 2006;13:e112–20.
- 51.Belsey J, Krishnarajah G. Glycaemic control and adverse events in patients with type 2 diabetes treated with metformin + sulphonylurea: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10 (Suppl 1):1–7.
- 52.Vlckova V, Cornelius V, Kasliwal R, Wilton L, Shakir SA. Hypoglycaemia with oral antidiabetic drugs: results from prescription-event monitoring cohorts of rosiglitazone, pioglitazone, nateglinide and repaglinide. *Drug Saf.* 2009;32:409–18.
- 53.Raskin P, Mora PF. Glycaemic control with liraglutide: the phase 3 trial programme. *Int J Clin Pract Suppl.* 2010;64:21–7.
- 54.Peterson GE, Pollock RD. Liraglutide in clinical practice: dosing, safety and efficacy. *Int J Clin Pract Suppl.* 2010;64:35–43.
- 55.Stork AD, van Haeften TW, Veneman TF. Diabetes and driving: Desired data, research methods and their pitfalls, current knowledge, and future research. *Diabetes Care.* 2006;29:1942–9.
- 56.Holstein A, Egberts EH. Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with Type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2003;111: 405–14.
- 57.Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle P, Shepherd Jonathan J, Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007. CD004654.pub2.
- 58.Montanya E, Sesti G. A review of efficacy and safety data regarding the use of liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2009;31:2472–88.
- 59.Russell-Jones D. The safety and tolerability of GLP-1 receptor agonists in the treatment of type-2 diabetes. *Int J Clin Pract.* 2010;64:1402–14.
- 60.Blonde L, Russell-Jones D. The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: an overview of the LEAD 1–5 studies. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11 Suppl. 3:26–34.
- 61.Pinkney J, Fox T, Ranganath L. Selecting GLP-1 agonists in the management of type 2 diabetes: differential pharmacology and therapeutic bene-
- fits of liraglutide and exenatide. *Ther Clin Risk Manag.* 2010;6:401–11.
- 62.Cohen V, Teperikidis E, Jellinek SP, Rose J. Acute exenatide (Byetta) poisoning was not associated with significant hypoglycemia. *Clin Toxicol (Phila).* 2008;46:346–7.
- 63.Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:2628–35.
- 64.Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care.* 2005;28:1083–91.
- 65.DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:1092–100.
- 66.Buysschaert M, Preumont V, Oriot PR, Paris I, Ponchon M, Scarniere D, et al. One-year metabolic outcomes in patients with type 2 diabetes treated with exenatide in routine practice. *Diabetes Metab.* 2010;36:381–8.
- 67.Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L, Malloy J, Walsh B, Yan P, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet.* 2010;376:431–9.
- 68.Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet.* 2009;374:39–47.
- 69.Juhl CB, Hollingdal M, Sturis J, Jakobsen G, Agerso H, Veldhuis J, et al. Bedtime administration of NN2211, a long-acting GLP-1 derivative, substantially reduces fasting and postprandial glycemia in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002;51:424–9.
- 70.Madsbad S, Schmitz O, Ranstam J, Jakobsen G, Matthews DR. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Care.* 2004;27:1335–42.

- 71.Vilsbøll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, Krarup T, Schmitz O, Courreges JP, et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:1608–10.
- 72.Bode BW, Testa MA, Maguire M, Hale PM, Hammer M, Blonde L, et al. Patient-reported outcomes following treatment with the human GLP-1 analogue liraglutide or glimepiride in monotherapy: results from a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12:604–12.
- 73.Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care.* 2009;32:84–90.
- 74.Marre M, Shaw J, Brandle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med.* 2009;26:268–78.
- 75.Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al. Liraglutide vs insulin glargin and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2009;52:2046–55.
- 76.Hermansen K, Kolotkin RL, Hammer M, Zdravkovic M, Matthews D. Patient-reported outcomes in patients with type 2 diabetes treated with liraglutide or glimepiride, both as add-on to metformin. *Prim Care Diabetes.* 2010;4:113–7.
- 77.Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care.* 2009;32:1224–30.
- 78.Pan C, Yang W, Barona JP, Wang Y, Niggli M, Mohideen P, et al. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with Type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabet Med.* 2008;25:435–41.
- 79.Spengler M, Schmitz H, and Landen H. Evaluation of the efficacy and tolerability of acarbose in patients with diabetes mellitus : a postmarketing surveillance study. *Clin Drug Investig.* 2005;25:651–9.
- 80.Derosa G, Salvadeo SA, D'Angelo A, Ferrari I, Merre R, Palumbo I, et al. Metabolic effect of repaglinide or acarbose when added to a double oral antidiabetic treatment with sulphonylureas and metformin: a double-blind, cross-over, clinical trial. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:607–15.
- 81.Wan Mohamad WB, Tun Fizi A, Ismail RB, Mafauzy M. Efficacy and safety of single versus multiple daily doses of glibenclamide in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000;49:93–9.
- 82.Garber A, Klein E, Bruce S, Sankoh S, Mohideen P. Metformin-glibenclamide versus metformin plus rosiglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8:156–63.
- 83.Chan TY. Anti-diabetic drugs as a cause of hypoglycaemia among acute medical admissions in Hong Kong and Singapore--relationship to the prescribing patterns in diabetic patients. *Singapore Med J.* 1998;39:186–8.
- 84.Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev.* 2001;17:467–73.
- 85.Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP, et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract.* 2010;64:562–76.
- 86.Nauck MA, Meining G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:194–205.
- 87.Pham DQ, Nogid A, Plakogiannis R. Sitagliptin: a novel agent for the management of type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65:521–31.
- 88.Gottschalk M, Danne T, Vlajnic A, Cara JF. Glimepiride versus metformin as monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized, single-blind comparative study. *Diabetes Care.* 2007;30:790–4.
- 89.Aschner P, Katzeff HL, Guo H, Sunga S, Williams-Herman D, Kaufman KD, et al. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12:252–61.

- 90.DeFronzo RA and Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333:541–9.
- 91.Schweizer A, Dejager S, Bosi E. Comparison of vildagliptin and metformin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2009;1:804–12.
- 92.Dunn CJ, Peters DH. Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs.* 1995;49:721–49.
- 93.Hanefeld M, Bouter KP, Dickinson S, Guitard C. Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. *Diabetes Care.* 2000;23:202–7.
- 94.Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M, Foley J, Mallows S, Shen S. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23:1660–5.
- 95.Marre M, Van Gaal L, Usadel KH, Ball M, Whatmough I, Guitard C. Nateglinide improves glycaemic control when added to metformin monotherapy: results of a randomized trial with type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab.* 2002;4:177–86.
- 96.Ristic S, Collober-Maugeais C, Pecher E, Cressier F. Comparison of nateglinide and gliclazide in combination with metformin, for treatment of patients with Type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on maximum doses of metformin alone. *Diabet Med.* 2006;23:757–62.
- 97.Salaranta C, Hershon K, Ball M, Dickinson S, Holmes D. Efficacy and safety of nateglinide in type 2 diabetic patients with modest fasting hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4171–6.
- 98.Mafauzy M. Repaglinide versus glibenclamide treatment of Type 2 diabetes during Ramadan fasting. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002;58:45–53.
- 99.Moses RG, Gomis R, Frandsen KB, Schlienger JL, Dedov I. Flexible meal-related dosing with repaglinide facilitates glycemic control in therapy-naïve type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24:11–5.
- 100.Goldberg RB, Einhorn D, Lucas CP, Rendell MS, Damsbo P, Huang WC, et al. A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1998;21:1897–903.
- 101.Van Gaal LF, Van Acker KL, De Leeuw IH. Repaglinide improves blood glucose control in sulphonylurea-naïve type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001;53:141–8.
- 102.Jovanovic L, Dailey G, 3rd, Huang WC, Strange P, Goldstein BJ. Repaglinide in type 2 diabetes: a 24-week, fixed-dose efficacy and safety study. *J Clin Pharmacol.* 2000;40:49–57.
- 103.Gomez-Perez FJ, Fanganel-Salmon G, Antonio Barbosa J, Montes-Villarreal J, Berry RA, Warsi G, et al. Efficacy and safety of rosiglitazone plus metformin in Mexicans with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18:127–34.
- 104.Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;283:1695–702.
- 105.Charbonnel B, Schernthaner G, Brunetti P, Matthews DR, Urquhart R, Tan MH, et al. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2005;48:1093–104.
- 106.Jain R, Osei K, Kupfer S, Perez AT, Zhang J. Long-term safety of pioglitazone versus glyburide in patients with recently diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy.* 2006;26:1388–95.
- 107.Bolli G, Dotta F, Rochotte E, Cohen SE. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10:82–90.
- 108.Lyseng-Williamson KA. Sitagliptin. *Drugs.* 2007;67:587–97.
- 109.Williams-Herman D, Engel SS, Round E, Johnson J, Golm GT, Guo H, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord.* 2010;10:7.
- 110.Kay GG, Ebinger U. Preserving cognitive function for patients with overactive bladder: evidence for a differential effect with darifenacin. *Int J Clin Pract.* 2008;62:1792–800.
- 111.Kay G, Crook T, Rekeda L, Lima R, Ebinger U, Arguinzoniz M, et al. Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. *Eur Urol.* 2006;50:317–26.
- 112.Kay GG, Wesnes KA. Pharmacodynamic effects of darifenacin, a muscarinic M selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder, in healthy volunteers. *BJU Int.* 2005;96:1055–62.

- 113.Lipton RB, Kolodner K, Wesnes K. Assessment of cognitive function of the elderly population: effects of darifenacin. *J Urol.* 2005;173:493–8.
- 114.Katz IR, Sands LP, Bilker W, DiFilippo S, Boyce A, D'Angelo K. Identification of medications that cause cognitive impairment in older people: the case of oxybutynin chloride. *J Am Geriatr Soc.* 1998;46:8–13.
- 115.Womack KB, Heilman KM. Tolterodine and memory: dry but forgetful. *Arch Neurol.* 2003;60:771–3.
- 116.Salvatore S, Serati M, Cardozo L, Uccella S, Bolis P. Cognitive dysfunction with tolterodine use. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:e8.
- 117.MacDonald FC, Gough KJ, Nicoll RA, Dow RJ. Psychomotor effects of ketorolac in comparison with buprenorphine and diclofenac. *Br J Clin Pharmacol.* 1989;27:453–9.
- 118.Allen GJ, Hartl TL, Duffany S, Smith SF, VanHeest JL, Anderson JM, et al. Cognitive and motor function after administration of hydrocodone bitartrate plus ibuprofen, ibuprofen alone, or placebo in healthy subjects with exercise-induced muscle damage: a randomized, repeated-dose, placebo-controlled study. *Psychopharmacology (Berl).* 2003;166:228–33.
- 119.Goodwin JS, Regan M. Cognitive dysfunction associated with naproxen and ibuprofen in the elderly. *Arthritis Rheum.* 1982;25:1013–5.
- 120.Laurell H, Törnros JE. Inverkan av naproxen och indometacin på prestation i simulerad bilkörsning och på reaktionstid. 1989, Linköping: VTI, Statens Väg- och Transportforskningsinstitut Short VTI Notat TF 57–05.
- 121.Saarialho-Kere U, Julkunen H, Mattila MJ, Seppala T. Psychomotor performance of patients with rheumatoid arthritis: cross-over comparison of dextropropoxyphene, dextropropoxyphene plus amitriptyline, indomethacin, and placebo. *Pharmacol Toxicol.* 1988;63:286–92.
- 122.Bruce-Jones PN, Crome P, Kalra L. Indomethacin and cognitive function in healthy elderly volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 1994;38:45–51.
- 123.Wysenbeek AJ, Klein Z, Nakar S, Mane R. Assessment of cognitive function in elderly patients treated with naproxen. A prospective study. *Clin Exp Rheumatol.* 1988;6:399–400.
- 124.Spikman JM, Timmerman ME, Zomeren van AH, Deelman BG. Recovery versus retest effects in attention after closed head injury. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1999;21:585–605.
- 125.Lemay S, Bédard M-A, Rouleau I, Tremblay P-L. Practice effect and test-retest reliability of attentional and executive tests in middle-aged to elderly subjects. *Clin Neuropsychol.* 2004;18:284–302.
- 126.Chung F, Assmann N. Car accidents after ambulatory surgery in patients without an escort. *Anesth Analg.* 2008;106:817–20.
- 127.Correia R, Menezes RB, Wong J, Yogendran S, Jenkins K, Chung F. Compliance with postoperative instructions: a telephone survey of 750 day surgery patients. *Anaesthesia.* 2001;56:481–4.
- 128.Ogg TW. An assessment of postoperative outpatient cases. *Br Med J.* 1972;4:573–6.
- 129.Wu CL, Hsu W, Richman JM, Raja SN. Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia. *Reg Anesth Pain Med.* 2004;29:257–68.
- 130.Chung F, Kayumov L, Sinclair DR, Edward R, Moller HJ, Shapiro CM. What is the driving performance of ambulatory surgical patients after general anesthesia? *Anesthesiology.* 2005;103:951–6.
- 131.Sinclair DR, Chung F, Smiley A. General anesthesia does not impair simulator driving skills in volunteers in the immediate recovery period – a pilot study. *Can J Anaesth.* 2003;50:238–45.
- 132.Awad IT, Chung F. Factors affecting recovery and discharge following ambulatory surgery. *Can J Anaesth.* 2006;53:858–72.
- 133.Rawal N. Postdischarge complications and rehabilitation after ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008;21:736–42.
- 134.Ip HY, Chung F. Escort accompanying discharge after ambulatory surgery: a necessity or a luxury? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009;22:748–54.
- 135.Vargo JJ. Doc, can I drive home? *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1656–7.
- 136.Byrne MF. Nurse-administered propofol sedation safety further confirmed - but can we really allow our patients to drive afterwards? *Digestion.* 2008;78:187–9.
- 137.Korttila K. Recovery and driving after brief anaesthesia. *Anaesthetist.* 1981;30:377–82.
- 138.Fulton J, Popovetsky G, Jacoby JL, Heller MB, Reed J. The effect of IM droperidol on driving performance. *J Med Toxicol.* 2006;2:93–6.
- 139.Korttila K, Linnoila M. Skills related to driving after intravenous diazepam, flunitrazepam or droperidol. *Br J Anaesth.* 1974;46:961–9.
- 140.Brown AS. Neuroleptanalgesia. *Int Anesthesiol Clin.* 1969;7:159–75.
- 141.Morrison JD. Drugs used in neuroleptanalgesia. *Int Anesthesiol Clin.* 1969;7:141–57.

- 142.Doenicke A, Kugler J, Schellenberger A, Gurtner T. The use of electroencephalography to measure recovery time after intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1966;38:580–90.
- 143.Korttila K, Ghoneim MM, Jacobs L, Lakes RS. Evaluation of instrumented force platform as a test to measure residual effects of anesthetics. *Anesthesiology.* 1981;55:625–30.
- 144.Martin JP, Sexton BF, Saunders BP, Atkin WS. Inhaled patient-administered nitrous oxide/oxygen mixture does not impair driving ability when used as analgesia during screening flexible sigmoidoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2000;51:701–3.
- 145.Grant SA, Murdoch J, Millar K, Kenny GN. Blood propofol concentration and psychomotor effects on driving skills. *Br J Anaesth.* 2000;85:396–400.
- 146.Riphaus A, Gstettenbauer T, Frenz MB, Wehrmann T. Quality of psychomotor recovery after propofol sedation for routine endoscopy: a randomized and controlled study. *Endoscopy.* 2006;38:677–83.
- 147.Horiuchi A, Nakayama Y, Katsuyama Y, Ohmori S, Ichise Y, Tanaka N. Safety and driving ability following low-dose propofol sedation. *Digestion.* 2008;78:190–4.
- 148.Seidl S, Hausmann R, Neisser J, Janisch HD, Betz P. Severity and duration of mental deficiency symptoms after intravenous administration of propofol. *Int J Legal Med.* 2007;121:281–5.
- 149.Korttila K, Linnoila M, Ertama P, Hakkinen S. Recovery and simulated driving after intravenous anesthesia with thiopental, methohexitol, propofol, or alphadione. *Anesthesiology.* 1975;43:291–9.
- 150.Grisart JM, Plaghki LH. Impaired selective attention in chronic pain patients. *Eur J Pain.* 1999;3:325–33.
- 151.Apkarian AV, Sosa Y, Krauss BR, Thomas PS, Fredrickson BE, Levy RE, et al. Chronic pain patients are impaired on an emotional decision-making task. *Pain.* 2004;108:129–36.
- 152.Sjøgren P, Christrup LL, Petersen MA, Højsted J. Neuropsychological assessment of chronic non-malignant pain patients treated in a multidisciplinary pain centre. *Eur J Pain.* 2005;9:453–62.
- 153.Hart RP, Martelli MF, Zasler ND. Chronic pain and neuropsychological functioning. *Neuropsychol Rev.* 2000;10:131–49.
- 154.Engeland A, Skurtveit S, Morland J. Risk of road traffic accidents associated with the prescription of drugs: a registry-based cohort study. *Ann Epidemiol.* 2007;17:597–602.
- 155.Zacny JP. A review of the effects of opioids on psychomotor and cognitive functioning in humans. *Exper Clin Psychopharmacol.* 1995;3:432–66.
- 156.Chapman SL, Byas-Smith MG, Reed BA. Effects of intermediate- and long-term use of opioids on cognition in patients with chronic pain. *Clin J Pain.* 2002;18(4 Suppl):S83–90.
- 157.Grodstein F, Skarupski KA, Bienias JL, Wilson RS, Bennett DA, Evans DA. Anti-inflammatory agents and cognitive decline in a bi-racial population. *Neuroepidemiology.* 2008;30:45–50.
- 158.Kang JH, Cook N, Manson J, Buring JE, Grodstein F. Low dose aspirin and cognitive function in the women's health study cognitive cohort. *BMJ.* 2007;334:987.
- 159.Sabatowski R, Schwalen S, Rettig K, Herberg KW, Kasper SM, Radbruch L. Driving ability under long-term treatment with transdermal fentanyl. *J Pain Symptom Manage.* 2003;25:38–47.
- 160.Dagtekin O, Gerbershagen HJ, Wagner W, Petzke F, Radbruch L, Sabatowski R. Assessing cognitive and psychomotor performance under long-term treatment with transdermal buprenorphine in chronic noncancer pain patients. *Anesth Analg.* 2007;105:1442–8.
- 161.Schneider U, Bevilacqua C, Jacobs R, Karst M, Dietrich DE, Becker H, et al. Effects of fentanyl and low doses of alcohol on neuropsychological performance in healthy subjects. *Neuropsychobiology.* 1999;39:38–43.
- 162.Jamison RN, Schein JR, Vallow S, Ascher S, Vorsanger GJ, Katz NP. Neuropsychological effects of long-term opioid use in chronic pain patients. *J Pain Symptom Manage.* 2003;26:913–21.
- 163.Menefee LA, Frank ED, Crerand C, Jalali S, Park J, Sanschagrin K, et al. The effects of transdermal fentanyl on driving, cognitive performance, and balance in patients with chronic nonmalignant pain conditions. *Pain Med.* 2004;5:42–9.
- 164.Bachs LC, Engeland A, Morland JG, Skurtveit S. The risk of motor vehicle accidents involving drivers with prescriptions for codeine or tramadol. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85:596–9.
- 165.Bradley CM, Nicholson AN. Effects of a mu-opioid receptor agonist (codeine phosphate) on visuo-motor coordination and dynamic visual acuity in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1986;22:507–12.
- 166.Nilsen HK, Landrø NI, Jenssen GD, Dale O. Effects of chronic non-malignant pain and a short-acting opioid on performance in a driving simulator. *Eur J Pain.* 2006;10 (Suppl 1):S179.

- 167.Nilsen HK, Landrø NI, Kaasa S, Jenssen GD, Fayers P, Borchgrevink PC. Driving functions in a video simulator in chronic non-malignant pain patients using and not using codeine. *Eur J Pain.* 2010;15:409–15.
- 168.Haythornthwaite JA, Menefee LA, Quatrano-Piacentini AL, Pappagallo M. Outcome of chronic opioid therapy for non-cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 1998;15:185–94.
- 169.Tassain V, Attal N, Fletcher D, Brasseur L, Degieux P, Chauvin M, et al. Long term effects of oral sustained release morphine on neuropsychological performance in patients with chronic non-cancer pain. *Pain.* 2003;104:389–400.
- 170.Vainio A, Ollila J, Matikainen E, Rosenberg P, Kalso E. Driving ability in cancer patients receiving long-term morphine analgesia. *Lancet.* 1995;346:667–70.
- 171.Gaertner J, Radbruch L, Giesecke T, Gerbershagen H, Petzke F, Ostgathe C, et al. Assessing cognition and psychomotor function under long-term treatment with controlled release oxycodone in non-cancer pain patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006;50:664–72.
- 172.Ng KF, Yuen TS, Ng VM. A comparison of post-operative cognitive function and pain relief with fentanyl or tramadol patient-controlled analgesia. *J Clin Anesth.* 2006;18:205–10.
- 173.Clarkson JE, Lacy JM, Fligner CL, Thiersch N, Howard J, Harruff RC, et al. Tramadol (Ultram) concentrations in death investigation and impaired driving cases and their significance. *J Forensic Sci.* 2004;49:1101–5.
- 174.Goeringer KE, Logan BK, Christian GD. Identification of tramadol and its metabolites in blood from drug-related deaths and drug-impaired drivers. *J Anal Toxicol.* 1997;21:529–37.
- 175.Sjöberg G, Tellerup M, Persson H. Symtom och risker vid överdosering av tramadol. Gynnsam övergång från dextropropoxifen till tramadol visar analys av 261 fall. *Läkartidningen.* 2010;107:1471–3.
- 176.Gardner JS, Blough D, Drinkard CR, Shatin D, Anderson G, Graham D, et al. Tramadol and seizures: a surveillance study in a managed care population. *Pharmacotherapy.* 2000;20:1423–31.
- 177.Lerman Y, Matar M, Lavie B, Danon YL. Effect of valvular heart diseases, migraine headaches, and perianal diseases on the risk of involvement in motor vehicle crashes. *J Trauma.* 1995;39:1058–62.
- 178.Hooker WD, Raskin NH. Neuropsychologic alterations in classic and common migraine. *Arch Neurol.* 1986;43:709–12.
- 179.Coleston DM, Chronicle E, Ruddock KH, Kennard C. Precortical dysfunction of spatial and temporal visual processing in migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57:1208–11.
- 180.Zeitlin C, Oddy M. Cognitive impairment in patients with severe migraine. *Br J Clin Psychol.* 1984;23 (Pt 1):27–35.
- 181.Chronicle E, Mullenens W. Might migraine damage the brain? *Cephalgia.* 1994;14:415–8.
- 182.Chronicle EP, Wilkins AJ, Coleston DM. Thresholds for detection of a target against a background grating suggest visual dysfunction in migraine with aura but not migraine without aura. *Cephalgia.* 1995;15:117–22.
- 183.Wray SH, Mijovic-Prelec D, Kosslyn SM. Visual processing in migraineurs. *Brain.* 1995;118 (Pt 1):25–35.
- 184.Burker E, Hannay HJ, Halsey JH. Neuropsychological functioning and personality characteristics of migraineous and nonmigraineous female college students. *Neuropsychology.* 1989;3:61–73.
- 185.Leijdekkers ML, Passchier J, Goudswaard P, Menges LJ, Orlebeke JF. Migraine patients cognitively impaired? *Headache.* 1990;30:352–8.
- 186.Gallagher RM, Kunkel R. Migraine medication attributes important for patient compliance: concerns about side effects may delay treatment. *Headache.* 2003;43:36–43.
- 187.Dodick DW, Martin V. Triptans and CNS side-effects: pharmacokinetic and metabolic mechanisms. *Cephalgia.* 2004;24:417–24.
- 188.Keam SJ, Goa KL, Figgitt DP. Almotriptan: a review of its use in migraine. *Drugs.* 2002;62:387–414.
- 189.Pascual J, Falk RM, Piessens F, Prusinski A, Docekal P, Robert M, et al. Consistent efficacy and tolerability of almotriptan in the acute treatment of multiple migraine attacks: results of a large, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalgia.* 2000;20:588–96.
- 190.Diener HC, Jansen JP, Reches A, Pascual J, Pitei D, Steiner TJ. Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergotamine plus caffeine (Cafergot) in the acute treatment of migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled comparison. *Eur Neurol.* 2002;47:99–107.

- 191.Evers S, Ruschenschmidt J, Frese A, Rahmann A, Husstedt IW. Impact of antimigraine compounds on cognitive processing: a placebo-controlled crossover study. *Headache.* 2003;43:1102–8.
- 192.Roon KI, Bakker D, van Poelgeest MI, van Buchem MA, Ferrari MD, Middelkoop HA. The influence of ergotamine abuse on psychological and cognitive functioning. *Cephalgia.* 2000;20:462–9.
- 193.van der Post J, Schram MT, Schoemaker RC, Pelters MS, Fuseau E, Pereira A, et al. CNS effects of sumatriptan and rizatriptan in healthy female volunteers. *Cephalgia.* 2002;22:271–81.
- 194.Silberstein SD, Diener HC, McCarroll KA, Lines CR. CNS effects of sumatriptan and rizatriptan. *Cephalgia.* 2004;24:78; author reply 78–9.
- 195.Asconape JJ. Some common issues in the use of antiepileptic drugs. *Semin Neurol.* 2002;22:27–39.
- 196.Trimble MR. Anticonvulsant drugs and cognitive function: a review of the literature. *Epilepsia.* 1987;28(Suppl 3):S37–45.
- 197.Cavanna AE, Ali F, Rickards HE, McCorry D. Behavioral and cognitive effects of anti-epileptic drugs. *Discov Med.* 2010;9:138–44.
- 198.Czubak A, Nowakowska E, Burda K, Kus K, Metelska J. Cognitive effects of GABAergic antiepileptic drugs. *Arzneimittelforschung.* 2010;60:1–11.
- 199.Park SP, Kwon SH. Cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Clin Neurol.* 2008;4:99–106.
- 200.Besag FM. Behavioural effects of the newer antiepileptic drugs: an update. *Expert Opin Drug Saf.* 2004;3:1–8.
- 201.Mandelbaum DE, Burack GD. The effect of seizure type and medication on cognitive and behavioral functioning in children with idiopathic epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 1997;39:731–5.
- 202.Meador KJ, Loring DW, Moore EE, Thompson WO, Nichols ME, Oberzan RE, et al. Comparative cognitive effects of phenobarbital, phenytoin, and valproate in healthy adults. *Neurology.* 1995;45:1494–9.
- 203.Calandre EP, Dominguez-Granados R, Gomez-Rubio M, Molina-Font JA. Cognitive effects of long-term treatment with phenobarbital and valproic acid in school children. *Acta Neurol Scand.* 1990;81:504–6.
- 204.Cumbo E, Ligori LD. Levetiracetam, lamotrigine, and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease. *Epilepsy Behav.* 2010;17:461–6.
- 205.Tonekaboni SH, Beyraghi N, Tahbaz HS, Bahrey-nian SA, Aghamohammadpoor M. Neurocognitive effects of phenobarbital discontinuation in epileptic children. *Epilepsy Behav.* 2006;8:145–8.
- 206.Huber B, Bocchicchio M, Hauser I, Horstmann V, Jokeit G, May T, et al. Ambiguous results of an attempt to withdraw barbiturates in epilepsy patients with intellectual disability. *Seizure.* 2009;18(2):109–18.
- 207.Chen YJ, Kang WM, So WC. Comparison of antiepileptic drugs on cognitive function in newly diagnosed epileptic children: a psychometric and neurophysiological study. *Epilepsia.* 1996;37:81–6.
- 208.Meador KJ, Loring DW, Huh K, Gallagher BB, King DW. Comparative cognitive effects of anti-convulsants. *Neurology.* 1990;40(3 Pt 1):391–4.
- 209.Gallassi R, Morreale A, Di Sarro R, Marra M, Lugaresi E, Baruzzi A. Cognitive effects of anti-epileptic drug discontinuation. *Epilepsia.* 1992;33(Suppl 6):S41–4.
- 210.Sunmonu TA, Komolafe MA, Ogunrin AO, Oladimeji BY, Ogunniyi A. Intellectual impairment in patients with epilepsy in Ile-Ife, Nigeria. *Acta Neurol Scand.* 2008;118:395–401.
- 211.Aikia M, Kalviainen R, Sivenius J, Halonen T, Riekkinen PJ. Cognitive effects of oxcarbazepine and phenytoin monotherapy in newly diagnosed epilepsy: one year follow-up. *Epilepsy Res.* 1992;11:199–203.
- 212.Peterson BL. Prevalence of gabapentin in impaired driving cases in Washington State in 2003–2007. *J Anal Toxicol.* 2009;33:545–9.
- 213.Dodrill CB, Arnett JL, Hayes AG, Garofalo EA, Greeley CA, Greiner MJ, et al. Cognitive abilities and adjustment with gabapentin: results of a multisite study. *Epilepsy Res.* 1999;35:109–21.
- 214.Martin R, Kuzniecky R, Ho S, Hetherington H, Pan J, Sinclair K, et al. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology.* 1999;52:321–7.
- 215.Meador KJ, Loring DW, Ray PG, Murro AM, King DW, Nichols ME, et al. Differential cognitive effects of carbamazepine and gabapentin. *Epilepsia.* 1999;40:1279–85.
- 216.Martin R, Meador K, Turrentine L, Faught E, Sinclair K, Kuzniecky R, et al. Comparative cognitive effects of carbamazepine and gabapentin in healthy senior adults. *Epilepsia.* 2001;42:764–71.
- 217.Salinsky MC, Binder LM, Oken BS, Storzbach D, Aron CR, Dodrill CB. Effects of gabapentin and carbamazepine on the EEG and cognition in healthy volunteers. *Epilepsia.* 2002;43:482–90.

- 218.Leach JP, Girvan J, Paul A, Brodie MJ. Gabapentin and cognition: a double blind, dose ranging, placebo controlled study in refractory epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62:372–6.
- 219.Mortimore C, Trimble M, Emmers E. Effects of gabapentin on cognition and quality of life in patients with epilepsy. *Seizure*. 1998;7:359–64.
- 220.Donati F, Gobbi G, Campistol J, Rapatz G, Daehler M, Sturm Y, et al. Effects of oxcarbazepine on cognitive function in children and adolescents with partial seizures. *Neurology*. 2006;67:679–82.
- 221.Forsythe I, Butler R, Berg I, McGuire R. Cognitive impairment in new cases of epilepsy randomly assigned to carbamazepine, phenytoin and sodium valproate. *Dev Med Child Neurol*. 1991;33:524–34.
- 222.Ramaekers G, Lamers J, Verhey F, Muntjewerff D, Mobbs E, Sanders N, et al. A comparative study of the effects of carbamazepine and the NMDA receptor antagonist remacemide on road tracking and car-following performance in actual traffic. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002;159:203–10.
- 223.Smith DB, Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Novelly RA, Craft B. Results of a nationwide Veterans Administration Cooperative Study comparing the efficacy and toxicity of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone. *Epilepsia*. 1987;28(Suppl 3):S50–8.
- 224.dos Santos FM, Goncalves JC, Caminha R, da Silveira GE, Neves CS, Gram KR, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of psychomotor impairment induced by oral clonazepam in healthy volunteers. *Ther Drug Monit*. 2009;31:566–74.
- 225.Cohen AF, Ashby L, Crowley D, Land G, Peck AW, Miller AA. Lamotrigine (BW430C), a potential anticonvulsant. Effects on the central nervous system in comparison with phenytoin and diazepam. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;20:619–29.
- 226.Mills KC, Drazkowski JF, Hammer AE, Caldwell PT, Kustra RP, Blum DE. Relative influences of adjunctive topiramate and adjunctive lamotrigine on scanning and the effective field of view. *Epilepsy Res*. 2008;78:140–6.
- 227.Aldenkamp AP, Mulder OG, Overweg J. Cognitive effects of lamotrigine as first-line add-on in patients with localization-related (partial) epilepsy. *J Epilepsy*. 1997;10:117–21.
- 228.Blum D, Meador K, Biton V, Fakhoury T, Shneker B, Chung S, et al. Cognitive effects of lamotrigine compared with topiramate in patients with epilepsy. *Neurology*. 2006;67:400–6.
- 229.Meador KJ, Loring DW, Vahle VJ, Ray PG, Werz MA, Fessler AJ, et al. Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and topiramate in healthy volunteers. *Neurology*. 2005;64:2108–14.
- 230.Gillham R, Kane K, Bryant-Comstock L, Brodie MJ. A double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy with health-related quality of life as an outcome measure. *Seizure*. 2000;9:375–9.
- 231.Aldenkamp AP, Arends J, Bootsma HP, Diepman L, Hulsman J, Lambrechts D, et al. Randomized double-blind parallel-group study comparing cognitive effects of a low-dose lamotrigine with valproate and placebo in healthy volunteers. *Epilepsia*. 2002;43:19–26.
- 232.Smith ME, Gevins A, McEvoy LK, Meador KJ, Ray PG, Gilliam F. Distinct cognitive neurophysiologic profiles for lamotrigine and topiramate. *Epilepsia*. 2006;47:695–703.
- 233.Hamilton MJ, Cohen AF, Yuen AW, Harkin N, Land G, Weatherley BC, et al. Carbamazepine and lamotrigine in healthy volunteers: relevance to early tolerance and clinical trial dosage. *Epilepsia*. 1993;34:166–73.
- 234.Meador KJ, Loring DW, Ray PG, Murro AM, King DW, Perrine KR, et al. Differential cognitive and behavioral effects of carbamazepine and lamotrigine. *Neurology*. 2001;56:1177–82.
- 235.Smith D, Baker G, Davies G, Dewey M, Chadwick DW. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia*. 1993;34:312–22.
- 236.Ciesielski AS, Samson S, Steinhoff BJ. Neuropsychological and psychiatric impact of add-on titration of pregabalin versus levetiracetam: a comparative short-term study. *Epilepsy Behav*. 2006;9:424–31.
- 237.Zhou B, Zhang Q, Tian L, Xiao J, Stefan H, Zhou D. Effects of levetiracetam as an add-on therapy on cognitive function and quality of life in patients with refractory partial seizures. *Epilepsy Behav*. 2008;12:305–10.
- 238.Piazzini A, Chifari R, Canevini MP, Turner K, Fontana SP, Canger R. Levetiracetam: an improvement of attention and of oral fluency in patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res*. 2006;68:181–8.
- 239.Helmstaedter C, Witt JA. The effects of levetiracetam on cognition: a non-interventional surveillance study. *Epilepsy Behav*. 2008;13:642–9.

- 240.Lopez-Gongora M, Martinez-Domeno A, Garcia C, Escartin A. Effect of levetiracetam on cognitive functions and quality of life: a one-year follow-up study. *Epileptic Disord.* 2008;10:297–305.
- 241.Helmstaedter C, Fritz NE, Kockelmann E, Kosanetzky N, Elger CE. Positive and negative psychotropic effects of levetiracetam. *Epilepsy Behav.* 2008;13:535–41.
- 242.White JR, Walczak TS, Leppik IE, Rarick J, Tran T, Beniak TE, et al. Discontinuation of levetiracetam because of behavioral side effects: a case-control study. *Neurology.* 2003;61:1218–21.
- 243.Weintraub D, Buchsbaum R, Resor SR, Jr, Hirsch LJ. Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2007;10:105–10.
- 244.Hurtado B, Koepp MJ, Sander JW, Thompson PJ. The impact of levetiracetam on challenging behavior. *Epilepsy Behav.* 2006;8:588–92.
- 245.Dinkelacker V, Dietl T, Widman G, Lengler U, Elger CE. Aggressive behavior of epilepsy patients in the course of levetiracetam add-on therapy: report of 33 mild to severe cases. *Epilepsy Behav.* 2003;4:537–47.
- 246.Sabers A, Moller A, Dam M, Smed A, Arlien-Sborg P, Buchman J, et al. Cognitive function and anticonvulsant therapy: effect of monotherapy in epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 1995;92:19–27.
- 247.McKee PJ, Blacklaw J, Forrest G, Gillham RA, Walker SM, Connelly D, et al. A double-blind, placebo-controlled interaction study between oxcarbazepine and carbamazepine, sodium valproate and phenytoin in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol.* 1994;37:27–32.
- 248.Hindmarch I, Trick L, Ridout F. A double-blind, placebo- and positive-internal-controlled (alprazolam) investigation of the cognitive and psychomotor profile of pregabalin in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 2005;183:133–43.
- 249.Salinsky M, Storzbach D, Munoz S. Cognitive effects of pregabalin in healthy volunteers: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology.* 2010;74:755–61.
- 250.Aldenkamp AP, Alpherts WC. The effect of the new antiepileptic drug rufinamide on cognitive functions. *Epilepsia.* 2006;47:1153–9.
- 251.Salinsky MC, Storzbach D, Spencer DC, Oken BS, Landry T, Dodrill CB. Effects of topiramate and gabapentin on cognitive abilities in healthy volunteers. *Neurology.* 2005;64:792–8.
- 252.Kockelmann E, Elger CE, Helmstaedter C. Cognitive profile of topiramate as compared with lamotrigine in epilepsy patients on antiepileptic drug polytherapy: relationships to blood serum levels and comedication. *Epilepsy Behav.* 2004;5:716–21.
- 253.Meador KJ, Loring DW, Hulihan JF, Kamin M, Karim R. Differential cognitive and behavioral effects of topiramate and valproate. *Neurology.* 2003;60:1483–8.
- 254.Aldenkamp AP, De Krom M, Reijns R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia.* 2003;44(Suppl 4):21–9.
- 255.Loring DW, Williamson DJ, Meador KJ, Wiegand F, Hulihan J. Topiramate dose effects on cognition: a randomized double-blind study. *Neurology.* 2011;76:131–7.
- 256.Bramness JG, Skurtveit S, Neutel CI, Morland J, Engeland A. An increased risk of road traffic accidents after prescriptions of lithium or valproate? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18:492–6.
- 257.Hessen E, Lossius MI, Reinvang I, Gjerstad L. Influence of major antiepileptic drugs on attention, reaction time, and speed of information processing: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal study of seizure-free epilepsy patients receiving monotherapy. *Epilepsia.* 2006;47:2038–45.
- 258.Dodrill CB, Arnett JL, Sommerville KW, Sussman NM. Effects of differing dosages of vigabatrin (Sabril) on cognitive abilities and quality of life in epilepsy. *Epilepsia.* 1995;36:164–73.
- 259.Dodrill CB, Arnett JL, Sommerville KW, Sussman NM. Evaluation of the effects of vigabatrin on cognitive abilities and quality of life in epilepsy. *Neurology.* 1993;43:2501–7.
- 260.McGuire AM, Duncan JS, Trimble MR. Effects of vigabatrin on cognitive function and mood when used as add-on therapy in patients with intractable epilepsy. *Epilepsia.* 1992;33:128–34.
- 261.Kalviainen R, Aikia M, Saukkonen AM, Merivaala E, Riekkinen PJ, Sr. Vigabatrin vs carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. A randomized, controlled study. *Arch Neurol.* 1995;52:989–96.
- 262.Frisén L. Vigabatrin-associated loss of vision: rarebit perimetry illuminates the dose-damage relationship. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004;82:54–8.
- 263.Park SP, Hwang YH, Lee HW, Suh CK, Kwon SH, Lee BI. Long-term cognitive and mood effects of zonisamide monotherapy in epilepsy patients. *Epilepsy Behav.* 2008;12:102–8.

- 264.Homann CN, Suppan K, Homann B, Crevenna R, Ivanic G, Ruzicka E. Driving in Parkinson's disease – a health hazard? *J Neurol.* 2003;250:1439–46.
- 265.Kumar S, Bhatia M, Behari M. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease as assessed by Epworth Sleepiness Scale (ESS). *Sleep Med.* 2003;4:339–42.
- 266.Hobson DE, Lang AE, Martin WR, Razmy A, Rivest J, Fleming J. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group. *JAMA.* 2002;287:455–63.
- 267.Olanow CW, Schapira AH, Roth T. Waking up to sleep episodes in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2000;15:212–5.
- 268.Kales A, Ansel RD, Markham CH, Scharf MB, Tan TL. Sleep in patients with Parkinson's disease and normal subjects prior to and following levodopa administration. *Clin Pharmacol Ther.* 1971;12:397–406.
- 269.Nausieda PA, Weiner WJ, Kaplan LR, Weber S, Klawans HL. Sleep disruption in the course of chronic levodopa therapy: an early feature of the levodopa psychosis. *Clin Neuropharmacol.* 1982;5:183–94.
- 270.Meindorfner C, Korner Y, Moller JC, Stiasny-Kolster K, Oertel WH, Kruger HP. Driving in Parkinson's disease: mobility, accidents, and sudden onset of sleep at the wheel. *Mov Disord.* 2005;20:832–42.
- 271.Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967;17:427–42.
- 272.Zesiewicz TA, Cimino CR, Malek AR, Gardner N, Leaverton PL, Dunne PB, et al. Driving safety in Parkinson's disease. *Neurology.* 2002;59:1787–8.
- 273.Heikkila VM, Turkka J, Korpelainen J, Kallanrantta T, Summala H. Decreased driving ability in people with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64:325–30.
- 274.Klimkeit EI, Bradshaw JL, Charlton J, Stolwyk R, Georgiou-Karistianis N. Driving ability in Parkinson's disease: current status of research. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009;33:223–31.
- 275.Cooper JA, Sagar HJ, Doherty SM, Jordan N, Tidswell P, Sullivan EV. Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor function in Parkinson's disease. A follow-up study of untreated patients. *Brain.* 1992;115 ( Pt 6):1701–25.
- 276.Serby M, Angrist B, Lieberman A. Psychiatric effects of bromocriptine and lergotrile in Parkinson patients. *Adv Biochem Psychopharmacol.* 1980;23:287–92.
- 277.Piccirilli M, Piccinin GL, D'Alessandro P, Finali G, Piccolini C, Scarcella MG, et al. Cognitive performances in parkinsonians before and after bromocriptine therapy. *Acta Neurol (Napoli).* 1986;8:167–72.
- 278.Parashos SA, Wielinski CL, Kern JA. Frequency, reasons, and risk factors of entacapone discontinuation in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol.* 2004;27:119–23.
- 279.Avanzi M, Baratti M, Cabrini S, Uber E, Brighetti G, Bonfa F. The thrill of reckless driving in patients with Parkinson's disease: an additional behavioural phenomenon in dopamine dysregulation syndrome? *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14:257–8.
- 280.Pal S, Bhattacharya KF, Agapito C, Chaudhuri KR. A study of excessive daytime sleepiness and its clinical significance in three groups of Parkinson's disease patients taking pramipexole, cabergoline and levodopa mono and combination therapy. *J Neural Transm.* 2001;108:71–7.
- 281.Hamidovic A, Kang UJ, de Wit H. Effects of low to moderate acute doses of pramipexole on impulsivity and cognition in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28:45–51.
- 282.Elmer L, Schwid S, Eberly S, Goetz C, Fahn S, Kieburtz K, et al. Rasagiline-associated motor improvement in PD occurs without worsening of cognitive and behavioral symptoms. *J Neurol Sci.* 2006;248:78–83.
- 283.Schifitto G, Zhang J, Evans SR, Sacktor N, Simpson D, Millar LL, et al. A multicenter trial of selegiline transdermal system for HIV-associated cognitive impairment. *Neurology.* 2007;69:1314–21.
- 284.Portin R, Rinne UK. The effect of deprenyl (selegiline) on cognition and emotion in parkinsonian patients undergoing long-term levodopa treatment. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1983;95:135–44.
- 285.Kieburtz K, McDermott M, Como P, Growdon J, Brady J, Carter J, et al. The effect of deprenyl and tocopherol on cognitive performance in early untreated Parkinson's disease. *Parkinson Study Group. Neurology.* 1994;44:1756–9.
- 286.Dalrymple-Alford JC, Jamieson CF, Donaldson IM. Effects of selegiline (deprenyl) on cognition in early Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1995;18:348–59.
- 287.Lees AJ. Selegiline hydrochloride and cognition. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1991;13691–4.

- 288.Gasparini M, Fabrizio E, Bonifati V, Meco G. Cognitive improvement during tolcapone treatment in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 1997;104:887–94.
- 289.Apud JA, Mattay V, Chen J, Kolachana BS, Callcott JH, Rasetti R, et al. Tolcapone improves cognition and cortical information processing in normal human subjects. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32:1011–20.
- 290.Rapoport MJ, Banina MC. Impact of psychotropic medications on simulated driving: a critical review. *CNS Drugs.* 2007;21:503–19.
- 291.Brunnauer A, Laux G. [Road safety under psychiatric drug targeting]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2008;76:366–77.
- 292.Buchanan RW, Freedman R, Javitt DC, Abi-Dargham A, Lieberman JA. Recent advances in the development of novel pharmacological agents for the treatment of cognitive impairments in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2007;33:1120–30.
- 293.Remington G, Chong SA. Conventional versus novel antipsychotics: changing concepts and clinical implications. *J Psychiatry Neurosci.* 1999;24:431–41.
- 294.Wylie KR, Thompson DJ, Wildgust HJ. Effects of depot neuroleptics on driving performance in chronic schizophrenic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993;56:910–3.
- 295.Gerhard U, Hobi V. Cognitive-psychomotor functions with regard to fitness for driving of psychiatric patients treated with neuroleptics and antidepressants. *Neuropsychobiology.* 1984;12:39–47.
- 296.Kagerer S, Winter C, Moller HJ, Soyka M. Effects of haloperidol and atypical neuroleptics on psychomotor performance and driving ability in schizophrenic patients. Results from an experimental study. *Neuropsychobiology.* 2003;47:212–8.
- 297.Soyka M, Winter C, Kagerer S, Brunnauer M, Laux G, Moller HJ. Effects of haloperidol and risperidone on psychomotor performance relevant to driving ability in schizophrenic patients compared to healthy controls. *J Psychiatr Res.* 2005;39:101–8.
- 298.Grabe HJ, Wolf T, Gratz S, Laux G. The influence of clozapine and typical neuroleptics on information processing of the central nervous system under clinical conditions in schizophrenic disorders: implications for fitness to drive. *Neuropsychobiology.* 1999;40:196–201.
- 299.Brunnauer A, Laux G, Geiger E, Moller HJ. The impact of antipsychotics on psychomotor performance with regards to car driving skills. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24:155–60.
- 300.Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:1333–41.
- 301.Honig A, Arts BM, Ponds RW, Riedel WJ. Lithium induced cognitive side-effects in bipolar disorder: a qualitative analysis and implications for daily practice. *Int Clin Psychopharmacol.* 1999;14:167–71.
- 302.Bech P, Thomsen J, Rafælsen OJ. Long-term lithium treatment: effect on simulated driving and other psychological tests. *Eur J Clin Pharmacol.* 1976;10:331–5.
- 303.Hatcher S, Sims R, Thompson D. The effects of chronic lithium treatment on psychomotor performance related to driving. *Br J Psychiatry.* 1990;157:275–8.
- 304.Jauhar P. Psychomotor performance of patients on maintenance lithium therapy. *Hum Psychopharmacol.* 1993;8:141–4.
- 305.Linnoila M, Saario I, Maki M. Effect of treatment with diazepam or lithium and alcohol on psychomotor skills related to driving. *Eur J Clin Pharmacol.* 1974;7:337–42.
- 306.Brunnauer A, Laux G, Zwick S. Driving simulator performance and psychomotor functions of schizophrenic patients treated with antipsychotics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;259:483–9.
- 307.Ray WA, Fought RL, Decker MD. Psychoactive drugs and the risk of injurious motor vehicle crashes in elderly drivers. *Am J Epidemiol.* 1992;136:873–83.
- 308.Hemmigarn B, Suissa S, Huang A, Boivin JF, Pinard G. Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. *JAMA.* 1997;278:27–31.
- 309.Barbone F, McMahon AD, Davey PG, Morris AD, Reid IC, McDevitt DG, et al. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet.* 1998;352:1331–6.
- 310.Neutel CI. Risk of traffic accident injury after a prescription for a benzodiazepine. *Ann Epidemiol.* 1995;5:239–44.
- 311.Neutel I. Benzodiazepine-related traffic accidents in young and elderly drivers. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 1998;13:S115–S23.
- 312.Mura P, Kintz P, Ludes B, Gaulier JM, Marquet P, Martin-Dupont S, et al. Comparison of the prevalence of alcohol, cannabis and other drugs between 900 injured drivers and 900 control subjects: results of a French collaborative study. *Forensic Sci Int.* 2003;133:79–85.

- 313.Brookhuis KA, Borgman AE. The effects of some anxiolytics on driving performance. *J Drugther Res.* 1988;13:228–31.
- 314.Rapoport MJ, Lanctot KL, Streiner DL, Bedard M, Vingilis E, Murray B, et al. Benzodiazepine use and driving: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2009;70:663–73.
- 315.Vermeeren A, Leufkens TRM, Verster JC. Effects of anxiolytics on driving. JC Verster, et al. Editors. In: *Drugs, Driving and Trafic Safety.* Basel, Boston, Berlin: Birkhäuser Verlag AG; 2009. s 289–305.
- 316.Leufkens TR, Vermeeren A, Smink BE, van Ruitenbeek P, Ramaekers JG. Cognitive, psychomotor and actual driving performance in healthy volunteers after immediate and extended release formulations of alprazolam 1 mg. *Psychopharmacology (Berl).* 2007;191:951–9.
- 317.van Laar MW, Volkerts ER, van Willigenburg AP. Therapeutic effects and effects on actual driving performance of chronically administered buspirone and diazepam in anxious outpatients. *J Clin Psychopharmacol.* 1992;12:86–95.
- 318.O'Hanlon JF, Haak TW, Blaauw GJ, Riemersma JB. Diazepam impairs lateral position control in highway driving. *Science.* 1982;217:79–81.
- 319.Brookhuis KA, Borgman AE, Roos EPM, DeVries G, Brookhuis J. The effects of clorazepate 5 mg, oxazepam 10 mg, and lorazepam 0.5 mg on aspects of driving and driving related skills. 1987, Groningen: Traffic Research Centre, University of Groningen Short.
- 320.Volkerts ER, Brookhuis KA, O'Hanlon JF. The effects of treatment with buspirone, diazepam, and lorazepam on driving performance in real traffic. In: *International Congress on Alcohol, Drugs and Traffic safety, T86.,* P.C. Noordzij and R. Roszbach, Editors. 1987, Excerpta Medica: Amsterdam.
- 321.van Laar M, Volkerts E, Verbaten M. Subchronic effects of the GABA-agonist lorazepam and the 5-HT2A/2C antagonist ritanserin on driving performance, slow wave sleep and daytime sleepiness in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 2001;154:189–97.
- 322.Vermeeren A, Swijgman HF, O'Hanlon JF. Acute and subchronic effects of alpidem, lorazepam, and placebo on anxiety, psychometric test performance and actual driving in anxious patients. 1994, Maastricht: Institute for Human Psychopharmacology IGVG 93–29.
- 323.Behandling av sömnbesvär hos vuxna. En systematisk litteraturöversikt. Rapport 199. 2010, Stockholm: SBU.
- 324.Verster JC, Pandi-Perumal SR, Ramaekers JG, de Gier JJ. Drugs, Driving and Trafic Safety. Basel, Boston, Berlin: Birkhäuser Verlag AG; 2009; s 559.
- 325.Vermeeren A, Riedel WJ, van Boxtel MP, Darwish M, Paty I, Patat A. Differential residual effects of zaleplon and zopiclone on actual driving: a comparison with a low dose of alcohol. *Sleep.* 2002;25:224–31.
- 326.Vermeeren A, Danjou PE, O'Hanlon JF. Residual effects of evening and middle-of-the-night administration of zaleplon 10 and 20 mg on memory and actual driving performance. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 1998;13(S2):S98–107.
- 327.Verster JC, Volkerts ER, Schreuder AH, Eijken EJ, van Heuckelum JH, Veldhuijzen DS, et al. Residual effects of middle-of-the-night administration of zaleplon and zolpidem on driving ability, memory functions, and psychomotor performance. *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22:576–83.
- 328.Leufkens TR, Lund JS, Vermeeren A. Highway driving performance and cognitive functioning the morning after bedtime and middle-of-the-night use of gaboxadol, zopiclone and zolpidem. *J Sleep Res.* 2009;18:387–96.
- 329.Leufkens TRM. Hypnotics and anxiolytics. Field and laboratory measures of drug safety in driving performance and cognitive functions. In: *Neuropsychology and Psychopharmacology.* 2009, University of Maastricht: Maastricht. s 216.
- 330.Nicholson AN. Residual sequelae of zopiclone. *Rev Contemp Pharmacother.* 1998;9:123–9.
- 331.Noble S, Langtry HD, Lamb HM. Zopiclone. An update of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. *Drugs.* 1998;55:277–302.
- 332.Verster JC, Veldhuijzen DS, Volkerts ER. Residual effects of sleep medication on driving ability. *Sleep Med Rev.* 2004;8:309–25.
- 333.O'Hanlon JF. Driving performance under the influence of drugs: rationale for, and application of, a new test. *Br J Clin Pharmacol.* 1984;18 Suppl 112: 1S–29S.
- 334.Volkerts ER, Louwerens JW, Gloerich ABM, et al. Zopiclone's residual effect upon actual driving performance versus those of nitrazepam and flunitrazepam. 1985, Haren: Traffic Research Centre, University of Groningen, The Netherlands Short VK 84–10.
- 335.Bocca ML, Le Doze F, Etard O, Pottier M, L'Hoste J, Denise P. Residual effect of zolpidem 10 mg and zopiclone 7.5 mg versus flunitrazepam 1 mg and placebo on driving performance and ocular saccades. *Psychopharmacology (Berl).* 1999;143:373–9.

- 336.Schmidt U, Brendemuhl D, Ruther E. Aspects of driving after hypnotic therapy with particular reference to temazepam. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1986;332:112–8.
- 337.Vermeeren A, O'Hanlon JF, DeClerk AC, et al. Acute effects of zolpidem and flunitrazepam on sleep, memory and driving performance, compared to those of partial sleep deprivation and placebo. *Acta Therapeutica.* 1995;2147–64.
- 338.Jones AW. Driving under the influence of chlor-methiazole. *Forensic Sci Int.* 2005;153:213–7.
- 339.Iffland R. [Therapeutic concentrations of chlor-methiazol in blood and their detection (author's transl)]. *Z Rechtsmed.* 1977;80:27–33.
- 340.Laurell H, Törnros J. The carry-over effects of triazolam compared with nitrazepam and placebo in acute emergency driving situations and in monotonous simulated driving. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1986;58:182–6.
- 341.O'Hanlon JF, Volkerts ER. Hypnotics and actual driving performance. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1986;332:95–104.
- 342.Volkerts ER, van Laar MW, van Willigenburg AAP, Plomp TA, Maes RAA. A comparative study of on-the-road and simulated driving performance after nocturnal treatment with lorazepam 1 mg and oxazepam 50 mg. *Hum Psychopharmacol.* 1992;7:297–309.
- 343.Bramness JG, Skurtveit S, Neutel Cl, Morland J, Engeland A. Minor increase in risk of road traffic accidents after prescriptions of antidepressants: a study of population registry data in Norway. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:1099–103.
- 344.Leveille SG, Buchner DM, Koepsell TD, McCloskey LW, Wolf ME, Wagner EH. Psychoactive medications and injurious motor vehicle collisions involving older drivers. *Epidemiology.* 1994;5:591–8.
- 345.Ramaekers JG. Antidepressants and driver impairment: empirical evidence from a standard on-the-road test. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:20–9.
- 346.Iwamoto K, Takahashi M, Nakamura Y, Kawamura Y, Ishihara R, Uchiyama Y, et al. The effects of acute treatment with paroxetine, amitriptyline, and placebo on driving performance and cognitive function in healthy Japanese subjects: a double-blind crossover trial. *Hum Psychopharmacol.* 2008;23:399–407.
- 347.Robbe HW, O'Hanlon JF. Acute and subchronic effects of paroxetine 20 and 40 mg on actual driving, psychomotor performance and subjective assessments in healthy volunteers. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1995;5:35–42.
- 348.Seppälä T, Strömberg C, Bergman I. Effects of zimeldine, mianserin and amitriptyline on psychomotor skills and their interaction with ethanol a placebo controlled cross-over study. *Eur J Clin Pharmacol.* 1984;27:181–9.
- 349.Mattila MJ, Saarialho-Kere U, Mattila M. Acute effects of sertraline, amitriptyline, and placebo on the psychomotor performance of healthy subjects over 50 years of age. *J Clin Psychiatry.* 1988;49(Suppl 8):52–8.
- 350.Seppälä T. Psychomotor skills during acute and two-week treatment with mianserin (ORG GB 94) and amitriptyline, and their combined effects with alcohol. *Ann Clin Res.* 1977;9:66–72.
- 351.Veldhuijzen DS, van Wijck AJ, Wille F, Verster JC, Kenemans JL, Kalkman CJ, et al. Effect of chronic nonmalignant pain on highway driving performance. *Pain.* 2006;122:28–35.
- 352.Seppälä T, Linnoila M, Mattila MJ. Psychomotor skills in depressed out-patients treated with L-tryptophan, doxepin, or clorimipramine. *Ann Clin Res.* 1978;10:214–21.
- 353.Amado-Boccara I, Gouglouis N, Poirier-Littre MF, Galinowski A, Loo H. [Effects of anti-depressants on cognitive functions. Review of the literature]. *Encephale.* 1994;20:65–77.
- 354.Hobi V, Gastpar M, Gastpar G, Gilsdorf U, Kielholz P, Schwarz E. Driving ability of depressive patients under antidepressants. *J Int Med Res.* 1982;10:65–81.
- 355.Bye C, Clubley M, Peck AW. Drowsiness, impaired performance and tricyclic antidepressants drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 1978;6:155–62.
- 356.Harmer CJ, Bhagwagar Z, Cowen PJ, Goodwin GM. Acute administration of citalopram facilitates memory consolidation in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 2002;163:106–10.
- 357.Paul MA, Gray GW, Love RJ, Lange M. SSRI effects on psychomotor performance: assessment of citalopram and escitalopram on normal subjects. *Aviat Space Environ Med.* 2007;78:693–7.
- 358.Wingen M, Bothmer J, Langer S, Ramaekers JG. Actual driving performance and psychomotor function in healthy subjects after acute and subchronic treatment with escitalopram, mirtazapine, and placebo: a crossover trial. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:436–43.
- 359.Ramaekers JG, Muntjewerff ND, O'Hanlon JF. A comparative study of acute and subchronic effects of dothiepin, fluoxetine and placebo on psychomotor and actual driving performance. *Br J Clin Pharmacol.* 1995;39:397–404.

- 360.Hindmarch I. Three antidepressants (amitriptyline, dothiepin, fluoxetine), with and without alcohol, compared with placebo on tests of psychomotor ability related to car driving. *Hum Psychopharmacol.* 1987;2:177–83.
- 361.Rohrig TP, Goodson LJ. A sertraline-intoxicated driver. *J Anal Toxicol.* 2004;28:689–91.
- 362.Hindmarch I, Bhatti JZ. Psychopharmacological effects of sertraline in normal, healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1988;35:221–3.
- 363.Saletu B, Grünberger J. Drug profiling by computed electroencephalography and brain maps, with special consideration of sertraline and its psychometric effects. *J Clin Psychiatry.* 1988;49(Suppl):59–71.
- 364.Ramaekers JG, Swijgman HF, O'Hanlon JF. Effects of moclobemide and mianserin on highway driving, psychometric performance and subjective parameters, relative to placebo. *Psychopharmacology (Berl).* 1992;106(Suppl):S62–7.
- 365.Siepmann M, Handel J, Mueck-Weymann M, Kirch W. The effects of moclobemide on autonomic and cognitive functions in healthy volunteers. *Pharmacopsychiatry.* 2004;37:81–7.
- 366.Dingemanse J, Berlin I, Payan C, Thiede HM, Puech AJ. Comparative investigation of the effect of moclobemide and toloxatone on monoamine oxidase activity and psychometric performance in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl).* 1992;106(Suppl):S68–70.
- 367.Fairweather DB, Kerr JS, Hindmarch I. The effects of moclobemide on psychomotor performance and cognitive function. *Int Clin Psychopharmacol.* 1993;8:43–7.
- 368.Allain H, Lieury A, Brunet-Bourgin F, Mirabaud C, Trebon P, Le Coz F, et al. Antidepressants and cognition: comparative effects of moclobemide, viloxazine and maprotiline. *Psychopharmacology (Berl).* 1992;106(Suppl):S56–61.
- 369.Haring C, Baier D, Herberg KW. Verkehrstüchtigkeit unter moclobemid. *Munch Med Wochenschr.* 1995;137:217–31.
- 370.Herrera-Guzman I, Herrera-Abarca JE, Gudayol-Ferre E, Herrera-Guzman D, Gomez-Carbaljal L, Pena-Olvira M, et al. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on attention and executive functions in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2010;177:323–9.
- 371.Ramaekers JG, Muntjewerff ND, vanVeggel LMA, Uiterwijk MM, O'Hanlon JF. Effects of nocturnal doses of mirtazapine and mianserin on sleep and on daytime psychomotor and driving performance in young, healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 1998;13:S87–S97.
- 372.O'Hanlon JF, Robbe HW, Vermeeren A, van Leeuwen C, Danjou PE. Venlafaxine's effects on healthy volunteers' driving, psychomotor, and vigilance performance during 15-day fixed and incremental dosing regimens. *J Clin Psychopharmacol.* 1998;18:212–21.
- 373.Kerr JS, Powell J, Hindmarch I. The effects of reboxetine and amitriptyline, with and without alcohol on cognitive function and psychomotor performance. *Br J Clin Pharmacol.* 1996;42:239–41.
- 374.Baranski JV, Pigeau RA, Angus RG. On the ability to self-monitor cognitive performance during sleep deprivation: a calibration study. *J Sleep Res.* 1994;3:36–44.
- 375.Baranski JV, Pigeau R, Dinich P, Jacobs I. Effects of modafinil on cognitive and meta-cognitive performance. *Hum Psychopharmacol.* 2004;19:323–32.
- 376.Barkley RA, Cox D. A review of driving risks and impairments associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effects of stimulant medication on driving performance. *J Safety Res.* 2007;38:113–28.
- 377.Repatis D, Schlattmann P, Laisney O, Heuser I. Modafinil and methylphenidate for neuroenhancement in healthy individuals: A systematic review. *Pharmacol Res.* 2010;62:187–206.
- 378.Johansson K, Malmberg K, Alfredsson J, Rasmussen P, Bergman I, Ginsberg Y, et al. Bedömning av lämplighet vid körkortstillstånd vid neuropsykiatiska funktionsnedsättningar. 2:a utgåvan. Täby: Novartis Sverige AB. 2009.
- 379.Barkley RA, Anderson DL, Kruesi M. A pilot study of the effects of atomoxetine on driving performance in adults with ADHD. *J Atten Disord.* 2007;10:306–16.
- 380.Kay GG, Michaels MA, Pakull B. Simulated driving changes in young adults with ADHD receiving mixed amphetamine salts extended release and atomoxetine. *J Atten Disord.* 2009;12:316–29.
- 381.Verster JC, Bekker EM, de Roos M, Minova A, Eijken EJ, Kooij JJ, et al. Methylphenidate significantly improves driving performance of adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a randomized crossover trial. *J Psychopharmacol.* 2008;22:230–7.

- 382.Cox DJ, Merkel RL, Moore M, Thorndike F, Muller C, Kovatchev B. Relative benefits of stimulant therapy with OROS methylphenidate versus mixed amphetamine salts extended release in improving the driving performance of adolescent drivers with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2006;118:e704–10.
- 383.Barkley RA, Murphy KR, O'Connell T, Connor DF. Effects of two doses of methylphenidate on simulator driving performance in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *J Safety Res*. 2005;36:121–31.
- 384.Cox DJ, Humphrey JW, Merkel RL, Penberthy JK, Kovatchev B. Controlled-release methylphenidate improves attention during on-road driving by adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Board Fam Pract*. 2004;17:235–9.
- 385.Cox DJ, Merkel RL, Penberthy JK, Kovatchev B, Hankin CS. Impact of methylphenidate delivery profiles on driving performance of adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43:269–75.
- 386.Randall DC, Viswanath A, Bharania P, Elsabagh SM, Hartley DE, Shneerson JM, et al. Does modafinil enhance cognitive performance in young volunteers who are not sleep-deprived? *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25:175–9.
- 387.Turner DC, Robbins TW, Clark L, Aron AR, Dowson J, Sahakian BJ. Cognitive enhancing effects of modafinil in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;165:260–9.
- 388.Randall DC, Shneerson JM, Plaha KK, File SE. Modafinil affects mood, but not cognitive function, in healthy young volunteers. *Hum Psychopharmacol*. 2003;18:163–73.
- 389.Mason BJ, Goodman AM, Dixon RM, Hameed MH, Hulot T, Wesnes K, et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interaction study of acamprosate and naltrexone. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27:596–606.
- 390.Herrera-Guzman I, Gudayol-Ferre E, Lira-Mandujano J, Herrera-Abarca J, Herrera-Guzman D, Montoya-Perez K, et al. Cognitive predictors of treatment response to bupropion and cognitive effects of bupropion in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2008;160:72–82.
- 391.Siepmann M, Werner K, Schindler C, Oertel R, Kirch W. The effects of bupropion on cognitive functions in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;182:597–8.
- 392.Peeke SC, Prael AR, Herning RI, Rogers W, Benowitz NL, Jones RT. Effect of disulfiram on cognition, subjective response, and cortical-event-related potentials in nonalcoholic subjects. *Alcohol Clin Exp Res*. 1979;3:223–9.
- 393.Ryan TV, Sciaro AD, Barth JT. Chronic neuropsychological impairment resulting from disulfiram overdose. *J Stud Alcohol*. 1993;54:389–92.
- 394.Heath RG, Nesselhof W, Bishop MP, Meyers LW. Behavioral and metabolic changes associated with administration of tetraethylthiuram disulfide (Antabuse). *Dis Nerv Syst*. 1950;26:99–105.
- 395.Gilman S, Adams KM, Johnson-Greene D, Koeppe RA, Junck L, Kluin KJ, et al. Effects of disulfiram on positron emission tomography and neuropsychological studies in severe chronic alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996;20:1456–61.
- 396.Kuehn BM. Varenicline gets stronger warnings about psychiatric problems, vehicle crashes. *JAMA*. 2009;302:834.
- 397.Jones AW, Holmgren A, Kugelberg FC. Driving under the influence of opiates: concentration relationships between morphine, codeine, 6-acetyl morphine, and ethyl morphine in blood. *J Anal Toxicol*. 2008;32:265–72.
- 398.Aasmundstad TA, Xu BQ, Johansson I, Ripel A, Bjorneboe A, Christoffersen AS, et al. Biotransformation and pharmacokinetics of ethylmorphine after a single oral dose. *Br J Clin Pharmacol*. 1995;39:611–20.
- 399.Laurell H, Törnros JE. Effekt på simulerad bilkörsning av hostmediciner i kombination med alkohol. 1989. Linköping: VTI - Statens Väg- och Trafikforskningsinstitut. TF 57–04.
- 400.Kakumanu S, Glass C, Craig T. Poor sleep and daytime somnolence in allergic rhinitis: significance of nasal congestion. *Am J Respir Med*. 2002;1:195–200.
- 401.Howard ME, Desai AV, Grunstein RR, Hukins C, Armstrong JG, Joffe D, et al. Sleepiness, sleep-disordered breathing, and accident risk factors in commercial vehicle drivers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1014–21.
- 402.Mann RD, Pearce GL, Dunn N, Shakir S. Sedation with "non-sedating" antihistamines: four prescription-event monitoring studies in general practice. *BMJ*. 2000;320:1184–6.
- 403.Casale TB, Blaiss MS, Gelfand E, Gilmore T, Harvey PD, Hindmarch I, et al. First do no harm: managing antihistamine impairment in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:S835–42.

- 404.Palmentier JP, Warren R, Gorczynski LY. Alcohol and drugs in suspected impaired drivers in Ontario from 2001 to 2005. *J Forensic Leg Med.* 2009;16:444–8.
- 405.Schwilke EW, Sampaio dos Santos MI, Logan BK. Changing patterns of drug and alcohol use in fatally injured drivers in Washington State. *J Forensic Sci.* 2006;51:1191–8.
- 406.Weiler JM, Bloomfield JR, Woodworth GG, Grant AR, Layton TA, Brown TL, et al. Effects of fexofenadine, diphenhydramine, and alcohol on driving performance. A randomized, placebo-controlled trial in the Iowa driving simulator. *Ann Intern Med.* 2000;132:354–63.
- 407.Mansfield L, Mendoza C, Flores J, Meeves SG. Effects of fexofenadine, diphenhydramine, and placebo on performance of the test of variables of attention (TOVA). *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90:554–9.
- 408.Wilken JA, Kane RL, Ellis AK, Rafeiro E, Briscoe MP, Sullivan CL, et al. A comparison of the effect of diphenhydramine and desloratadine on vigilance and cognitive function during treatment of ragweed-induced allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91:375–85.
- 409.Gupta S, Kapoor B, Gillani Z, Kapoor V, Gupta BM. Effects of fexofenadine, cetirizine and diphenhydramine on psychomotor performance in adult healthy volunteer. *JK Science.* 2004;6:201–5.
- 410.Ramaekers JG, O'Hanlon JF. Acrivastine, terfenadine and diphenhydramine effects on driving performance as a function of dose and time after dosing. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994;47:261–6.
- 411.Vuurman EF, Rikken GH, Muntjewerff ND, de Halleux F, Ramaekers JG. Effects of desloratadine, diphenhydramine, and placebo on driving performance and psychomotor performance measurements. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60:307–13.
- 412.Verster JC, de Weert AM, Bijtjes SI, Aarab M, van Oosterwijk AW, Eijken EJ, et al. Driving ability after acute and sub-chronic administration of levocetirizine and diphenhydramine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl).* 2003;169:84–90.
- 413.Richardson GS, Roehrs TA, Rosenthal L, Koszorek G, Roth T. Tolerance to daytime sedative effects of H1 antihistamines. *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22:511–5.
- 414.Manning C, Scandale L, Manning E, Gengo F. Central nervous system effects of meclizine and dimenhydrinate: evidence of acute tolerance to antihistamines. *J Clin Pharmacol.* 1992;32:996–1002.
- 415.Schneider D, Kiessling B, Wieczorek M, Bognar-Steinberg I, Schneider L, Claussen CF. Influence of 3 antivertiginous medications on the vigilance of healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2003;41:171–81.
- 416.Philipova D, Tzenova B, Iwanowitsch A, Bognar-Steinberg I. Influence of an antivertiginous combination preparation of cinnarizine and dimenhydrinate on event-related potentials, reaction time and psychomotor performance – a randomized, double-blind, 3-way crossover study in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2004;42:218–31.
- 417.Kanamaru Y, Kikukawa A, Miyamoto Y, Hirafuji M. Dimenhydrinate effect on cerebral oxygen status and salivary chromogranin-A during cognitive tasks. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32:107–15.
- 418.Tashiro M, Horikawa E, Mochizuki H, Sakurada Y, Kato M, Inokuchi T, et al. Effects of fexofenadine and hydroxyzine on brake reaction time during car-driving with cellular phone use. *Hum Psychopharmacol.* 2005;20:501–9.
- 419.Gengo FM, Dabronzo J, Yurchak A, Love S, Miller JK. The relative antihistaminic and psychomotor effects of hydroxyzine and cetirizine. *Clin Pharmacol Ther.* 1987;42:265–72.
- 420.Vermeeren A, O'Hanlon JF. Fexofenadine's effects, alone and with alcohol, on actual driving and psychomotor performance. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101:306–11.
- 421.Vuurman EF, Uiterwijk MM, Rosenzweig P, O'Hanlon JF. Effects of mizolastine and clemastine on actual driving and psychomotor performance in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994;47:253–9.
- 422.Volkerts ER, van Willigenburg AAP, van Laar MW, Maes RAA. Does cetirizine belong to the new generation of antihistamines? An investigation into its acute and subchronic effects on highway driving, psychometric test performance and daytime sleepiness. *Hum Psychopharmacol.* 1992;7:227–38.
- 423.Hindmarch I. The effects of the sub-chronic administration of an anti-histamine, clemastine, on tests of car driving ability and psychomotor performance. *Curr Med Res Opin.* 1976;4:197–206.
- 424.Hindmarch I, Johnson S, Meadows R, Kirkpatrick T, Shamsi Z. The acute and sub-chronic effects of levocetirizine, cetirizine, loratadine, promethazine and placebo on cognitive function, psychomotor performance, and weal and flare. *Curr Med Res Opin.* 2001;17:241–55.

- 425.Shamsi Z, Kimber S, Hindmarch I. An investigation into the effects of cetirizine on cognitive function and psychomotor performance in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001;56:865–71.
- 426.Hindmarch I, Shamsi Z, Stanley N, Fairweather DB. A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of fexofenadine, loratadine and promethazine on cognitive and psychomotor function. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;48:200–6.
- 427.Ridout F, Hindmarch I. The effects of acute doses of fexofenadine, promethazine, and placebo on cognitive and psychomotor function in healthy Japanese volunteers. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90:404–10.
- 428.Gengo FM, Gabos C, Mechtler L. Quantitative effects of cetirizine and diphenhydramine on mental performance measured using an automobile driving simulator. *Ann Allergy.* 1990;64:520–6.
- 429.Ramaekers JG, Uiterwijk MM, O'Hanlon JF. Effects of loratadine and cetirizine on actual driving and psychometric test performance, and EEG during driving. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992;42:363–9.
- 430.Patat A, Stubbs D, Dunmore C, Ulliac N, Sexton B, Zieleniuk I, et al. Lack of interaction between two antihistamines, mizolastine and cetirizine, and ethanol in psychomotor and driving performance in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 1995;48:143–50.
- 431.Vermeeren A, Ramaekers JG, O'Hanlon JF. Effects of emedastine and cetirizine, alone and with alcohol, on actual driving of males and females. *J Psychopharmacol.* 2002;16:57–64.
- 432.Theunissen EL, Vermeeren A, van Oers AC, van Maris I, Ramaekers JG. A dose-ranging study of the effects of mequitazine on actual driving, memory and psychomotor performance as compared to dexchlorpheniramine, cetirizine and placebo. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:250–8.
- 433.van Ruitenbeek P, Vermeeren A, Riedel WJ. Histamine H1 receptor antagonist cetirizine impairs working memory processing speed, but not episodic memory. *Br J Pharmacol.* 2010;161:456–66.
- 434.Brookhuis KA, De Vries G, De Waard D. Acute and subchronic effects of the H1-histamine receptor antagonist ebastine in 10, 20 and 30 mg dose, and triprolidine 10 mg on car driving performance. *Br J Clin Pharmacol.* 1993;36:67–70.
- 435.O'Hanlon JF, Ramaekers JG. Antihistamine effects on actual driving performance in a standard test: a summary of Dutch experience, 1989–94. *Allergy.* 1995;50:234–42.
- 436.Hindmarch, Shamsi Z. The effects of single and repeated administration of ebastine on cognition and psychomotor performance in comparison to triprolidine and placebo in healthy volunteers. *Curr Med Res Opin.* 2001;17:273–81.
- 437.Tagawa M, Kano M, Okamura N, Higuchi M, Matsuda M, Mizuki Y, et al. Differential cognitive effects of ebastine and (+)-chlorpheniramine in healthy subjects: correlation between cognitive impairment and plasma drug concentration. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53:296–304.
- 438.Magerl M, Schmolke J, Metz M, Zuberbier T, Siebenhaar F, Maurer M. Prevention of signs and symptoms of dermographic urticaria by single-dose ebastine 20 mg. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:e137–40.
- 439.Kay GG, Berman B, Mockoviak SH, Morris CE, Reeves D, Starbuck V, et al. Initial and steady-state effects of diphenhydramine and loratadine on sedation, cognition, mood, and psychomotor performance. *Arch Intern Med.* 1997;157:2350–6.
- 440.Hakkou F, Jaouen C, Iraki L. A comparative study of cyproheptadine and DL carnitine on psychomotor performance and memory in healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol.* 1990;4:191–200.

## Appendix

### Förkortningar

- ATC – ATC-systemet är fastställt av WHO och betyder ”systemet för anatomsisk, terapeutisk och kemisk klassificering av läkemedel”. ATC-systemet är ett farmakologiskt ”alfabet” som berättar om vilken farmakologisk effekt ett läkemedel utövar.
- BAC – Blodalkoholkoncentration
- BVFS – Banverkets författningssamling
- BGAT – Blood Glucose Awareness Training
- DRUID – Driving under the influence of drugs, alcohol and medicines. EU-projekt.

- ERP – Event Related Potentials – EEG-reaktion på visuella eller audiella stimuli
- FDA – Food and Drug Administration – USA:s motsvarighet till Läkemedelsverket
- GLP1 – Glukagonliknande peptid 1
- HbA<sub>1c</sub> – Ett protein som speglar blodsockerläget under en längre period
- ICADS – The International Council on Alcohol & Drug Safety
- LEAD – Liraglutide Effect and Action in Diabetes
- NSAID – Non-steroidal anti-inflammatory drugs
- LSFS – Luftfartsstyrelsens författningsamling
- LVFS – Läkemedelsverkets författningsamling
- P300 – se ERP, reaktion vid audiellt stimuli
- PubMed – PubMed is a free database accessing primarily the MEDLINE database of citations and abstracts on life sciences and biomedical topics
- SFS – Svensk författningsamling
- SSRI – Selektiva serotoninåterupptagshämmare
- SU – Sulfonylurea, en grupp perorala antidiabetika
- TBL – Trafikbrottslagen
- TSFS – Transportstyrelsens författningsamling

### Tester

- ART90 – Act and React Testsystem. Används framför allt i Tyskland och Österrike
- Brickenkamps d2-test mäter koncentration, uppmärksamhet och processhastighet
- CFF – Critical Flicker Frequency – frekvensen där ett blinkande ljus uppfattas som konstant. Testet kallas ibland CFFT (Critical Flicker Fusion Test).
- CRT – Conditioned Reaction Time – Reaktionstid mätt när man först ska bedöma om givet villkor är uppfyllt. (Exempelvis ska man reagera på ett visst stimulus, men om en grön lampa lyser i ett visst hörn ska man inte reagera alls.)
- MMSE – Svensk variant heter MMT (Mini-mental test) av Folstein och medarbetare
- Sternbergs test – Ett sifferminnestest
- Track test – Med ratt eller joystick följer man en krokig linje på en dataskärm – avvikelserna (storlek och duration) registreras
- Wiener Test System (WTS) – En samling av datoriserade intelligens- och kognitiva test



# Godkännande av läkemedel

Bror Jonzon och Kristina Dunder  
Läkemedelsverket, Uppsala

## Inledning

Godkännande av nya läkemedel är nästan alltid en europeisk angelägenhet och baseras på ett gemensamt beslut fattat av flera eller alla EU-länder. Om läkemedlet godkänns är innehållet i såväl produktresumé (SPC, Summary of Product Characteristics) som bipacksedel och märkning identiska i berörda länder. Produktresumén är det officiella dokument som beskriver ett läkemedels egenskaper och villkoren för marknadsföring. Produktresumén återfinns på Läkemedelsverkets webbplats ([www.mpa.se](http://www.mpa.se)) eller, för centralt godkända produkter, på den europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)). En produktbeskrivning baserad på produktresumén finns också på [www.fass.se](http://www.fass.se).

Godkännande av ett läkemedel innebär att dokumentationskraven som diskuteras i kapitlet är uppfyllda och därmed tillåts också marknadsföring av produkten. Ett godkännande innebär i sig inte någon rekommendation om att läkemedlet bör användas. I slutändan är det även ett flertal andra faktorer som avgör hur ett enskilt läkemedel används såsom beslut i förmånsystemet, behandlingsrekommendationer, det individuella ställningstagandet om behandlingsstrategi av enskild vårdgivare och patient etc.

De grundläggande kraven för godkännande av nya läkemedel utgår från ett EU-direktiv 83/2001 (1). Detta kräver att den som

ansöker om godkännande för ett nytt läkemedel visar att nytt-a-riskförhållandet är positivt för den patientgrupp som definieras av "indikationen". Marknadsföring av läkemedlet utanför godkänd indikation är inte tillåten.

En ansökan om godkännande av ett nytt läkemedel innehåller vetenskaplig dokumentation inom följande tre huvudområden:

1. farmaceutisk kvalitet
2. preklinisk farmakologi och toxikologi
3. klinik.

## Farmaceutisk kvalitet

Ett läkemedel består av en eller flera aktiva substanser som tillsammans med hjälpämnen har formulerats till en beredningsform, t ex tablett eller en salva. Läkemedlets farmaceutiska kvalitet innehållar bedömning av såväl den aktiva substansens som beredningsformens egenskaper, tillverkning och kontroll.

Baserat på resultat från prekliniska studier och kliniska prövningar sätts gränser för accepterade mängder av aktiva substanser och föroreningar. Effekt och säkerhet för produkten verifieras sedan i de kliniska pivotala studierna. Vidare utreds t ex om angiven hållbarhet för produkten kan garanteras, och om en förpackning kan anses vara acceptabelt användarvänlig. Under utvecklingsarbetet har också produktens känslighet för fukt, värme och ljus under-

sökts, och baserat på detta bedöms om vald förpackning samt angivna förvaringsbetingelser anses lämpliga.

## Preklinisk farmakologi och toxikologi

Alltsedan talidomidkatastrofen i början på 1960-talet har tidiga tester på försöksdjur varit en förutsättning för utveckling av humanläkemedel. De prekliniska undersökningarna har flera syften och sker både före och parallellt med den kliniska utvecklingen. Initiativ studeras både primärfarmakologiska (verkningsmekanism och dos-responsiansamband) och sekundärfarmakologiska effekter (effekter som inte kan knytas till den eftersträvade kliniska effekten). Farmakokinetik, dvs upptag, distribution, metabolism och elimination (ADME), kartläggs. Toxikologiska effekter innefattande akuttoxicitet och genotoxicitet undersöks i lämpliga prekliniska modeller. Vidare karakteriseras läkemedlets toxicitetsprofil vid upprepad tillförsel där patologisk undersökning av vävnader ingår.

Djurstudiernas längd är beroende på förväntad behandlingstid. Vid behandling upp till 3 månader ska djurstudiernas längd vara minst 3 månader. Vid längre tids behandling ska toxikologistudier om 6–9 månader göras. År läkemedlet avsett att ges till patienter under en längre tid (> 6 månader) krävs dessutom karcinogenicitetsstudier där läkemedlet tillförs under djurets livstid (t ex 2 år för råtta). I särskilda studier undersöks om läkemedlet kan påverka fertiliteten, har fosterskadande effekter eller kan påverka utvecklingen av den nyfödde.

Vid en ansökan om godkännande för ett nytt läkemedel finns kunskap om läkemedlets säkerhetsprofil från kliniska studier. Den prekliniska dokumentationen har då störst tyngd inom områden som inte kan eller är mycket svåra att studera i kliniska prövningar. Det kan t ex gälla fosterskadande effekt, genotoxiska egenskaper eller risk för cancerutveckling vid långtidsbehandling. Resultaten från de prekliniska säkerhetsundersökningarna vägs således samman med de kliniska resultaten i en övergripande nytta-riskbedömning. Risker som identifierats i prekliniska undersökningar kan för en viss, allvarlig indikation

bedömas som acceptabla, men ändå inte för andra, mindre allvarliga indikationer.

Avslutningsvis bör det framhållas att ansträngningar görs för att minska antalet djurförsök. Nationella myndigheter, EMA och den Europeiska kommissionen samverkar kontinuerligt inom detta.

## Klinisk nytta-riskbedömning

### Utfallsmått

Nyttan definieras utifrån sökt indikation och ska i allmänhet vara direkt och konkret, exempelvis förlängd överlevnad, utlåkt infektion, förhindrat/försenat insjuknande i stroke/hjärtinfarkt eller minskad smärta. Även indirekt nytta i form av s k surrogatvariabler/biomarkörer kan accepteras i de fall då krav på visad direkt nytta ter sig orimlig och/eller obefogad. Exempel på sådana variabler är blodtryck, blodfetter, virusmängd i blod och tid till tumörprogress. I dessa fall krävs i allmänhet ett etablerat samband mellan surrogatvariabeln och direkt nyttoeffekt. Vad som är rimligt i sammanhanget förändras i takt med den medicinska utvecklingen både i form av nya effektiva läkemedel inom terapiområdet och ny kunskap om biomarkörers relevans för bedömning av klinisk nytta.

### Representativitet

De patienter som ingått i studierna som ligger till grund för en ansökan ska vara representativa för de patienter som omfattas av sökt indikation. Läkemedelsutvecklingen är idag global – många studier görs utanför Sverige och Europa. En viktig del av värderingen av en studie är att säkerställa relevansen av utfallet för svenska patienter respektive patienter inom EU vid centralt godkända läkemedel. I denna värdering beaktas både skillnader i behandlingstraditioner och genetiskt betingade skillnader. Värdering av effekt och säkerhet mot bakgrund av en europeisk och svensk behandlingstradition måste kunna göras. Det görs även en nytta-riskbedömning inom viktiga undergrupper (se under farmakokinetik, s 1367). Tydliga avvikelse i effekt eller säkerhet kan innehålla begränsningar av indikationen.

## Sökord

## Innehåll

För att reducera variabiliteten, och därmed öka möjligheten att upptäcka en positiv effekt av ett nytt läkemedel, exkluderas vissa patientgrupper från fas II- och III-studier. Det kan t ex röra sig om patienter med annan samtidig sjukdom/medicinering som kan påverka läkemedelsomsättningen. Den farmakokinetiska dokumentationen blir många gånger avgörande för om även dessa patientgrupper slutligen ska omfattas av den godkända indikationen.

### **Effektkrav**

Det finns inget generellt krav på att ett nytt läkemedel ska vara bättre än redan godkända, men det ska vara verksamt för sitt ändamål och vid normal användning inte ha skadeverkningar som står i missförhållande till den avsedda effekten. Således kan ett läkemedel med t o m sämre effekt på grupp niveau godkännas om det har en annan säkerhetsprofil än redan godkända alternativ.

Andra skäl kan vara att effekt har visats på nya patientgrupper eller om det nya preparatet kan vara intressant som alternativ pga en annan verkningsmekanism än de redan tillgängliga. Några generella krav på jämförande studier mot redan godkända läkemedel finns således inte men detta rekommenderas i många av de europeiska riktlinjer som finns för olika terapiområden. Studier jämförande det nya läkemedlet mot redan godkända alternativ kan vara viktiga när en potentiellt sämre effekt skulle få allvarliga konsekvenser. Om däremot tillståndet är mindre allvarligt och förbättring eller utebliven sådan är tydligt förfinbar av patienten kan behovet av jämförande behandling vara mindre. Att ett läkemedel är mer effektivt än placebo är förstas ett grundkrav. I vissa situationer är det inte etiskt försvarbart att jämföra med placebo och då måste värderingen vilja på jämförande studier mot andra läkemedel.

### **Effekten**

Studier där två läkemedel jämförs är ibland svåra att tolka även om de visar en skillnad mellan test- och referenssubstans. Beroende på betingelser som vald dos, duration etc blir jämförelsen mer eller mindre rättvis.

Särskilt svåra att värdera är s k non-inferiority-studier där det saknas en placebo-

arm. Avsikten med dessa studier är att visa att det nya läkemedlet är minst lika bra som referensen. Sensitiviteten i studien att upptäcka skillnader mellan två produkter påverkas av variabilitet, utfallsmått, vald patientpopulation etc och kan vara lågt.

Godkännande av ett nytt läkemedel baseras i regel på flera konfirmerande fas III-studier. En enda fas III-studie kan dock räcka för att dokumentera effekt om den är av god kvalitet, dvs visar statistiskt och kliniskt övertygande resultat som är internt och externt valida. Resultaten i sekundära utfallsmått bör stödja utfallet av det primära. Vidare bör det finnas stöd från andra studier, t ex farmakodynamikdata från fas II-studier.

Det är viktigt att komma ihåg att en nytt-a-riskbedömning utgår från rådande kunskapsläge. Nyttilkommens information och vetenskaplig utveckling kan leda till att nytt-a-riskvärderingen ändras över tid.

I varierande mån är en nytt-a-riskvärdering också relativ, dvs beroende på andra läkemedels egenskaper. Om alternativ försvinner från marknaden kan t ex ett läkemedel som tidigare varit ett andrahandsalternativ bli det enda tillgängliga läkemedlet inom klassen. Det kan alltså vara viktigt att ha flera alternativ på marknaden.

### **Den farmakokinetiska dokumentationens roll**

Kartläggning av absorption, distribution, metabolism och exkretion ingår som en integrerad del i godkännandet av ett nytt läkemedel. Det är speciellt viktigt att kartlägga faktorer som påverkar absorption och elimination. Det sistnämnda möjliggör en värdering av farmakokinetiken hos patienter med nedsatt organfunktion (njurar eller lever beroende på huvudsaklig eliminationsväg av moderssubstans och aktiva metaboliter), vilka ofta inte inkluderas i de konfirmerande fas III-studierna. Farmakokinetiska data kan då användas för att extrapolera effekt och säkerhetsdata till dessa grupper.

Vidare kartläggs risken för interaktioner med andra läkemedel. Kraven på interaktionsstudier ställs utifrån vad som är känt om läkemedlets beroende av olika metabola enzymsystem och huruvida det är ett sub-

strat för transportproteiner. Viktigt är också att belysa risken för interaktioner med läkemedel som kan förväntas vara vanliga hos målgruppen. Den kliniska situation i vilken läkemedlet används påverkar också kraven på interaktionsstudier.

Kinetiken ska också belysa om vissa grupper löper en högre risk att få koncentrationsberoende biverkningar eller utebliven effekt. En speciell roll har kinetiken vid utveckling av läkemedel till barn, där större fas III-studier kan vara svåra att genomföra.

### Säkerhetskrav

Riktlinjer utfärdade av ICH (International Conference of Harmonisation) och CHMP (Committee for Medicinal Products for Human use) ger allmänna råd om hur många patienter som bör ha studerats inför ett eventuellt godkännande. Det fordras dock alltid i det enskilda fallet en kvalificerad bedömning av säkerhetsprofilen där värdering av prekliniska fynd, sekundärfarmakologiska effekter och tidigare förvärvad kunskap om läkemedelsgruppen måste vägas in.

För att ytterligare karakterisera och hantera säkerhetsprofilen fordras en riskhanteringsplan (RMP, risk management plan) som ska beskriva hur uppföljning avseende kända eller befarade biverkningar ska kunna ske efter marknadsintroduktionen. Denna plan kan innehålla krav på specifika studier (post-authorisation safety studies, PASS), uppföljning via register och s k riskminimiseringsåtgärder som förutom specifika rekommendationer i produktinformationen kan innehålla krav på utbildningsmaterial och i enstaka fall "alert cards" att utrusta patienten med etc. För att man i denna fortlöpande värdering också ska väga in nya effektdata kommer i framtiden även krav på effektstudier efter godkännandet inkluderas i RMP.

### Vad som ingår och vad som inte ingår i en nyta-riskbalans

Den slutliga nyta-riskbedöningen är ofta en komplex värdering där en rad faktorer måste vägas in, se Faktaruta 1.

För närvarande strävar man efter att tydliggöra grunderna för de regulatoriska beslutens dels genom att logiskt strukturera den övergripande nyta-riskbedöningen,

### Exempel på faktorer som vägs in i nyta-riskvärderingen

- Betydelsen av visade effekter. Många gånger dokumenteras effekten som en medelvärdesförändring inom en grupp patienter. Andelen patienter som får en relevant förändring (responders) kan vara ett sätt att underlätta värderingen av den kliniska relevansen.
- Hur ser tillgängliga terapialternativ ut?
- I vilka situationer ska avgörandet om nyta-risk läggas på patienten och läkaren? ("Vad betyder X veckors förlängd överlevnad med biverkningar?" eller "Vad betyder symptomatisk behandling med måttliga effekter utan säkerhetsproblem?")
- Vilken betydelse har eventuella prekliniska fynd? Modellernas förutsägbarhet? Risk för missbildningar? Risk vid amning?
- Hur värderas risken för att hittills okända biverkningar dyker upp vid långtidsbehandling?
- Vad är känt för aktuell klass av läkemedel?
- Hur effektiv kommer informationen i produktresumén att vara för att säkerställa att läkemedlet inte kommer att kombineras med något som ger en känd allvarlig interaktion?
- Hur effektiva är övriga åtgärder för att karakterisera och minimera risker?

dels genom att göra den mer utförlig. Det arbetas intensivt på EMA och de nationella myndigheterna med att nå ökad samsyn och därmed bättre konsistens i hur dessa bedömningar presenteras. Detta är givetvis viktigt mot bakgrund av att det är vital information för patienter, vårdgivare, professionella organisationer och myndigheter som fattar beslut om subventionering.

Ett läkemedels kostnadseffektivitet har ingen betydelse för ett eventuellt godkännande. Inte heller vägs ett humanläkemedels eventuella miljörisk in i själva godkännandet. Däremot finns numera krav på att miljörisker ska redovisas i ansökan. Denna dokumentation möjliggör att hanteringsinstruktioner kan utarbetas. Läkemedelsverket arbetar aktivt för att miljöfrågorna blir en del i en hållbar utveckling inom läkemedelsområdet. Detta inkluderar att ge information vilket i vissa fall kan möjliggöra för förskrivare att välja substans/läkemedelsform med mindre miljörisk.

Nyta-riskvärderingen ska utgå från normal användning av ett läkemedel. Det inne-

### Sökord

### Innehåll

bär att t ex missbruksrisk normalt inte påverkar nyttा-riskbedömningen men det får i stället konsekvenser för läkemedlets tillgänglighet, t ex receptbeläggning, krav på särskild receptblankett och/eller rekommendation om specialistkompetens. Den kliniska situationen är dock av betydelse och i vissa fall där risken för miss bruk är hög, och det kanske finns alternativ med lägre risk, kan en sådan risk också avgöra godkännandefrågan.

Huruvida ett läkemedel försämrar användarens förmåga att köra bil eller utföra arbeten som kräver skärpt uppmärksamhet vägs i vissa fall in i nyttा-riskförhållandet. Informationen ska anges under särskild rubrik i produktresumé och bipacksedel.

#### **Godkännande av**

#### **läkemedel – en kontinuerlig process**

Kunskap om ett läkemedel genereras under hela dess livscykel. Läkemedel behöver därför följas kontinuerligt. Biverkningsrapportering men även effekt och säkerhets resultat från prövningar efter godkännandet följs upp och rapporteras till relevant myndighet med regelbundna intervall. Som påpekas ovan innefattar en värdering av en ansökan såväl den kunskap vi har för tillfället såväl som en bedömning av företagets planer att generera ytterligare kunskap i framtiden.

Att en stor mängd kunskap genereras efter ett godkännande tolkas ibland som att kraven på nya läkemedel har reducerats. Så är inte fallet utan idag finns en ökad medvetenhet om att det vid godkännandet inte finns tillfredsställande information om ovanliga biverkningsar eller biverkningsar som uppträder efter lång tids behandling. Företagen åläggs därför att göra uppfölningsstudier. Men detta ställer också krav på förskrivare (och patient) att vara uppmärksam vid användandet av nya läkemedel. Nya läkemedel kommer att markeras med en triangel som uppmanar förskrivare och patienter till särskild observans. Det finns också ett behov av att förbättra systemen för att föra ut ny tillkommen information till sjukvården.

#### **Alternativ till fullständigt godkännande**

##### *Villkorat godkännande*

Om ett nytt läkemedel i tidiga studier av ett allvarligt tillstånd visar sig ha en avsevärd fördel ("significant benefit") i förhållande till existerande behandlingar, eller där behandling hittills saknats, kan ett s k villkorat godkännande medges. Även i detta fall måste en övertygande effekt visas men det kan exempelvis vara på en s k surrogatmarkör. Som en del i godkännandet kan ansökande företag åläggas att utföra studier som konfirmerar det kliniska värdet i form av minskad sjuklighet eller längre tid till död.

Ett villkorat godkännande är provisoriskt och omvandlas till ett vanligt godkännande om de uppföljande studierna konfirmerar de positiva egenskaperna. I väntan på detta omvärdas godkännandet årligen. Om de konfirmerande studierna misslyckas, kan läkemedlet tas bort från marknaden.

##### *Godkännande under speciella omständigheter*

Om ovanstående krav och principer skulle användas för alla nya läkemedel skulle vissa läkemedel aldrig kunna bli godkända. Det rör sig framför allt om läkemedel mot tillstånd som är så ovanliga att det inte är möjligt att pröva dem på sedvanligt sätt. Det kan exempelvis vara läkemedel mot vissa enzymbristsjukdomar eller mycket ovanliga tumörformer. Kraven måste i dessa fall modifieras beroende på omständigheterna. Läkemedel har i extrema fall godkänts på basen av data från enstaka patienter.

I dessa situationer och i situationer där det av metodologiska eller etiska skäl inte går att dokumentera ett nytt läkemedel på traditionellt sätt kan ett godkännande under särskilda omständigheter ("exceptional circumstances") utfärdas. Ett sådant godkännande är oftast villkorat med krav på strukturerad användning i uppfölningsprogram. Detta alternativ ger en möjlighet till godkännande av indikationer där fullständiga data inte kan förväntas vara möjligt att generera.

### Generika

Ett forskande företag har exklusiv rätt till den dokumentation som tagits fram inför ett godkännande i 10–11,5 år. Efter att den tiden har löpt ut har andra företag möjlighet att producera och marknadsföra generiska kopior av läkemedlet. Företaget som utvecklar den generiska produkten måste presentera en fullständig farmaceutisk/kemisk dokumentation samt oftast farmakokinetiska (bioekvivalens) data för att visa att den nya produkten är tillräckligt lik originalen så att det är rimligt att basera ett godkännande på data för originalprodukten. Genom att visa liknande plasmanivåer förutsätts samma effekt och säkerhetsprofil som för originalen. Detta antagande gäller enbart för systemiskt verksamma läkemedel. För icke systemiskt verksamma läkemedel krävs andra överbryggande studier med kliniska effektdata i normalfallet. För generiska produkter som administreras systemiskt via injektion behövs i regel ingen farmakokinetisk bioekvivalensstudie.

De grundläggande principerna om godkännande av läkemedel inom EU gäller även för generika. Det medför att faktainnehållet i produktresumé och bipacksedel ska vara identiska i de länder där läkemedlet godkänns.

Majoriteten av de generika som hittills godkänts är generika till original som godkänts nationellt före introduktionen av det nya EU-systemet. Att godkännanden av samma läkemedel då skett av olika myndigheter har medfört att produktresumén för samma original skiljer sig åt mellan olika länder.

När ett företag ansöker om godkännande för ett generikum blir det en förhandling mellan de berörda länderna (dvs de länder där företaget valt att ansöka om godkännande i). Samtliga länder har ambitionen att produktresuméerna för original och generikum ska vara så lika som möjligt. Slutresultatet blir en produktresumé som är en kompromiss mellan hur texterna för originalen ser ut i de olika länderna. Detta är förklaringen till att det kan skilja i produktresuméerna mellan original och generika och även mellan generika.

Läkemedelsverket bevakar i dessa förhandlingar att texterna blir adekvata för

### Substansgrupper och terapiområden där central procedur krävs

- Bioteknologiska produkter
- Särläkemedel ("orphan drugs")
- Cancer
- Hiv-infektion
- Neurodegenerativa sjukdomar
- Diabetes
- Autoimmuna sjukdomar
- Virussjukdomar

våra förhållanden och att skillnaderna i texterna blir så små som möjligt. Problemet minskar nu snabbt. De originalpreparat som nu börjar tappa sitt exklusivets-/patentskydd är godkända under nuvarande regler och har därmed en identisk produktresumé i EU samtidigt som det pågår ett harmoniseringssarbete med texterna för äldre substanser.

### Biosimilars

En biosimilar är en bioteknologisk produkt som liknar en redan godkänd bioteknologisk produkt med förväntad likvärdig effekt och säkerhetsprofil. Dokumentationskraven för biosimilars är mer omfattande och komplex än för generika.

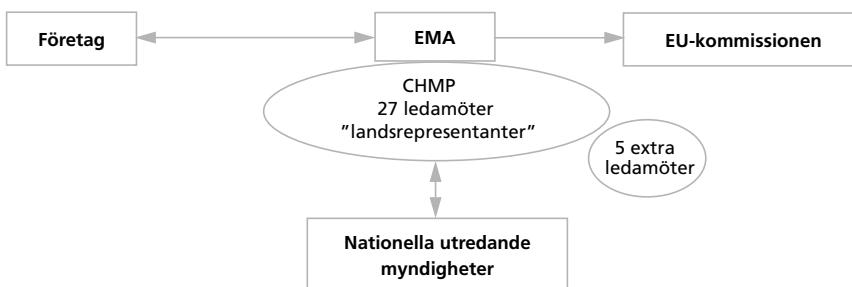
### Nuvarande EU-system

Det nuvarande regulatoriska systemet för läkemedel inom EU bygger på ett samspel mellan de nationella myndigheterna som Läkemedelsverket, EU-kommissionen (EC) och den europeiska läkemedelsmyndigheten (European Medicines Agency, EMA) i London. Grovt kan rollfordelningen sägas vara att de nationella myndigheterna står för den vetenskapliga värderingen och kommunikationen på nationell nivå, EC ansvarar för det legala regelverket och är de som fattar det formella beslutet att godkänna ett läkemedel som går via den centrala proceduren (se nedan) och EMA koordinerar samarbetet mellan medlemsstaterna och förbereder EC:s beslut.

Den samordning som EMA ansvarar för är essentiell för systemet och det sker framför allt genom vetenskapliga kommittéer

### Sökord

### Innehåll

**Aktörer involverade i den centraliserade proceduren**

EMA: European Medicines Agency; CHMP: Committee for Medicinal products for Human use

**Figur 1.** CHMP är den vetenskapliga kommitté inom den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) där rekommendationen att godkänna humanläkemedel tas. Det formella godkännandet ges emellertid av EU-kommissionen.

och deras arbetsgrupper. För närvarande finns följande kommittéer:

- CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) – ansvarig för beslut om läkemedel till mänsklor
- CVMP (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use) – motsvarande för veterinärläkemedel
- COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) – ger produkter status som särläkemedel ("orphan drugs")
- PDCO (Paediatric Committee) – värderar utvecklingsplaner för läkemedel till barn
- CAT (Committee for Advanced Therapies) – värderar nya avancerade terapier
- HMPG (Committee on Herbal Medicinal Products) – värderar naturläkemedel
- PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) – ansvarig för utvärdering och monitorering av säkerhets-signaler gällande läkemedel till mänsklor.

### Ansökningsprocedurer

I det nuvarande, europeiska systemet kan läkemedel godkännas via tre olika procedurer:

- central

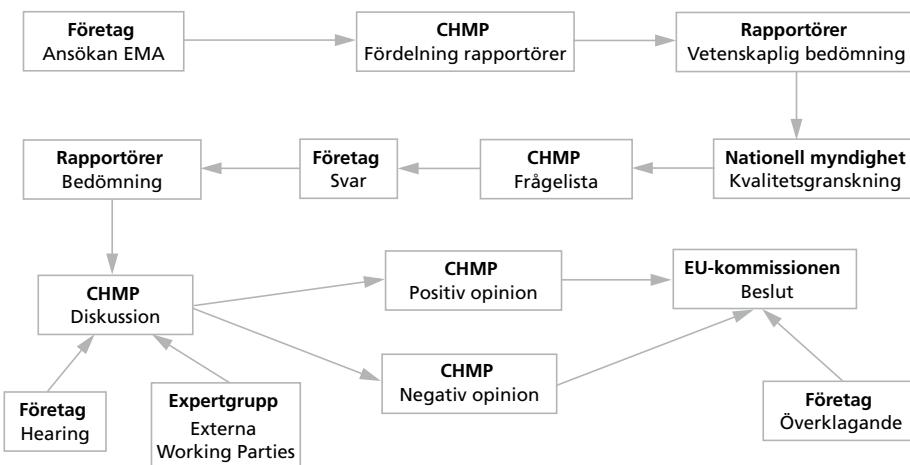
- ömsesidig/decentralisering
- nationell.

Det är viktigt att förstå att, även om de olika procedurerna skiljer sig åt i vissa tekniska avseenden, det är samma riktlinjer som gäller för dokumentationen och att ansökningarna bedöms av samma utredarkollektiv.

Vissa nya läkemedel (bl a bioteknologiska produkter samt nya substanser inom vissa terapiområden) måste använda den centrala proceduren (se Faktaruta 2, s 1370). För övriga finns en viss valfrihet. Trenden är dock att alla nya substanser går via den centrala proceduren, medan majoriteten av generika går via de ömsesidiga/decentrala procedurerna. Den nationella proceduren är numera av liten betydelse och används idag framför allt som ett första steg i den ömsesidiga proceduren (se nedan).

### Central procedur

Navet i den centrala proceduren är EMAs vetenskapliga kommitté för humanläkemedel, CHMP (Committee for Medicinal Products for Human use), se Figur 1. Förutom en ordförande som väljs av kommittén består den av 27 ledamöter (en från varje EU-land och varje delegat har en ersättare) plus 5 extra ledamöter som ska täcka in ämnesområden som inte redan är representerade av "länderrepresentanterna". Medlemmarna utses för tre år.



Figur 2. Ärendeflödet genom den centrala godkännandeprocedturen

Alla ordinarie 32 ledamöter har en röst och beslut fattas med enkel majoritet. Vid åsikt som avviker från majoritetsbeslutet kan ledamoten foga en ”divergent opinion” tillsammans med rekommendationen där man anger skälen för sin avvikande uppfattning. Norge och Island deltar i CHMP, som en del av EES-avtalet, men saknar rösträtt.

För ärenden inom den centrala proceduren (se Figur 2) utser CHMP:s ordförande (bland kommitténs medlemmar), en rapportör och en co-rapportör från två olika länder. Samtidigt utser PRAC:s ordförande en rapportör för värdering av RMP. Under värdering av en ny ansökan har rapportör och co-rapportör i stort sett samma roll. Efter ett eventuellt godkännande är det rapportörerna som har huvudansvaret för uppföljning av läkemedlet.

Rapportörernas och co-rapportörernas hemmamyndigheter utreder, oberoende av varandra, ansökan för godkännande. Tanken med oberoende utredningar är dels att åstadkomma en kvalitetskontroll, dels att underlätta efterföljande diskussioner i CHMP och PRAC. Därefter antas en frågelista, där även kommentarer från övriga medlemsstater beaktas, vilken det sökande företaget ska besvara, vanligen inom 3–6 månader.

Om företaget besvarar frågorna väl och kan呈现出 de data som efterfrågas be-

slutar CHMP att avge ett positivt yttrande (“positive opinion”). Det formella beslutet om godkännande tas därefter av EU-kommissionen. Om CHMP inte är helt nöjd med svaren ordnas en utfrågning med företaget.

Under hela värderingsprocessen har CHMP en lång rad expertgrupper att tillgå för rådfrågning. Det blir också allt vanligare att delar av ansökan diskuteras med relevanta patientföreträdare. I detta sammanhang görs en strikt bedömning av de anlitade experternas oberoende visavi det aktuella företaget och dess konkurrenter.

I de fall CHMP:s bedömning är negativ väljer företagen ibland att överklaga. Ett sådant överklagande (“re-examination”) går tillbaka till CHMP som utser två nya rapportörer i en ny, förkortad process.

Under 2007–2009 värderades 289 ansökningar. Antalet ansökningar den senaste 3-årsperioden, 2010–2012, var likartat med 284 startade utredningar. Av dessa var 45 särskiljande läkemedel (“orphan drugs”), 74 generika och 12 biosimilars.

För aktuell statistik se EMA:s webbplats där årsrapporterna innehåller detaljerad information. Tidigare har ett återtagande inneburit att CHMP inte offentliggjort sitt yttrande över en ansökan. Den nuvarande lagstiftningen, som trädde i kraft 2005, har lett till ett ökat antal överklaganden eftersom CHMP:s yttranden nu offentliggörs

även vid ett återtagande av ansökan före beslut från CHMP.

Det finns också möjlighet att EU-kommissionens beslut överklagas i domstol. Detta är ovanligt, men kan inträffa om företaget i fråga anser att formella, juridiska fel begämts under processen.

Oavsett vilket beslut EU-kommissionen slutligen fattar gäller detta i hela EU. Det finns därför ingen möjlighet för exempelvis Läkemedelsverket att motsätta sig marknadsföring av en centralt godkänd produkt i Sverige även om Läkemedelsverket i CHMP argumenterat för en negativ hållning. Även om ett centralt godkännande gäller i alla länder kan företaget välja vilka länder produkten ska marknadsföras i.

### Ömsesidig procedur

I den ömsesidiga proceduren ("mutual recognition") väljer företaget vilken myndighet (som då blir det s k referenslandet) som ska utreda en ansökan om godkännande av läkemedel via nationell procedur. Om läkemedlet godkänns i referenslandet, startar företaget en ömsesidig procedur och väljer i vilka ytterligare EU-länder (s k berörda länder) som ansökan görs. Under 2012 var Sverige referensland för 55 sådana ansökningar (2). Att företaget kan välja att inte söka i alla EU-länder är en viktig skillnad i förhållande till den centrala proceduren. Respektive myndighet tar ställning till referenslandets utredning och läkemedlet godkänns i de länder som godtar ansökan. Ofta sker detta efter att produktresumén diskuterats och modifierats.

Om utredningen inte godtas av alla berörda medlemsstater vidtar en förhandling. Detta sker inom ramen för CMDh (Committee for Mutual Recognition and Decentralised Procedures). Om länderna inte kommer överens inom denna kommitté hänskjuts ärendet till CHMP för skiljedom (s k referral). Vid en skiljedom fattas ett beslut som gäller alla medlemsländer i EU. Det kan alltså resultera i att företaget går miste om registrering i alla länder, inklusive referenslandet. Om å andra sidan utfallet går företagets väg kan detta användas vid ansökningar i länder som initialt inte deltog i proceduren.

### Decentraliserad procedur

Från och med 2005 finns en tredje väg att nå godkännande för ett nytt läkemedel – den decentraliserade proceduren. Denna är en variant på den ömsesidiga proceduren och i stort sett gäller samma regler. Skillnaden är att denna procedur inte startar med ett godkännande i referenslandet, utan att ansökan från början går parallellt till de av företaget valda länderna. Referenslandet gör en preliminär utredning som övriga berörda länder har synpunkter på. Ansökningar enligt denna procedur har ökat och Sverige var referensland för 106 ansökningar under 2012 (2). Kommer man inte överens diskuteras ärendet i CMDh och kan även i detta fall om så krävs hänskjutas till CHMP för skiljedom.

### Varför inte söka i alla länder?

Det kan finnas en rad skäl varför ett företag väljer att bara söka i ett begränsat antal länder. I vissa fall beror det på att företaget kanske bara finns representerat på vissa marknader. I andra fall kan det vara medicinska/sociala orsaker. Den varierande synen på "dagen-etter-piller" mellan länder är ett exempel på detta.

### Nationell procedur

Ansökningar kommer också in enligt den nationella proceduren. Under 2012 bedömdes 148 nyansökningar av Läkemedelsverket (2). Somliga av dessa kan gå vidare till den ömsesidiga proceduren.

### Vetenskaplig rådgivning

Hur gör företagen för att hamna rätt med sina utvecklingsprogram och registreringsansökningar? Man vill inte sent i utvecklingsprocessen upptäcka att vissa prekliniska studier fattas eller kliniska studier som redan avslutats borde ha utformats annorlunda. Att hålla nere utvecklingskostnaderna är ett gemensamt intresse för både läkemedelsindustrin och samhället. Det finns regelverk och generella riktlinjer som talar om vad som krävs för att erhålla ett godkännande men många gånger är frågeställningar komplexa och man kan då välja att inhämta råd från myndigheterna. CHMP har en särskild arbetsgrupp, Scientific Ad-

vice Working Party (SAWP), som ger skriftliga svar på företagens frågor. Arbetsgruppen träffas en gång per månad och lämnar för närvarande ca 400 s k advice per år.

På liknande sätt erbjuder olika nationella myndigheter muntlig eller skriftlig rådgivning (industridialog). Som ovan påpekas är det både ur ett kliniskt och ekonomiskt perspektiv viktigt för samhället att läkemedel utvecklas så rationellt som möjligt. Läkemedelsverket lägger därför mycket kraft på denna uppgift – utöver aktivt deltagande i SAWP ges råd nationellt vid ca 200 möten per år.

### Läkemedelsverkets roll i Europasystemet

Alltsedan EU-inträdet har Sverige haft en framträdande roll inom det europeiska samarbetet på läkemedelsområdet. Inom den centrala proceduren ligger Läkemedelsverket sedan länge bland de främst anlitade när det gäller att vara rapportör/co-rapportör för nya läkemedel.

Läkemedelsverkets aktiva roll är resultatet av en medveten satsning för att kunna påverka beslut runt nya läkemedel så att de fungerar väl för svensk sjukvård och svenska patienter, och dessutom bibecklälla och vidareutveckla kompetens inom läkemedelsutveckling. Kunskap runt nya läkemedel används också i kommunikationen nationellt, t ex genom Läkemedelsverkets monografier.

### Tendenser i den europeiska godkännandeprocessen

EU-kommissionen har den uttalade ambitionen att på olika sätt underlätta för läkemedelsindustrin att utveckla och få nya läkemedel godkända i Europa. På EU-nivå finns det s k Innovative Medicines Initiative där EU och industrin anslagit ekonomiska resurser som är ägnade att stimulera utvecklingen av nya innovativa mediciner. Små läkemedelsbolag har möjlighet till särskild och kostnadsreducerad rådgivning via EMA. Särskilda alternativa former för godkännande av läkemedel har också som syfte att underlätta tillgänglighet av nya mediciner. Exempel på detta är godkännande av

prototypvacciner, centralt av CHMP utfärdade rekommendationer för s k "compassionate use", av icke godkända läkemedel under klinisk utveckling och utredning inom EU-systemet av mediciner avsedda för användning utanför EU mot t ex tropiska sjukdomar. Ytterligare exempel på denna övergripande ambition är förbättrade möjligheter att registrera nya läkemedel för ovanliga och svåra sjukdomar, s k särskilda läkemedel ("orphan drugs"). Företagen kan då få en 10-årig exklusivitetsperiod för sin produkt, även utan patent efter särskilt ansökningsförfarande (via COMP).

Den utbredda användningen av läkemedel till barn utanför godkänd indikation och avsaknaden av data om läkemedels effekter och säkerhet vid behandling av barn har föranlett inrättandet av en särskild lagstiftning och en vetenskaplig kommitté för att främja utvecklingen av läkemedel till barn (PDCO). Idag måste företagen presentera en utvecklingsplan för användning på barn för alla nya läkemedel (utom där användning på barn anses vara osannolik, exempelvis läkemedel för behandling av Alzheimers sjukdom). Om man fullföljer denna plan får företaget i gengäld ytterligare 6 månaders exklusivitet för samtliga data och senareläger därmed konkurrens från generika.

Läkemedelsmyndigheterna lär bli alltmer aktiva när det gäller att stimulera framtagandet av produkter inom områden där utvecklingen sker för långsamt eller har en för liten omfattning. Ett exempel är antibiotikaområdet. Vi ser idag endast en blygsam utveckling av nya antibiotika. Läkemedelsverket arbetar tillsammans med andra myndigheter för att påverka detta. Bland annat har nya riktlinjer utarbetats (3), där speciell hänsyn tagits till utveckling av nya antibiotika med effekt mot mycket svårbehandlade bakterier. En speciell procedur har också tagits fram för pandemivaccin som måste kunna utvecklas skyndsamt och bedömas med begränsad nytta-risk-information.

### Framtiden – fortsatt utvidgning av EU, global samverkan?

Det har länge varit ett önskemål från industrin att godkännandepraxis ska bli mer en-

hetlig mellan Europa och USA. Även patientorganisationer och representanter för hälso- och sjukvården efterfrågar allt tydligare en samsyn inte minst i viktiga säkerhetsfrågor.

Sedan sommaren 2003 har EMA och FDA (Food and Drug Administration) i USA en sekretessöverenskommelse som innebär att erfarenheter kan utbytas även under pågående utredningsprocesser. Våren 2006 tecknades ett liknande avtal mellan Läkemedelsverket och FDA. Dessa samarbetsavtal har öppnat vägen för en större samsyn, och kanske väl så viktigt, en bättre harmonisering av beslut såväl före som efter att ett läkemedel introducerats på marknaden.

Läkemedelsutvecklingen och -marknaden är idag global. Detsamma gäller till viss del dess reglering. Samarbetet mellan USA, Japan och EU inom ICH (International Conference of Harmonisation) har pågått i många år. Detta samarbete rör riktslinjer för vilka krav som ska ställas och inte beslut i enskilda ärenden. Läkemedelsverkets representanter har på senare år varit aktiva i detta arbete. Sveriges nuvarande representant i CHMP är en av EU:s två representanter i ICH:s styrkommitté. Glädjande nog pågår en expansion av ICH-arbetet med ambitionen att bli en global process där fler länder deltar i expertarbetet.

Till sist bör nämnas att Läkemedelsverkets globala arbete inte enbart sker inom ramen för EU-samarbetet. Av de så kallade BRIC-länderna (Brasilien, Ryssland, Indien och Kina) har kontakter med Brasilien, Indien och Kina knutits under de senaste åren. Diskussionerna rör bl a tillverknings-/miljöfrågor, inspektioner och farmakovigilans. Det finns goda skäl att tro att det globala samarbetet mellan läkemedelsmyndigheter kommer att öka de närmsta åren.

## Referenser

1. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. <http://ec.europa.eu>
2. Läkemedelsverkets årsredovisning 2012.  
Dnr: 1.1-2013-017034. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
3. Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. CPMP/EWP/558/95 rev 2, 2012.  
[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

# Läkemedelsförmånerna

Lisa Landerholm, Tandvårds- och  
läkemedelsförmånsverket, Stockholm  
Anna Märta Stenberg, Stockholm

## Inledning

Läkemedelsförmånerna regleras i lagen (**2002:160**) om läkemedelsförmåner m m. Lagens utsatte den tidigare lagen (**1996:1150**) om högkostnadsskydd och ger som denna ett skydd mot höga kostnader vid inköp av läkemedel och vissa andra varor på recept.

Liksom högkostnadsskyddet omfattar läkemedelsförmånerna köp av

- läkemedel och p-piller som skrivs ut på recept
- förbrukningsartiklar för stomiopererade
- förbrukningsartiklar som behövs för att ett förskrivet läkemedel ska kunna tillföras kroppen eller behövs för egenkontroll av medicinering
- livsmedel för särskilda näringssändamål till barn < 16 år.

Det är Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) som beslutar vilka läkemedel eller andra varor som ska ingå i läkemedelsförmånen och till vilket pris. När det gäller livsmedel till barn under 16 år är det dock Läkemedelsverket som beslutar vilka produkter som omfattas av läkemedelsförmånerna.

Patienten betalar en viss del av kostnaden när apoteken expedierar läkemedel eller andra förmånsberättigade varor. Resten av kostnaderna betalar det landsting där patienten är bosatt efter fakturering av apoteken.

När patienten har betalat sammanlagt 2 200 kronor under en 12-måndadersperiod får patienten läkemedel och andra varor kostnadsfritt under resten av den perioden. För barn < 18 år som finns i samma hushåll räknas kostnaderna ihop.

## Bakgrunden till reglerna om läkemedelsförmåner

Lagen om läkemedelsförmåner innebär en möjlighet att systematiskt och ur ett samhälleligt och hälsoekonomiskt helhetsperspektiv prioritera i läkemedelsutbudet. Bara sådana läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna där kostnaderna för användning är rimliga ur en medicinsk, humanitär och samhällsekonomisk synvinkel. Det är i ett bredare samhälleligt perspektiv inte försvarbart att i stort sett alla läkemedel ska omfattas av offentlig subventionering enligt regeringens mening, en uppfattning som också delas av riksdagen.

Läkemedel är föremål för samma typ av prioriteringar som andra insatser inom hälso- och sjukvården men bedömningen har ett samhällsekonomiskt perspektiv. Detta innebär att samtliga kostnader och vinster tas med oavsett på vem de hamnar. Det är därför inte bara effekterna av en behandling för hälso- och sjukvården som räknas med. Syftet är en så kostnadseffektiv läkemedelsanvändning som möjligt, dvs att få ut så mycket hälsa som möjligt för de skattepengar som satsas.

Enligt uttalanden av riksdagen redan 1997 kan inte allas behov av vård och läke-

Sökord

Innehåll

medel tillgodoses fullt ut på det allmännas bekostnad utan de personer med de största behoven måste få mer av resurserna. Det är dock av stor betydelse att patienter med stora vårdbehov pga kronisk sjukdom verkligen får tillgång till effektiva läkemedel även om kostnadera för dessa är höga. När kostnadera för nya effektiva läkemedel är oöverkomliga för den vanliga användaren är det av särskild vikt att dessa subventioneras.

Tidigare saknades ett system för att systematiskt värdera läkemedel ur subventionssynpunkt. En ordning med en särskild prövning om läkemedlet ska ingå i förmånerna har därför införts genom den nya lagen från och med oktober 2002. Ett motiv för detta är att styra dem som förskriver läkemedel och patienter mot en mer rationell och kostnadseffektiv läkemedelsförskrivning och -användning.

Beslut om subvention och pris fattas av en särskild nämnd inom TLV, Nämnden för läkemedelsförmåner. Denna nämnd är utsedd av regeringen och har en sammansättning som ska medverka till att de nationella mälen för hälso- och sjukvården enligt hälso- och sjukvårdslagen uppfylls och som säkerställer sjukvårdshuvudmännens inflytande. Det är den som marknadsför ett läkemedel, vanligen ett läkemedelsföretag, som enligt lagen kan ansöka om att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna till ett visst pris. Nämndens bedömning sker alltid med utgångspunkt från den eller de godkända indikationerna och till det begärda priset. Detta innebär en priskontroll eftersom företaget inte självt kan ändra priset på sitt läkemedel utan måste ansöka om en prisändring. TLV kan därför inte utan ansökan besluta om att ett läkemedel ska ingå i förmånerna. Däremot kan TLV besluta om att ett läkemedel inte längre ska ingå i förmånerna eller att subventionen ska begränsas till att avse en viss patientgrupp eller viss indikation. De beslut som fattas av TLV kan överklagas av företagen till en förvaltningsdomstol.

Enstaka individer kan ha ett medicinskt behov av ett läkemedel som inte är subventionerat. I vissa fall kan landstinget ta på sig ansvaret för att tillgodose invånarnas behov av läkemedel även då dessa inte ingår i läkemedelsförmånerna. Enligt avtal

mellan staten (regeringen) och Sveriges kommuner och landsting ska landstingen kunna subventionera läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna för enskilda patienter som har synnerligen angelägna medicinska behov av sådana läkemedel och där behandlingsalternativ saknas. Detta gäller endast om användningen är kostnadseffektiv. Det är den behandlande läkaren som gör den bedömningen och som tar initiativ till detta i enlighet med de anvisningar som det enskilda landstinget tagit fram.

TLV:s prövning avser främst läkemedel som är godkända för försäljning men kan också avse licens- och extemporeläkemedel som uttryckligen får ingå i förmånerna utan att ha ett generellt godkännande för försäljning. Läkemedelsförmånerna omfattar normalt sett bara läkemedel som används i öppen vård, där patienten själv svarar för läkemedelskostnaden. Inom slutenvård samt i hemsjukvård svarar landstingen i regel för hela kostnaden. När det gäller receptfria läkemedel gäller vissa begränsningar. Receptfria läkemedel för rökavvänjning, vissa utvärtess läkemedel och naturläkemedel ingår inte.

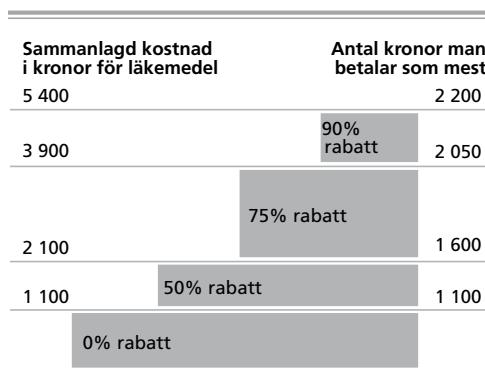
## Högkostnadsskyddet

### Egenavgift enligt förmånstrappen

Förmånstrappen berör förmånsberättigade läkemedel på recept och förbrukningsartiklar på hjälpmedelskort för stomiopererade. För sådana varor begränsas patientens kostnader, egenavgift, till högst 2 200 kronor under en 12-månadersperiod.

Patienten betalar hela kostnaden tills sammanlagt 1 100 kronor betalats. Därefter får patienten successivt ökande prisnedsättning till dess patienten sammanlagt betalat 2 200 kronor, dvs köpt läkemedel till ett värde av 5 400 kronor. Vid varje nytt inköp utgör de sammanlagda tidigare betalda egenavgifterna utgångspunkt för den prisnedsättning som ges vid det aktuella inköpstillsfället. Egenavgiften utgör:

- hela kostnaden upp till 1 100 kr
- 50% av kostnaden i intervallet  
1 101–2 100 kr



**Figur 1.** Förmånstrappan. Angivna belopp gäller för 2013. Beloppen i förmånstrappan är indexerade och omräknas med prisbasbeloppet varje år.

- 25% av kostnaden i intervallet 2 101–3 900 kr
- 10% av kostnaden i intervallet 3 901–5 400 kr
- 0% av kostnaden som överstiger 5 400 kr

När patienten har betalat 2 200 kronor i egenavgift är patienten befriad från kostnader för återstoden av en 12-månadersperiod räknat från det första inköpstillsfället. Efter 12-månadersperiodens slut påbörjar patienten en ny period. Det innebär att patienten vid nästa inköpstillsfälle åter betalar hela kostnaden upp till 1 100 kronor osv.

Alla barn < 18 år i samma hushåll, dvs med samma bostadsadress, har ett gemensamt högkostnadsskydd. Det innebär att alla barnens egenavgifter räknas ihop. När den sammanlagda kostnaden, som betalats för barnens receptexpedieringar, uppgår till 2 200 kronor under en 12-månadersperiod får samtliga barn läkemedel och andra varor än livsmedel kostnadsfritt under resten av den perioden.

Prisnedsättningen kan åskådliggöras med förmånstrappan i Figur 1.

Högkostnadsskyddet gäller under en 12-månadersperiod, räknat från det första inköpstillsfället. Startdatum ligger fast hela perioden ut. Patienten kan inte avbryta en period i förtid för att påbörja en ny 12-månadersperiod.

Om patienten pga särskilda skäl (t ex utlandsqvistelse) vill hämta ut för mer än 90 dagars förbrukning hamnar kostnaden för läkemedel, som ska användas efter att pågående period gått ut, på en ny period. Den nya periodens startdatum blir dagen efter den pågående periodens slut.

### När gäller högkostnadsskyddet?

#### Förskrivningssyfte

En patient, som får ett recept på ett läkemedel som TLV beslutat ska ingå i läkemedelsförmånerna och förskrivningen skett i syfte att förebygga, lindra, bota eller påvisa sjukdom eller liknande, har rätt att få detta läkemedel subventionerat enligt läkemedelsförmånslagen. Detta gäller förutsatt att TLV inte begränsat subventionen till en viss patientgrupp eller ett visst användningsområde och patienten inte uppfyller dessa förutsättningar. Enda anledningen till att de under sådana förhållanden skulle ligga utanför subventionssystemet är att patienten inte tillhör den krets som har rätt till läkemedelsförmånerna, dvs inte är bosatt här eller inte omfattas av EU:s regelsystem för sjukvårdsförmåner. Däremot kan den behandlande läkaren avstå från att förskriva de receptbelagda produkterna och i stället hänvisa patienten till det receptfria sortimentet.

#### Arbetsplatskod

För att högkostnadsskyddet ska gälla måste den som utfärdar ett recept markera på receptet att apoteket ska expediera den förmånsberättigade varan med förmån. Recept och hjälpmedelskort måste också vara försedda med arbetsplatskod för att varorna ska ingå i läkemedelsförmånerna. Saknas koden måste patienten betala hela kostnaden själv utan att få tillgodoräkna sig kostnaden i högkostnadsskyddet. Koden ska anges som en streckkod samt med siffer eller bokstäver.

Syftet med obligatorisk arbetsplatskod är att sjukvårdshuvudmän och verksamhetschefer bättre ska kunna följa upp den verksamhet de ansvarar för. Arbetsplatskoden identifierar den arbetsplats där receptutfärdaren tjänstgör. Landstinget där förskrivaren är verksam/bosatt ansvarar för att utfärda arbetsplatskoder till alla förskriva-

re oavsett om förskrivaren är anställd av landstinget eller inte. Om landstinget finner att en sökande inte har rätt till arbetsplatskod överlämnas ärendet till Socialstyrelsen för prövning.

#### *Hur ofta kan ett recept expedieras?*

Om högkostnadsskyddet ska gälla får inte en större mängd läkemedel eller andra varor än vad som motsvarar det beräknade behovet för 90 dagar eller närmast större förpackning – om lämplig förpackningsstorlek saknas – expedieras. Ett nytt uttag inom högkostnadsskyddet kan göras tidiest när det har gått två tredjedelar av den tid som den föregående expedierade mängden läkemedel eller andra varor är avsedd att tillgodose. Om patienten vill köpa ut en vara tidigare eller för en längre period, måste patienten betala hela kostnaden själv. Endast när särskilda skäl föreligger, t ex en längre tids utlandsvistelse, får receptet expedieras inom högkostnadsskyddet tidigare eller för en längre period, se även s 1378.

En vara som har förskrivits får inte förskrivas på nytt så länge det finns en giltig förskrivning, om syftet enbart är att få varan utlämnad enligt förmånligare villkor.

Födelsekontrollerande läkemedel, t ex p-piller och p-sprutor, omfattas inte av 90-dagsregeln.

#### *Högkostnadsdatabasen*

För att patienten ska betala rätt pris vid varje inköp bevakas patientens förmåner av det statliga bolaget Apotekens Service AB via en databas, högkostnadsdatabasen. Samtliga apotek har tillgång till högkostnadsdatabasen vilket innebär att patienten får betala rätt pris oavsett vilket apotek patienten väljer att hämta ut sina läkemedel på.

Uppgifter som lagras i högkostnadsdatabasen är patientens namn och personnummer, kostnaden för varorna, egenavgiften, inköpsdatum, utlämnande apotek, samt startdatum för påbörjad högkostnadssperiod. Informationen används enbart för att lämna rätt subvention inom högkostnadsskyddet. Inga uppgifter om varor, sjukdomar eller förskrivare lagras här.

Patienten kan begära ett utdrag ur högkostnadsdatabasen över vilka uppgifter som finns om patienten själv och om de barn som patienten är vårdnadshavare för. En sådan begäran görs genom att patienten fyller i och skickar in en blankett till Apotekens Service AB. Blanketten finns på företagets webbplats ([www.apotekensservice.se](http://www.apotekensservice.se)).

Den som inte vill vara ansluten till högkostnadsdatabasen får ett högkostnadsbevis vid varje inköp av varor inom högkostnadsskyddet. På högkostnadsbeviset finns uppgifter om de avgifter som ligger till grund för högkostnadsskyddet. För att betala rätt belopp vid varje inköp måste det senaste högkostnadsbeviset visas på apoteket.

#### *Delbetalning*

Alla apotek ska erbjuda konsumenterna delbetalning av läkemedel och varor som omfattas av lagen om läkemedelsförmåner, t ex livsmedel.

#### *Utbyte av läkemedel med generisk konkurrens*

En central del av högkostnadsskyddet för läkemedel är att apoteken enligt lag är skyldiga att byta ut ett förskrivet läkemedel mot en billigare kopia. För att detta ska kunna ske krävs att Läkemedelsverket har bedömt att läkemedlen är utbytbara. Ett receptbelagt läkemedel med generisk konkurrens ska därför bytas ut till det likvärdiga läkemedlet inom sin förpackningsstorleksgrupp som har det lägsta priset per enhet och som finns tillgängligt på den svenska marknaden.

TLV har av regering och riksdag fått rätt att utfärda föreskrifter för hantering av det generiska utbytet. TLV utser periodens vara genom att jämföra priser inom den förpackningsstorleksgrupp som varan tillhör. Det är TLV som sammanför förpackningar som är storleksmässigt utbytbara till förpackningsstorleksgrupper. Periodens vara är den förpackning inom varje sådan grupp som har lägsta försäljningspris per tablet (eller annan enhet) och som finns tillgänglig på den svenska marknaden.

Företagen ansöker om till vilket pris deras produkter ska ingå i läkemedelsförmånerna. Varje månad utser TLV den produkt som har lägst pris till periodens vara. Där-

för kan det variera från månad till månad vilket preparat som apoteken byter till. TLV publicerar en lista över periodens vara varje månad ([www.tlv.se](http://www.tlv.se)).

Apotekspersonalen är skyldig att upplysa patienten om ett utbyte är aktuellt och om patientens rätt att mot betalning av mellanskinnaden få det förskrivna läkemedlet. Prisskillnaden mellan det förskrivna läkemedlet och periodens vara räknas då inte in i läkemedelsförmånerna. Vid utbyte ska apoteket underrätta förskrivaren skriftligt om detta i efterhand.

I de fall patienten vill ha ett annat läkemedel än det förskrivna eller det som apoteket erbjuder, periodens vara, måste patienten betala hela kostnaden själv. Anledningen till dessa inskränkningar är att företag som har periodens vara ska få ensamrätt till försäljningen av sin produkt på den svenska marknaden under utvald prisperiod. Detta är attraktivt för företagen och leder till prispress vilket gynnar både apotekskunderna och samhället. För att bibehålla denna prispress styr regelverket så att avsteg leder till en kostnad för kunden som denna får ta ställning till.

Läkemedelsverket beslutar vilka läkemedel som är utbytbara och en lista över sådana läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats ([www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)).

För att läkemedel ska vara utbytbara ska Läkemedelsverket ha bedömt att de är likvärdiga. Med likvärdiga läkemedel avses i regel läkemedel med samma aktiva substans(er), styrka, beredningsform och att de i övrigt har bedömts som likvärdiga av Läkemedelsverket. Bedömningen omfattar såväl effekt och säkerhet som hanterbarhet och produktinformation.

Utbytbara läkemedel kan ha olika produktnamn, tillsatsämnen och utseenden. Produktinformationen i produktresumén och bipacksedeln kan också vara olika beroende på hur och var läkemedlet godkänts. Det finns nämligen olika synsätt inom Europa på hur informationen bör utformas. Exempelvis kan ett generiskt läkemedel ha en annorlunda varningstext och vissa skillnader i indikation än motsvarande originalläkemedel i Sverige. Se även kapitlet Godkännande av läkemedel, avsnittet Generika, s 1370.

Ett läkemedel får inte bytas ut om förskrivaren motsätter sig ett utbyte av medicinska skäl. Medicinska skäl kan t ex vara allergi mot fyllnads- eller färgämnet i en tablet. Förskrivaren måste markera på receptet om utbyte inte får göras. Hela läkemedelskostnaden räknas då in i högkostnadsskyddet förutsatt att det förskrivna läkemedlet ingår i läkemedelsförmånerna.

Läkemedelsverket har beslutat att apoteken inte får byta ut förpackningar som särskilt anpassats, t ex reumatikerförpackningar och kalenderförpackningar, utan patientens samtycke. Om läkaren förskrivit att patienten ska ta delade doser (t ex halva tabletter) av läkemedlet får utbyte ske om det framgår av läkemedlets produktresumé under sektion 3, att tabletten är delbar i lika delar och inte enbart delbar för att underlätta nedsvältning.

Apoteken är skyldiga att tillhandahålla samtliga läkemedel och varor inom läkemedelsförmånerna. Om läkemedlet eller varan inte finns hemma ska apoteket i normalfallet tillhandahålla produkten inom 24 timmar.

### Utbyte av läkemedel utan generisk konkurrens

Om ett läkemedel inte har generisk konkurrens expedierar apoteket normalt den produkt som står på receptet. En produkt är skyddad mot kopiering så länge patentet/exklusiviteten består. Fram till dess är läkemedlet endast utbytbart mot en parallellimport av samma läkemedel. Med parallellimport avses import av ett läkemedel som är godkänt för försäljning i Sverige och i exportlandet men importeras av en annan näringssidkare än tillverkaren. Apoteket ska byta ut det förskrivna läkemedlet mot ett tillgängligt parallellimporterat läkemedel som har ett lägre fastställt försäljningspris än det förskrivna. Även här gäller att det förskrivna läkemedlet inte får bytas ut om förskrivaren motsatt sig ett utbyte. Om patienten motsätter sig ett utbyte får patienten betala skillnaden mellan det förskrivna läkemedlet och det parallellimporterade läkemedel som apoteket erbjudit.

**Varor som omfattas av förmånstrappan***Alla läkemedel och förbrukningsartiklar  
där TLV fastställt priset*

Även de läkemedel som fanns i det tidigare högkostnadsskyddet (lagen 1996:1150) ingår i nuvarande läkemedelsförmåner om TLV inte beslutat om annat. De ingår då i förmånerna för hela sitt användningsområde. Tidigare högkostnadsskydd gällde inte vid förebyggande behandling. Därmed kom enbart sådana läkemedel som också kunde användas för att behandla sjukdom med i läkemedelsförmånerna från det tidigare högkostnadsskyddet.

Förbrukningsartiklar ska förskrivas på hjälpmedelskort i stället för på recept och betalas på samma sätt som läkemedel om de inte är kostnadsfria, se nedan.

*Vissa landsting ger extra subventioner*

Vissa landsting betalar hela eller en del av egenavgiften för vissa läkemedel och vissa patientgrupper, t ex p-piller till unga kvinnor. Vissa landsting betalar också läkemedel till patienter som saknar sjukdomsinsikt. Kontakta respektive landsting för mer information om extra subventioner.

**Varor som inte omfattas av förmånstrappan***Läkemedel och förbrukningsartiklar  
där TLV inte fastställt priset*

Prissättningen på läkemedel är fri. Om en tillverkare vill att ett läkemedel eller en annan vara ska kunna förskrivas inom ramen för läkemedelsförmånen måste företaget ansöka om detta hos TLV. Merparten av de läkemedel som finns på den svenska läkemedelsmarknaden ingår i läkemedelsförmånerna. I vissa fall är subventionen begränsad, t ex subvention endast för vissa patientgrupper eller en viss användning.

För de preparat och andra varor som tillverkaren valt att lägga utanför förmånerna eller där TLV beslutat att de inte ska ingå i förmånerna, blir konsekvensen att patienten får betala hela läkemedelskostnaden utan att få kostnadsreducering enligt förmånstrappan. För dessa läkemedel regleras varken läkemedelsföretagens försäljningspris till apoteken eller apotekens försäljningspris till patienten.

*Läkemedel för diabetiker*

Diabetesläkemedel ingår i regel i förmånsystemet men landstingen har åtagit sig att betala egenavgiften för insulin. För perorala diabetesläkemedel betalar patienten egenavgiften själv.

*Förbrukningsartiklar för att tillföra**läkemedel och kontrollera medicineringen*

Dessa förbrukningsartiklar är kostnadsfria för patienten om de ingår i läkemedelsförmånerna. Det innebär att landstingen står för hela kostnaden. Vissa landsting upphandrar dessa produkter och tillhandahåller dem direkt till patienten.

*Livsmedel till barn < 16 år*

Läkemedelsförmånen omfattar även livsmedel för särskilda näringssändamål till barn < 16 år med vissa sjukdomar. Förskrivning ska göras på livsmedelsanvisning och får för varje expedition avse högst den mängd livsmedel som motsvarar det beräknade behovet för 90 dagar. Egenavgiften är för närvarande 120 kr för en expedition om högst 3 månaders behov. Denna summa får dock inte räknas med i högkostnadsskyddet. Läkemedelsverket beslutar vilka livsmedel som får förskrivas och vilka produkter som omfattas, se vidare kapitlet Receptskrivningsregler, avsnittet Förskrivning av annat än läkemedel, s 1388.

*Livsmedel till vuxna*

Dessa omfattas inte av läkemedelsförmånen. Landstingen subventionerar livsmedel för särskilda näringssändamål till vuxna i varierande grad.

*Smittskyddsläkemedel*

Enligt smittskyddslagens bestämmelser betalar landstingen kostnaden för läkemedel som minskar smittsamheten vid allmänförliga sjukdomar. Se vidare kapitlet Receptskrivningsregler, avsnittet Smittskyddsläkemedel, s 1390.

*Hjälpmedel vid inkontinens*

Dessa hjälpmedel distribueras och betalas av respektive landsting.

### Vilka personer har rätt till läkemedelsförmånerna?

- Personer som är bosatta i Sverige eller har anställning i Sverige.
- En person som lämnar Sverige anses vara bosatt här, om utlandsvistelsen beräknas vara < 1 år.
- En statligt anställd, som sänds utomlands för tjänstgöring, anses vara bosatt i Sverige, även om utlandsvistelsen är > 1 år. Förmånen gäller även make/maka och barn < 18 år.
- I tveksamma fall avgör det berörda landstinget om en person ska anses vara bosatt i Sverige.
- Försäkrade från länder inom EES-området och Schweiz omfattas av läkemedelsförmånerna. Det europeiska sjukförsäkringskortet ska visas upp vid läkarbesök och receptexpedition.
- Utlandssvenskar på besök i Sverige har rätt till förmånen om de är bosatta inom EES-området eller Schweiz och kan visa upp det europeiska sjukförsäkringskortet.
- Migrationsverket subventionerar läkemedel mm till asylsökande enligt särskilda regler.
- Avtal mellan Sverige och Algeriet, Australien och delstaten Quebec i Kanada innebär att dessa länders medborgare omfattas av läkemedelsförmånerna då behovet av läkemedel uppkommer under vistelse i Sverige.

Det är det enskilda apoteket som ansvarar för att patienten får den kostnadsreducering som patienten har rätt till. Den patient som inte får den kostnadsreducering som han eller hon upplever sig ha rätt till, får vända sig till sitt landsting/sin region och göra anspråk på ersättning. Om landstinget inte lämnar ersättning kan patienten begära ett beslut om detta. Ett sådant beslut ska vara försett med uppgift om hur det kan överklagas.

### Ersättning för läkemedelsskador

Läkemedelsföretagen har ett ansvar för de produkter som de marknadsför, s k produktansvar. Ett företag blir skadeståndsskyldigt om patienten skadas av ett läkemedel.

Läkemedelsförsäkringen i Sverige är en försäkring som tecknas av läkemedelsföretagen. Läkemedelsförsäkringen är vanligtvis mer förmånlig för den enskilde än om läkemedelsföretaget står utanför försäkringen och enbart har sitt produktansvar. För att ett läkemedel ska omfattas av försäkringen krävs att läkemedelsföretaget är delägare i LFF Service AB. Det är dock frivilligt för företagen att vara anslutna till försäkringen. Alla företag som är verksamma i Sverige omfattas heller inte av Läkemedelsförsäkringen. Läkemedel säljs således med olika skydd för patienterna. För närvarande omfattar Läkemedelsförsäkringen ca 99% av det totala försäljningsvärdet av läkemedel i Sverige. Det är således enbart ett fåtal företag som står utanför försäkringen.

TLV kan inte kräva att ett läkemedel ska omfattas av en försäkring, eller ett ersättningsskydd som är mer förmånligt än vad som följer av produktansvaret, för att läkemedlet ska få utses till månadens vara. Det svenska systemet med utbyte på apotek, som funnits sedan år 2002, innebär därför att ett förskrivet läkemedel som omfattas av Läkemedelsförsäkringen på apoteket kan bytas ut mot ett läkemedel som inte omfattas av försäkringen utan att patienten informeras om det. Läkemedlen är visserligen medicinskt utbytbara men skiljer sig åt vad avser ersättningsskyddet. Det är inte heller säkert att ett läkemedel som inte kan bytas ut omfattas av Läkemedelsförsäkringen. När det gäller parallellimporterade läkemedel kan apoteken välja vilka som man vill köpa och expediera till patienten och har således möjlighet att påverka vilket skydd som ska gälla för de läkemedlen.

# Receptskrivningsregler

Helena Calles, Apotek Hjärtat, Solna

## Inledning

Detta kapitel bygger på Läkemedelsverkets föreskrifter [LVFS 2009:13](#). Till dessa föreskrifter finns också en vägledning utgiven av Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](#). Sjuksköterskornas förskrivningsrätt finns beskriven i Socialstyrelsens föreskrifter [SOSFS 2001:16](#).

## Definitioner

### Recept

Recept är en förskrivning av läkemedel eller teknisk sprit, som utfärdats av behörig förskrivare, till enskild person eller djurägare för behandling av djur.

### Behörig förskrivare

Behörig att förskriva läkemedel är den som har rätt att utöva läkar- eller veterinäryrket i Sverige. Barnmorskor, som uppfyller särskilda krav uppställda av Socialstyrelsen, tandläkare och tandhygienister har behörighet att utfärda recept på de läkemedel som Läkemedelsverket har bestämt. Sjuksköterskor som uppfyller särskilda krav uppställda av Socialstyrelsen får förskriva de läkemedel som Socialstyrelsen har bestämt.

Veterinärer får endast förskriva läkemedel för behandling av djur. Övriga förskrivarkategorier får endast förskriva läkemedel för behandling av mänskliga.

## Sökord

## Läkemedel

Läkemedel definieras i läkemedelslagen ([SFS 1992:859](#)) som "... varje substans eller kombination av substanser

1. som tillhandahålls med uppgift om att den har egenskaper för att förebygga eller behandla sjukdom hos mänskor eller djur, *eller*
2. som kan användas på eller tillföras mänskor eller djur i syfte att återställa, korrigera eller modifiera fysiologiska funktioner genom farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan eller för att ställa diagnos."

Läkemedel måste vara godkända för att få säljas i Sverige.

### Växtbaserade läkemedel, natur-

### läkemedel och vissa utvärtens läkemedel

Växtbaserade läkemedel, naturläkemedel och vissa utvärtens läkemedel (VUM) ska enligt läkemedelslagen vara godkända av Läkemedelsverket för att få säljas. Se vidare kapitlet Växtbaserade läkemedel och naturläkemedel, s [1221](#).

### Traditionella växtbaserade läkemedel

Traditionella växtbaserade läkemedel måste genomgå ett förenklat registreringsförfarande hos Läkemedelsverket för att få säljas i Sverige. Se vidare kapitlet Växtbaserade läkemedel och naturläkemedel, s [1221](#).

## Homeopatika

Homeopatiska läkemedel ska registreras hos Läkemedelsverket för att få säljas. Se Innehåll

vidare kapitlet Växtbaserade läkemedel och naturläkemedel, avsnittet Homeopatiska läkemedel, s 1230.

### Antroposofiska medel

För information om antroposofiska medel se kapitlet Växtbaserade läkemedel och naturläkemedel, avsnittet Antroposofiska medel, s 1231.

### Naturmedel för injektion

Naturmedel för injektion är receptbelagda och betraktas enligt läkemedelslagen som läkemedel och ska godkännas av Läkemedelsverket. De produkter som fanns på marknaden när läkemedelslagen trädde i kraft 1993 fick tillfälliga försäljningstillstånd. Försäljningstillstånden har successivt förlängts mot bakgrund av att produkterna använts länge utan alarmerande biverkningar.

### Särskilda läkemedel

Med särskilda läkemedel avses narkotika, anabola steroider, tillväxthormon och andra läkemedel där det finns risk för receptförfalskning.

De läkemedelsgrupper som klassats som särskilda läkemedel listas i bilaga 8 till Läkemedelsverkets receptföreskrifter, LVFS 2009:13 (se kapitlet Särskilda läkemedel, s 1405).

### Narkotiska läkemedel

Ämnen som är narkotikaklassade finns upptagna i Läkemedelsverkets narkotikaförteckningar I–V (se s 1405). Med narkotiska läkemedel avses läkemedel som innehåller narkotika. Narkotika enligt förteckning I saknar i regel medicinsk användning. Vid förskrivning av narkotika enligt förteckningarna II, III, IV och V gäller särskilda föreskrifter (se kapitlet Särskilda läkemedel, s 1405). I Fass finns särskilda symboler för att markera att ett läkemedel klassas som narkotika enligt förteckning II, III eller IV/V, se [www.fass.se](http://www.fass.se).

### Läkemedel med särskilda restriktioner

För vissa läkemedel är förskrivningsrätten begränsad till läkare med viss specialistbehörighet. Läkemedel innehållande isotreti-

noin får endast förskrivas av läkare med specialistbehörighet i dermatologi eller efter personlig dispens från Läkemedelsverket. Läkemedel innehållande mifepriston får endast förskrivas av läkare som är behörig att utföra abort och endast på rekvisition till den klinik där läkaren är verksam. Mifepriston får inte förskrivas på recept. Begränsningar gäller även vid förskrivning av narkotikaklassade läkemedel godkända för behandling av ADHD eller vid opiatberoende, se kapitlet Särskilda läkemedel, s 1405, och [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

### Förskrivning på recept

(Förskrivning av annat än läkemedel, se s 1388.)

Bestämmelserna om receptskrivning och receptexpedition finns i Läkemedelsverkets föreskrifter, LVFS 2009:13, om förordnande och utlämmande av läkemedel och teknisk sprit. En del av bestämmelserna är konsekvenser av att receptet genom läkemedelsförmånerna även är en ekonomisk handling.

Recept kan utfärdas elektroniskt, skriftligt eller överföras per fax eller telefon. Telefonrecept ska användas restriktivt för att minska risken för missuppfattningar och felexpeditioner.

För att undvika fefolkning och för att receptet ska kunna expedieras så snabbt som möjligt måste uppgifterna på receptet vara tydliga och utan sådana förkortningar som kan föranleda tveksamhet.

Vid misstanke om förfalskning eller vid tveksamhet om tolkningen av ett recept är expedierande farmaceut skyldig att ta kontakt med förskrivaren innan receptet får expedieras.

### Uppgifter som ska finnas på ett recept

- Patientens personnummer och patientens, alternativt djurägarens, namn. Avsaknad av personnummer är inget expeditions hinder, men personnummer behövs för att läkemedelskostnaden, utöver patientens egenavgift, ska kunna debiteras rätt landsting. Vid avsaknad av personnummer ska födelsedatum anges. Recept utan födelsedatum är ogiltiga. Vid förskrivning av särskilda läkemedel ska, om möjligt, även patient-

tens adress anges. Vid förskrivning av särskilda läkemedel till djur ska receptblanketten för djur användas och djurägarens namn, personnummer/födelsedatum och, om möjligt, adress anges.

Vid förskrivning till djur ska alltid djurslag och djurets identitet anges.

- Läkemedlets namn enligt produktresumé/Fass eller Fass Vet. Observera att många generiska läkemedel har ett produktnamn som består av substansens generiska namn + företagsnamn. Hela produktnamnet måste anges på receptet.
- Parallelimporterade läkemedel och originalet är samma läkemedel. Om inte företagsnamn (innehavare av försäljningstillstånd) anges och förskrivaren signerat att läkemedlet inte får bytas ut expedierar apoteket ett av alternativen.
- Läkemedelsformen anges i klartext på samma sätt som i produktresumé/Fass eller Fass Vet, t ex tabletter, kapslar och lösning.
- Läkemedlets styrka ska anges entydigt med siffror och enhet (t ex 25 mg). Även om endast en styrka finns ska styrkan anges. Vid förskrivning av särskilda läkemedel ska styrkan anges med både siffror och bokstäver.
- Mängden av läkemedlet eller behandlingstiden ska anges. Vidare bör den mängd läkemedel som är avsedd att expedieras vid ett och samma tillfälle inte överstiga den mängd som motsvarar behovet under 90 dagar för att ingå i förmånen. Om lämplig förpackningsstorlek saknas får närmast större förpackning förskrivas.

Behandlingstid kan ersätta uppgift om förpackningsstorlek endast när det med hjälp av uppgifter om dosering går att beräkna lämplig storlek på förpackningen. Då behandlingstiden anges lämnar apoteket ut läkemedel i sådan förpackning att ordinerad behandling kan genomföras.

Vid förskrivning av särskilda läkemedel ska mängden anges med både siffror och bokstäver. Mängden kan i detta fall inte ersättas med behandlingstid.

- Dosering, användning och ändamål ska anges på svenska och så begripligt att patienten kan förstå innebördens. Förkortningar ska undvikas. Uppgift om ändamålet underlättar kontrollen på apoteket och minskar risken för förväxlingar av läkemedel. Vidare får patienter med flera läkemedel lättare att avgöra vad de enskilda läkemedlen ska användas mot.

- Med ”användning” menas sådana anvisningar som behövs för att patienten ska kunna använda sitt läkemedel på rätt sätt.

Vid förskrivning av trafikfarliga läkemedel ska förskrivaren upplysa patienten om hur sådana läkemedel kan påverka reaktionsförmågan och därmed förmågan att köra eller utföra riskfyllt eller precisionskravande arbete. Se vidare kapitlet Trafik, riskfyllt arbete och läkemedel, s 1313.

- Vid förskrivning av licensläkemedel, extemporeläkemedel och lagerberedningar ska förskrivaren särskilt beakta patientens behov av information, eftersom det inte finns någon svensk förpackning eller bipacksedel till dessa.
- ”För eget bruk” används vanligen för att ersätta anvisning vid förskrivning av läkemedel för eget bruk.
- Ordet ”Obs” ska skrivas på receptet om läkemedel förskrivs för invärtes bruk, till människa eller djur, i större dos än vad som rekommenderas som högsta dos. Markeringen ger den expedierande farmaceuten upplysning om att förskrivaren är medveten om att den rekommenderade dosen överskrids.
- Maximal dygnsdos ska anges om doseringen är ”vid behov”.
- Utbytbarhet. Förskrivaren ska signera receptet om läkemedlet av medicinska skäl inte får bytas ut.
- Förskrivaren markerar med sitt egenhändigt skrivna signum om förskrivningen ska expedieras med eller utan förmån.

- Antal gånger förskrivningen får expedieras anges med bokstäver, även om läkemedlet endast ska expedieras 1 gång.
- Expeditionsintervall kan anges om förskrivaren anser att en patient inte ska kunna hämta ut ett visst läkemedel för ofta.
- Veterinär ska alltid ange karenstid på recept till livsmedelsproducerande djur. Även karenstiden 0 dygn ska anges.
- Uppgifter om förskrivaren: namn, yrke och tjänsteställe. En förskrivare som inte är legitimerad (t ex AT-läkare) ska ange i vilken befattning han eller hon utfärdar ett recept. Om förskrivaren inte är legitimerad gäller receptskrivningsrätten endast patienter vid tjänstestället under den tid utfärdaren har ett förordnande där.
- Förskrivarkod ska anges på receptblanketten. Arbetsplatskod anges för att patienten ska få läkemedel inom förmånen. Koderna ska placeras i rutan för förskrivarens uppgifter och anges med både siffror och streckkod. Arbetsplatskoden krävs för att patienten ska få förmån. Förskrivarkod krävs på alla recept till mänskliga för att receptet ska vara giltigt.
- Det är viktigt att uppgifterna om förskrivaren fylls i fullständigt och tydligt så att det apotek som lämnar ut läkemedlet vid behov kan kontakta förskrivaren.
- Receptet ska undertecknas av förskrivaren och utfärdandedatum ska anges. Namnteckningen kan inte kompletteras per telefon. Förskrivaren ansvarar med sin namnteckning personligen för att receptet är korrekt.

#### Frivilliga uppgifter på ett recept

I recepthuvudet finns en förtryckt rad där särskilda upplysningar till apoteket kan anges.

När en patient ska påbörja en ny läkemedelsbehandling kan det vara lämpligt att först pröva en mindre förpackning av det nyinsatta läkemedlet, s k startförpackning. Om förskrivaren vill att startförpackning

ska lämnas ut vid första expeditionstillfället markeras detta med signum i avsedd ruta.

En startförpackning är minsta godkända förpackning, dock högst den mängd som förbrukas under en månad. Om det ordinerade läkemedlet inte finns i en förpackningsstörellek som motsvarar kraven på en startförpackning, lämnar apoteket ut den ordinera de förpackningen direkt. Startförpackning är inte tillåten för särskilda läkemedel.

Ett recept är giltigt 1 år från utfärdandet, om inte kortare tid anges. Om kortare giltighetstid anges gäller denna endast första uttaget, för eventuella ytterligare uttag är receptet giltigt 1 år. Förförtad giltighetstid gäller hela blanketten, dvs om två läkemedel för skrivits på blanketten måste båda expedieras minst en gång inom den angivna tiden.

Om patienten inte antas kunna hantera sina recept på ett säkert sätt, t ex om missbruksrisk föreligger, kan förskrivaren skriva på receptet att det ska förvaras på ett visst namngivet apotek. Då får endast detta apotek expediera läkemedlet.

#### E-recept

Recept överförs numera i allt större utsträckning elektroniskt, s k e-recept, till apotek via Apotekens Service AB. För att få skicka e-recept ska det finnas ett skriftligt avtal med Apotekens Service AB, som reglerar att överföringen sker på ett säkert och korrekt sätt. E-recept kan även användas för ordination av narkotika och övriga särskilda läkemedel.

Om patienten samtycker kan receptet sparas elektroniskt hela giltighetstiden. Se även kapitlet Elektronisk recepthantering, s 1425.

#### Skriftliga recept

Följande typer av fastställda receptblanketter ska användas:

1. recept
2. recept till djur
3. recept för särskilda läkemedel
4. dosrecept
5. blankett för elektroniskt överförlade förskrivningar.

Dessa receptblanketter är obligatoriska. På varje receptblankett enligt punkt 1 och 2

#### Sökord

#### Innehåll

kan två läkemedel förskrivas. Om endast ett läkemedel förskrivas ska läkemedelsutrymme 2 spärras med ett snedstreck.

På receptblanketten för särskilda läkemedel kan endast ett läkemedel förskrivas.

Förtryckt receptblankett får endast uppta läkemedel som är godkända i Sverige eller beredning med rikslicens. Det får inte finnas förtryckta alternativ (t ex olika styrkor eller förpackningsstorlekar för ett visst läkemedel). Stämpel eller motsvarande får inte användas för att ange läkemedelsuppgifter. Om endast ett läkemedel är förtryckt på receptblanketten kan det tomma utrymmet användas för att förskriva ytterligare ett läkemedel. Det tomma utrymmet får inte användas om det förtryckta läkemedlet strukits över.

På blanketten för särskilda läkemedel får endast uppgifter om förskrivaren förtryckas (se kapitlet Särskilda läkemedel, s 1405).

Dosrecept används vid förskrivning av läkemedel till patient som får dosdispensera de läkemedel.

Se i övrigt ovan vilka uppgifter som ska finnas med på receptet.

### Faxrecept

Recept kan också överföras via fax. Det ska då finnas en skriftlig överenskommelse mellan förskrivaren och det apotek som ska lämna ut läkemedlen. Sjukvårdshuvudmannen kan också göra en överenskommelse med de apotek som finns inom huvudmannens ansvarsområde. Av överenskommelsen ska det då framgå vilka förskrivare respektive apotek som omfattas av överenskommelsen. Överföringskvaliteten ska vara god så att förskrivar- och arbetsplatskod kan skanas på apoteket.

Överenskommelsen ska omfatta krav på en säker och korrekt överföring. I brådkande fall kan en muntlig överenskommelse göras mellan förskrivaren och det apotek som ska lämna ut läkemedlen. Förskrivaren ska förvissa sig om att receptet når avsett apotek och att apotekspersonalen kan fastställa varifrån receptet överförts. Vid faxöverföring ska den vanliga receptblanketten, receptblanketten för djur eller för särskilda läkemedel användas. Orden "Telefax" eller "Fax" och namnet på mottagande apotek ska skrivas på blanketten.

Ett recept som överförs via fax får expedieras en gång och är giltigt i 1 månad från utfärdandetid. Ett originalrecept som är märkt med "Telefax" eller "Fax" är inte giltigt för expedition. Dosrecept, som överförs via fax, får avse flera utlämnanden under 1 år om inte förskrivaren angivit en kortare tid.

### Telefonrecept

Telefonrecept ska användas mycket restriktivt och för särskilda läkemedel endast undantagsvis, i brådkande fall eftersom de innebär en ökad risk för fel och receptförfalskningar. Vid inringning av ett recept ska förskrivaren lämna alla uppgifter som krävs för ett skriftligt recept. Den farmaceut som tar emot ett telefonrecept skriver ner samtliga uppgifter och repeterar anteckningarna för förskrivarens godkännande. Farmaceuten ska säkerställa receptutförarens behörighet.

### Särskilda bestämmelser för telefonrecept

Narkotika enligt förteckning II får endast förskrivas i form av pulver, tablettor, kapslar, rektioler, depåplåster eller suppositorier. Högst 5 avdelade doser får förskrivas per telefon vid varje tillfälle. Tandläkare får inte förskriva depåplåster, pulver eller rektioler.

Av narkotika enligt förteckning IV–V får minsta förpackning, dock högst 30 avdelade doser, förskrivas per telefon.

Telefonrecept får endast avse en expedition. Ett telefonrecept är giltigt 1 månad, om inte förskrivaren angett att en kortare giltighetstid ska gälla. Startförpackning kan inte förskrivas på telefonrecept.

Mängdbegränsningarna gäller inte för dosrecept eller vid förskrivning av narkotika enligt förteckning III, dvs kodein, tramadol eller etylmorfin.

### Jourdos

Jourdos är läkemedel som vid behandlings tillfället lämnas ut i ett mindre antal doser för att täcka patientens eller djurets behov till dess att patienten eller djurägaren kan hämta ut läkemedlet på apotek.

Förskrivare får endast lämna ut jourdos av sådana läkemedel som förskrivaren har förskrivningsrätt för. Läkemedelsprov får

inte lämnas ut som jourdos. Tandläkare och tandhygienister får utöver jourdos även lämna ut hela förpackningar av godkända läkemedel som innehåller natriumfluorid i tabletter, tuggummi eller sugtabletter som profylax mot karies. Jourdos eller kariesprofylax får endast lämnas ut som en del av behandlingen; man får inte sälja läkemedlen till patienten.

Jourdoser ska förpackas på lämpligt sätt och märkas med patientens identitet, läkemedlets namn, styrka och dos samt de övriga uppgifter som behövs för en säker hantering.

Jourdos till djur får vid behandlingstillfället även lämnas ut för en begränsad behandlingsperiod med hänsyn till ändamålet med behandlingen och djurägarens möjlighet att hämta ut läkemedlet på apotek. Endast vid jourdos till ett flertal djur vid samma behandlingstillfälle får dock ersättning för direkta läkemedelskostnader tas ut enligt föreskrifter från Statens jordbruksverk.

### Utbyte av läkemedel

Apotekspersonalen är skyldig att byta ut förskrivet läkemedel som expedieras inom läkemedelsförmånen om det finns ett billigare likvärdigt läkemedel, s k generisk substitution. Läkemedelsverket bestämmer vilka läkemedel som är likvärdiga och kan bytas ut mot varandra. En lista över läkemedel som är medicinskt utbytbara finns på Läkemedelsverkets webbplats ([www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)). Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket ([www.tlv.se](http://www.tlv.se)) bestämmer vilka förpackningar som är utbytbara mot varandra och vilket läkemedel apoteket ska byta till i det enskilda fallet.

Med likvärdiga läkemedel avses i regel läkemedel med samma aktiva substans, styrka och beredningsform i motsvarande förpackningsstorlek. Medicinskt likvärdiga läkemedel kan ha olika produktnamn, tillsatsämnen och utseenden. Produktinformationen i produktresumén och bipacksedeln kan skilja sig åt mellan original- och generika-preparat, se vidare kapitlet Godkännande av läkemedel, avsnittet Generika, s 1370.

Ett läkemedel får inte bytas ut om förskrivaren motsätter sig ett utbyte på medicinska grunder, t ex allergi mot färg- eller fyllnadsämnen eller för patienter med sär-

skilt behov av kontinuitet där man bedömer att patienten inte kan hantera läkemedel med olika namn och utseenden. På receptblanketten finns en ruta där förskrivaren med sitt signum markerar att utbyte inte får göras. Hela läkemedelskostnaden räknas då in i läkemedelsförmånen.

Patienten kan också själv välja att inte byta ut ett läkemedel och betalar då prisskillnaden mellan det förskrivna läkemedlet och det billigare alternativet. Om patienten varken vill ha förskrivet läkemedel eller det billigaste alternativet kan apoteket byta till ett annat läkemedel inom utbytesgruppen men då betalar patienten hela kostnaden själv utan läkemedelsförmån.

Läkemedelsverket har beslutat att apoteket inte får byta ut förpackningar som särskilt anpassats, t ex reumatikerförpackningar och kalenderförpackningar, utan patientens samtycke. Narkotikaklassade läkemedel får endast bytas till exakt samma eller mindre förpackningsstorlek.

Apoteket måste upplysa patienten om utbyte blir aktuellt. Apoteket är också skyldigt att upplysa om att patienten har rätt att mot betalning av prisskillnaden få det förskrivna läkemedlet.

Se även kapitlet Läkemedelsförmånerna, avsnittet Utbyte av läkemedel med generisk konkurrens och efterföljande avsnitt, s 1379.

### Förskrivning av annat än läkemedel

Vid vissa sjukdomar kan även andra varor än läkemedel förskrivas för att de ska ingå i läkemedelsförmånen, t ex förbrukningsartiklar och livsmedel för särskilda näringssändamål till barn. Livsmedel och förbrukningsartiklar kan förskrivas elektroniskt, per fax eller telefon. Förbrukningsartiklar för stomiopererade och förbrukningsartiklar som behövs för att tillföra kroppen ett läkemedel eller för egenkontroll av medicinering (t ex injektionssprutor, kanyler, testmaterial) ska förskrivas på hjälpmedelskort av behörig förskrivare. Arbetsplatskod ska anges på hjälpmedelskortet för att patienten ska få läkemedelsförmån. Koden ska placeras i rutan för förskrivarens uppgifter och anges med både siffror och streckkod.

### Sökord

### Innehåll

Läkare, tandläkare och vissa sjuksköterskor är behöriga att förskriva förbrukningsartiklar som behövs för stomi, för att tillföra kroppen ett läkemedel eller för egenkontroll av medicinering inom respektive behandlingsområde. Sjuksköterskan ska vara anställd hos en vårdgivare. Verksamhetschefen utser på uppdrag av vårdgivaren de sjuksköterskor som ska få förskrivningsrätt och vilka förbrukningsartiklar de får förskriva.

Livsmedel till barn under 16 år ska förskrivas på Livsmedelsanvisning. Behörig att förskriva livsmedel är läkare med specialistbehörighet i

- barn- och ungdomsmedicin<sup>1</sup>
- barn- och ungdomskirurgi<sup>1</sup>
- medicinsk gastroenterologi och hepatologi<sup>1</sup>
- medicinska njursjukdomar<sup>1</sup>
- internmedicin och kirurgi om läkaren uppehåller en tjänst i självständig ställning vid enhet för medicin eller kirurgi
- allmänmedicin om läkaren har en tjänst som läkare vid barnavårdscentral.

### Licensföreskrifter

Läkemedel som inte är godkända i Sverige får lämnas ut från apotek först när Läkemedelsverket har beviljat särskilt försäljningstillstånd till apoteket. Sådant tillstånd kallas licens. Ansökan om licens görs av apoteket. Förskrivaren ska lämna en motivering till Läkemedelsverket som styrker behovet av läkemedlet. En enskild licens tillgodosar behovet av licensläkemedel för en enskild patient medan en generell licens tillgodosar behovet av licensläkemedel för en klinik eller därmed likvärdig inrättning (LVFS 2008:1). En veterinär licens avser behovet av licensläkemedel för ett enskilt djur, enskild djurbesättning eller ett djurslag.

Läkemedelsverkets beslut om beviljad licens meddelas apoteket. Förskrivaren får ingen bekräftelse, men kontaktas av Läke-

**Tabell 1. Allmänfarliga sjukdomar**

- Campylobakterinfektion
- Difteri
- Fågelinfluensa (H5N1)
- Giardiainfektion
- Gonorré
- Hepatit A–E
- Hiv-infektion
- Infektion med enterohemorragisk E. coli (EHEC)
- Infektion med HTLV I eller II
- Infektion med meticillinresistenta gula stafylokokker (MRSA)
- Infektion med pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin G
- Klamydiainfektion
- Kolera
- Mjältbrand
- Paratyfoidfeber
- Pest
- Polio
- Rabies
- Salmonellainfektion
- Shigelainfektion
- Smittkoppor
- Svår akut respiratorisk sjukdom (SARS)
- Syfilis
- Tuberkulos
- Tyfoidfeber
- Virala hemorragiska febrar exklusive denguefeber och sorkfeber (nephropathia epidemica)

medelsverket vid avslag eller om motiveringen behöver kompletteras. Beviljad licens avser en viss mängd av läkemedlet.

I samband med omregleringen av apoteksmarknaden förändrades förutsättningarna för att hämta ut licensläkemedel. Tidigare kunde en patient eller djurägare hämta ut sitt licensläkemedel på alla apotek. Numera kan licensläkemedel endast hämtas ut på det apotek som fått licensen beviljad och på andra apotek inom samma kedja med samma ägare. Detta gäller både enskild och generell licens. Det är därför viktigt att redan vid förskrivningstillfället diskutera med patienten vilket apotek eller inom vilken apotekskedja som han eller hon vill hämta ut sitt läkemedel på. Om möjligt bör förskrivaren ange på receptet vilket apotek som har licensen då detta underlättar vid kommande expeditioner.

Licensläkemedel omfattas av läkemedelsförmånen i samma utsträckning som övriga läkemedel.

1. Med behörig läkare jämställs här den som har förrörande som överläkare eller biträdande överläkare på en tjänst som är avsedd att innehålls av läkare med specialistkompetens.

Se också kapitlet När godkända läkemedel saknas – licensförskrivning och extempore, s 1408.

### **Smittskyddsläkemedel**

Enligt smittskyddslagen ska läkemedel som förskrivits av läkare mot allmänfarlig sjukdom och som läkaren bedömer minskar risken för smittspridning vara kostnadsfria för patienten. Landstingen betalar hela kostnaden för dessa läkemedel. Kostnadsfriheten gäller för personer som är bosatta i Sverige enligt 2 kap 1–6 §§ socialförsäkringslagen, personer som är försäkrade i andra EES-länder eller Schweiz, personer som vistas i landet utan tillstånd ("papperslösa") samt i vissa fall utländska sjömän. Migrationsverket betalar smittskyddsläkemedel till asylsökande. Förskrivande läkare ska skriva på receptet att läkemedlet ska vara kostnadsfritt enligt smittskyddslagen.

De allmänfarliga sjukdomarna som anges i smittskyddslagen finns uppräknade i Tabell 1, s 1389.

### **Tandläkares förskrivningsrätt**

Tandläkare får förskriva läkemedel för behandling och förebyggande av sjukdomar i eller på tänderna eller på angränsande vävnader. För receptbelagda läkemedel är förskrivningsrätten till patient begränsad enligt följande:

1. Läkemedel som ska appliceras lokalt i munhålan och på angränsande vävnader.
2. Läkemedel för behandling och förebyggande behandling av sjukdomar i eller på tänderna eller på angränsande områden.

Förskrivningsrätten enligt punkt 1 och 2 omfattar endast de läkemedelsgrupper som anges i Tabell 2, s 1391. Endast receptfria läkemedel och läkemedel för lokal användning får förskrivas för mer än en expedition. Tandläkare får även förskriva och rekvrira teknisk sprit.

Tandläkare med specialistkompetens i oral kirurgi (käkkirurgi) får förskriva läkemedel för diagnostik och behandling av sjukdomar, skador och defekter i käkar,

munhåla och omgivande vävnader. Recept på dessa läkemedel får förskrivas för mer än en expedition.

### **För eget bruk**

Om tandläkaren behöver läkemedel för eget bruk gäller samma regler som vid förskrivning till patient.

### **För egen praktik**

Till sin praktik får tandläkare beställa de läkemedel som behövs i yrkesutövningen. Begränsningen för opioider (se Tabell 2, s 1391) gäller även vid beställning till praktiken.

I samband med behandling av patient får tandläkare lämna ut (ej sälja) Jourdos och som profylax mot karies tabletter, sugtabletter och tuggummi som innehåller natriumfluorid, se Jourdos, s 1387.

### **Tandhygienisters förskrivningsrätt**

Legitimerade tandhygienister har rätt att förskriva de läkemedel som Läkemedelsverket bestämmer (LVFS 2009:13). Läkemedel som får förskrivas till patient respektive praktik framgår av Tabell 3, s 1392. Till praktiken får tandhygienister dessutom rekvirera denaturerad teknisk sprit.

### **Barnmorskors förskrivningsrätt**

Barnmorskor i offentlig eller enskild verksamhet, som genomgått fortbildning och uppfyller de krav som Socialstyrelsen föreskriver, har rätt att förskriva vissa läkemedel. Förskrivningsrätten omfattar de läkemedel som Läkemedelsverket bestämmer (LVFS 2009:13). Läkemedel som får förskrivas av barnmorskor framgår av Tabell 4, s 1394.

### **Sjuksköterskors förskrivningsrätt**

Kompetenskrav för sjuksköterskor vid förskrivning av läkemedel finns i Socialstyrelsens föreskrifter SOSFS 2001:16. För förskrivningsrätt krävs att utbildningskraven uppfyllts och att sjuksköterskan tjänstgör inom landstingets eller kommunens primärvård eller hemsjukvård. Läkemedel som får förskrivas av sjuksköterskor framgår av Tabell 5, s 1395.

### **Sökord**

### **Innehåll**

Tabell 2. Tandläkares förskrivningsrätt enligt LVFS 2009:13

Huvudgrupp	Undergrupp/substans	ATC-kod
<b>Mun och svalg</b>		
Medel vid mun- och tandsjukdomar		A01
Antiemetika		A04
Antibiotika		A07A A
Medel vid sjukdomar i strupe och svalg	Diklorbensylalkohol	R02A A03
	Gramicidin	R02A B30
	Lidokain	R02A D02
<b>Näsa och hals</b>		
Medel vid nässjukdomar	Glukokortikoider	R01A D
	Avsvällande medel, perorala	R01B
Hostmedel		R05
Antihistaminer för systemiskt bruk	Prometazin	R06A D02
	Piperazinderivat	R06A E
<b>Infektioner</b>		
Antibakteriella medel för systemiskt bruk		J01
Antimykotika för systemiskt bruk, exkl griseofulvin	Imidazolderivat	J02A B
	Triazolderivat	J02A C
Virushämmande medel för systemiskt bruk	Aciklovir	J05A B01
	Famciklovir	J05A B09
	Valaciclovir	J05A B11
Medel mot protozoer	Nitroimidazolderivat	P01A B
Hud	Utvärtes medel vid hudmykoser	D01A
	Medel vid bakteriella och virala infektioner	D06
	Salvkompresser med antiinfektiva medel	D09A A
<b>Lugnande</b>		
Lugnande medel, ataraktika		N05B
Sömnmedel och lugnande medel	Nitrazepam	N05C D02
	Midazolam	N05C D08
	Valeriana	N05C M09
<b>Smärta och muskelavslappnande</b>		
Icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel, NSAID		M01A
Utvärtes medel vid led- och muskelsmärter		M02A
Muskelavslappnande medel, centralt verkande	Karisoprodol	M03B A02
	Karisoprodol, kombinationer	M03B A52
	Kloroxazon	M03B B03
	Kloroxazon, kombinationer	M03B B53
	Orfenadrin, kombinationer	M03B C51
Analgetika och antipyretika	Kodein, kombinationer	N02A A59
	Salicylsyraderivat, inklusive kombinationer	N02B A
	Pyrazolonderivat	N02B B
	Anilider, inklusive kombinationer	N02B E

**Tabell 2 forts.** Tandläkares förskrivningsrätt enligt LVFS 2009:13

Huvudgrupp	Undergrupp/substans	ATC-kod
<b>Smärta och muskelavslappnande forts.</b>		
Lokalanestetika	Lidokain	N01B B02
	Kombinationer	N01B B20
Opioider <sup>a</sup>	Morfín	N02A A01
	Ketobemidon	N02A B01
	Ketobemidon och spasmolytika	N02A G02
	Tramadol	N02A X02
<b>Övrigt</b>		
Glukokortikoider till utvärtes bruk	Glukokortikoider till utvärtes bruk	D07
Kortikosteroider för systemiskt bruk	Glukokortikoider	H02A B
Medel vid nikotinberoende	Nikotin	N07B A01
Hemostatika	Fibrinolyshämmande medel	B02A
	Antihemofilifaktorer	B02B D

a. Till patient får endast ett av dessa opioidanalgetika förskrivas vid samma tillfälle i en mängd av högst 30 tabletter, kapslar eller suppositorier. Till praktiken får varje rekvistion innefatta högst 30 tablettar, kapslar, suppositorier eller ampuller. Ingen begränsning av förpackningsstorlek gäller dock vid förskrivning av produkter innehållande tramadol (ATC-kod N02A X02).

**Tabell 3.** Godkända läkemedel som kan förskrivas av legitimerad tandhygienist enligt LVFS 2009:13, ändrad LVFS 2011:14

Huvudgrupp	Godkända läkemedel/läkemedel som beviljats rikslicens (RL)	ATC-kod	Godkända läkemedel 2013-03-25	Anmärkning
<b>Förskrivning till patient</b>				
Medel vid mun- och tandsjukdomar	Natriumfluorid	A01A A01	Dentan, Dentan Mint, Dentirol Fluor Smultron, Dentirol Fluor Spearmint, Dentirol Fluor Svartvinbär, Duraphat tandkräm, Fludent Mint, Fludent Banan, Fludent Hallon, Fludent Citron, Fludent Lakrits, Fluorette Mint, Fluorette Peppermint, Fluorette Cherry-mint, Natriumfluorid APL dentalgel (RL), Saliversättningsmedel med natriumfluorid APL munhålelösning (RL), Top Dent Fluor	Exklusive Duraphat dental-suspension
	Natriumfluorid, kombinationer	A01A A30	Xerodent Natriumfluorid-klorhexidin APL dentalgel (RL), Natriumfluorid-klorhexidin APL tandkräm (RL)	Exklusive Bifluorid 12 dental-suspension

**Sökord      Innehåll**

**Tabell 3 forts.** Godkända läkemedel som kan förskrivas av legitimerad tandhygienist enligt LVFS 2009:13; ändrad LVFS 2011:14

Huvudgrupp	Godkända läkemedel/läkemedel som beviljats rikslicens (RL)	ATC-kod	Godkända läkemedel 2013-03-25	Anmärkning
<b>Förskrivning till patient forts.</b>				
Medel vid mun- och tandsjukdomar forts.	Klorhexidin	A01A B03	Corsodyl, Hexident	Exklusive Periochip dentallinlägg
	Andra medel för lokal behandling i munhålan	A01AD	Andolex, Zyx apelsin & honung, Zyx citron, Zyx eukalyptus, Zyx mint	-
Icke-steroida anti-inflammatoriska/antireumatiska medel, NSAID	Ibuprofen	M01A E01	Alindrin, Burana, Ibumax, Ibumetin, Ibuprofen, flera fabrikat, Ibuzin, Ipren, Nurofen Apelsin	Endast receptfria
Lätta analgetika och antipyretika	Acetylsalicylsyra	N02B A01	Albyl minor, Aspirin, Bamyl, Magne cyl brus	Endast receptfria
	Acetylsalicylsyra, kombinationer	N02B A51	Acetylsalicylsyra/Koffein Apofri Bamyl-koffein, Magne cyl-koffein brus, Treo, Treo Citrus	Endast receptfria
Anilider, inkl kombinationer	Paracetamol	N02B E01	Alvedon, Alvedon Novum, Pamol, Panodil, Panodil Brus, Panodil Zapp, Paracetamol, flera fabrikat, Paracut, Pinex, Pinex Cappuccino, Pinex Jordgubb	Endast receptfria
Medel vid nikotinberoende	Nikotin	N07B A01	Nicorette, Nicorette Inhalator, Nicorette FruktMint, Nicorette Mentolmint, Nicorette Microtab, Nicorette Mint, Nicorette Novum, Nicorette PepparMint, Nicotinell, Nicotinell Fruit, Nicotinell Lakrits, Nicotinell Mint, Nicotinell Peppermint, Nicotinell Tropisk Frukt, Nicovel Frukt, Nicovel Mint, NiQutin, NiQutin Clear, NiQutin Mint, Zonnico Mint, Zonnico Pepparmint	-

**Tabell 3 forts.** Godkända läkemedel som kan förskrivas av legitimerad tandhygienist enligt LVFS 2009:13, ändrad 2011:14

Huvudgrupp	Godkända läkemedel/läkemedel som beviljats rikslicens (RL)	ATC-kod	Godkända läkemedel 2013-03-26	Anmärkning
<b>Får rekviseras till praktik</b>				
Medel vid mun- och tandsjukdomar	Natriumfluorid	A01A A	Bifluorid 12 dentalsuspension, Dentan, Dentan Mint, Dentirol Fluor Smultron, Dentirol Fluor Spearmint, Dentirol Fluor Svartvinbär, Duraphat, Fludent Hallon, Fludent Citron, Fludent Mint, Fludent Banan, Fludent Lakrits, Flurette Mint, Flurette Peppermint, Flurette Cherry-Mint,	-
Medel vid mun- och tandsjukdomar forts.	Natriumfluorid forts.	A01A A forts.	Natriumfluorid-klorhexidin APL dentalgel (RL), Natriumfluorid-klorhexidin APL tandkräm (RL), Natriumfluorid APL dentalgel (RL), Saliversättningsmedel med natriumfluorid munhålelösning APL (RL), Top Dent Fluor, Xerodent	
	Klorhexidin	A01A B03	Corsodyl, Hexident, Periochip dentalinlägg	-
Lokalanestetika		N01B	Carbocain dental, Citanest Dental Octapressin, Oraqix periodontalgel, Scandonest, Septocaine, Septocaine Forte, Ubistesin, Ubistesin Forte, Xylocain kutan spray, Xylocain Dental Adrenalin, Xylocain viskös	Exklusive N01B B09 N01B B10 N01B X04

**Tabell 4.** Barnmorskors förskrivningsrätt enligt LVFS 2009:13, ändrad LVFS 2011:14

Huvudgrupp	Godkända läkemedel	ATC-kod	Godkända läkemedel 2013-03-26
<b>Förskrivning till patient</b>			
Antikonceptionella medel för intrauterint bruk	Gestagener	G02B A03	Mirena
Antikonceptionella medel	Gestagener och östrogener	G03A A	Abelonelle 28, Cilest, Cilest 28, Desolett, Desolett 28, Eloine, Evra, Liofora, Femistad, Mercilon 28, Neovletta, Neovletta 28, Ortonett novum, Prionelle, Prionelle 28, Yasmin, Yasmin 28, Yasminelle, Yasminelle 28, Yaz, Zoely

Sökord      Innehåll

**Tabell 4 forts.** Barnmorskors förskrivningsrätt enligt LVFS 2009:13, ändrad LVFS 2011:14

Huvudgrupp	Godkända läkemedel	ATC-kod	Godkända läkemedel 2013-03-26
<b>Förskrivning till patient forts.</b>			
Antikonceptionella medel, forts.	Gestagener och östrogener, sekvenspreparat	G03A B	Qlaira, Synfase, Synfase 28, Trinordiol 28, Trionetta, Trionetta 28, Trinovum, Trinovum 28, Triregol
	Gestagener	G03A C	Cerazette, Depo-Provera, Desogestrel, flera fabrikat, Exlutena, Gestrina, Mini-Pe, Nexplanon,
Antikonceptionellt postkoitalt medel	Ulipristal	G03AD02	ellaOne
Antikonceptionella medel för intravaginalt bruk	Gestagener och östrogener	G02B B01	NuvaRing
Medel för behandling av verifierad ano-genital klamydiainfektion	Doxycyklin	J01A A02	Doxycyclin, flera fabrikat, Doxyferm Vibranord
Ikke godkända läkemedel i form av extemporeberedning som utgör spermiedödande läkemedel för utvärtets bruk (Nonoxynol APL, vaginalgel 2%)		G02B B	

**Tabell 5.** Förskrivningsrätt för sjuksköterskor enligt SOSFS 2001:16, ändrad 2011:1

Indikation	Godkända läkemedel	ATC-kod	Godkända läkemedel 2013-03-26	Anmärkning
<b>1. Mun och svalg</b>				
1.1. Hög kariesrisk i samband med munorrhett	Natrium-fluorid	A01A A01	Dentan, Dentan Mint, Dentirol Fluor Smultron, Dentirol Fluor Spearmint, Dentirol Fluor Svartvinbär, Fludent Hallon, Fludent Banan, Fludent Citron, Fludent Lakrits, Fludent Mint, Fluorette Peppermint, Fluorette Cherry-Mint, Fluorette Mint	Sugtablett, tuggummi, och munskölj-vätska
	Kombinationer	A01A A30	Xerodent	
1.2. Oral och perioral candidiasis	Amfotericin	A01A B04		Sugtablett
	Nystatin	A07A A02	Mycostatin	Oral suspension
1.3. Aftös stomatit	Triamcinolon	A01A C01	Triamcinolon APL munhålepasta	Munhålepasta Inte till barn
1.4. Munsår orsakade av herpes simplex hos immunkompetenta patienter	Aciklovir	D06B B03	Anti,Zovirax kräm	Inte till barn under 12 år
	Penciklovir	D06B B06	Vectavir	
	Dokosanol	D06B B11		
	Aciklovir, Hydrokortison	D06B B53	Xerclear	
<b>2. Mage och tarm</b>				
2.1. Symptomatisk tillfällig behandling vid epigastralgier och hals-bränna	Antacida	A02A D01	Novalucol, Novaluzid, Rennie	Receptfria läkemedel
	Ranitidin	A02B A02	Inside, Inside Brus, Rani-Q, Ranitidin (flera fabrikat), Stomacid, Zantac, Zantac Brus	Receptfria läkemedel

**Sökord      Innehåll**

**Tabell 5 forts.** Förskrivningsrätt för sjuksköterskor enligt SOSFS 2001:16, ändrad 2011:1

Indikation	Godkända läkemedel	ATC-kod	Godkända läkemedel 2013-03-26	Anmärkning
<b>2. Mage och tarm forts.</b>				
2.1. Symtomatisk tillfällig behandling vid epigastralgier och hals-bränna, forts.	Famotidin	A02B A03	Pepcid	Receptfria läkemedel
	Omeprazol	A02B C01	Losec, Omecat, Omeprazol (flera fabrikat), Omestad	Receptfria läkemedel
	Pantoprazol	A02B C02	Pantoloc, Pantoloc Control, Pantoprazol/Pantoprazole (flera fabrikat)	Receptfria läkemedel
2.2. Symtomatisk behandling vid hiatus-insufficiens, sura uppstötningar och halsbränna	Alginsyra	A02B X13	Gaviscon, Galieve Mint, Galieve Peppermint	–
2.3. Spädbarnskolik och gasbildning hos vuxna	Silikoner	A03A X13	Dimetikon Meda, Imogaze, Minifom	–
2.4. Förstoppling	Paraffin	A06A A01		Paraffin flytande APL <sup>a</sup> , Paraffinemulsion APL
	Tarmirriterande medel	A06A B	Dulcolax, Linella, Toilax, Purseen-nid Ex-Lax, Cilaxoral, Laxoberal	–
	Bulkmedel	A06A C	Husk Lindroos, Lunelax, Vi-Siblin, Vi-Siblin S, Inolaxol	–
	Laktulos	A06A D11	Duphalac, Laktulos Apelsin Meda, Laktulos/Lactulose (flera fabrikat)	–
	Laktitol	A06A D12	Importal Ex-Lax	–
	Makrogol	A06A D15	Forlax, Forlax Junior, Omnilax	
	Makrogol, kombinationer	A06A D65	Laxido Apelsin, Laxiriva, Movicol, Moxalole, Omnicol	Endast Movicol och läkemedel som Läkemedelsverket bedömt utbytbara mot Movicol
	Klymsa	A06A G	Toilax, Resulax, Klyx, Microlax	–
2.5. Symtomatisk behandling av ospecifika diarréer	Övriga medel	A06A X	Relaxit, Vitadoron	–
2.6. Tillfälligt vid anala besvär	Loperamid	A07D A03	Dimor, Imodium, Lopacut, Loperamid Mylan	–
	Loperamid-oxid	A07D A05	Primodium	–
	Medel innehållande glukokortikoider	C05A A	Doloproct, Scheriproc N, Xyloproct	–
2.6. Tillfälligt vid anala besvär	Övriga utvärtes antihemorrojodialia	C05A X	Alcosanal	–
	Lidokain	D04A B01	Xylocain salva 5%	–

Spolmask och springmask. Se avsnitt 9, Infektion.

a. I SOSFS 2011:1 står det ATL (Apotekstillverkade läkemedel). Benämningen är numera APL och har konsekvent fått ersätta ATL.

Tabell 5 forts. Förskrivningsrätt för sjuksköterskor enligt SOSFS 2001:16, ändrad 2011:1

Indikation	Godkända läkemedel	ATC-kod	Godkända läkemedel 2013-03-26	Anmärkning
<b>3. Nutrition</b>				
3.1 Förebyggande av vitamin- och mineralbrist vid ensidig kost eller otillräckligt födottag hos vuxna	Multivitaminer, kombinationer	A11A	Dulcivit comp	–
	Multivitaminer utan tillsatser	A11B	Minorplex	–
3.2. Förebyggande av kalciumbrist och osteoporos	Kalcium	A12A A	Calcium-Sandoz, Calcitugg, Kalcidon, Kalcipos	Receptfria läkemedel
	Kalcium, kombinationer	A12A X	Calcichew-D3 Mite Citron, Kalcipos-D Mite	
<b>4. Sårbehandling</b>				
4.1. Sårdesinfektion	Klorhexidin	D08A C02	Klorhexidin Fresenius Kabi, ku-tan lösning 0,5 mg/ml, 1 mg/ml	–
4.2. Vätskande och infekterade sår	Cadexomerjod	D03A X01		–
	Väteperoxid	D08A X01		–
	Kaliumpermanganat	D08A X06		Kaliumpermanganat APL 0,05%, 0,1%
	Ättiksyra	D08A X		Ättiksyra APL 5 mg/ml
4.3. Venösa bensår	Zinkbandage	D09A B01	Zipzoc Salvstrumpa	–
4.4. Smärtande sår	Lidokain	D04A B01	Xylocain salva 5%	–
<b>5. Hudinfektioner</b>				
5.1. Candidainfekterade blöjutslag och intertriginös candida	Nystatin	D01A A01		–
	Imidazol- och triazolderivat	D01A C	Canesten, Daktar, Mikonazol CCS, Pevaryl	–
5.2. Fotsvamp	Imidazol- och triazolderivat	D01A C	Canesten, Daktar, Mikonazol CCS, Pevaryl	–
	Terbinafin	D01A E15	Funginix, Lamisil, Lamisil Dermgel, Lamisil Singeldos, Terbinafin (flera fabrikat), Terbisil	–
5.3. Fotsvamp eller intertriginös candida med besvärande kläda	Hydrokortison + svampmedel enligt 5.2	D01A C20	Cortimyk, Daktacort	–
5.4. Impetigo	Väteperoxid	D08A X01	Microcid	–
5.5. Eksem med sekundärinfektion	Hydrokortison + antibiotika	D07C A01	Fucidin-hydrocortison, Terracortril	Endast för kort behandlingstid

**Tabell 5 forts.** Förskrivningsrätt för sjuksköterskor enligt SOSFS 2001:16, ändrad 2011:1

Indikation	Godkända läkemedel	ATC-kod	Godkända läkemedel 2013-03-26	Anmärkning
<b>6. Eksem</b>				
6.1. Eksem	Milt verkande glukokortikoider	D07A A	Ficortril, Hyderm, Hydrokortison CCS, Mildison Lipid	–
6.2. Akuta eksem av varierande genes	Medelstarkt verkande glukokortikoider	D07A B	Emovat, Locoid, Locoid Crelo, Locoid Lipid	–
	Starkt verkan-de glukokortikoider	D07A C	Betnovat, Demoson, Eocom, Elocon, Flutivate, Mometason Glenmark, Ovixan, Synalar	Kräm, salva maximalt 30 g förpackning
6.3. Akuta och kroniska eksem av varierande genes	Milda glukokortikoider + andra medel	D07X A	Fenuril-Hydrokortison	–
6.4. Eksem med sekundärinfektion	Hydrokortison + antibiotika	D07C A01	Fucidin-hydrocortison, Terracortril	Endast för kort behandlingstid
<b>7. Ansikte, hårbotten</b>				
7.1. Utvärtes behandling av lindrig acne vulgaris	Tretinoin	D10A D01	Aberela <sup>a</sup>	–
	Adapalen	D10A D03	Differin	–
	Kombination adapalen och bensoylperoxid	D10A D53	Epiduo	–
	Bensoylperoxid	D10A E01	Basiron AC, Basiron AC Wash, Brevoxyl	–
	Azelainsyra	D10A X03	Finacea, Skinoren	–
7.2. Mjälbildning och seborroisk dermatit i hårbotten	Ketokonazol	D01A C08	Fungoral, Ketokonazol (flera fabrikat)	–
	Selensulfid	D11A C03	Selsun, Selukos	–
	Svavelkombinationer	D11A C08	Sevorex	–
7.3. Huvudlöss	Permetrin	P03A C04	Nix	–
	Malation	P03A X03	Prioderm	–
7.4. Huvudlöss och flatlöss	Disulfiram, kombinationer	P03A A54	Tenutex	–
	Malation	P03A X03	Prioderm	–

a. Avregistrerades 2013-06-30.

**Sökord**      **Innehåll**

Tabell 5 forts. Förskrivningsrätt för sjuksköterskor enligt SOSFS 2001:16, ändrad 2011:1

Indikation	Godkända läkemedel	ATC-kod	Godkända läkemedel 2013-03-27	Anmärkning
<b>8. Hud, övrigt</b>				
8.1. Torr hud	Karbamid	D02A E	Calmuril, Canoderm, Fenuril, Karbasal, APL standardberedningar: Karbamid i – Decubal kräm, 2%, 5%, 10%, – Essex kräm, 2%, 10%, – Essex lotion, 2%, 5%, 10%, – Essex B kräm, 2%, 5%, – Locobase kräm, 2%, 5%, 10%, – Locobase lotion 2%	Även APL standard-beredningar
	Övriga hud-skyddande och uppmjukande medel	D02A X	Locobase LPL, Miniderm, Propyderm, Propyless, APL standardberedningar: Propylenglykol 20% i – Decubal kräm, – Essex kräm, – Essex B kräm, – Locobase kräm, – Locobase lotion	Även APL standard-beredningar med propylenglykol
8.2. Avlägsnande av fjäll och krustor	Salicylsyra	D02A F	Salsyvase, APL standardberedningar: Salicylsyra i – Decubal kräm, 2%, 5%, – Essex kräm, 2%, 5%, 10%, – Locobase kräm, 2%, 5%, – Mastixsalva, 5%, – Salicylsyreolja, 5%, – Salicylsyrevaselin, 2%, 5%, 10%	Även APL standard-beredningar
8.3. Hematom och tromboflebiter	Heparin och heparinoida substanser	C05B A01	Hirudoid	–
8.4. Ytanestesi av huden i samband med nålstick och ytliga kirurgiska ingrepp, t ex revision av bensår	Kombination av lidokain och prilocain	N01B B20	EMLA, Tapin	–
8.5. Tillfällig klåda	Zinkoxid-preparat	D02A B		Zinkliniment APL, Zinkpuder-vätska APL, Zink-paraffinpasta med 1% borsyra APL
	Klemastin	R06A A04	Tavegil, Tavegyl,	–
8.6. Skabb	Disulfiram, kombinationer	P03A A54	Tenu tex	–
8.7. Vätskerekpel-lerande hudskydd	Silikon-preparat	D02A A	Silon	–

**Tabell 5 forts.** Förskrivningsrätt för sjuksköterskor enligt SOSFS 2001:16, ändrad 2011:1

Indikation	Godkända läkemedel	ATC-kod	Godkända läkemedel 2013-03-26	Anmärkning
<b>9. Infektion</b>				
9.1. Scarlatina, odlingsverifierad	Penicillin V	J01C E02	Avopenin, Fenoximetylpenicillin EQL Pharma, Kåvepenin, Kåvepenin Frukt, Tikacillin	-
9.2. Tonsillit hos patient i samma hushåll som aktuellt fall av scarlatina	Penicillin V	J01C E02	Avopenin, Fenoximetylpenicillin EQL Pharma, Kåvepenin, Kåvepenin Frukt, Tikacillin	-
9.3. Springmask	Mebendazol	P02C A01	Vermox	-
	Pyrvin	P02C X01	Vanquin	-
9.4. Spolmask	Mebendazol	P02C A01	Vermox	-
<b>10. Urinvägar och könsorgan</b>				
10.1. Trängnings-inkontinens <sup>a</sup>				
10.2. Lokala östrogen-bristsymtom	Östradiol	G03C A03	Oestring, Vagifem	Vaginala beredningar, inte nyinsättning
	Östriol	G03C A04	Blissel, Ovesterin	Vaginala beredningar
10.3. Ytanestesi vid kateterisering	Lidokain	N01B B02	Instillagel, Xylocain gel, Xylocain utan konserveringsmedel gel	-
	Prilocain	N01B B04		-
<b>11. Mödravård</b>				
11.1. Amnings-stimulering	Oxytocin	H01B B02	Syntocinon	Nasala beredningar
<b>12. Smärta</b>				
12.1. Tillfällig lätt till måttlig smärta	Ibuprofen	M01A E01	Alindrin 200 mg, 400 mg, Brufen tablett 200 mg, 400 mg, oral suspension 20 mg/ml, Burana 200 mg, 400 mg, Ibumax tablett 200 mg, 400 mg, Ibumetin tablett 200 mg, 400 mg, Ibuprofen (flera fabrikat) tablett 200 mg, 400 mg, oral suspension 20 mg/ml, Ipron tablett 200 mg, 400 mg, kapslar 400 mg, oral suspension 20 mg/ml, suppositorier 125 mg Ibuzin tablett 400 mg Nurofen Apelsin, oral suspension 40 mg/ml	-
	Acetylsalicylsyra	N02B A01	Albyl minor, Aspirin, Bamyl, Magne cyl brus	-
	Acetylsalicylsyra, kombinationer	N02B A51	Acetylsalicylsyra/Koffein Apofri, Bamyl koffein, Magne cyl-koffein brus, Treo, Treo Citrus	-

a. Tolterodin har utgått från listan

**Sökord**

**Innehåll**

Tabell 5 forts. Förskrivningsrätt för sjuksköterskor enligt SOSFS 2001:16, ändrad 2011:1

Indikation	Godkända läkemedel	ATC-kod	Godkända läkemedel 2013-03-26	Anmärkning
<b>12. Smärta forts.</b>				
12.1. Tillfällig lätt till måttlig smärta forts.	Paracetamol	N02B E01	Alvedon Novum, Alvedon, Alvedon Dos, Alvedon forte, Pamol, Panodil, Panodil Brus, Panodil Forte, Panodil Zapp, Paracut, Paracut Forte, Paracetamol (flera fabrikat), Pinex, Pinex Cappuccino, Pinex Jordgubb	-
12.2. Dysmenorré utan organisk orsak	Diklofenak	M01A B05	Diclofenac/Diklofenak (flera fabrikat), Diclofenac T/Diklofenak T (flera fabrikat), Dicuno, Eeze, Eezeneo, Voltaren, Voltaren T	Orala beredningar
	Ibuprofen	M01A E01	Alindrin 200 mg, 400 mg, Brufen tablett 200 mg, 400 mg, oral suspension 20 mg/ml, Burana 200 mg, 400 mg, Ibumax tablett 200 mg, 400 mg, Ibumetin tablett 200 mg, 400 mg, Ibuprofen (flera fabrikat) tablett 200 mg, 400 mg, Ibuzin tablett 400 mg, Ipren tablett 200 mg, 400 mg, kapslar 400 mg	Orala beredningar
	Naproxen	M01A E02	Naproxen (flera fabrikat), Pronaxen	Orala beredningar
	Ketoprofen	M01A E03	Orudis	Orala beredningar
	Paracetamol	N02B E01	Alvedon, Alvedon forte, Alvedon Novum, Pamol, Panodil, Panodil Brus, Panodil Forte, Panodil Zapp, Paracut, Paracut Forte, Paracetamol (flera fabrikat), Pinex	Orala beredningar
12.3. Lokala smärttillstånd av lätt till måttlig intensitet i samband med muskel- och ledskador, t ex sportskador	Ketoprofen	M02A A10	Orudis gel, Siduro gel	-
	Ibuprofen	M02A A13	Ibumetin gel, Ipren gel	-
	Diklofenak	M02A A15	Eeze kutan spray, Voltaren gel	
<b>13. Öron-näsa-hals</b>				
13.1. Rinit	Oximetazolin	R01A A05	Nasin, Nezeril, Vicks Sinex	-
	Xylometazolin	R01A A07	Nasoferm, Olynth, Otrivin, Otrivin Menthol, Xylometazolin Apofri	-
13.2. Allergisk rinit	Natrium-kromoglikat	R01A C01	Lomudal Nasal	-
	Levokabastin	R01A C02	Livocab, Livostin	-
	Beklometason	R01A D01	Becotide Nasal	-

**Tabell 5 forts.** Förskrivningsrätt för sjuksköterskor enligt SOSFS 2001:16, ändrad 2011:1

Indikation	Godkända läkemedel	ATC-kod	Godkända läkemedel 2013-03-27	Anmärkning
<b>13. Öron-näsa-hals forts.</b>				
13.2. Allergisk rinit forts.	Budesonid	R01A D05	Desonix, Rhinocort Aqua, Rhinocort Turbuhaler	-
	Flutikason	R01A D08	Flutide Nasal nässpray, Flutikason Teva	-
	Mometason	R01A D09	Nasomet, Nasonex	-
	Flutikason-furoat	R01A D12	Avamys	Inte till barn under 12 år
13.3. Allergisk rinit och konjunktivit	Klemastin	R06A A04	Tavegil, Tavegyl	-
	Cetirizin	R06A E07	Acura, Cetimax, Cetirizin (flera fabrikat), Zyrlex	-
	Loratadin	R06A X13	Clarityn, Loratadin (flera fabrikat)	-
	Akrivastin	R06A X18		-
	Ebastin	R06A X22	Ebastin Orifarm, Kestine	-
	Desloratadin	R06A X27	Aerius, Dasselta, Desloratadin/Desloratadine (flera fabrikat)	-
13.4. Extern otit	Aluminium-acetotartrat	S02A A04		Alsolsprit 1% + 10% öron-droppar APL
	Hydrokortison + antiinfektiva	S03C A04	Terracortril med polymyxin B	-
<b>14. Ögon</b>				
14.1. Allergisk konjunktivit	Nafazolin, kombinationer	S01G A51		-
	Natrium-kromoglikat	S01G X01	Lecrolyn, Lomudal	-
	Levokabastin	S01G X02	Livostin	-
	Nedokromil	S01G X04	Tilavist	-
	Emedastin	S01G X06	Emadine	-
	Ketotifen	S01G X08	Zaditen	-
	Olopatadin	S01G X09	Opatanol	-
14.2. Allergisk rinit och konjunktivit	Klemastin	R06A A04	Tavegil, Tavegyl	-
	Cetirizin	R06A E07	Acura, Cetirizin (flera fabrikat), Zyrlex	-
	Loratadin	R06A X13	Clarityn, Loratadin (flera fabrikat)	-
	Akrivastin	R06A X18		-
	Ebastin	R06A X22	Ebastin Orifarm, Kestine	-
	Desloratadin	R06A X27	Aerius, Dasselta, Desloratadin/Desloratadine (flera fabrikat)	-

**Sökord**      **Innehåll**

Tabell 5 forts. Förskrivningsrätt för sjuksköterskor enligt SOSFS 2001:16, ändrad 2011:1

Indikation	Godkända läkemedel	ATC-kod	Godkända läkemedel 2013-03-27	Anmärkning
<b>14. Ögon forts.</b>				
14.3. Bakteriell konjunktivit	Kloramfenikol	S01A A01	Chloromycetin, Kloramfenikol CCS	–
	Fusidinsyra	S01A A13	Fucithalmic	–
14.4. Lättare yttre ögoninflammation	Bibrokatol	S01A X05	Noviform	–
14.5. Tillstånd med torrra ögon pga naturlig tärvätskeinsufficiens eller blåst, damm etc	Tårssubstitut och andra indifferenta medel	S01X A20	Artelac, Bion Tears, Cellufluid, Celluvisc, Isopto-Plain, Lakrimont, Oculac, Oftagel, Sincon, Viscotears, APL standardberedningar: Metylcellulosa 0,5%, 1%, 2%, Oculentum simplex, Polyvinylalkohol 1,4%, 3%, 10%	Även APL standard-beredningar
<b>15. Övrigt</b>				
15.1. Tillfälligt illamående	Dimenhydrinat	R06A A02	Amosyt	Inte till barn eller gravida kvinnor
	Cykлизin <sup>a</sup>	R06A A03		
	Meklozin	R06A E05	Postafen	
15.2. Åksjuka	Skopolamin	A04A D01	Scopoderm	Depåpläster Inte till barn under 10 år
	Dimenhydrinat	R06A A02	Amosyt, Calma	Inte till barn
	Cykлизin <sup>a</sup>	R06A E03		Inte till barn under 6 år
	Meklozin	R06A E05	Postafen	Inte till barn under 1 år
	Nikotin	N07B A01	Nicorette, Nicorette Inhalator, Nicorette Microtab, Nicorette FruktMint, Nicorette Mint, Nicorette Mentolmint, Nicorette Novum, Nicorette PepparMint, Nicotinell, Nicotinell Fruit, Nicotinell Lakrits, Nicotinell Mint, Nicotinell Peppermint, Nicotinell Tropisk Frukt, Nicovel Mint, Nicovel Frukt, NiQuitin, NiQuitin Clear, NiQuitin Mint, Zonnic Mint, Zonnic Pepparmint	–
15.4. Hosta	Noskapin	R05D A07	Nipaxon	–
	Pentoxiverin	R05D B05		–

a. Godkända läkemedel saknas (red. anmärkning)

**Tabell 5 forts.** Förskrivningsrätt för sjuksköterskor enligt SOSFS 2001:16, ändrad 2011:1

Indikation	Godkända läkemedel	ATC-kod	Godkända läkemedel 2013-03-27	Anmärkning
<b>15. Övrigt forts.</b>				
15.5. Feber	Ibuprofen	M01A E01	Alindrin 200 mg, 400 mg, Brufen tablett 200 mg, 400 mg, oral suspension 20 mg/ml, Burana 200 mg, 400 mg, Ibumax tablett 200 mg, 400 mg, Ibumetin tablett 200 mg, 400 mg, Ibuprofen (flera fabrikat) tablett 200 mg, 400 mg, oral suspension 20 mg/ml, Ibuzin 400 mg, Ipron tablett 200 mg, 400 mg, kapslar 400 mg, oral suspension 20 mg/ml, suppositorier 125 mg Nurofen Apelsin oral suspension 40 mg/ml	-
	Acetylsalicylsyra	N02B A01	Albyl minor, Aspirin, Bamyl, Magne cyl brus	Inte till barn under 18 år
	Acetylsalicylsyra, kombinationer	N02B A51	Acetylsalicylsyra/Koffein Apofri, Bamyl koffein, Magne cyl-koffein brus, Treo, Treo Citrus	Inte till barn under 18 år
	Paracetamol	N02B E01	Alvedon, Alvedon Dos, Alvedon forte, Alvedon Novum, Pamol, Panodil, Panodil Brus, Panodil Forte, Panodil Zapp, Paracut, Paracut Forte, Paracetamol (flera fabrikat), Pinex, Pinex Cappuccino, Pinex Jordgubb	-
15.6. Beredning av injektionsvätska	Vehiklar	V07A B00	Sterilt vatten (flera fabrikat), Natriumklorid 9 mg/ml (flera fabrikat)	Sterilt vatten för injektion, natriumklorid för beredning av injektionsvätska
15.7. Tillfällig uttorkning	Kolhydrater	B05B A03	Glukos/Glucos 50 mg/ml (flera fabrikat)	Glukos 50 mg/ml

**Sökord**      **Innehåll**

# Särskilda läkemedel

Helena Calles, Apotek Hjärtat, Solna

## Definitioner

Med ”Särskilda läkemedel” avses narkotika, anabola steroider, erytropoietin, darbe-poetin, androgener, somatropin och GH (tillväxthormon), dvs läkemedel där det finns risk för receptförfalskning. I Läkemedelsverkets receptföreskrifter, [LVFS 2009:13](#), finns en bilaga med läkemedel som klassas som ”Särskilda läkemedel”, se nedan.

Blanketten ”Recept för särskilda läkemedel” ska användas vid förskrivning av samtliga särskilda läkemedel. Vid förskrivning till djur används dock den vanliga blanketten för djur. Förutom djurägarens namn och personnummer ska, om möjligt, adressen anges.

## Narkotiska läkemedel enligt förteckning II

### Särskilda förskrivningsbestämmelser

Narkotiska läkemedel enligt förteckning II, se Tabell 1, s [1406](#).

1. Ska ordinaras med största försiktighet.
2. Blanketten ”Recept för särskilda läkemedel” ska användas.
3. Recept för särskilda läkemedel får inte förtryckas med läkemedelsnamn utan endast med arbetsplatskod, förskrivenkod samt andra uppgifter om förskrivaren.
4. Patientens identitet ska bekräftas med signum i avsedd ruta.

5. Patientens hela personnummer ska anges. Om personnummer inte kan anges ska födelsedatum anges i stället.
6. Patientens adress ska om möjligt anges.
7. Mängden ska anges med siffror och bokstäver.
8. Styrkan ska anges med siffror och bokstäver.
9. Receptet får endast förskrivas för ett uttag. Receptet kan dock skrivas för flera uttag om förskrivaren anger på receptet att det ska förvaras på ett särskilt angivet apotek (receptet får då bara expedieras på detta apotek) eller om det är ett licensläkemedel.
10. Telefonrecept får endast användas undantagsvis i brådskande fall. Per telefon får endast följande läkemedelsformer ordinaras: depåplåster (ej tandläkare), kapslar, pulver (ej tandläkare), rektioler (ej tandläkare), suppositorier eller tabletter, högst 5 avdelade doser.
11. Förskrivningsrätten för narkotikaklassade läkemedel godkända för behandling av ADHD (godkända 2013-10-21: Concerta, Elvanse, Equasym Depot, Medikinet, Ritalin och Ritalina) är begränsad till läkare med specialistkompetens inom barn- och ungdomsneurologi med habilitering, barn- och ungdomspsykiatri, psykiatri och rättspsykiatri samt läkare med dispens från Läkemedelsverket ([LVFS 2002:7](#)).

**Tabell 1.** Narkotiska läkemedel för humant bruk enligt förteckning II, godkända och tillgängliga 2013-10-21

Abstral	Morfinskopolamin
Actiq	Meda
Concerta	Morfinspecial
Depolan	Oramorph
Dolcontin	Oxikodon/Oxycodone
Dolcontin Unotard	(flera fabrikat)
Durogesic	OxyContin
Elvanse	OxyNorm
Equasym Depot	Palexia Depot
Fentanyl (flera fabrikat)	Palladon
Flunitrazepam	Petidin Meda
Mylan	Rapifen
Instanyl	Remifentanil (flera fabrikat)
Ketogan	Ritalin
Ketogan Novum	Ritalina
Leptanal	Sativex
Matrifén	Spasmofen
Medikinet	Sufenta
Metadon/Methadone (flera fabrikat)	Targiniq
Morfins (flera fabrikat)	Ultiva
Morfins Epidural	Xyrem

Förskrivningsrätten för metadon vid behandling av opioidberoende och narkotikaklassade läkemedel godkända för behandling av opioidberoende enligt förteckning II och III (godkända och tillgängliga 2013-10-21: Metadon Abcur, Metadon DnE, Metadon Nordic Drugs, Metadon Pharmadone och Methadone Martindale Pharma) är begränsad till läkare med specialistkompetens inom psykiatri verksamma vid sjukvårdsinrättningar inom beroendevården där läkemedelsassisterad underhållsbehandling ges eller läkare vid samma inrättning med delegation ([LVFS 2004:15](#)).

### Narkotiska läkemedel enligt förteckning III

Kodein, tramadol och etylmorphin tillhör narkotikaförteckning III, men är undantagna narkotikabestämmelserna i [LVFS 2009:13](#). Det innebär att recepten får förskrivas för flera uttag och det finns ingen mängdbe-

**Tabell 2.** Narkotiska läkemedel för humant bruk enligt förteckningarna IV och V, godkända och tillgängliga 2013-10-21

Alprazolam (flera fabrikat)	Nitrazepam Recip
Apodorm	Norspan
Buccolam	Oxascand
Buprenorfin/Buprenorphine (flera fabrikat)	Rivotril
Diazepam Desitin	Sobril
Dormicum	Stesolid
Edluar	Stesolid novum
Fenemal Recip	Stesolid Rektal Prefill
Halcion	Stilnoct
Heminevrin	Suboxone
Iktorivil	Temesta
Imovane	Temgesic
Ketalar	Xanor
Lorazepam Orifarm	Xanor Depot
Modafinil Mylan	Zolpidem (flera fabrikat)
Midazolam (flera fabrikat)	Zopiklon/Zopiclon/Zopiclone (flera fabrikat)
Modiodal	
Mogadon	

gränsning på telefonrecept. Läkemedel innehållande kodein och tramadol är dock klassade som särskilda läkemedel varför förskrivningsreglerna för övriga särskilda läkemedel ska följas, se s [1407](#). Läkemedel innehållande etylmorphin är inte klassade som särskilda läkemedel och förskrivs på vanlig receptblankett.

### Narkotiska läkemedel enligt förteckningarna IV och V Särskilda förskrivningsbestämmelser

Narkotiska läkemedel enligt förteckningarna IV och V se Tabell 2.

1. Ska ordinaras med största försiktighet.
2. Blanketten "Recept för särskilda läkemedel" ska användas.
3. Recept för särskilda läkemedel får inte förtryckas med läkemedelsnamn utan endast med arbetsplatskod, förskrivenkod samt andra uppgifter om förskrivaren.

### Sökord

### Innehåll

4. Patientens identitet ska bekräftas med signum i avsedd ruta.
5. Patientens hela personnummer ska anges. Om personnummer inte kan anges ska födelsedatum anges i stället.
6. Patientens adress ska om möjligt anges.
7. Mängden ska anges med siffror och bokstäver.
8. Styrkan ska anges med siffror och bokstäver.
9. Recepten får förskrivas för flera uttag.
10. Per telefon får minsta förpackning, dock högst 30 avdelade doser, ordinareras.
11. Förskrivningsrätten för narkotikaklassade läkemedel godkända för behandling av opioidberoende enligt förteckning IV och V (godkända och tillgängliga 2013-10-21: Buprenorfin/Buprenorphine (flera fabrikat) och Suboxone) är begränsad till läkare med specialistkompetens inom psykiatri verksamma vid sjukvårdsinrättningar inom beroendevården där läkemedelsassisterad underhållsbehandling ges eller läkare vid samma inrättning med delegation (LVFS 2004:15).

### Övriga särskilda läkemedel och läkemedel innehållande kodein och tramadol

Blanketten "Recept för särskilda läkemedel" ska användas vid förskrivning av särskilda läkemedel, se Tabell 3. Förutom namn ska patientens hela personnummer och om möjligt adress anges. Om personnummer inte kan anges ska födelsedatum anges i stället. Läkemedlets styrka och mängd ska anges med både siffror och bokstäver.

Recept får förskrivas för flera uttag, med undantag för recept till djur på anabola steroider och tillväxthormon.

**Tabell 3.** Övriga särskilda läkemedel och läkemedel innehållande kodein respektive tramadol, för humant bruk, godkända och tillgängliga 2013-10-21

ATC-kod	Läkemedel	
<b>Läkemedel innehållande kodein</b>		
M01A E51	Ardinex	
N02A A59	Citodon Citodon forte Codalvonil Panocod Paracetamol/ Kodein Evolan Treo Comp	
N02B E51	Citodon minor	
R05D A04	Kodein Recip	
<b>Läkemedel innehållande tramadol</b>		
N02A X02	Gemadol Nobigan Nobigan Retard Tiparol Tradolan Tradolan Retard Tramadol (flera fabrikat) Tramadol Retard (flera fabrikat)	
<b>Läkemedel inom följande ATC-grupper</b>		
B03X A01	Erytro- poietin	Binocrit Eporatio, Eprex Neo-Recormon Retacrit
B03X A02	Darbe- poetin	Aranesp
G03B	Andro- gener	Nebido Testim Testogel Tostrex Undestor Testocaps
H01A C	Soma- tropin, GH	Genotropin Genotropin Mini Quick Humatrop Increlex Norditropin Nordi- Flex Norditropin Simp- leXX NutropinAq Omnitrope Saizen Zomacton

# När godkända läkemedel saknas – licensförskrivning, extempore och andra alternativ

Ann Marie Janson Lang  
Läkemedelsverket, Uppsala

## Inledning

Det finns möjlighet att behandla patienter i Sverige med läkemedel även om de inte är godkända och marknadsförs i vårt land. Reglerna för hur dessa produkter ges tillstånd att försäljas, och i vissa fall tillverkas och användas, kan vara svåra att överblicka. Eftersom förändringar genomförs inom detta område, bl a som en närmare anpassning till vad som gäller inom hela EU, bör uppgifterna i kapitlet kontrolleras med information på Läkemedelsverkets webbplats, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

Förskrivningsmöjligheterna, som beskrivs kortfattat i detta kapitel, rör behandling av enskilda patienter när i Sverige godkända läkemedel inte räcker till. Genom licenssystemet kan patienter, efter bedömning av Läkemedelsverket, få tillgång till läkemedel som är godkända utomlands. Licensförskrivning är dock inte avsedd för forskning eller annan systematisk utvärdering av läkemedel. För produkter som fortfarande är under utveckling och saknar godkännande både i Sverige och utomlands (se avsnittet Läkemedelsverket, s 1409), bör patientens läkare i första hand kontakta tillverkaren. Om det är möjligt för patienten att delta i en klinisk läkemedelsprövning bidrar patienten till ytterligare kunskap om läkemedlet som utvecklas. Om utvecklingen kommit långt, t ex då ansökan om godkännande inom EU inlämnats, kan behandling enligt s k compassionate use-program vara aktuell.

## Licensförskrivning

Den vanligaste förskrivningen av icke-godkända läkemedel i Sverige sker som licens-läkemedel, t ex av en produkt som är godkänd i EU för samma indikation som förskrivningen avser eller som avregistrerats i Sverige pga låg omsättning. Läkemedelsverket beviljade 2012 drygt 70 000 licenser, varav ungefär 80% var läkemedel till patienter i sjukvården och resten framför allt gällde produkter för veterinärmedicinskt bruk.

Eftersom beviljad licens är ett tillstånd att sälja produkten görs alltid ansökan av ett apotek till Läkemedelsverket. Information och elektronisk licensmotiveringsblankett finns på Läkemedelsverkets webbplats (1).

### Enskild eller generell licens

Förskrivaren behöver i sin licensmotivering förtydliga vilka omständigheter som motiverar förskrivningen. Som orsak kan exempelvis anges att terapi med godkänt läkemedel saknas för en viss indikation. Andra medicinska skäl kan ligga bakom att ett godkänt läkemedel inte kan användas, t ex om det haft otillräcklig effekt eller inte tolererats. Det bör även motiveras varför licensförskrivning av läkemedel föredras framför användning av andra typer av produkter, t ex medicinteknisk produkt, kosttillskott eller annan terapi.

Vanligen söks enskild licens, som gäller för en namngiven patient. Om behovet inte kan tillfredsställas med enskild licens för en viss patient, kan i stället en klinik beviljas gene-

## Sökord

## Innehåll

rell licens. Tidigare krävdes särskilda omständigheter, t ex att läkemedlet behövs ges akut. Det är nu även möjligt att förskriva läkemedel på generell licens genom rekvisition till klinik för att tillgodose sjukvårdens behov, exempelvis läkemedelsförsörjning för inneliggande patienter (2). Generell licens kan dock inte användas vid förskrivning på recept till enskilda patienter.

Då en licens beviljas, gäller den endast för de villkor som beskrivs i ansökan, dvs för en namngiven patient (enskild licens) eller i vissa fall för en bestämd klinik (generell licens), för en viss indikation och för en viss produkt. Produktens tillståndsinnehavare (s k MAH, marketing authorisation holder – denna är inte alltid identisk med tillverkaren), beredningsform och styrka ska anges.

När licens behövs för en längre tid än ett år ska en ny ansökan göras och även motiveringen förytas. I vissa fall kan licens beviljas under kortare tid än ett år och med särskilda villkor, t ex med krav på rapport av behandlingsresultat vid fortsatt licensförskrivning.

#### **Ansvarsfördelning – förskrivande läkare, apotek och Läkemedelsverket**

Ansvarsfördelningen mellan förskrivande läkare, apotek och Läkemedelsverket kan vara viktig att förtydliga för bl a patienter och anhöriga, som ibland missuppfattar handläggningen och kontaktar Läkemedelsverket direkt i ett enskilt licensärende.

##### **Förskrivande läkare/tandläkare**

Förskrivande läkare/tandläkare ansvarar för bedömningen att patienten inte kan behandlas tillfredsställande med i Sverige godkända läkemedel eller andra tillgängliga produkter (kosttillskott eller medicintekniska produkter) och väljer i samråd med patienten vilket apotek som ska göra ansökan. Förskrivaren ansvarar även för motivering av valet av licenspreparat samt för att produktresumé och i vissa fall bilagor till motiveringens skickas in till Läkemedelsverket. Hanteringen av ansökan går fortast om sådan bilaga skickas med direkt då ansökan görs via apoteket. Om dokument saknas brukar Läkemedelsverket kommunicera direkt till förskrivaren och begära komplettering. Förskrivaren har

också ansvar för att doseringen är medicinskt ändamålsenlig, för att information till patienten ges samt för att behandlingen följs upp på lämpligt sätt och att eventuella biverkningar rapporteras till Läkemedelsverket enligt nedan. För vissa läkemedel gäller särskilda villkor, som då anges i Läkemedelsverkets beslut. För läkemedel under utveckling bör motivering tydligt ange om förskrivaren utrett om patienten har möjlighet att delta i klinisk läkemedelsprövning eller s k compassionate use-program (se nedan).

##### **Apotek**

Apoteket ansvarar för att kontrollera tillgången på produkten och för att den tas in för försäljning och expedieras. Apoteket ansöker om licens till Läkemedelsverket. Om licensen avslås, är det apoteket som överklagar beslutet. Apoteket är skyldigt att föra anteckningar över alla expeditioner för varje licens.

##### **Läkemedelsverket**

Läkemedelsverket utgår från inkomna handlingar och bedömer ändamålsenligheten vid den sökta indikationen. I den nya licensföreskriften har en rangordning mellan licensläkemedel gjorts som ska styra val av produkt:

- I första hand ska läkemedel som är godkända inom det europeiska ekonomiska samarbetsområdet användas enligt aktuell produktresumé.
- I andra hand beviljas licens för läkemedel som är godkända i ett land utanför detta samarbete och som omfattas av avtal med Sverige, s k ICH-länder (3), eller MRA-länder (4).
- I tredje hand ska läkemedel som inte omfattas av godkännande i länder med samarbetsavtal enligt ovan användas.

Om ett preparat inte är godkänt någonstans och motsvarande läkemedel finns tillgängligt inom Sverige som s k rikslicens (se avsnittet Extemporeläkemedel, lagerberedning och rikslicens, s 1410), har sådan rikslicens företräde.

Beslut fattas om licensansökan beviljas eller avslås. För produkter som inte kräver

kompletterande utredning avgörs ärendet vanligen inom 7 vardagar. Principen är alltid att ändamålsenligheten bedöms utifrån produkten effekt och säkerhet vid den sökta indikationen. Nyttå–risk-balansen måste värderas som övervägande positiv med rimlig rational för den enskilda patienten. Myndigheten bedömer även om licensläkemedlet kan ersättas av läkemedel som marknadsförs i Sverige samt om annat känt läkemedel via licens enligt rangordningslistan ovan bör användas i stället. Beviljad rikslicens prioriteras före produkt som saknar godkännande.

Stor restriktivitet tillämpas för läkemedel som saknar godkännande eller där godkännandet dragits in genom myndighetsbeslut. Läkemedel som ännu ej godkänts bör i första hand ges till patienter i en klinisk läkemedelsprövning. För att så snabbt som möjligt kunna erbjuda läkemedel under utveckling till patientgrupper med vissa allvarliga sjukdomar som saknar tillfredsställande behandlingsalternativ, har ett s k compassionate use-program (se nedan) införts i Sverige. En förutsättning för ett sådant program är att produkten effekt och säkerhet på ett tillfredsställande sätt dokumenteras vetenskapligt i kliniska läkemedelsprövningar. Detta medför att ett compassionate use-program oftast blir aktuellt först efter avslutade fas-III-studier.

### **Extemporeläkemedel, lagerberedning och rikslicens**

När en produkt tillverkas av apotek för en enskild patient som en skräddarsydd terapi kan den i de flesta fall betraktas som ett extemporeläkemedel. En vanlig anledning till att använda ett sådant individanpassat läkemedel kan vara att lämplig styrka och/eller beredningsform saknas bland godkända läkemedel. Extemporeläkemedel omfattar även vissa läkemedel där hållbarheten är så kort att produkten måste färdigställas i anslutning till användningen. Notera att extemporeläkemedel inte omfattar icke-godkända radioaktiva läkemedel eller individanpassade terapier som består av celler respektive vävnader och vävnadstekniska produkter. De senare är avancerade terapiläkemedel som omfattas av regeln om sjuk-

husundantagstillverkning (se avsnittet Läkemedel som omfattas av bestämmelse om sjukhusundantag, s 1411).

Om det rör sig om en standardiserad tillverkning på apotek är produkten i stället en lagerberedning. Vid stora volymer ( $> 1\,000$  förpackningar/år) behöver det extempore-apotek som tillverkar lagerberedningen ansöka till Läkemedelsverket om en s k rikslicens för produkten. Om myndigheten beviljar rikslicens är beslutet giltigt i 5 år om inte annat anges. Därefter måste ansökan om förnyelse göras.

Om avsikten är att systematiskt utvärdera effekten hos patienter som behandlas med extemporeläkemedel, lagerberedningar eller produkter som beviljats rikslicens, ska en klinisk läkemedelsprövning genomföras. Rikslicens beviljas normalt inte om produkten kan ersättas av befintligt godkänt läkemedel, eller av ett läkemedel som är godkänt i ett annat land och som finns tillgängligt på licens. Om rikslicensansökan avslås, får läkemedlet inte tillhandahållas som lagerberedning utan endast extempore-tillverkning är då tillåten.

### **När behöver en klinisk läkemedelsprövning beviljas tillstånd av Läkemedelsverket?**

Om man vill genomföra en klinisk studie, där ett eller flera läkemedel ingår, kan ett tillstånd från Läkemedelsverket behöva inhämtas i förväg (5). Detta gäller också om det inte finns någon avsikt att söka godkännande för en ny produkt. En klinisk läkemedelsprövning kan behöva tillstånd även om bara godkända läkemedel ingår, t ex om en ny indikation ska studeras, om användningen avser en annan patientgrupp än den som undersöks i tidigare kliniska läkemedelsprövningar, vid dosering som är högre eller lägre jämfört med den som är godkänd, eller om administrationssätt eller beredningsform ändrats. Endast s k icke-interventionsstudier får genomföras utan tillstånd från Läkemedelsverket. Dessa studier kan beskrivas som observationsstudier där godkända läkemedel används på det sätt som beskrivs i produktresumén. Varken lottning till olika behandlingsalternativ genom randomisering eller extra undersökningar

utanför klinisk praxis kan ingå i sådana icke-interventionsstudier.

Ibland kan det vara svårt att avgöra om en produkt är ett läkemedel eller inte, särskilt i fall där gränserna för vad som är livsmedel eller läkemedel skiljer sig mellan olika länder. Vid oklarhet bör alltid Läkemedelsverket tillfrågas. Grundregeln inom EU är att en och samma produkt inte kan klassificeras på mer än ett sätt, dvs det är antingen ett läkemedel, ett livsmedel (kosttillskott) eller en kosmetisk eller medicinteknisk produkt. Inom de närmaste åren kommer en förordning om läkemedelsprövningar inom EU att ersätta det direktiv som gäller idag (6). När Europeiska rådet samt Europaparlamentet beslutat införa den nya förordningen, gäller den som lag i samtliga medlemsstater i EU.

Syftet med Läkemedelsverkets granskning av läkemedelsprövningar är både att bedöma om de har förutsättningar att leda till resultat som kan utvärderas och om de kommer att genomföras på ett sätt som är tillräckligt säkert för medverkande försökspersoner, dvs om nyttan överväger riskerna. Riktlinjer om läkemedelsprövningar där försökspersoner medverkar ska följas, t ex ska de vara i linje med principerna i Helsingforsdeklarationen. Prövningsläkemedlen måste också ha godtagbar farmaceutisk kvalitet. Tidigare studieresultat och säkerhetsunderlag bedöms både kliniskt och prekliniskt. Såväl företag som forskare och innovatörer kan få översiktlig information om olika typer av läkemedel på Läkemedelsverkets webbplats (7).

När prövningsansökan beviljats publiceras den automatiskt (utom för fas I-prövning där endast vuxna försökspersoner ingår) i en internationell, offentlig databas, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu), som är ett primärt register knutet till WHO. Detta uppfyller de förhandspubliceringskrav som ställs av medicinska tidskrifter då resultaten publiceras. Någon förhandsanmälan till [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) behöver då inte göras.

### **"Compassionate use"-program**

Vid vissa allvarliga sjukdomar kan patienter inte medverka i en klinisk läkemedelsprövning samtidigt som behandlingsalter-

nativ saknas med godkända läkemedel. Patienterna kan då erbjudas tillgång till nya läkemedel, som ännu inte finns tillgängliga för försäljning, genom s k compassionate use-program. Ansökan till Läkemedelsverket görs av det företag som tillverkar eller söker marknadsgodkännande för produkten, exempelvis i nära anslutning till att ansökan om marknadsgodkännande inom EU lämnas in. Företaget ansvarar för att tillhandahålla läkemedlet till en på förhand definierad patientgrupp enligt programmet till dess att produkten finns tillgänglig för försäljning i Sverige. Ett beviljat tillstånd innefattar även godkänd distribution. Förutsättningen är att det finns tillfredsställande vetenskaplig dokumentation från kliniska läkemedelsprövningar med uppgifter om läkemedlets effekt och säkerhet, där nytta–risk-balansen bedöms som övervägande positiv för en definierad patientgrupp. Läkare som önskar inkludera en patient i ett program, som även ska följa medverkande patienters säkerhet, gör detta genom att fråga företaget direkt om medverkan ryms inom beviljat tillstånd. Detaljerad information finns på Läkemedelsverkets webbplats (8).

### **Läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag**

Genterapi, somatisk cellterapi eller vävnadsteknisk produkt kan enligt regler som är gemensamma för hela EU bedömas som läkemedel med den gemensamma benämningen avancerad terapi. Dessa omfattar celler och vävnader som genomgått omfattande bearbetning eller som används vid indikationer som avviker från den biologiska produktens ursprungliga funktion. När produkten avser att användas vid behandling inom Sverige, av enstaka patienter under förskrivande läkares exklusiva ansvar, kan särskilt tillverningstillstånd beviljas (9). Om avsikten är att systematiskt utvärdera dessa läkemedels effekt och säkerhet vid viss en indikation, räcker det inte med ett sådant beviljat tillverningstillstånd. Då krävs, enligt europeiska kommissionen, en beviljad ansökan om tillstånd för klinisk läkemedelsprövning från Läkemedelsverket (se ovan) och godkännande av en etikprövningsnämnd.

## Sammanfattande råd om föreskrivning och krav på anmälan av misstänkta biverkningar

Det finns flera olika alternativ när godkända läkemedel inte räcker till. Den övergripande principen är att kraven på tillverkning av produkten ökar då föreskrivningen flyttas från individanpassad terapi med extemporeläkemedel eller avancerade terapiläkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag till standardiserade produkter med omfattande produktion. Godkända läkemedel ska generellt sett ha prövats innan föreskrivning av licensläkemedel beviljas. För licensläkemedel gäller att läkemedel som är godkända inom europeiska ekonomiska samarbetsområdet har företräde framför preparat som är godkända utanför detta område. Läkemedel som beviljats rikslicens ska prioriteras framför licensföreskrivning av preparat som helt saknar godkännande. I vissa fall kan patienter med allvarliga sjukdomar, där godkända behandlingsalternativ saknas, få tillgång till produkter som saknar godkännande genom tillverkarens s k compassionate use-program, som beviljas av Läkemedelsverket.

För samtliga läkemedel gäller grundregeln att utvärdering av effekt och säkerhet ska genomföras som kliniska läkemedelsprövningar med beviljat tillstånd från Läkemedelsverket och godkännande från Etikprövningsnämnd. Ifall det är oklart om ett forskningsprojekt är en klinisk läkemedelsprövning eller inte, bör alltid frågan ställas till Läkemedelsverket (använd e-postadressen [registrator@mpa.se](mailto:registrator@mpa.se)) i god tid innan projektet startar. Bifoga dokument som kortfattat beskriver studien, t ex detaljer om studieläkemedlet och projektets syfte.

Biverkningar av i Sverige godkända samt icke-godkända läkemedel ska anmälas (10). Vid kliniska läkemedelsprövningar gäller särskilda regler (5).

## Referenser

1. Licenser. Läkemedelsverket. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
2. Reviderad licensföreskrift. LVFS 2008:1 reviderad och omtryckt genom LVFS 2012:21. Läkemedelsverket. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
3. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH guidelines. 2012. [www.ich.org](http://www.ich.org)
4. European Medicines Agency, Inspections (u d). Mutual Recognition Agreements. [www.emea.europa.eu/ema](http://www.emea.europa.eu/ema)
5. Kliniska Prövningar – LVFS 2011:19, Läkemedelsverkets föreskrifter om kliniska läkemedelsprövningar på människor samt vägledning till föreskriften. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
6. Riktlinjer om kliniska läkemedelsprövningar. Eudralex – volume 10 Clinical Trials Guidelines. Europeiska kommissionen. <http://ec.europa.eu>
7. Läkemedel för mänskliga. SME-guiden. Läkemedelsverket. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
8. Compassionate use-program. Läkemedelsverket. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
9. Läkemedel som omfattas av bestämmelse om sjukhusundantag. Läkemedelsverket. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
10. Rapportera biverkningar. Läkemedelsverket. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

# Dosdispenserade läkemedel

Carola Bardage, Anders Ekedahl och Lena Ring,  
Enheten för Läkemedelsanvändning, Läkemedelsverket  
Anna Lundberg, Apoteket AB

## Inledning

Kapitlet belyser allmänna och praktiska aspekter av dosdispenserade läkemedel. Vidare refereras från rapporten av regeringsuppdraget att utvärdera döstjänsten (1).

## Bakgrund

Maskinellt dosdispenserade läkemedel, dvs läkemedel som är förpackade i samma dospåse att tas vid ett och samma tillfälle, är en alternativ läkemedelshantering.

Omkring 180 000 patienter får idag (april 2013) sina läkemedel via dosdispensing. Dosmarknaden står inför stora förändringar i och med att nya dosproducenter kommit in på den svenska marknaden 2013.

Från och med våren 2013 finns det flera dosaktörer på den svenska marknaden. Samtliga dosproducenter på den omreglerade marknaden har tillgång till nationell leverans- och sortimentsinformation för dospatienter via Apotekens Service AB.

## Allmänt om döstjänsten

Döstjänsten är en tjänst som idag framför allt erbjuds äldre personer med omfattande medicinering, t ex individer i särskilda boendeformer (SÄBO), men även till enskilda individer med stabil medicinering som själva hanterar sina läkemedel men kan ha praktiska eller kognitiva svårigheter med läkemedlen/förpackningarna. Det innebär

att vissa personer som bor i eget ordinärt boende själva kan ansvara för läkemedelshanteringen, medan det för andra har gjorts s k läkemedelsövertag, dvs att det finns en läkemedelsansvarig sjuksköterska i vården som är ansvarig för läkemedelshanteringen. Dessutom kan personer med psykiska funktionshinder få döstjänsten via en mottagning eller själva hämta på apotek.

## Döstjänsten i öppenvård

Samtliga landsting har kriterier som ska vara uppfyllda för att en läkare ska kunna fatta beslut om doseexpedition. Patienten (eller ett ombud som går in om läkemedelshanteringen är övertagen) måste också ge sitt samtycke till att bli doskund.

- Initiativ till döstjänsten tas ofta av sjuksköterska men kan även initieras av patient, anhörig eller läkare.
- Läkaren beslutar om att vårdtagaren ska erbjudas att anslutas till döstjänsten.
- Läkaren ser till att vårdtagaren informeras om vad döstjänsten innebär och sedan patienten/ombudet har samtyckt utses vid behov lämplig kontaktperson/ansvarig sjuksköterska. Vårdtagaren väljer också vilket utlämningsställe, t ex apotek, som dospåsarna ska levereras till.
- Det finns ingen allmäntillgänglig vägledning för hur dosrecept (Figur 1, s 1416) ska fyllas i. Däremot finns det enskilda

## Sökord

## Innehåll

landsting som har tagit fram egna vägledningar, t ex [www.lio.se](http://www.lio.se). Dossortimentet presenteras via vårdens ordinationsverktyg Pascal. Hjälpmittel förskrivs via Pascal och presenteras på dosreceptet.

- Målsättningen är att vårdtagarens samtliga ordinationer förs in på ett dosrecept.
- Dosleverantören producerar dospåsar, vanligast för två veckors förbrukning. Information om vilka läkemedel som har brytningstillstånd för maskinell dosdispensering finns på Läkemedelsverkets webbplats, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
- Varje dospåse är tydligt märkt med vårdtagarens namn, födelsedatum, innehåll, datum och tid för intag.
- Läkemedel som inte kan dosförpackas (t ex flyttande beredningar av läkemedel, inhalationsläkemedel och injektionsläkemedel) levereras i tillverkarens originalförpackning och kan i vissa fall beställas för samleverans eller hämtas på närmaste apotek.
- Läkemedlen levereras till ett utlämningsställe, t ex ett apotek.
- För den patient som får döstjänsten gäller samma förmånsregler som för patienter med konventionella recept.

Merparten av patienterna som har döstjänsten får både dosförpackade läkemedel och läkemedel som inte kan dosdispenseras expedierade, de senare i sin originalförpackning, vanligen varannan vecka.

### Dosförpackade läkemedel i slutenvård

Även vårdtagare som är inlagda på sjukhus kan få dosförpackade läkemedel. Läkemedlen dosförpackas då för ett eller flera dygns förbrukning och levereras till respektive avdelning. Under denna period är det vården som ansvarar för läkemedelshanteringen. När vårdtagaren skrivas ut från sjukhuset kan förskrivaren ordinera dos för att underlätta läkemedelshanteringen för vårdtagaren.

### Dosrecept

Regelverket för ordination av läkemedel till en patient med dosdispensering skiljer sig inte från konventionell ordination av läkemedel. Strävan är att samtliga ordinationer till en patient med döstjänsten ska finnas samlade i den Nationella Ordinationsdatabasen, NOD, och att ordinationerna kan ske direkt i NOD via webbgränssnittet Pascal. Patientens alla aktuella ordinationer i NOD kan skrivas ut på ett s k dosrecept som förutom den information som finns på ett vanligt recept även har uppgift om patientens adress, vårdande enhet och förskrivande läkare.

### Utvärdering av döstjänsten

Läkemedelsverket har på uppdrag av regeringen utvärderat döstjänsten (1). Utredningen har fokuserat på erfarenheter av den maskinella dosdispenseringen av dospåsarna med det system som tillhandahållits av Apoteket AB, dvs ApoDos.

Uppdragets frågeställningar ”om döstjänsten bidrar till ökad patientsäkerhet och förbättrad följsamhet” undersöktes via en litteraturgenomgång, en longitudinell registerstudie, enkäter till patienter och professionerna och intressentseminarier/intervjuer. Genomgång av ett urval av Lex Maria-ärenden och andra ärenden, som inkommit till Socialstyrelsen sedan införandet av Pascal, har också beaktats.

Sammanfattning av resultaten från utredningen, se Tabell 1, s 1415. Det kom också fram ett antal förslag till förfining av döstjänsten vad gäller bl a dess användbarhet och påverkan på följsamhet och patientsäkerhet. Läkemedelsverket lyfter speciellt fram följande förslag:

- Praktiska förbättringar som avser t ex utformningen av dospåsen, flexibilitet avseende längre uthämtningsintervall, dosapotekens tillgänglighet och support kring döstjänsten vid ordination av dosläkemedel.
- Bättre information och kunskap om döstjänsten och om de ordinerade läkemedlen kring syftet med behandlingen och potentiella biverkningar.

**Tabell 1.** Sammanfattning av resultaten från utredningen Utvärdering av döstjänsten (1)

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Erfarenheten är att följsamheten till givna ordinationer förbättras med dospåsar.</li> <li>Resultatet vad gäller patientsäkerheten är mer komplext.</li> </ul>
Patienterna	Patienterna anser att: <ul style="list-style-type: none"> <li>döstjänsten är en trygghet och ett bra hjälpmittel</li> <li>det finns vissa brister angående information och hantering.</li> </ul>
Professionerna	Professionerna anser att: <ul style="list-style-type: none"> <li>döstjänsten bidrar till minskad dubbelmedicinering och förväxling</li> <li>döstjänsten underlättar intag av läkemedel vid rätt tidpunkt</li> <li>det finns brister framför allt gällande ordinationssystemet Pascal.</li> </ul>
Registerstudien	Registerstudien indikerar att: <ul style="list-style-type: none"> <li>det finns risk för kvalitetssänkning i läkemedelsbehandlingen i form av att det totala antalet läkemedel per patient ökar vid övergång till döstjänsten och att färre ändringar görs i läkemedelsordinationerna. Därtill finns en ökad patientsäkerhetsrisk mätt i relation till Socialstyrelsens kvalitetsindikatorer.</li> </ul>
Socialstyrelsen	Socialstyrelsens Lex Maria-ärenden tar i huvudsak upp att: <ul style="list-style-type: none"> <li>det nya ordinationssystemet kan vara en patientsäkerhetsrisk.</li> </ul>

- Systematisk uppföljning av döstjänsten med hjälp av t ex läkemedelsgenom-gångar.

När nu marknaden öppnats för fler aktörer inom dosområdet ökar behovet av underlag för kravställning och kvalitetskriterier på tjänsten. Läkemedelsverket har därför föreslagit att en brett sammansatt gruppering av intressenter och aktörer utgår från kunskapsunderlaget i denna utredning och tar det vidare för att skapa enighet om framtidiga kvalitetskriterier för användning av döstjänsten på en omreglerad marknad. Denna gruppering kan bl a gå vidare med de förslag till förfining av döstjänsten som framkommit under utredningen vad gäller t ex dess användbarhet och påverkan på följsamhet och patientsäkerhet.

## Referenser

- Regeringsuppdrag: Utvärdering av döstjänsten. Rapport från Läkemedelsverket 2013-02-28. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

**Figur 1.** Dosrecept

Sökord Innehåll

# Den gemensamma elektroniska patientjournalen

Mikael Hoffmann, stiftelsen NEPI  
– Nätverk för läkemedelsepidemiologi, Linköping  
Per Magnusson, Järpens hälsocentral, Järpen

## Inledning

Införandet av olika IT-stöd i vården har målsättningen att

- patientsäkerheten ska förbättras
- vården ska bli effektivare
- patienter ska kunna medverka mer i planeringen och genomförandet av vården.

De olika IT-stöden kan indelas i information kring den enskilda patientens tillstånd och behandlingar, information om läkemedels egenskaper, kommunikationsverktyg samt olika former av beslutsstöd. Målet är att underlätta läkarens uppgift genom att göra väsentlig information om läkemedel och annan information om patienten direkt tillgänglig i patient-läkarmötet. Nya och bättre beslutsstöd kan vara till stor hjälp i det vardagliga arbetet men kan också invägga användaren i en falsk säkerhet. Det krävs välfungerande gränssnitt och system som kan samverka för att IT-stöden inte ska bli mer av en belastning än nytta för sjukvården.

De nya verktygen ställer krav på förändrat sätt att arbeta och dokumentera, annars uteblir en del av de möjliga vinsterna. En ökad samverkan mellan yrkesgrupper i vården, kommunal omsorg och på apotek liksom med patienten själv, är en naturlig följd av en sammanhållen patientjournal och en gemensam lista över patientens läkemedel. Förändrade regelverk, ansvarsförhållanden och nya behov av fortbildning inom läkemedelsområdet är andra konsekvenser.

Kapitlet beskriver de förändringar i IT-stöden för läkemedelsförskrivningen som planeras och redan är på väg att genomföras, bakgrund till dessa förändringar och vad de kan komma att betyda i mötet med patienten.

## Gemensam utveckling

Sättet att ordinera och förskriva läkemedel förändras genom att IT ger nya möjligheter till samverkan. Begreppet eHälsa omfattar all användning av informations- och kommunikationsteknologi inom vård och omsorg. Exempel på detta är elektroniska patientjournaler, elektroniska recept och webbportaler med hälsoinformation riktad till invånarna. I Sverige samordnas arbetet för tillgänglig och säker information inom vård och omsorg genom strategin för nationell eHälsa (1).

Center för eHälsa i samverkan (CeHis) har bildats med uppgift att koordinera landstingens och regionernas arbete med eHälsa (2). CeHis har en nära samverkan med Apotekens Service AB<sup>1</sup> som tillhandahåller infrastrukturtjänster för samtliga aktörer på den omreglerade apoteksmarknaden (3).

Förändringar som redan finns eller ligger nära i tiden är t ex gemensamma säkerhetslösningar för e-tjänster inom vården, invånartjänster som ”Mina vårdkontakter” och information om vård och hälsa genom

1. Regeringen har beslutat att verksamheten i Apotekens Service AB per den 1 januari 2014 ska övergå i den nya myndigheten för hälso- och vårdinfrastruktur.

[www.1177.se](http://www.1177.se), elektroniska sjukintyg, nationell patientöversikt (NPÖ) och utveckling av kvalitetsregister och deras kopplingar till patientjournaler. När det gäller läkemedel handlar det framför allt om gemensamma kunskapskällor och interaktionsregister för läkemedel, möjligheten att via den nationella patientöversikten ta del av patientens uthämtade läkemedel samt en övergång från recept till ordinationer genom projektet Pascal och nationell ordinationsdatabas (NOD).

### Delaktig patient

Flera av de nationella IT-tjänster som är under utveckling, t ex "Mina vårdkontakter", syftar till att hjälpa patienten att bli mer delaktig i sin vård genom att kunna läsa delar av sin egen patientjournal inklusive ordinerade läkemedel och själv boka tider för undersökningar och behandlingar. På längre sikt förväntas patienten också själv kunna dokumentera t ex hälsotillstånd och genomförd läkemedelsbehandling (inklusive receptfria läkemedel) så att vårdpersonal kan ta del av detta.

Patienten har redan idag möjlighet att ta del av information om uthämtade läkemedel från apotek, giltiga recept sparade på apotek och från vården ordinerade läkemedel. De tre källorna Läkemedelsförtreckningen, Receptdepån och läkemedelslistan i journalen innehåller inte samma information vilket kan vara förvirrande för patienten, särskilt om läkemedel bytt namn genom generiskt utbyte vid expedition på apotek. Detta ställer nya krav på samordningen av informationen mellan olika vårdenheter samt mellan vården och apotek. Paradoxalt nog har patientens möjlighet till mer information från de tre källorna lett till att förskrivarna idag har ett större ansvar för att säkerställa att patienten vet vilka läkemedel som patienten ska ta än tidigare när vården var den enda informationskällan.

### Gemensam patientjournal kräver samordnade arbetssätt

Patientens hälsotillstånd, utredningar och behandlingar dokumenteras bl a för att behandlingen ska kunna förstås av andra

vårdgivare. När vi arbetar i samma, eller delvis samma (t ex en nationell patientöversikt), patientjournal måste vi ha ett gemensamt förhållningssätt kring vårt arbete. Om t ex olika vårdgivare har skilda arbetsätt och tolkningar av hur information om överkänslighet ska dokumenteras utsätts patienten för en onödig risk.

Att veta vilka läkemedel patienten tar, oavsett vem som har förskrivit dem, har alltid varit viktigt för att kunna bedöma patientens samlade läkemedelsbehandling och hur olika läkemedel kan påverka effekterna av varandra. Nu när vi kan börja dela information om patientens läkemedelsbehandling på ett effektivare sätt än tidigare mellan vårdgivare, med apotek och med patienten själv blir det än viktigare att ha en samsyn kring ansvar och arbetssätt.

### Nationella rekommendationer för läkemedelslistan

Sveriges läkemedelskommitéer har utifrån dagens regelverk tagit fram nationellt förankrade och gemensamma tolkningar av hur förskrivare bör hantera en gemensam läkemedelslista vid en sammanhållen journalföring. Dessa rekommendationer beskriver arbetssätt och ansvarsfördelning mellan patientens olika vårdgivare (4).

Grunden för dessa rekommendationer är att varje läkare är ansvarig för sin/a ordination/er, men att den läkare som möter patienten sist, och då har haft möjlighet att göra en läkemedelsavstämning och en rimlighetsbedömning, är ansvarig för att den aktuella samlade läkemedelsbehandlingen är lämplig för patienten. Se Faktaruta 1, s 1419.

För att patientens gemensamma läkemedelslista hela tiden ska avspeglia patientens aktuella läkemedelsbehandling krävs att den hålls uppdaterad. Det är ett gemensamt ansvar för alla som arbetar med den. Läkemedel som patienten inte längre tar ska strykas, och det ska finnas möjlighet att ange orsaken till detta. Läkemedel som rekvireras direkt till en avdelning eller mottagning på sjukhus och sedan givits till patienten och läkemedel som patienten köpt receptfritt ska införas på listan. När patienten lämnar en vårdgivare ska en utskrift av

**Läkemedelskommittéernas rekommendation kring ansvar och hantering av patientens samlade läkemedelslista i öppen vård (4)**

- Läkemedelslistan är att betrakta som en journalhandling.
- Var och en är ansvarig för sin ordination.
- Ingen enskild person är ansvarig för hela läkemedelslistan.
- Ordinatören är skyldig att informera sig om vilka eventuella övriga läkemedel som patienten använder, ta ställning till hur detta påverkar en ordination eller uppföljning av en behandling och ta ställning till hur den nya ordinationen påverkar tidigare ordinationer.

läkemedelslistan från journalen kunna fungera som ett stöd för patienten att genomföra läkemedelsbehandlingen på egen hand!

**Socialstyrelsens nya föreskrifter om läkemedelsgenomgångar mm**

Den 1 september 2012 trädde SOSFS 2012:9 i kraft (5). Den inför begreppen enkel och fördjupad läkemedelsgenomgång.

Enkel läkemedelsgenomgång ska erbjudas patienter 75 år eller äldre som ordinerats minst 5 läkemedel. Patienten erbjuds genomgång vid

- besök hos läkare i öppen vård
- inskrivning i sluten vård
- påbörjad hemsjukvård
- inflyttning i äldreboende och därefter årligen.

Dessutom ska alla patienter som har eller misstänks ha läkemedelsrelaterade problem erbjudas en enkel läkemedelsgenomgång. Läkemedelsrelaterade problem kan vara olämpliga läkemedelsval, felaktig dosering, biverkningar, interaktioner, hanterringsproblem eller andra problem som är relaterade till en patients läkemedelsanvändning. Den enkla läkemedelsgången är en kartläggning av vilka läkemedel en patient använder och motsvarar det tidigare begreppet läkemedelsavstämning. Den ska även innehålla en bedömning om läkemedelsbehandlingen är ändamålsenlig och säker.

Den patient som efter en enkel läkemedelsgenomgång har kvarstående läkemedelsrelaterade problem eller där det finns en misstanke om sådana problem ska erbjudas en fördjupad läkemedelsgenomgång. I den ingår att bedöma om

- indikation kvarstår
- önskad effekt uppnåtts
- dosering är lämplig i förhållande till njurfunktion mm
- risken för biverkningar och interaktioner är större än nyttan av läkemedlet
- nyttan med läkemedlet i förhållande till patientens övriga läkemedel och behandlingar är rimlig.

Läkemedelsgenomgångarna ska dokumenteras i journalen och i en läkemedelsberättelse som patienten ska få med sig vid utskrivning efter ett vårdtillfälle tillsammans med den uppdaterade läkemedelslistan. För uppföljning ska en ansvarig läkare utses.

**Generisk förskrivning**

Generisk förskrivning innebär att förskrivaren anger aktiv substans på receptet (6). Idag krävs att läkaren specificerar produkten genom att ange det varumärkesskyddade handelsnamnet. Många företag som fokuserar på att tillverka läkemedel vars patent skydd/exklusivitet gått ut har som handelsnamn därför valt en kombination i form av substansnamn + tillverkare.

Genom reformen med generiskt utbyte på apotek har efterfrågan på möjligheten att förskriva generiskt ökat hos förskrivare. Att vid förskrivning tvingas välja mellan flera olika produkter samtidigt som man vet att det apotek patienten går till sannolikt kommer att expediera en annan produkt som Läkemedelsverket bedömt som utbytbar (7) är bortkastad tid för vårdgivaren. När man i mötet med patienten enas om ett läkemedel med ett generiskt namn som vid expedition på apotek heter detsamma, underlättar det för patienten att genomföra läkemedelsbehandlingen på ett säkert sätt.

Det finns en stor samstämmighet inom vården att generisk förskrivning är en möjlighet som kan och bör prövas. Den förutsät-

ter dock utveckling av vissa stöd för forskripare och apotek så att patientsäkerheten, vid produkter som innehåller samma aktiva substans men ändå i vissa situationer ej är utbytbara (t ex vissa antiepileptika), kan garanteras. Nya krav på förpackningsinformation kan också komma att ställas.

Läkemedelsverket har inom ramen för den nationella läkemedelsstrategin under 2012 utrett möjligheten att införa ett system för frivillig generisk förskrivning. Beslut att införa generisk förskrivning kan tidigast fattas under 2014.

### Samlad information om patienten

Samordnad journalföring inom hela eller delar av ett landsting/en region är möjlig med patientens medgivande enligt den nya patientdatalagen (8). Lagen ställer hårda krav på hur personuppgifter kan och får hanteras. Flera landsting har redan en samordnad journalföring, ofta även med en gemensam läkemedelslista, antingen genom ett gemensamt journalsystem eller genom en lokal/ regional patientöversikt som redovisar viktig information om patientens vård.

En nationell patientöversikt (NPÖ) är under införande (9). Denna gör det möjligt för behörig vård- och omsorgspersonal i hela landet att med patientens samtycke ta del av journalinformation som registrerats hos andra vårdgivare, inklusive uppgifter om patientens uthämtade läkemedel från apotek samt varnings- och överkänslighetsinformation.

### På apotek

På apotek i Sverige finns redan möjlighet att med patientens medgivande ta del av såväl tidigare uthämtade läkemedel (Läkemedelsförteckningen) som giltiga e-recept eller pappersrecept med flera uttag som patienten valt att spara i digital form (i Receptdepån) (10). Patienten kan ta del av uppgifterna i Receptdepån direkt på apotek men också genom att logga in på tjänsten "Mina vårdkontakter" (11). Uppgifterna hanteras av Apotekens Service AB och är tillgängliga via samtliga apotekskedjor.

Genom tjänsten Elektroniskt Expertstöd (EES) utvecklad av Apotekens Service AB kan alla apoteksaktörer få tillgång till ett

kunskapsstöd för farmaceuter (12). Grunden för EES är ett kommersiellt beslutsstöd framtaget i Nordamerika vilket anpassats till svenska förhållanden. EES jämför det aktuella receptet som ska expedieras med tidigare förskrivningar och signalerar när det finns risk för vissa läkemedelsrelaterade problem i patientens samlade läkemedelsutkör som interaktioner, dubbelmedicinering, åldersrelaterade problem etc. Det bidrar därmed till en ökad säkerhet för patienten och en förbättrad läkemedelsanvändning men ersätter inte förskrivarens ansvar för patientens samlade läkemedelsbehandling. I de fall problemen inte kan lösas lokalt på apoteket finns en särskild nationell stödfunktion. Vid behov tas kontakt direkt med förskrivaren.

Det är viktigt med en harmonisering mellan EES och de beslutsstöd som används och utvecklas i vården så att patienten inte får olika signaler om problem med sin läkemedelsbehandling.

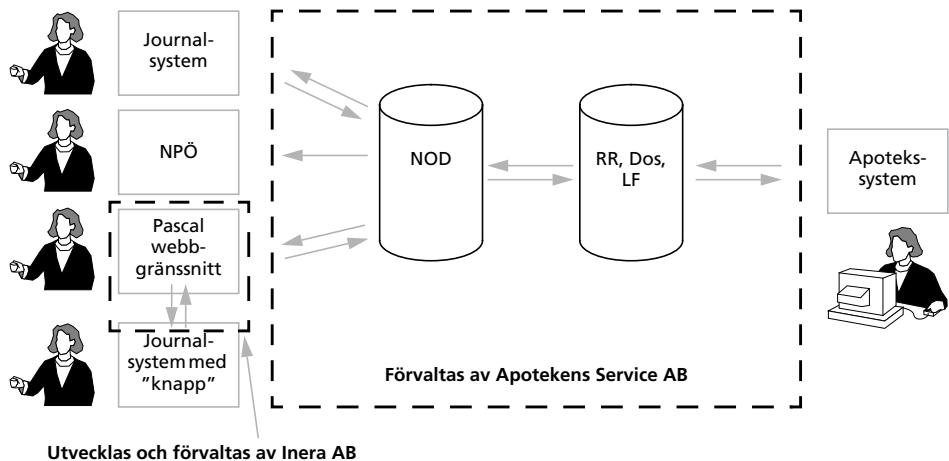
### Från recept till ordination

Under många år har möjligheten till en gemensam nationell läkemedelslista för patienten diskuterats och utretts. Förväntningar på en sådan nationell läkemedelslista är att den skulle underlätta för patient, vårdgivare och apotek att ha översikt över patientens aktuella och historiska behandlingar. Ett gemensamt projekt mellan Ce-His och Apotekens Service AB syftar till att förverkliga denna vision. Projektets namn är nationell ordinationsdatabas (NOD), se Figur 1, s 1421, och Figur 2, s 1422.

Grundtanke med NOD är att på sikt helt byta ut receptförskrivning mot tidsbegränsade ordinationer. Målet är att varje vårdgivare – vid varje patientmöte – ska ha tillgång till patientens samlade läkemedelshistorik, oavsett var och av vem läkemedlen har ordinerats eller var och när de har expedierats på apotek. På samma sätt ska varje expedierande farmaceut kunna ta del av patientens samlade och aktuella läkemedelsordinationer samt tidigare expedierade läkemedel för att kunna expediera rätt läkemedel i rätt mängd till patienten. För patienten skulle det innebära att det alltid finns en aktuell läkemedelslista som kan nås på olika sätt samt är gemensam för vården, apoteken och patienten.

### Sökord

### Innehåll



Målsättningen är att alla förskrivare, som arbetar på landstingsuppdrag, direkt via journalsystemet eller Pascal webbklient ska använda NOD för öppenvårdsordinationer till utgången av kvartal 4, 2012.

**Figur 1.** Framtida uppbyggnad av IT-arkitekturen för läkemedelsordinationer. Värden längst till vänster har flera olika möjligheter att se information och ordinera. Informationen i nationella ordinationsdatabasen (NOD) lyder under värdena lagstiftning och speglar hela tiden informationen i receptregistret (RR) (även benämnt receptdepån), dosregistret (Dos) och läkemedelsförteckningen (LF) – de recept som patienten valt att spara elektroniskt vid Apotekens Servicebolag. De tre senare lyder under en särskild lagstiftning och kan nås av apoteken längst till höger.

I princip innebär detta arbete att patienter som nu får läkemedel förskrivna på recept, hanteras på samma sätt som de patienter som idag får dosförpackade läkemedel. Patientens och världens behov ska med andra ord styra hanteringen av patientens ordinationer och inte som idag huruvida patienten har behov av dosförpackade läkemedel eller ej. Ett första steg har tagits i och med att tidigare e-doslösning under första halvåret 2012 ersattes av en ny webbtjänst för patienter med doseexpedierade läkemedel i öppenvård, Pascal. På sikt ska NOD integreras direkt i journalsystemen utan behov av särskild webbtjänst för de vårdgivare som har tillgång till eget elektroniskt journal-system.

Värden kan ha flera möjligheter att nå den gemensamma ordinationslistan för att se eller förändra ordinationerna:

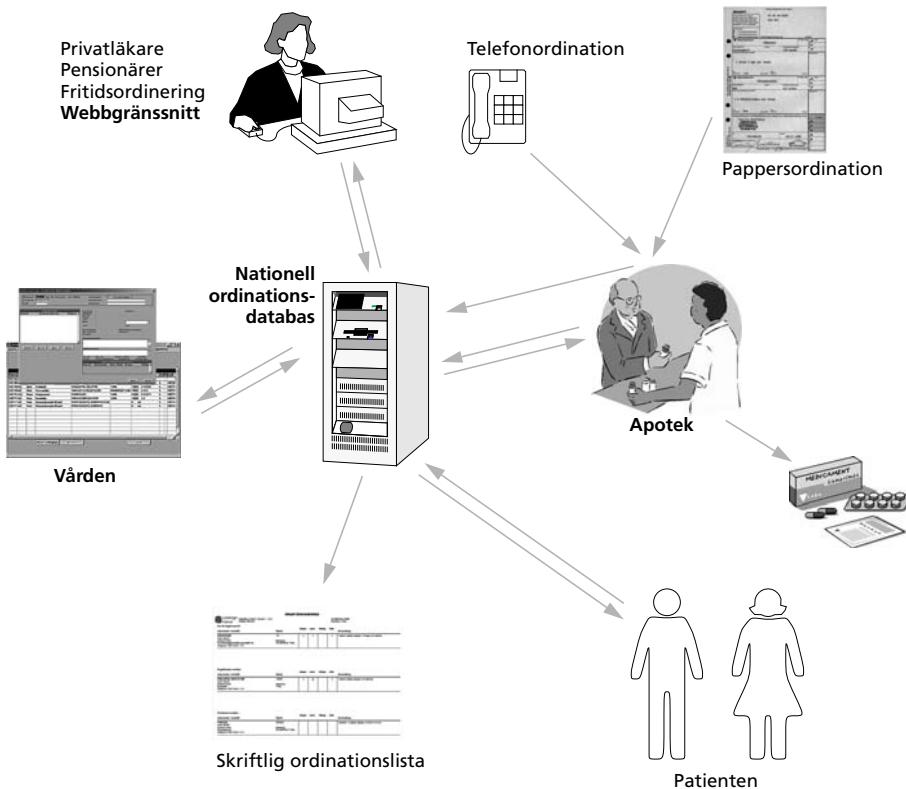
- via inloggning direkt till webbgränsnittet

- via "knapp" i det egna journalsystemet med "uthopp" till webbgränsnittet direkt till respektive patients läkemedelslista
- helt integrerat i det egna journalsystemet.

#### Makulering av recept

Införandet av en nationell ordinationsdatabas med en gemensam nationell läkemedelslista för patienter innebär att när en läkare bedömer att det inte längre finns behov för ett läkemedel hos en viss patient kan inte heller detta läkemedel expedieras på apotek. Idag är det inte möjligt att enkelt makulera giltiga recept utan kontakt måste tas direkt med det lokala apoteket. Vidare är det inte legalt möjligt att makulera andra förskrivares recept.

En elektronisk makuleringsstjänst för att enkelt kunna makulera recept direkt från det egna journalsystemet (13) finns framtagen och är på väg att introduceras i journal-



**Figur 2.** Framtida informationsflödet kring patientens läkemedelsordinationer och läkemedelsanvändning. Nationella informationsdatabasen (NOD) ska alltid innehålla uppdaterad information om patientens aktuella läkemedelsanvändning. Där ska även finnas en historik över tidigare läkemedelsanvändning, tillätna uttag på apotek av receptbelagda läkemedel, vilka receptfria läkemedel patienten använder samt eventuella läkemedelsallergier. Tillgång till informationen ges efter behörighet och patientens samtycke.

systemen. Vid en sammanhållen journalföring kommer man att kunna makulera samtliga recept förskrivna från den lokala gemensamma läkemedelslistan. För att kunna makulera recept från läkare som inte är anslutna till den egna sammanhållna journalföringen krävs emellertid en lagförändring.

**Ordningsorsak och ändamål på receptet**  
Både patient och vårdgivare behöver veta varför ett visst läkemedel är ordinerat liksom i förlängningen målet med behandlingen. Ordningsorsak (eller förskrivningsorsak som det ofta kallas i öppen vård) är den mer detaljerade orsaken medan ändamål är

den uppgift som ska finnas med i doseringstexten för att hjälpa patienten.

I en sammanhållen journalföring, för att inte tala om i en nationell ordningsdatabas, är det viktigt att ordningsorsaken finns angiven för att olika vårdgivare ska kunna ta ställning till patientens läkemedelsbehandling. En förstudie har visat på hur ett system skulle kunna fungera där förskrivaren utifrån val av läkemedelssubstans får förslag på de för den aktuella substansen mest relevanta ordningsorsakerna så att det går snabbt och enkelt att dokumentera en eller flera orsaker i journalen (14). Tanken är att ordningsorsak ska vara kopplad till såväl sjukdomsklassifica-

## Sökord

## Innehåll

tion som till ändamål på svenska så att patienten utifrån angiven ordningsorsak automatiskt kan få information om ändamålet med behandlingen på läkemedelsförpackningen och utskrivna läkemedelslistor.

Socialstyrelsen rapporterade i maj 2013 till regeringen hur ett system för att göra det enklare att ange orsaken till behandling i elektroniska patientjournaler skulle kunna fungera och därmed bidra till säkrare och effektivare vård. En första version av en databas med koppling mellan enskilda läkemedel och vanliga ordningsorsaker finns också framtagen.

#### Gemensamma kunskapsstöd

För att ett beslutsstöd ska kunna fungera bra krävs

- korrekt och aktuell, dokumenterad och kodad information om patienten i journalen
- tydliga beslutsregler
- ett anpassat gränssnitt
- tillgång till ändamålsenlig och korrekt information om t ex läkemedels egenskaper.

Korrekt innehåller inte bara att all information är korrekt utan även att de olika informationsmängderna är logiskt kopplade till varandra på rätt sätt.

#### Ett nationellt substansregister

En viktig ny informationskälla är det nationella substansregister (NSL) som Läkemedelsverket förvaltar sedan 2012 (15). Kraven på ett sådant substansregister gör det möjligt att bygga nya och bättre beslutsstöd baserade på substansers egenskaper i stället för som idag på varuregister för apoteksdistribution och/eller ATC-kod. På detta sätt kan ett omfattande underhållsarbete av databaserna minskas och antalet läkemedel som saknar information minimeras. Ett substansregister kan också omfatta icke godkända läkemedel (licensläkemedel och extemporeläkemedel) samt tillsatsämnen som bindemedel, färgämnen och konserveringsmedel vilket ger nya möjligheter för beslutsstöd.

#### Sökord

#### Varning och information om överkänslighet

Flera journalsystem har idag möjlighet till automatisk varning när ett läkemedel förskrivs som patienten är överkänslig mot. I många fall är patienten även överkänslig för kemiskt eller immunologiskt liknande läkemedel, s k korsreaktion. I den vanligt förekommande ATC-klassificeringen (anatomisk-terapeutisk-kemisk klassifikation) hanteras inte sådana samband. Dessutom kan i ATC-klassificeringen en och samma substans ha flera olika koder. Vidare kan en och samma kod, som betecknar fasta kombinationer, innehålla flera olika substanskombinationer. Det behövs därför en nationell kunskapskälla där läkemedel grupperas så att det går att ange överkänslighetsvarning för hela grupper av korsreagerande läkemedel. Detta minskar risken att patienten ska drabbas av allvarliga reaktioner mot läkemedel som korsreagerar med de läkemedel patienten tidigare reagerat mot. Läkemedelsverket har, som tidigare nämnts, sedan 2012 ansvar för ett nationellt substansregister för läkemedel som bl a ska innehålla information som behövs för ett sådant beslutsstöd (15).

Det är viktigt för patienten att varningsinformation och information om överkänslighet dokumenteras på ett likartat sätt i hela vårdkedjan. Viktigt är också att det finns regler för vilken information som ska dokumenteras, vem som får föra in och ändra sådan information samt hur och när den presenteras för vårdpersonal.

En tidigare förstudie har angivit förslag på hur ett system för varningsinformation skulle kunna hanteras på ett likartat sätt nationellt (16). Arbetssättet är under införande inom NPÖ men kräver utöver gemensamma nationella riktlinjer för dokumentation även ett beslutsstöd baserat på det ovan beskrivna planerade substansregistret.

#### Samlad nationell information

Svensk informationsdatabas för läkemedel (SIL) är en landstingsgemensam databas som gör att den som ordinerar läkemedel via sitt journalsystem får tillgång till kvalitetsräknad läkemedelsinformation (17). Oavsett journalsystem och beslutsstöd kan alla vårdgivare på detta sätt ha tillgång till

#### Innehåll

samma information vid samma tillfälle om gränssnittet stödjer detta. I SIL ingår bland annat SFINX, ett nationellt interaktionsregister utvecklat gemensamt av Sverige och Finland. Via SIL distribueras även information om

- läkemedelskommittéernas rekommenderade läkemedel med uppgift om rekommendationsgrad samt eventuella kommentarer
- läkemedelsförmånerna och eventuella begränsningar
- läkemedelsbiverkningar.

Nya informationskällor om läkemedel tillkommer successivt. Exempel på sådana källor under utveckling är information om licens- och extemporeläkemedel, biverkningsöversikter, dopningsinformation, anpassning vid nedslatt njurfunktion, maxdoser, barn och läkemedel, äldre och läkemedel etc. När nya informationskällor finns tillgängliga förutsätts de integreras och distribueras med SIL så att alla journalsystem kan ta del av dessa. För att de ska få genomslag i vården krävs dock också att journalsystemens gränssnitt anpassas för att kunna visa information från nya källor.

---

## Referenser

---

1. Nationell eHälsa – strategin för tillgänglig och säker information inom vård och omsorg. Socialdepartementet S2010.020. Stockholm. [www.sweden.gov.se](http://www.sweden.gov.se)
  2. CeHis – Center för eHälsa i samverkan. [www.cehis.se](http://www.cehis.se)
  3. Apotekens Service AB. [www.apotekensservice.se](http://www.apotekensservice.se)
  4. LOK – Nätverk för Sveriges Läkemedelskommittéer. Patientens samlade läkemedelslista – ansvar och riktlinjer för hantering i öppen vård. 2009. [www.janusinfo.se](http://www.janusinfo.se)
  5. Ändringsförfattning SOSFS 2012:9 Socialstyrelsens föreskrifter om ändring i föreskrifterna och allmänna råden (SOSFS 2000:1) om läkemedelshantering i hälso- och sjukvården. Socialstyrelsen. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
  6. Rapport om generisk förskrivning. Läkemedelsverket. Uppsala: 2006. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
  7. Utbytbara läkemedel. Läkemedelsverket. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
  8. Patientdatalag (2008:355) [www.riksdagen.se](http://www.riksdagen.se) samt Socialstyrelsens föreskrifter om informationshantering och journalföring i hälso- och sjukvården (SOSFS 2008:14). [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
  9. Nationell patientöversikt (NPÖ). Center för eHälsa i samverkan. [www.cehis.se](http://www.cehis.se)
  10. Läkemedelsförteckningen. Apotekens Service AB. [www.apotekensservice.se](http://www.apotekensservice.se)  
Receptdepån (tidigare Receptregistret). Apotekens Service AB. [www.apotekensservice.se](http://www.apotekensservice.se)
  11. Mina vårdkontakter. Center för eHälsa i samverkan. [www.cehis.se](http://www.cehis.se)
  12. Elektroniskt expertstöd (EES). Apotekens Service AB. [www.apotekensservice.se](http://www.apotekensservice.se)
  13. Förskrivningsstöd. Makuleringsstjänst för vården. Apotekens Service AB. [www.apotekensservice.se](http://www.apotekensservice.se)
  14. Slutrapport förstudie ordningsorsak – etapp 1. CeHis och Socialstyrelsen. Stockholm: 2011. [www.nepi.net](http://www.nepi.net)
  15. Nationellt substansregister för läkemedel (NSL). Läkemedelsverket. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
  16. Varningsinformation – etapp 2. Slutrapport. Sjukvårdsrådgivningen. Stockholm: 2009. [www.nepi.net](http://www.nepi.net)
  17. Svensk informationsdatabas för läkemedel (SIL). Inera AB. [www.inera.se/Vardtjanster/SIL](http://www.inera.se/Vardtjanster/SIL)
-

# Elektronisk recepthantering

Gunnel Bridell och Marianne Nordling  
Apotekens Service AB, Stockholm

## Inledning

**Av de recept som idag expedieras på apotek görs över 90% utifrån ett elektroniskt underlag. Dagens stora andel överförda e-recept tillsammans med möjligheten till elektronisk lagring av receptinformationen utgör grunden för tjänster som ger patienten en överblick över sina giltiga recept, och innebär alternativa möjligheter till beställning och distribution av förskrivna läkemedel. Lagring av receptinformationen kan utgöra en plattform för utveckling av framtida tjänster även för apotek och vård. Exempel på framtida tjänster kan vara SMS-påminnelser, abonnemang och interaktiva rådgivningstjänster.**

## Omstrukturering av apoteksmarknaden

Apotekens Service är ett statligt ägt bolag som bildades 2009 vid omregleringen av apoteksmarknaden i Sverige. Företaget ansvarar för att tillhandahålla register och tjänster som används av vården och apoteken vid förskrivning och expedition av e-recept. Exempel på tjänster är tillgång till Läkemedelsförteckningen och den nationella receptdepån. Verksamheten i Apotekens Service kommer den 1 januari 2014 övergå till den nybildade eHälsomyndigheten.

Sökord

## Nationella receptdepån

Den nationella receptdepån är en förutsättning för att elektroniska recept ska kunna hanteras och expedieras på valfritt apotek. I receptdepån sparas samtliga e-recept som har skickats från vårdgivare och de recept (papper/e-recept) som kunden har valt att spara elektroniskt på apotek. Receptdepån omfattar även recept till dospatienter och sedan 2012 finns det också en särskild receptdepå för djurrecept. Åtkomst till receptdepån regleras i "Lag (1996:1156) om receptregister".

Samtliga öppenvårdsapotek har direktåtkomst till receptuppgifterna i receptdepån, via apotekens expeditionssystem.

Förskrivare har direktåtkomst till receptdepån endast för de receptuppgifter som gäller dospatienter, vilket sker via ordinationsverktyget Pascal som tillhandahålls av Inera. På sikt kommer förskrivarna också att ha direktåtkomst genom sina journalsystem.

Medborgaren har direktåtkomst till receptuppgifterna i receptdepån via apotekens webbplatser alternativt webbsidan "Mina vårdkontakter". Man kan även få en utskrift över de recept som är sparade i receptdepån.

## E-recept

Förskrivning av e-recept kan ske antingen via förskrivarens ordinarie journalsystem eller genom en webbaserad fristående lösning. E-recept förskrivs i ett fastställt format och skickas till den nationella receptde-

Innehåll

pån. När e-receptet når den nationella receptdepån genomför Apotekens Service vissa format- och författningskontroller, vilket innebär att recept i vissa lägen kan avvisas. Eftersom förskrivare saknar möjlighet till direktåtkomst till receptdepån kan e-recept inte korrigeras när de väl har skickats. Elektronisk makulering av e-recept kan dock ske från ett färl journalsystem, som har utvecklat denna funktion.

E-recept adresseras i huvudsak till den nationella receptdepån. Kunden kan sedan själv välja på vilket apotek man önskar få sin expedition gjord. I vissa undantagsfall kan recept adresseras till ett enskilt apotek, t ex om personnummer saknas på receptet alternativt om förskrivaren har en överenskommelse med ett apotek om hemleverans. Under 2012 adresserades ca 2% till ett enskilt apotek.

Den person som har samtyckt till elektronisk lagring av receptinformation har sina recept lagrade i den nationella receptdepån tills sista expeditionen är genomförd, alternativt tills receptets giltighetstid har gått ut. Kunder, som inte samtycker till lagring av receptinformationen, får sina e-recept omvandlade till pappersrecept i samband med första expeditionstillfället eller när kunden så önskar. Kunder som har fått pappersrecept har möjlighet att lämna in recepten på valfritt apotek och få dessa omvandlade till elektroniska recept som fortsättningsvis lagras i den nationella receptdepån.

Receptlistan "Mina sparade recept på apotek" är en sammanställning över de recept som lagras i den nationella receptdepån. Listan lämnas ut från apotek och är även nåbar t ex via webbplatsen "Mina vårdkontakter" ([www.minavardkontakter.se](http://www.minavardkontakter.se)), se Figur 1, s 1427.

## Dosrecept

Förskrivning av läkemedel till dospatienter sker via ordinationsverktyget Pascal. Förskrivare har direktåtkomst till receptuppgifter för dospatienter. Förskrivning av recept till dospatienter sker på ett mer interaktivt sätt än för vanliga e-recept. Det innebär att dessa ordinationer/recept kan korrigeras/sättas ut mm omedelbart till skillnad från vad som gäller vid e-receptförf

skrivning. När recept till dospatienter skapas eller förändras genomför Apotekens Service vissa format- och författningsmässiga kontroller, vilket innebär att recept i vissa lägen kan avvisas.

Den person som har samtyckt till att få sina läkemedel dosdispenserade har därmed samtyckt till att få sina recept lagrade i receptdepån. Dosreceptet är en sammanställning över patientens alla ordinationer som lagrats elektroniskt. Det innehåller både läkemedel som ska dispenseras och läkemedel som ska expedieras i originalförpackning. Kunden kan få ett utskrivet dosrecept från sitt dosapotek eller ett öppenvårdsapotek.

Expedition av dosdispenserade läkemedel sker från av landstingen upphandlade dosapotek och expedition av originalförpackningar kan ske antingen från dosapotek eller från valfritt öppenvårdsapotek.

Det nya dosreceptformatet som är beslutat av Läkemedelsverket innehåller, till skillnad från tidigare dosrecept, inte sidoinformation såsom uppgifter om dosapotekens stopptider, leveransadresser till dosapotekens kunder, fakturauppgifter till dosapotekens kunder, vårdens meddelanden och beställningar till dosapoteken. Med anledning av att dessa uppgifter inte ingår i det nya dosreceptet lagras inte denna information i den nationella receptdepån. Denna sortiments- och leveransinformation lagras i separata register som förvaltas av Apotekens Service. Dosapoteken har utvecklat egna gränssnitt mot tjänster för att nå dessa register hos Apotekens Service. Vården når dessa register och tjänster via ordinationsverktyget Pascal.

Genom produktionssättning av de nya tjänsterna finns förutsättningar för att konkurrensutsätta dosproduktionen och landstingen har nu upphandlat dosdispenseringsjänster. Från och med juni 2013 finns förutom Apoteket AB två nya dosproducenter på marknaden. Svensk dos levererar dosdispenserade läkemedel till Skåne och Apotekstjänst levererar dosdispenserade läkemedel till Halland, Västra Götaland, Dalarna, Södermanland, Örebro, Gävleborg, Värmland, Västmanland och Uppsala.

Se också kapitlet Dosdispenserade läkemedel, s 1413.

## Sökord

## Innehåll

Sida 1 (1)

**Mina sparade recept på apotek 2013-06-29**

Personnummer AAAAMMDD>NNNN  
 Namn Efternamn Förnamn 

Högkostnadsperiod  
 ny period ej påbörjad

Köp	Recept giltigt tom	Förskrivna medicin (verksam substans)	Förskrivna mängd	Äterstående mängd
<input type="checkbox"/>	2014-01-19	<b>Enalapril actavis tabl 5mg</b> Med förmån (Enalapril) 1 TABLETT 1 GÅNG DAGLIGEN. MOT HÖGT BLODTRYCK.	1x100 4 uttag	300 styck 3 uttag
Utfärdat av:	Lina Larsson, 08888888 Hälsokliniken, Alvesta	Senaste uttag: 2013-04-24 Nästa uttag inom förmånen tidigast: 2013-06-24		
<input type="checkbox"/>	2013-07-01	<b>Kåvepenin tabl 1g</b> Med förmån (Fenoximetylpenicillin (penivillin V)) 1 TABLETT 3 GÅNGER DAGLIGEN. I 10 DAGAR MOT HALSFLUSS.	1x30 1 uttag	30 styck 1 uttag
Utfärdat av:	Lars Larsson, 08888888 Hälsokliniken, Alvesta	Senaste uttag: Inget uttag gjort Nästa uttag inom förmånen tidigast: _ _ _		
<input type="checkbox"/>	2014-06-19	<b>Metformin meda tabl 500mg</b> Med förmån (Metformin) 1 TABLETT KL 0800 + 1 TABLETT KL 1200 + 1 TABLETT KL 1700. BLODSOCKERSÄNKANDE. TAS VID MÄLTID.	3x100 2 uttag	300 styck 1 uttag
Utfärdat av:	Lars Larsson, 08888888 Hälsokliniken, Alvesta	Senaste uttag: 2013-06-24 Nästa uttag inom förmånen tidigast: 2013-08-24		
<input type="checkbox"/>	2014-04-19 *	<b>Panodil tabl 500mg</b> Utan förmån (Paracetamol) 1-2 TABLETTER 4 GÅNGER DAGLIGEN VID BEHOV. MAX 8 TABLETTER PER DYGN. SMÄRTSTILLANDE	2x100 2 uttag	200 styck 1 uttag
Utfärdat av:	Lars Larsson, 08888888 Hälsokliniken, Alvesta	Senaste uttag: 2013-04-24 Nästa uttag inom förmånen tidigast: 2013-05-11		

Du och din läkare kan ha kommit överens om ändrad läkemedelsbehandling utan att det framgår av denna utskrift,  
vid frågor kontakta din läkare eller ditt apotek

Tag gärna med denna utskrift vid vårdbesök, som information till din läkare

\* Detta recept måste korrigeras innan det kan expedieras

Källa:  
Apotekens Service AB Receptregistret  
Utskrivet:  
2013-06-29 12:24

Apoteket Kronan  
Apoteket AB  
Storgatan 17  
61530 Valdemarsvik  
Tel 0771 450450

Listan gäller EJ som recept - This list is not to be used as a prescription valid for dispensing

**Figur 1. Exempel på "Mina sparade recept"**

Sökord Innehåll

## E-recept på licensläkemedel och extempore

Licensläkemedel finns nu tillgängliga i produkt- och artikelregistret för förskrivning på e-recept. Eftersom förpackningsinformation saknas så ska, förutom dosering, användning och ändamål, även receptets totalmängd (antal förskrivna tablettter, kapslar, milliliter etc) anges i doseringstextfältet. Det antal gånger receptet ska itereras anges i för detta avsett fält.

Ett licensläkemedel kan anskaffas från flera olika länder och innehållsämnen kan skilja mellan olika produkter. Av den anledningen ska eventuell allergi/överkänslighet mot något innehållsämne (t ex jordnötsolja) framgå. Vid behov kan även övrig information anges, t ex vilket apotek som har den beviljade licensen.

Nya licensläkemedel kommer kontinuerligt att tillgängliggöras i apotekens och vårdsystems produkt- och artikelregister när licens beviljats. Vid förskrivning av ett licensläkemedel som ännu inte finns i registret används artikeln "Licensläkemedel e-förskrivning".

Vid förskrivning av extempore på e-recept används artikeln "Extempore e-förskrivning" och information om kompositionen anges i doseringstexten. Information om dosering osv anges på samma sätt som för licensläkemedel, se ovan.

## Volymer

Av de recept som idag expedieras på apotek görs över 90% utifrån ett elektroniskt underlag. Cirka 8 miljoner kunder har för närvarande valt att spara sina recept elektroniskt.

Under senaste året överfördes ca 41 miljoner e-recept till apoteken, ca 1,4 miljoner recept omvandlades från papper till elektronisk form och ca 5 miljoner elektroniska ordinationer gjordes för dospatienter. Under 2012 genomfördes migrering av dosrecepten vilket påverkar summan av dosordinationerna. Sverige tillhör idag världstoppen med avseende på andelen e-recept på nationell nivå.

## E-recept för djur

År 2012 införde Läkemedelsverket i receptföreskrifterna bestämmelsen att samtliga e-recept för djur ska hanteras via Apotekens Service AB:s receptdepå. Idag finns flera journal- och vårdssystem på marknaden som gör det möjligt för veterinärer att förskriva elektroniska djurrecept och alla apotek kan expediera dessa.

## E-recept i Europa

Intresset för e-recept är stort i många länder. Ett exempel på det är EU-projektet epSOS (Smart Open Services for European Patients). Målsättningen med projektet är att göra det möjligt för invånarna att vid utlandsvistelse hämta ut läkemedel på e-recept som har förskrivits i hemlandet samt att tillgängliggöra den mest relevanta journalinformationen vid akut och planerad vård i annan medlemsstat. Därigenom kan patienten garanteras en mer säker och effektiv vård i utlandet. Kommunikationen sker mellan tekniska nationella kontaktpunkter som översätter innehållet. Doseeringstexten översätts inte. Den svenska regeringen har varit en av de viktigaste initiativtagarna till projektet. Projektet har projektdeltagare från 23 länder och löper under perioden 2008–2013.

Detta är första gången som EU-länderna gemensamt påbörjar utvecklingen av konkreta gränsöverskridande vårdtjänster som kommer att erbjuda en ökad trygghet för personer som behöver vård när de reser eller studerar utomlands. Större delen av projektiden har nyttjats till att hitta farmaceutiska, juridiska och tekniska lösningar som är hanterbara för alla deltagande länder. Förhoppningsvis kommer även praktiska erfarenheter att kunna inhämtas innan projektet avslutas. Användningen av e-recept är mycket varierad inom Europa. De nordiska länderna tillhör de länder där e-recept används mest i dagläget. Därför är tanken att när projektet epSOS avslutas så ska man kunna ta tillvara den utveckling och de erfarenheter som gjorts för att permanenta tjänsterna mellan de nordiska länderna. Mer information om projektet epSOS finns på [www.cehis.se](http://www.cehis.se) och [www.epsos.eu](http://www.epsos.eu).

## **Elektroniskt expertstöd**

E-recept har även möjliggjort införandet av ett elektroniskt expertstöd, EES, för farmaceuter i samband med expedition av läkemedel på apotek. EES jämför det aktuella e-receptet med tidigare förskrivningar utifrån ett antal kliniska regler och signalerar när det finns risk för läkemedelsrelaterade problem. Såväl vanliga e-recept som dosrecept ingår i granskningen. EES innebär att farmaceuten får ett automatiserat stöd vid granskningen av t ex dos, dubbelförskrivningar, åldersvarningar och läkemedelsinteraktioner. Det ger ett beslutsunderlag för eventuella åtgärder av farmaceuten vid receptexpeditionen och kan därmed ge en ökad säkerhet för patienten och en förbättrad läkemedelsanvändning. Elektroniskt expertstöd är tillgängligt för alla apoteksaktörer genom Apotekens Service.

För att utvärdera värdet av EES för förskrivare vid läkemedelsgenomgångar genomförs under 2013 en studie för patienter med dosförpackade läkemedel. Förskrivarna får tillgång till EES-signaler och utvärderar därefter relevansen för den enskilda patienten samtidigt som man får tillgång till patientens samtliga läkemedel via dosregistret. Resultat från en tidigare pilotstudie på akutvårdskliniker visar att EES kan vara ett värdefullt stöd, men att anpassning och utvärdering för respektive verksamhet behövs.

## **E-handel samt andra nya tjänster**

E-recept har möjliggjort för apoteken att erbjuda e-handel med receptförskrivna läkemedel, dvs kunderna kan förbeställa att läkemedel iordningställs på ett apotek för avhämtning alternativt för hemskickning. Kunderna får överblick över sina recept via apotekens webbplatser alternativt via vårdens webbplats "Mina Vårdkontakter" ([www.minavardkontakter.se](http://www.minavardkontakter.se)). Många landsting erbjuder även möjlighet till receptförylse på sina webbplatser. Den helt elektroniska kedjan av receptinformation kan innebära att nya framtida tjänster för patienterna kan bli verklighet, som t ex SMS-påminnelser, abonnemang och interaktiva rådgivningstjänster. Apoteket AB har nyligen utvecklat en mobil app för att kunderna ska

kunna nå sin receptinformation via mobiltelefonen.

## **Sammanfattnings**

Den nationella strukturen för elektronisk recepthantering med överföring av e-recept och central lagring kan ses som en föregångare med de krav som ställs på bl a säkerhet och patientintegritet, men också när det gäller hanteringen av stora informationsmängder mellan olika samverkande hälso- och sjukvårdsaktörer. Ett helt elektroniskt flöde av receptinformation mellan patient, förskrivare och apotek har till stor del ersatt den historiska receptblanketten, för ökad kvalitet, service och delaktighet för den enskilda patienten.

# Läkemedelsförteckningen

Maria Wettermark, Apotekens Service AB, Stockholm  
Bengt Åstrand, Linnéuniversitetet, Kalmar  
Bo Hovstadius, Linnéuniversitetet, Kalmar

## Inledning

År 2005 infördes i Sverige ett nytt register över uthämtade läkemedel på recept, Läkemedelsförteckningen. I förteckningen, som regleras i lagen om läkemedelsförteckning (2005:258), finns uppgifter om samtliga till enskild individ förskrivna läkemedel som har hämtats ut på apotek i Sverige under de senaste 15 månaderna.

Vid omregleringen av den svenska apoteksmarknaden 2009 gick ansvaret för Läkemedelsförteckningen över från Apoteket AB till Apotekens Service AB, som ansvarar för registrering och lagring av uppgifterna.

## Ändamål med registret

Syftet med Läkemedelsförteckningen är att på ett ställe samla all information om en individs uthämtade läkemedel, oavsett vem som har förskrivit läkemedlet eller vid vilken vårdenhets förskrivningen har skett. Åtkomst till uppgifterna i Läkemedelsförteckningen är enligt lagen begränsade till den registrerade själv och med den registrerades tillstånd ("samtycke") till förskrivare, legitimerade sjuksköterskor utan förskrivningsrätt och farmaceuter. Användningen av förteckningen begränsas av lagen strikt till att

- åstadkomma en säker framtida förskrivning för den registrerade
- bereda den registrerade vård och behandling

- komplettera den registrerades patientjournal
- underlätta den kontroll som ska genomföras innan ett läkemedel lämnas ut från apotek till den registrerade
- underlätta den registrerades läkemedelsanvändning.

Olika behörighetskategorier får använda Läkemedelsförteckningen för olika ändamål vilket regleras i lagen om Läkemedelsförteckning.

I den utredning, Ekbergska utredningen (1), som föregick lagen anges även syftet att patienten med tillgång till uppgifterna i Läkemedelsförteckningen förväntas bli mer delaktig i beslutet om sin egen medicinering och därmed följa förskrivarens ordination i ökad utsträckning.

## Innehåll i registret

I Läkemedelsförteckningen registreras alla uthämtade förskrivna läkemedel på samtliga apotek i Sverige. År 2012 omfattade förteckningen ca 6,8 miljoner individer. Lagen begränsar dock innehållet, och registrering får endast ske av följande recept- och expeditionsuppgifter:

- inköpsdag
- vara, mängd och dosering
- den registrerades namn och personnummer

## Sökord

## Innehåll

- förskrivarens namn, yrke, specialitet och arbetsplats.

## Begränsningar

Lagstiftarens ambition har varit att i ett register samla all information om en individs läkemedel. Läkemedelsförteckningen är dock begränsad till att endast omfatta läkemedel som skrivits på recept och hämtats ut på apotek. Registret innehåller således inga uppgifter om receptfria inköp. Registret omfattar inte heller läkemedel som ordinerats inom slutenvården eller läkemedel som givits från avdelningsförråd på sjukhem eller särskilt boende.

Som en informationskälla över patientens läkemedel ger förteckningen en historisk överblick. Förteckningen omfattar inte läkemedel som patienten har fått förskrivna men inte hämtat ut.

Läkemedelsförteckningen är inte avsedd att användas för forskning, framtagning av statistik eller uppföljning av förskrivning, utan tanken är att den enbart ska vara ett praktiskt hjälpmittel.

## Nyttan för patient, förskrivare och farmaceut

Många patienter har flera kontakter med hälso- och sjukvården och förskrivare är därför ofta i situationen att de förskriver läkemedel ovetande om vad andra förskrivare redan har skrivit ut till patienten. Detta kan påverka effekten av läkemedelsbehandlingen på ett negativt sätt. Inrättandet av Läkemedelsförteckningen ger förskrivare, under förutsättning att de får patientens samtycke, ett hjälpmittel i den kliniska verksamheten som ger information om patientens totala läkemedelsuttag. Möjligheterna att upptäcka dubbelförskrivningar, möjliga läkemedelsinteraktioner och andra komplikationer som kan uppstå vid insättning av nya läkemedel förväntas därmed öka betydligt. Patienten får med hjälp av Läkemedelsförteckningen en totalbild över sina uthämtade läkemedel och kan med förteckningen som underlag föra en ny typ av dialog om sin läkemedelsanvändning med förskrivare, vårdpersonal och farmaceut på apotek.

För farmaceuten på apotek kan förteckningen väsentligt underlätta de kontroller som ska göras innan ett läkemedel får lämnas ut. Patienten kan också be en farmaceut att använda Läkemedelsförteckningen i samband med ett rådgivningstillfälle.

Vid utvärderingar av försöksverksamhet inom hälso- och sjukvården framkom att förskrivare upplever att förteckningen ger en ökad patientsäkerhet och att informationen i förteckningen underlättar läkemedelsdiskussionen mellan patient och förskrivare (2). Speciellt värdefull anser förskrivare att informationen i förteckningen är för patienter med oklar medicinering, patienter med flera vårdkontakter, misstänkta fall av miss bruk och för akutbehandlade patienter.

Vid utvärdering av allmänhetens användning framkom att användarna uppskattar åtkomsten till Läkemedelsförteckningen och anser att informationen i förteckningen är lätt att förstå (3).

## Tillgång till uppgifterna

Registreringen av uppgifterna om uthämtade läkemedel är obligatorisk och en person kan därför inte få sina uppgifter raderade ur förteckningen. Åtkomsten till integritetskänsliga uppgifter förutsätter ett uttryckligt och informerat samtycke från den registrerade till en viss förskrivare eller farmaceut. Detta innebär att den registrerade måste förstå vad han/hon ger samtycke till, och att förskrivare och farmaceut alltid måste fråga den registrerade om tillståelse att få se uppgifterna i förteckningen. Det innebär också t ex att ett samtycke inte kan omfatta hela personalen på en vårdenhet eller ett apotek utan varje förskrivare och farmaceut måste begära ett eget samtycke från den registrerade. I samband med åtkomsten till Läkemedelsförteckningen registreras samtycket.

Samtyckeshanteringen är olika utformad för vården och apoteken. Farmaceuter på apotek inhämtar samtycke vid varje tillfälle. Förskrivare inhämtar samtycke som gäller för ett tillfälle eller tills vidare. Enligt juridisk praxis gäller ett sådant samtycke intill dess att det återtas. Den registrerade har rätt att när som helst återkalla samtycket. Det kan göras hos den som i vården

har inhämtat samtycket eller hos Apotekens Service AB som är registeransvarig för Läkemedelsförteckningen.

Om inte den registrerade kan lämna sitt samtycke, t ex på grund av medvetlöshet, kan förskrivare genom en undantagsregel i lagen ändå få tillgång till uppgifterna i förteckningen, om förskrivaren anser att ”det är nödvändigt för att den registrerade ska få vård eller behandling som han eller hon oundgängligen behöver.” Detta undantag gäller endast förskrivare och inte farmaceut.

För att stärka skyddet av den registrerades integritet registreras all åtkomst till förteckningen i en särskild logg. Denna logg har den registrerade full insyn i. Nedan beskrivs patientens och olika yrkeskategoriernas möjligheter att få tillgång till uppgifterna i Läkemedelsförteckningen.

- Den registrerade har olika möjligheter att få tillgång till uppgifterna i förteckningen. Om den registrerade har e-legitimation har han/hon direktåtkomst till förteckningen via e-tjänsten ”Mina vårdkontakter” ([www.minavardkontakter.se](http://www.minavardkontakter.se)) och på Apoteket AB:s webbplats ([www.apoteket.se](http://www.apoteket.se)). På detta sätt tar hundratals personer varje dag del av sin Läkemedelsförteckning. Den registrerade kan även få en utskrift av förteckningen på lokalt apotek eller skriftligt begära att få ett registerutdrag hem-sänt.
- Förskrivare kan, efter att ha tecknat ett avtal med Apotekens Service AB, få tillgång till förteckningen via e-tjänsten ”Mina vårdkontakter”. ([www.minavardkontakter.se/personal](http://www.minavardkontakter.se/personal)). Åtkomst via vårdssystem och via Nationella Patientöversikten (NPÖ) är under införande. Information om dessa tjänster finns på Ineras webbplats ([www.inera.se](http://www.inera.se)).
- Legitimerade sjuksköterskor utan förskrivningsrätt saknar i dag möjlighet att få tillgång till Läkemedelsförteckningen. Arbete pågår med att tillgängliggöra förteckningen även för denna yrkesgrupp.

- En farmaceut har i samband med en receptexpedition, efter inhämtande av samtycke från patienten, möjlighet att få åtkomst till Läkemedelsförteckningen via sitt expeditionssystem.

Ytterligare information om Läkemedelsförteckningen finns på Apotekens Service AB:s webbplats ([www.apotekensservice.se](http://www.apotekensservice.se)).

## Referenser

1. Ökad patientsäkerhet på läkemedelsområdet. SOU 2003:52. [www.regeringen.se](http://www.regeringen.se)
2. Eriksson U, Nilsson A-L. Läkemedelsförteckningen – Utvärderingsrapport. Sveriges kommuner och landsting. 2007. ISBN 9789171643087. <http://brs.skl.se/publikationer>
3. Montelius E, Åstrand B, Hovstadius B, Petersson G. Individuals appreciate having their medication record on the web: a survey of attitudes to a national pharmacy register. *J Med Internet Res.* 2008;10:e35.

# Substansregister

Avsnittet upptar huvuddelen av aktiva innehållsmitten i läkemedel som ingår i Fass 2013. Substanserna presenteras i bokstavsordning. Efter varje substans räknas de lä-

kemedel upp i vilka substansen ingår. Läkemedel med mer än en terapeutisk verksam bestårdsdel markeras med ett plus (+). Se vidare Fass substansregister.

## A

<b>Abakavir</b>	+KIVEXA, GlaxoSmithKline +TRIZIVIR, GlaxoSmithKline ZIAGEN, GlaxoSmithKline
<b>Abatacept</b>	ORENCIA, Bristol-Myers Squibb
<b>Abciximab</b>	REOPRO, Lilly REOPRO, Orifarm
<b>Abirateron</b>	ZYTIGA, Janssen
<b>Acetazolamid</b>	DIAMOX, Abcur
<b>Acetylcystein</b>	ACETYLCYSTEIN MEDA, Meda ACETYLCYSTEIN MYLAN, Mylan ACETYLCYSTEIN SANDOZ, Sandoz
<b>Acetylkkolin</b>	MIOCHOL-E, Bausch + Lomb
<b>Acetylsalicylsyra</b>	+ACETYL SALICYLSYRA/KOFFEIN APOFRI, Apofri ALBYL MINOR, Recip +ASASANTIN RETARD, Boehringer Ingelheim ASPIRIN, Bayer BAMYL, Meda +BAMYL KOFFEIN, Meda MAGNECYL BRUS, Meda +MAGNECYL-KOFFEIN BRUS, Meda +TREO, Meda +TREO CITRUS, Meda +TREO COMP, Meda TROMBYL, Pfizer
<b>Aciklovir</b>	ACICLOVIR HOSPIRA, Hospira ACICLOVIR SANDOZ, Sandoz ACIKLOVIR STADA, PharmaCoDane ANTI, Meda OTC GEAVIR, Sandoz +XERCLEAR, Medivir ZOVIRAX, GlaxoSmithKline

<b>Acitretin</b>	NEOTIGASON, Actavis
<b>Adalimumab</b>	HUMIRA, AbbVie
<b>Adapalen</b>	DIFFERIN, Galderma Nordic +EPIDUO, Galderma Nordic
<b>Adefovir</b>	HEPSERA, Gilead
<b>Adenosin</b>	ADENOSIN LIFE MEDICAL, Life Medical +VIASPAN, Bristol-Myers Squibb
<b>Aesculus hippocastanum (hästkastanj)</b>	VENASTAT, Boehringer Ingelheim
<b>Aflibercept</b>	ZALTRAP, Sanofi
<b>Agalsidas alfa</b>	REPLAGAL, Shire HGT
<b>Agalsidas beta</b>	FABRAZYME, Genzyme
<b>Agomelatin</b>	VALDOXAN, Servier
<b>Akamprosat</b>	AOTAL, Orifarm CAMPRAL, Flera fabrikanter
<b>Akarbos</b>	GLUCOBAY, Flera fabrikanter
<b>Akklidinium</b>	EKLIRA GENUAIR, Almirall
<b>Alanylglutamin</b>	DIPEPTIVEN, Fresenius Kabi
<b>Albumin</b>	ALBUMIN BAXTER, Baxter ALBUMIN BEHRING, CSL Behring ALBUNORM, Octapharma FLEXBUMIN, Baxter
<b>Alendronsyra</b>	ALENAT, Arrow ALENAT VECKOTABLETT, Arrow ALENDRONAT ACCORD VECKOTABLETT, Accord Healthcare ALENDRONAT ARROW, Arrow ALENDRONAT BLUEFISH
<b>Alfuzosin</b>	ALFUZOSIN ACTAVIS, Actavis ALFUZOSIN HEXAL, Sandoz ALFUZOSIN STADA, PharmaCoDane ALFUZOSIN TEVA, Teva DANAFUSIN, Orion Pharma LAFUNOMYL, Mylan XATRAL OD, Sanofi
<b>Alginsyra</b>	+GALIEVE MINT, Reckitt Benckiser Healthcare +GALIEVE PEPPERMINT, Reckitt Benckiser Healthcare +GAVISCON, Nordic Drugs
<b>Alglukosidas alfa</b>	MYOZYME, Genzyme
<b>Alimemazin</b>	THERALEN, Sanofi
<b>Aliskiren</b>	RASILEZ, Novartis
<b>Allergen, Alnus glutinosa pollen</b>	+ALUTARD SQ 3-TRÄD, ALK Nordic

Sökord Innehåll

+ = Läkemedel med mer än en aktiv bestårdsdel

Läkemedelsverket  
Läkemedelsboken 2014

Allergen, <i>Alopecurus pratensis</i> pollen +ALUTARD SQ 5-GRÄS, ALK Nordic	Nordic SOLUPRICK SQ KATTHÅR, ALK Nordic	Amifampridin FIRDAPSE, BioMarin Europe
Allergen, <i>Apis mellifera</i> venom ALUTARD SQ BIGIFT, ALK Nordic AQUAGEN SQ BIGIFT, ALK Nordic SOLUPRICK SQ BIGIFT, ALK Nordic	+ALUTARD SQ 5-GRÄS, ALK Nordic +ALUTARD SQ PDL-GRÄS, ALK Nordic SOLUPRICK SQ ENG. RAJGRÄS, ALK Nordic	Amikacin BIKLIN, Bristol-Myers Squibb
Allergen, <i>Artemisia vulgaris</i> pollen ALUTARD SQ GRÅBO, ALK Nordic AQUAGEN SQ GRÅBO, ALK Nordic SOLUPRICK SQ GRÅBO, ALK Nordic	+ALUTARD SQ 5-GRÄS, ALK Nordic +ALUTARD SQ PDL-GRÄS, ALK Nordic SOLUPRICK SQ TIMOTEJ, ALK Nordic	Amilorid +AMILOFERM, Nordic Drugs AMILORID MYLAN, Mylan +NORMORIX, Takeda Pharma +NORMORIX MITE, Takeda Pharma +SPARKAL, Sandoz +SPARKAL MITE, Sandoz
Allergen, <i>Betula verrucosa</i> pollen +ALUTARD SQ 3-TRÄD, ALK Nordic ALUTARD SQ BJÖRK, ALK Nordic AQUAGEN SQ BJÖRK, ALK Nordic SOLUPRICK SQ BJÖRK, ALK Nordic	+ALUTARD SQ 3-TRÄD, ALK Nordic +ALUTARD SQ PDL-GRÄS, ALK Nordic SOLUPRICK SQ HASSEL, ALK Nordic	Aminolevulinsyra AMELUZ, Desitin GLIOLAN, Medac
Allergen, <i>Corylus avellana</i> pollen +ALUTARD SQ 3-TRÄD, ALK Nordic SOLUPRICK SQ HUNDÄXING, ALK Nordic	+ALUTARD SQ 3-TRÄD, ALK Nordic +ALUTARD SQ PDL-GRÄS, ALK Nordic SOLUPRICK SQ HUNDÄXING, ALK Nordic	Aminosyror AMINESS N, Recip +CLINIMIX N17G35E, Baxter +CLINIMIX N9G15E, Baxter +GLAVAMIN, Fresenius Kabi +KABIVEN, Fresenius Kabi +KABIVEN PERIFER, Fresenius Kabi +NUTRIFLEX LIPID PERI, Braun +NUTRIFLEX LIPID PLUS, Braun +NUTRIFLEX LIPID SPECIAL, Braun +NUTRIFLEX OMEGA PLUS, Braun +NUTRIFLEX OMEGA SPECIAL, Braun +NUTRIFLEX PERI, Braun +NUTRIFLEX PLUS, Braun +NUTRINEAL PD4 1,1 % AMINOSYROR, Baxter +OLICLINOMEL N7-1000E, Baxter +OLIMEL N9, Baxter +OLIMEL PERIFER N4E, Baxter +SMOKABIVEN, Fresenius Kabi +SMOKABIVEN ELEKTROLYTFRI, Fresenius Kabi +SMOKABIVEN PERIFER, Fresenius Kabi +STRUCTOKABIVEN, Fresenius Kabi +STRUCTOKABIVEN ELEKTROLYTFRI, Fresenius Kabi +STRUCTOKABIVEN PERIFER, Fresenius Kabi +VAMIN 14 G N/L ELEKTROLYTFRI, Fresenius Kabi +VAMIN 18 G N/L ELEKTROLYTFRI, Fresenius Kabi +VAMINOLAC, Fresenius Kabi
Allergen, <i>Dactylis glomerata</i> , pollen +ALUTARD SQ 5-GRÄS, ALK Nordic +ALUTARD SQ PDL-GRÄS, ALK Nordic SOLUPRICK SQ HUNDÄXING, ALK Nordic	+ALUTARD SQ 5-GRÄS, ALK Nordic +ALUTARD SQ PDL-GRÄS, ALK Nordic SOLUPRICK SQ HUNDÄXING, ALK Nordic	Allopurinol ALLOPURINOL NORDIC DRUGS, Nordic Drugs ALLOPURINOL NYCOMED, Takeda Pharma ALLOPURINOL TEVA, Teva +VIASPAN, Bristol-Myers Squibb ZYLORIC, Orion Pharma
Allergen, <i>Dermatophagoides</i> <i>farinae</i> +ALUTARD SQ 2- DERMATOPHAGOIDES KVALSTER, ALK Nordic	+ALUTARD SQ 2- DERMATOPHAGOIDES KVALSTER, ALK Nordic	Almotriptan ALMOGRAN, Flera fabrikanter
ALUTARD SQ DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS, ALK Nordic AQUAGEN SQ DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS, ALK Nordic	ALUTARD SQ DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS, ALK Nordic SOLUPRICK SQ DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS, ALK Nordic	Alprazolam ALPRAZOLAM KRKA, KRKA ALPRAZOLAM ORION, Orion Pharma ALPRAZOLAM STADA, PharmaCoDane XANOR, Pfizer XANOR DEPOT, Pfizer
Allergen, <i>Dermatophagoides</i> <i>pteronyssinus</i> +ALUTARD SQ 2- DERMATOPHAGOIDES KVALSTER, ALK Nordic	+ALUTARD SQ 2- DERMATOPHAGOIDES KVALSTER, ALK Nordic	Alprostadil BONDIL, Meda CAVERJECT, Pfizer CAVERJECT DUAL, Pfizer PROSTIVAS, Pfizer
ALUTARD SQ DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS, ALK Nordic AQUAGEN SQ DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS, ALK Nordic	ALUTARD SQ DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS, ALK Nordic SOLUPRICK SQ DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS, ALK Nordic	Ateloplas ACTILYSE, Boehringer Ingelheim
Allergen, <i>Equine epithelia</i> ALUTARD SQ HÄSTEPITEL, ALK Nordic AQUAGEN SQ HÄSTEPITEL, ALK Nordic SOLUPRICK SQ HÄSTEPITEL, ALK Nordic	ALUTARD SQ HÄSTEPITEL, ALK Nordic AQUAGEN SQ HÄSTEPITEL, ALK Nordic SOLUPRICK SQ HÄSTEPITEL, ALK Nordic	Aluminiumhydroxid +GAVISCON, Nordic Drugs +NOVALUZID, Meda
Allergen, <i>Festuca pratensis</i> pollen +ALUTARD SQ 5-GRÄS, ALK Nordic		Ambenon MYTELASE, Sanofi
Allergen, hundhår ALUTARD SQ HUNDHÅR, ALK Nordic AQUAGEN SQ HUNDHÅR, ALK Nordic SOLUPRICK SQ HUNDHÅR, ALK Nordic		Ambriptan VOLIBRIS, GlaxoSmithKline
Allergen, katthår ALUTARD SQ KATTHÅR, ALK Nordic AQUAGEN SQ KATTHÅR, ALK		Amfotericin B AMBISOME, Gilead FUNGIZONE, Bristol-Myers Squibb
		Amidotrizoisynsyra GASTROGRAFIN, Bayer

Sökord      Innehåll

+ = Läkemedel med mel  
än en aktiv beständsdel

<b>Ammoniumklorid</b> ADDEX-AMMONIUMKLORID, Fresenius Kabi +QUILLA SIMPLEX, ACO Hud	<b>Apixaban</b> ELIQUIS, Bristol-Myers Squibb	<b>ATROPIN STRAGEN</b> , Stragen Nordic ISOPTO-ATROPIN, Alcon
<b>Ammoniummolybdat</b> +DECAN, Baxter	<b>Apomorfin</b> APO-GO PEN, NordicInfu Care APO-GO PUMPILL, NordicInfu Care APOMORFIN PHARMSWED, PharmSwed	<b>Auranofin</b> RIDAURA, Abcur
<b>Amorolfin</b> AMOROLFIN APOPRI, Apofri AMOROLFINE TEVA, Teva FINAL, Orifarm Generics LOCERYL, Galderma Nordic	<b>Apraklonidin</b> IOPIDINE, Alcon	<b>Azactidin</b> VIDAZA, Celgene
<b>Amoxicillin</b> AMIMOX, Meda AMOXICILLIN AUROBINDO, Orion Pharma AMOXICILLIN MYLAN, Mylan AMOXICILLIN SANDOZ, Sandoz +AMOXICILLIN/CLAVULANIC ACID 2CARE4, 2care4 +AMOXICILLIN/CLAVULANIC ACID AUROBINDO, Orion Pharma +BOCLAVID, Sandoz IMACILLIN, Meda +NEXIUM HP, AstraZeneca +SPEKTRAMOX, Meda	<b>Aprepitant</b> EMEND, MSD	<b>Azatioprin</b> AZATHIOPRIN ORIFARM, Orifarm Generics AZATIOPRIN MYLAN, Mylan IMMUNOPRIN, Sandoz IMUREL, Orion Pharma
<b>Ampicillín</b> DOKTACILLIN, Meda	<b>Aprotinin (syntetiskt)</b> +ARTISS, Baxter +TISSEEL, Baxter	<b>Azelainsyra</b> FINACEA, Bayer SKINOREN, Bayer
<b>Amsakrin</b> AMEKRIN, NordMedica	<b>Argatroban</b> NOVASTAN, SOBI	<b>Azelastin</b> +DYMISTA, Meda LASTIN, Meda
<b>Amylcinnamaldehyd</b> +MEKOSTEST, Vitaflo	<b>Aripiprazol</b> ABILIFY, Otsuka Pharma Scandinavia	<b>Azitromycin</b> AZITHROMYCIN 2CARE4, 2care4 AZITHROMYCIN ACTAVIS, Actavis AZITHROMYCIN MYLAN, Mylan AZITHROMYCIN ORIFARM, Orifarm Generics AZITHROMYCIN SANDOZ, Sandoz AZITHROMYCIN STADA, PharmaCoDane AZITROMAX, Pfizer AZYTER, Laboratoires Théa
<b>Amylmetakresol</b> +STREPSILS, Reckitt Benckiser Healthcare +STREPSILS CITRON, Reckitt Benckiser Healthcare +STREPSILS HONUNG & CITRON, Reckitt Benckiser Healthcare +STREPSILS INGEFÄRA, Reckitt Benckiser Healthcare +STREPSILS JORDGUBB, Reckitt Benckiser Healthcare +STREPSILS MINT, Reckitt Benckiser Healthcare	<b>Artemeter</b> +RIAMET, Novartis	<b>Aztreonam</b> AZACTAM, Bristol-Myers Squibb CAYSTON, Gilead
<b>Anagrelid</b> XAGRID, Shire Sweden	<b>Askorbinsyra</b> C-VIMIN, Meda C-VIMIN APESIN, Meda +CALCEVITA, Bayer +CERNEVIT, Baxter +DULCIVIT COMP, Abigo IDO-C, Abigo +LIXIR, Abigo +LIXIR S, Abigo +MINORPLEX, Abigo +MOVPREP, Norgine +ORALOVITE, Meda +SOLUVIT, Fresenius Kabi	<hr/> <b>B</b> <hr/>
<b>Anakinra</b> KINERET, SOBI	<b>Aspergillus-extrakt (amylas, cellulas, proteas)</b> +COMBIZYM, Abbott	<b>Baklofen</b> BAKLOFEN ALTERNOVA, Alternova BAKLOFEN BLUEFISH, Bluefish Pharma BAKLOFEN MYLAN, Mylan LIORESAL, Novartis
<b>Anastrozol</b> ANASTB, PharmaCoDane ANASTROZOL ACTAVIS, Actavis ANASTROZOL ARROW, Arrow ANASTROZOL ORIFARM, Orifarm Generics ANASTROZOL SANDOZ, Sandoz ANASTROZOLE BLUEFISH, Bluefish Pharma ANASTROZOLE TEVA, Teva ARIMIDEX, AstraZeneca	<b>Atenolol</b> ATENOLOL ACTAVIS, Actavis ATENOLOL MYLAN, Mylan ATENOLOL NYCOMED, Takeda Pharma ATENOLOL SANDOZ, Sandoz	<b>Balsalazid</b> COLAZID, Almirall
<b>Angelecia archangelica (kvanne)</b> +IBEROGAST, Green Medicine	<b>Atomoxitin</b> STRATTERA, Flera fabrikanter	<b>Bambuterol</b> BAMBEC, AstraZeneca
<b>Anidulafungin</b> ECALTA, Pfizer	<b>Atorvastatin</b> ATORVASTAD, PharmaCoDane ATORVASTATIN ACTAVIS, Actavis ATORVASTATIN KRKA, KRKA ATORVASTATIN ORIFARM, Orifarm Generics ATORVASTATIN PARANOVA, Paranova ATORVASTATIN SANDOZ, Sandoz ATORVASTATIN TEVA, Teva LIPITOR, Flera fabrikanter TAHOR, Orifarm TORVAST, Flera fabrikanter ZARATOR, Orifarm	<b>Baptisia tinctoria (baptisia), Echinacea purpurea (röd solhatt), Echinacea pallida (läkerudbeckia), Thuja occidentalis (tuja)</b> ESBERITOX, Midsona
<b>Antihemofilifikator</b> OCTANATE, Octapharma +WILATE, Octapharma	<b>Atovavkon</b> +MALARONE, GlaxoSmithKline +MALARONE JUNIOR, GlaxoSmithKline WELLVONE, GlaxoSmithKline	<b>Bariumsulfat</b> MIXOBAR COLON, Bracco
<b>Antitrombin III</b> ANTITHROMBIN III BAXTER, Baxter ATENATIV, Octapharma	<b>Atrakurium</b> ATRACURIUM-HAMELN, Algol Pharma	<b>Basiliximab</b> SIMULECT, Novartis
+ = Läkemedel med mer än en aktiv beståndsdel	<b>Atropin</b> ATROPIN CHAUVIN, Bausch + Lomb	<b>BCG-bakterier, levande, försvagade</b> BCG-MEDAC, Medac
	<b>Sökord</b>	<b>Beklometason</b> BECLOMET EASYHALER, Orion Pharma BECOTIDE NASAL, GlaxoSmithKline +INNOVAIR, Flera fabrikanter
	<b>Innehåll</b>	<b>Belatacept</b> NULOJIX, Bristol-Myers Squibb

**Belimumab** BENLYSTA, GlaxoSmithKline  
**Bendamustin** RIBOVACT, Mundipharma  
**Bendroflumetiazid** +CENTYL K, LEO Pharma  
 +CENTYL K MITE, LEO Pharma  
 SALURES, Pfizer  
**Bensalkon** DETTOLMED, Reckitt Benckiser Healthcare  
**Benserazid** +LEVODOPA/BENSERAZID  
 RATIOPHARM, Teva  
 +MADOPAR DEPOT, Flera fabrikanter  
 +MADOPAR QUICK, Flera fabrikanter  
 +MADOPAR QUICK MITE, Flera fabrikanter  
 +MADOPARK, Roche  
 +MADOPARK DEPOT, Roche  
 +MADOPARK QUICK, Roche  
 +MADOPARK QUICK MITE, Roche  
**Bensokain** +MEKOSTEST, Vitaflo  
**Bensoylperoxid** BASIRON AC, Galderma Nordic  
 BASIRON AC WASH, Galderma Nordic  
 BREVOXYL, GlaxoSmithKline  
 +DUAC, LEO Pharma  
 +EPIDUO, Galderma Nordic  
**Bensylbensoat** +TENUTEX, Bioglan  
**Bensylparahydroxibensoat** +MEKOSTEST, Vitaflo  
**Bensylpenicillin** BENSYLPENICILLIN MEDA, Meda  
 BENZYL PENICILLIN PANPHARMA, FarmaPlus  
**Benzydamin** ANDOLEX, Meda  
**Bergtallolja** +ALPENKRAFT, Midsona  
**Betain** CYSTADANE, Orphan Europe Nordic  
**Betametasone** BETAPRED, SOBI  
 BETNOVAT, GlaxoSmithKline  
 +BETNOVAT MED CHINOFORM, GlaxoSmithKline  
 BETTAMOUSSE, Vitaflo  
 CELESTON BIFAS, MSD  
 +DAILOBET, LEO Pharma  
 DIPRODERM, MSD  
 DIPROLEN, MSD  
 +DIPROSALIC, MSD  
 +DOVOBET, Flera fabrikanter  
 +XAMIOL, LEO Pharma  
**Betaxolol** BETOPTIC, Alcon  
 BETOPTIC S, Alcon  
**Bevacizumab** AVASTIN, Roche  
**Bexarotene** TARGRETIN, Teva

**Bibrokatal** NOVIFORM, Meda  
**Bifidobacterium animalis** +TREVIS, Meda  
**Bikalutamid** BICALUSTAD, PharmaCoDane  
 BICALUTAMID SANDOZ, Sandoz  
 BICALUTAMIDE BLUEFISH, Bluefish Pharma  
 BICALUTAMIDE ORION, Orion Pharma  
 BICALUTAMIDE TEVA, Teva  
 BICTAMID, Arrow  
 BIKALUTAMID ACTAVIS, Actavis  
 BIKALUTAMID SUN, SUN Pharmaceutical  
 CASODEX, AstraZeneca  
**Bimatoprost** +GANFORT, Allergan  
 LUMIGAN, Allergan  
**Biotin** +CERNEVIT, Baxter  
 +SOLUVIT, Fresenius Kabi  
**Biperiden** AKINETON, SIT  
**Bisakodyl** DULCOLAX, Boehringer Ingelheim  
 TOILAX, Orion Pharma  
**Bisoprolol** BISOCARD, Actavis  
 BISOMYL, Mylan  
 BISOPROLOL ACTAVIS, Actavis  
 BISOPROLOL MYLAN, Mylan  
 BISOPROLOL ORIFARM, Orifarm Generics  
 BISOPROLOL ORION, Orion Pharma  
 BISOPROLOL RATIOPHARM, Teva  
 BISOPROLOL SANDOZ, Sandoz  
 BISOPROLOL STADA, PharmaCoDane  
 BISOPROLOL TEVA, Teva  
 EMCORCOR, Merck  
**Bitterfänkålsolja** +ALPENKRAFT, Midsona  
**Bivalirudin** ANGIOX, The Medicines Company  
**Bleomycin** BLEOMYCIN BAXTER, Baxter  
**Boceprevir** VICTRELIS, MSD  
**Bortezomib** VELCADE, Janssen  
**Bosentan** TRACLEER, Actelion Pharmaceuticals  
**Botulinumtoxin typ A** BOCONTURE, Orion Pharma  
 XEOMIN, Orion Pharma  
 AZZALURE, Galderma Nordic  
 BOTOX, Allergan  
 DYSPORT, IPSEN  
 VISTABEL, Allergan  
**Botulinumtoxin typ B** NEUROBLOC, Eisai  
**Brimonidin** ALPHAGAN, Allergan  
 BRIMORATIO, Teva  
 +COMBIGAN, Allergan

**GLAUDIN**, Mylan  
**Brinzolamid** +AZARGA, Alcon  
 AZOPT, Alcon  
**Bromfenak** YELLOX, Bausch & Lomb UK  
**Bromhexin** BISOLVON, Boehringer Ingelheim  
 BISOLVON JORDGUBB, Boehringer Ingelheim  
 BROMHEX, McNeil  
 BROMHEXIN APOFRI, Apofri  
 +MOLLIPECT, BioPhausia  
**Bromokriptin** PARLODEL, Orifarm  
 PRAVIDEL, Meda  
**Budesonid** BUDENOFALK, Meda  
 BUDESONID ARROW, Arrow  
 BUDESONID ORIFARM, Orifarm  
 BUDESONID TEVA, Teva  
 DESONIX, Sandoz  
 ENTOCIR, Omnia Läkemedel  
 ENTOCORD, Omnia Läkemedel  
 ENTOCORT, AstraZeneca  
 GIONA EASYHALER, Orion Pharma  
 NOVOPULMON NOVOLIZER, Meda  
 PULMICORT, AstraZeneca  
 PULMICORT TURBUHALER, AstraZeneca  
 RHINOCORT AQUA, AstraZeneca  
 RHINOCORT TURBUHALER, AstraZeneca  
 +SYMBICORT FORTE TURBUHALER, AstraZeneca  
 +SYMBICORT MITE TURBUHALER, AstraZeneca  
 +SYMBICORT TURBUHALER, AstraZeneca  
**Bumetanid** BURINEX, LEO Pharma  
**Bupivakain** MARCAIN, AstraZeneca  
 +MARCAIN ADRENALIN, AstraZeneca  
 MARCAIN SPINAL, AstraZeneca  
 MARCAIN SPINAL TUNG, AstraZeneca  
**Buprenorfin** BUPRENORFIN ACTAVIS, Actavis  
 BUPRENORFIN EVOLAN, Evolan  
 BUPRENORPHINE ORIFARM, Orifarm Generics  
 BUPRENORPHINE SANDOZ, Sandoz  
 NORSPAN, Mundipharma  
 +SUBOXONE, RB Pharmaceuticals  
 TEMGESIC, RB Pharmaceuticals  
**Bupropion** BUPROPION PARANOVA, Paranova  
 BUPROPION PHARMACHIM, Pharmachim  
 VOXRA, Flera fabrikanter  
 WELLBUTRIN, Flera fabrikanter  
 ZYBAN, GlaxoSmithKline  
**Buserelin** SUPRECUR, Sanofi  
 SUPREFACT, Sanofi  
 SUPREFACT DEPOT, Sanofi  
**Buspiron** ANKSILON, Orion Pharma  
 BUSPIRON 2CARE4, 2care4

BUSPIRON ACTAVIS, Actavis
BUSPIRON MYLAN, Mylan
<b>Busulfan</b>
BUSILVEX, Pierre Fabre
MYLERAN, Vitaflo
<b>Butylparahydroxibenzoat</b>
+MEKOSTEST, Vitaflo
<b>Butylskopolamin</b>
BUSCOPAN, Boehringer Ingelheim
<b>13C-urea</b>
DIABACT UBT, Kibion

**C**

<b>C1-esterashämmare, human</b>
BERINERT, CSL Behring
CINRYZE, ViroPharma
<b>Cabazitaxel</b>
JEVTANA, Sanofi
<b>Cannabis sativa</b>
SATIVEX, Almirall
<b>Capecitabin</b>
XELODA, Roche
<b>Capsaicin</b>
CAPSINA, Bioglan
QUTENZA, Astellas Pharma
<b>Caspofungin</b>
CANCIDAS, MSD
<b>Cefadroxil</b>
CEFADROXIL MYLAN, Mylan
CEFADROXIL SANDOZ, Sandoz
CEFAMOX LÖSLIG, Bristol-Myers Squibb
<b>Cefotaxim</b>
CEFOTAXIM SANDOZ, Sandoz
CEFOTAXIM STRAGEN, Stragen Nordic
CEFOTAXIM TEVA, Teva
CEFOTAXIM VILLERTON, FarmaPlus CLAFORAN, Sanofi
<b>Ceftarolinfosamil</b>
ZINFORO, AstraZeneca
<b>Ceftazidim</b>
CEFTAZIDIM SANDOZ, Sandoz
FORTUM, GlaxoSmithKline
<b>Ceftibuten</b>
CEDAX, MSD
<b>Ceftriaxon</b>
CEFTRIAXON STRAGEN, Stragen Nordic
CEFTRIAXON VILLERTON, FarmaPlus
ROCEPHALIN, Roche
+ROCEPHALIN MED LIDOKAIN, Roche
<b>Cefuroxim</b>
CEFUXOM FRESENIUS KABI, Fresenius Kabi
CEFUXOM STRAGEN, Stragen Nordic
CEFUXOM VILLERTON, FarmaPlus
ZINACEF, GlaxoSmithKline
<b>Celecoxib</b>
CELEBRA, Pfizer
CELEBREX, Orifarm

<b>Certolizumabpegol</b>
CIMZIA, UCB Nordic
<b>Cetirizin</b>
ACURA, Nordic Drugs
CETIRIZIN ACTAVIS, Actavis
CETIRIZIN APOFRI, Apofri
CETIRIZIN BMM PHARMA, BMM Pharma
CETIRIZIN MYLAN, Mylan
CETIRIZIN SANDOZ, Sandoz
CETIRIZIN STADA, PharmaCoDane ZYRLEX, UCB Nordic
<b>Cetorelix</b>
CETROTIDE, Merck
<b>Cetuximab</b>
ERBITUX, Merck
<b>Chelidonium majus (skelört)</b>
+IBEROGAST, Green Medicine
<b>Cidofovir</b>
VISTIDE, Gilead
<b>Ciklesonid</b>
ALVESCO, Takeda Pharma
<b>Ciklopirox</b>
ONYTEC, POA Pharma
SEBIPROX, GlaxoSmithKline
<b>Ciklosporin</b>
CIKLOSPORIN IVAX, Teva
SANDIMMUN, Novartis
SANDIMMUN NEORAL, Novartis
SANDIMMUN NEORAL (TRANSPLANTATION), Novartis
<b>Cilastatin</b>
+IMIPENEM/CILASTATIN ACTAVIS, Actavis
+IMIPENEM/CILASTATIN FRESENIUS KABI, Fresenius Kabi
+IMIPENEM/CILASTATIN HOSPIRA, Hospira
+TIENAM, MSD
<b>Cilostazol</b>
PLETAL, Flera fabrikanter
<b>Cimicifuga racemosa (läkesilverax)</b>
KLIMADYNON, Green Medicine
REMIFEMIN, Midsona
<b>Cinacalcet</b>
MIMPARA, Amgen
<b>Cinkokain</b>
CINCAIN, Meda
+MEKOSTEST, Vitaflo
+SCHERIOPRCT N, Bayer
<b>Ciprofloxacin</b>
+CETRALXAL COMP, POA Pharma
CILOXAN, Alcon
CIPROFLOXACIN ACTAVIS, Actavis
CIPROFLOXACIN ARROW, Arrow
CIPROFLOXACIN BLUEFISH, Bluefish Pharma
CIPROFLOXACIN FRESENIUS KABI, Fresenius Kabi
CIPROFLOXACIN HEXAL, Sandoz
CIPROFLOXACIN HOSPIRA, Hospira
CIPROFLOXACIN KRKA, KRKA
CIPROFLOXACIN MYLAN, Mylan
CIPROFLOXACIN VILLERTON, FarmaPlus
CIPROXIN, Bayer
<b>Cisplatin</b>
CISPLATIN EBEWE, Sandoz
CISPLATIN HOSPIRA, Hospira

<b>Citalopram</b>
CIPRAMIL, Lundbeck
CITALOPRAM ARROW, Arrow
CITALOPRAM BLUEFISH, Bluefish Pharma
CITALOPRAM ORIFARM, Orifarm Generics
CITALOPRAM ORION, Orion Pharma
CITALOPRAM SANDOZ, Sandoz
CITALOPRAM TEVA, Teva

<b>Citronolja</b>
+ALPENKRAFT, Midsona
<b>Citronsyra, vattenfri</b>
+CITRAFLEET, CCS Healthcare
+PICOPREP, Ferring

<b>Coccillanaextrakt</b>
+COCILLANA-ETYFIN, Meda

<b>Conestat alfa</b>
RUCONEST, SOBI

<b>Cyanokobalamin</b>
BEHEPAN, Pfizer
BETOLVEX, Actavis
BETOLVIDON, Abigo
+BEVIPLEX COMP, Abigo
+CERNEVIT, Baxter
+DULCIVIT COMP, Abigo
+NEUROBION, Merck
+SOLUVIT, Fresenius Kabi
+TRIOBE, Recip

<b>Cyklofosfamid</b>
CYKLOFOSFAMID EBB, Ebb Medical
SENDOXAN, Baxter

<b>Cyklopentolat</b>
CYCLOGYL, Alcon
CYCLOPENTOLAT CHAUVIN, Bausch + Lomb

<b>Cynara scolymus (kronärtskocka)/</b>
Gentiana lutea (gullgentianan)/
Curcuma longa (gurkmeja)
GALEXIR, Midsona

<b>Cyproteron</b>
ANDROCUR, Bayer
CYPROTERON MYLAN, Mylan
+DIANE, Bayer
+ZYRONA, Orifarm Generics

<b>Cysteamin</b>
CYSTAGON, Orphan Europe Nordic

<b>Cytarabin</b>
ARABINE, Hospira
CYTARABIN FRESENIUS KABI, Fresenius Kabi

<b>D</b>
<b>Dabigatran</b>
PRADAXA, Boehringer Ingelheim
<b>Dakarbazin</b>
DACARBAZINE MEDAC, Medac
<b>Dalteparin natrium</b>
FRAGMIN, Pfizer
FRAGMIN (MED KONSERVERINGSMEDEL), Pfizer
<b>Danaparoidnatrium</b>
ORGARAN, MSD

<b>Dapoxetin</b> PRILIGY, Janssen	<b>Dexmedetomidin</b> DEXDOR, Orion Pharma	+CLINIMIX N9G15E, Baxter
<b>Daptomycin</b> CUBICIN, Novartis	<b>Dexpantenol</b> +CERNEVIT, Baxter +LIXIR, Abigo +LIXIR S, Abigo +MALVITONA, Recip	<b>Diklofenak</b> +ARTHROTEC, Pfizer +ARTHROTEC FORTE, Pfizer
<b>Darbepoetin alfa</b> ARANESP, Amgen	<b>Dexrazoxan</b> SAVENE, SpePharm	DICLOFENAC BMM PHARMA, BMM Pharma
<b>Darifenacin</b> EMSELEX, Novartis	<b>Dextran 1</b> PROMITEN, Meda	DICLOFENAC ORIFARM, Orifarm Generics
<b>Darunavir</b> PREZISTA, Janssen	<b>Dextran 40</b> RHEOMACRODEX 100 MG/ML MED NATRIUMKLORID, Meda	DIKLOFENAK APOFRI, Apofri
<b>Dasatinib</b> SPRYCEL, Bristol-Myers Squibb	<b>Dextran 60</b> +PLASMODEX, Meda	DIKLOFENAK MYLAN, Mylan
<b>Daunorubicin</b> CERUBIDIN, Sanofi	<b>Dextran 70</b> +BION TEARS, Alcon MACRODEX 60 MG/ML MED NATRIUMKLORID, Meda +RESCUEFLOW, NordMedica International	DIKLOFENAK T ACTAVIS, Actavis
<b>Decitabin</b> DACOGEN, Janssen	<b>Dextriferron</b> FERINJECT, Vifor Pharma	DIKLOFENAK T EVOLAN, Evolan
<b>Deferasirox</b> EXJADE, Novartis	<b>1,4-Diaminobensen</b> +MEKOSTEST, Vitaflo	DIKLOFENAK T ORIFARM, Orifarm Generics
<b>Deferipron</b> FERRIPROX, SOBI	<b>Diazepam</b> STESOLID, Actavis STESOLID NOVUM, Actavis STESOLID REKTAL PREFILL, Actavis	EEZE, Meda OTC
<b>Deferoxamin</b> DESFERAL, Novartis DESFERIN, Orifarm	<b>Dibotermín alfa</b> INDUCTOS, Medtronic BioPharma	EEZENE, Meda OTC
<b>Degarelix</b> FIRMAGON, Ferring	<b>Didanosin</b> VIDEORECT, Bristol-Myers Squibb	SOLARAZE, Almirall
<b>Denosumab</b> PROLIA, Amgen XGEVA, Amgen	<b>Dienogest</b> +QLAIRA, Bayer VISANNE, Bayer	VOLTAREN, Novartis
<b>Desfluran</b> SUPRANE, Baxter	<b>Dietylaminosalicylat</b> ALGESAL, Abbott	VOLTAREN OPHTHA, Laboratoires Théa
<b>Desloratadin</b> AERIUS, MSD DASSETLA, KRKA DESLO RATADIN STADA, PharmaCoDane	<b>Difenhydramin</b> DESENTOL, Meda	VOLTAREN T, Novartis
DESLO RATADINE ACTAVIS, Actavis DESLO RATADINE RATIOPHARM, Teva DESLO RATADINE SANDOZ, Sandoz	<b>1,3-Difenylguanidin</b> +MEKOSTEST, Vitaflo	<b>Diklorobensylalkohol</b>
<b>Desmopressin</b> DESMOPRESSIN ACTAVIS, Actavis DESMOPRESSIN FERRING, Ferring MINIRIN, Ferring NOCUTIL, Medac OCTOSTIM, Ferring	<b>Difteritoxoid</b> +BOOSTRIX, GlaxoSmithKline +BOOSTRIX POLIO, GlaxoSmithKline +DITEBOOSTER, Scandinavian Biopharma +INFANRIX, GlaxoSmithKline +INFANRIX HEXA, GlaxoSmithKline +INFANRIX POLIO, GlaxoSmithKline +INFANRIX-POLIO+HIB, GlaxoSmithKline +PENTAVAC, Sanofi Pasteur MSD +TETRAVAC, Sanofi Pasteur MSD +TRIAXIS, Sanofi Pasteur MSD	+STREPSILS, Reckitt Benckiser Healthcare
<b>Desogestrel</b> CERAZETTE, MSD DESOGESTREL ORIFARM, Orifarm Generics	<b>Digoxin</b> DIGOXIN BIOPHAUSIA, BioPhausia LANOXIN, Orion Pharma	+STREPSILS CITRON, Reckitt Benckiser Healthcare
DESOGESTREL SANDOZ, Sandoz DESOGESTREL STADA, PharmaCoDane DESOGESTREL TEVA, Teva +DESOLETT, MSD +DESOLETT 28, MSD +FEMISTAD, PharmaCoDane GESTRINA, Actavis +MERCILON 28, MSD	<b>Dihydroergotamin</b> ORSTANORM, Amdipharm	+STREPSILS HONUNG & CITRON, Reckitt Benckiser Healthcare
<b>Dexametasone</b> DEXAMETASON ROSEMONT, Unimedic ISOPTO-MAXIDEX, Alcon OPNOL, CCS Healthcare OZURDEX, Allergan +TOBRADEX, Flera fabrikanter +TOBRASONE, Flera fabrikanter	<b>Dihydrotakysterol</b> DYGRATYL, Dishman	+STREPSILS INGEFARA, Reckitt Benckiser Healthcare
<b>Dexibuprofen</b> TRADIL, Nordic Drugs	<b>Dikaliumfosfat</b> +ADDEX-KALIUM, Fresenius Kabi +CLINIMIX N17G35E, Baxter	+STREPSILS JORDGUBB, Reckitt Benckiser Healthcare
		+STREPSILS MINT, Reckitt Benckiser Healthcare
		<b>Dikväveoxid</b> +LIVOPAN, AGA +MEDIMIX, AGA NIONTIX, AGA
		<b>Diltiazem</b> CARDIZEM UNOTARD, Pfizer
		<b>Dimenhydrinat</b> AMOSYT, Bioglan CALMA, Meda OTC
		<b>Dimetikon (Simetikon)</b> DIMETIKON MEDA, Meda +IMODIUMPLUS, McNeil IMOGAZE, McNeil MINIFOM, ACO Hud
		<b>Dimetylaminodifenylbuten</b> +KETOGAN, Pfizer
		<b>Dinatriumfosfat</b> +TRIBONAT, Fresenius Kabi
		<b>Dinatriumfosfatdihydrat</b> +PHOSXILIJUM, Gambro
		<b>Dinatriumfosfatdodekahydrat</b> +PHOSPHORAL, Flera fabrikanter
		<b>Dinatriumlevofolinat</b> NATRIUMLEVOFOLINAT MEDAC, Medac
		<b>Dinoproston</b> MINPROSTIN, Pfizer PROPESS, Ferring
		<b>Dipyridamol</b> +ASASANTIN RETARD, Boehringer Ingelheim
		PERSANTIN DEPOT, Boehringer Ingelheim
		<b>Disopyramid</b> DURBIS, Sanofi DURBIS RETARD, Sanofi

Sökord Innehåll

<b>Disulfiram</b> ANTABUS, Actavis +MEKOSTEST, Vitaflo +TENUTEX, Bioglan	<b>Dronedaron</b> MULTAQ, Sanofi	+ENALAPRIL COMP SANDOZ, Sandoz
<b>2,2'-ditiobis(benzotiazol)</b> +MEKOSTEST, Vitaflo	<b>Droperidol</b> DRIDOL, Prostrakan	+ENALAPRIL COMP STADA, PharmaCoDane
<b>Dobutamin</b> DOBUTAMIN HAMELN, Algol Pharma	<b>Drospirenon</b> +ANGEMIN, Bayer +YASMIN, Bayer +YASMIN 28, Bayer +YASMINELLE, Bayer +YASMINELLE 28, Bayer +YAZ, Bayer	ENALAPRIL KRKA, KRKA ENALAPRIL SANDOZ, Sandoz ENALAPRIL STADA, PharmaCoDane
<b>Docetaxel</b> DOCETAXEL ACTAVIS, Actavis DOCETAXEL EBEWE, Sandoz DOCETAXEL HOSPIRA, Hospira DOCETAXEL TEVA, Teva TAXOTERE, Sanofi	<b>Duloxetin</b> ARICLAIM, Lilly CYMBALTA, Lilly YENTREVE, Lilly	ENALAPRIL TEVA, Teva +ENALAPRIL/HYDROCHLOROTHIA- ZIDE TEVA, Teva +LINATIL COMP, Sandoz +LINATIL COMP MITE, Sandoz +RENITEC COMP., MSD +SYNERPRIL, MSD
<b>Dokusatnatrium</b> +KLYX, Ferring	<b>Dutasterid</b> AVODART, GlaxoSmithKline	<b>Enfuvirtid</b> FUZEON, Roche
<b>Donepezil</b> ARICEPT, Flera fabrikanter DONEPEZIL ACTAVIS, Actavis DONEPEZIL BLUEFISH, Bluefish Pharma DONEPEZIL KRKA, KRKA DONEPEZIL MYLAN, Mylan DONEPEZIL ORIFARM, Orifarm Generics DONEPEZIL ORION, Orion Pharma DONEPEZIL SANDOZ, Sandoz DONEPEZIL TEVA, Teva	<b>E</b>	<b>Entakapon</b> COMTESS, Orion Pharma ENTACAPONE ORION, Orion Pharma ENTACAPONE TEVA, Teva +STALEVO, Orion Pharma
<b>Dopamin</b> GILUDOP, Abcur	<b>Ebastin</b> EBASTIN ORIFARM, Orifarm Generics KESTINE, Almirall	<b>Entecavir</b> BARACLUDE, Bristol-Myers Squibb
<b>Doripenem</b> DORIBAX, Janssen	<b>Echinacea purpurea (röd solhatt)</b> ECHINACEA FRIGGS, Midsona ECHINAFORCE, Svenska Bioforce ECHINAGARD, Algol Pharma +KAN JANG, Green Medicine SALVA VID MUNSÄR, Algol Pharma	<b>Epinefrin</b> ADRENALIN MYLAN, Mylan ANAPEN, Nigaard Pharma ANAPEN JUNIOR, Nigaard Pharma +CARBOCAIN ADRENALIN, AstraZeneca EPIPEN, Meda EPIPEN JR, Meda JEXT, ALK Nordic +MARCAIN ADRENALIN, AstraZeneca +XYLOCAIN ADRENALIN, AstraZeneca
<b>Dornas alfa</b> PULMOZYME, Roche	<b>Eculizumab</b> SOLIRIS, Alexion Pharma	<b>Epirubicin</b> EPIRUBICIN ACCORD, Accord Healthcare EPIRUBICIN ACTAVIS, Actavis EPIRUBICIN EBEWE, Sandoz EPIRUBICIN TEVA, Teva FARMORUBICIN, Pfizer
<b>Dorzolamid</b> +COSOPT, MSD +COSTAD, PharmaCoDane DORZOLAMID MYLAN, Mylan DORZOLAMID SANDOZ, Sandoz DORZOLAMID STADA, PharmaCoDane +DORZOLAMID/TIMOLOL ACTAVIS, Actavis +DORZOLAMID/TIMOLOL SANDOZ, Sandoz +DORZOLAMIDE/TIMOLOL TEVA, Teva TRUSOPT, MSD	<b>Efavirenz</b> +ATRIPLA, Gilead STOCRIN, MSD	<b>Eplerenon</b> INSPRA, Flera fabrikanter
<b>Doxazosin</b> ALFADIL, Pfizer ALFADIL BPH, Pfizer CARDURA, Flera fabrikanter CARDURA BPH, Pharmachim DOXAZOSIN ACTAVIS, Actavis DOXAZOSIN STADA, PharmaCoDane	<b>Efedrin</b> EFEDRIN MYLAN, Mylan EFEDRIN STRAGEN, Stragen Nordic +LEPHETON, Meda +LERGIGAN COMP., Recip +MOLLIPECT, BioPhausia	<b>Epoetin alfa</b> BINOCRIT, Sandoz
<b>Doxorubicin</b> CAELYX, Janssen DOXORUBICIN EBEWE, Sandoz DOXORUBICIN TEVA, Teva MYOCET, Teva	<b>Eflornitin</b> VANIQA, Almirall	<b>Epoetin zeta</b> RETACRIT, Hospira
<b>Doxycyklin</b> DOXYCYKLIN 2CARE4, 2care4 DOXYCYKLIN EQL PHARMA, EQL Pharma DOXYCYKLIN ORIFARM, Orifarm DOXYFERM, Nordic Drugs ORACEA, Galderma Nordic VIBRANORD, NordMedica International	<b>Ekmossa</b> +MEKOSTEST, Vitaflo	<b>Epoprostenol</b> EPOPROSTENOL CAMPUS- PHARMA, CampusPharma
+ = Läkemedel med mer än en aktiv beståndsdel	<b>Ekonazol</b> PEVARYL, McNeil PEVARYL DEPOT, McNeil +PEVISON, Flera fabrikanter +PEVISONE, Janssen	<b>Eprosartan</b> TEVETEN, Abbott +TEVETEN COMP, Abbott TEVETENZ, Paranova
	<b>Eleutherococcus senticosus (rysk rot)</b> +CHISAN, Green Medicine +CHISANDRA, Green Medicine +KAN JANG, Green Medicine	<b>Eptifibatid</b> INTEGRILIN, GlaxoSmithKline
	<b>Eltrombopag</b> REVOLADE, GlaxoSmithKline	<b>Ergokalciferol</b> +VITALIPID ADULT, Fresenius Kabi +VITALIPID INFANT, Fresenius Kabi
	<b>Emedastin</b> EMADINE, Alcon	<b>Ergoloidmesylat</b> HYDERGIN, SOBI
	<b>Emtricitabin</b> +ATRIPLA, Gilead EMTRIVA, Gilead +TRUVADA, Gilead	<b>Eribulin</b> HALAVEN, Eisai
	<b>Enalapril</b> ENALAPRIL ACTAVIS, Actavis +ENALAPRIL COMP RATIOPHARM, Teva	<b>Erlotinib</b> TARCEVA, Roche

Sökord Innehåll

<b>Ertapenem</b> INVANZ, MSD	+NEOVELLA, Bayer
<b>Erytromycin</b> ABBOTICIN, Amdipharm ABBOTICIN NOVUM, Amdipharm ERY-MAX, Meda	+NEOVELLA 28, Bayer
<b>Escalitopram</b> CIPRALEX, Flera fabrikanter PREMALEX, Lundbeck SEROPLEX, Flera fabrikanter	+NUVARING, MSD
<b>Esikarbazepin</b> ZEBINIX, Eisai	+ORTHONETT NOVUM, Janssen
<b>Esmolol</b> BREVIBLOC, Baxter	+PRIONELLE, CampusPharma
<b>Esomeprazol</b> ESOMEPRAZOL KRKA, KRKA ESOMEPRAZOL PENSA, Pensa Pharma ESOMEPRAZOL RATIOPHARM, Teva	+PRIONELLE 28, CampusPharma
ESOMEPRAZOL SUN, SUN Pharmaceutical NEXIUM, AstraZeneca	+SYNFASE, Pfizer
+NEXIUM HP, AstraZeneca	+SYNFASE 28, Pfizer
+VIMOVO, AstraZeneca	+TRINORDIOL 28, Pfizer
<b>Estradiol</b> +ACTIVEELLE, Novo Nordisk +ANGEMIN, Bayer +CLIOELLE, CampusPharma	+TRINOVUM, Janssen
DIVIGEL, Orion Pharma	+TRINOVUM 28, Janssen
+DIVINA PLUS, Orion Pharma	+TRIONETTA, Bayer
+DUOVA, Orifarm	+TRIONETTA 28, Bayer
+ESTALIS, Novartis	+TRIREGOL, Sandoz
ESTRADOT, Novartis	+YASMIN, Bayer
+EVIANA, Novo Nordisk	+YASMIN 28, Bayer
EVOREL, Paranova	+YASMINELLE, Bayer
+FEMANOR, Meda	+YASMINELLE 28, Bayer
+FEMASEKVENS, Meda	+YAZ, Bayer
+INDIVINA, Orion Pharma	+ZYRONA, Orifarm Generics
+NOVOFEM, Novo Nordisk	
OESTRING, Pfizer	
+QLAIRA, Bayer	
+SEQUIDOT, Novartis	
+TRIVINA, Orion Pharma	
VAGIFEM, Novo Nordisk	
+ZOELY, MSD	
<b>Estramustin</b> ESTRACYT, Pfizer	
<b>Estriol</b> BLISSEL, CampusPharma	
OESTRIOL IMI PHARMA, Imi Pharma	
OESTRIOL MYLAN, Mylan	
OVESTERIN, MSD	
<b>Etambutol</b> MYAMBUTOL, Cross Pharma	
+RIMSTAR, Sandoz	
<b>Etanercept</b> ENBREL, Pfizer	
<b>Etilefrin</b> EFFORTIL, Boehringer Ingelheim	
<b>Etinylestradiol</b> +ABELONELLE 28, Alternova	
+CILEST, Janssen	
+CILEST 28, Janssen	
+DESOLETT, MSD	
+DESOLETT 28, MSD	
+DIANE, Bayer	
+EVRA, Janssen	
+FEMISTAD, PharmaCoDane	
+MERCILON 28, MSD	
<b>Ezetimib</b> EZETROL, MSD	
<b>Exenatid</b> BYDUREON, Bristol-Myers Squibb	
BYETTA, Bristol-Myers Squibb	
<b>Exemestan</b> AROMASIN, Pfizer	
EXEMESTAN ACTAVIS, Actavis	
EXEMESTAN SANDOZ, Sandoz	
EXEMESTAN STADA, PharmaCoDane	
EXEMESTANE TEVA, Teva	
<b>Exenatid</b> BYDUREON, Bristol-Myers Squibb	
BYETTA, Bristol-Myers Squibb	
<b>Ezetimib</b> EZETROL, MSD	
<b>F</b>	
<b>Famotidin</b> FAMOTIDIN HEXAL, Sandoz	
PEPCID, McNeil	
+PEPCID DUO, McNeil	
<b>Fampridin</b> FAMPYRA, Biogenidec	
<b>Felbamat</b> TALOXA, MSD	
<b>Felodipin</b> FELODIPIN ACTAVIS, Actavis	
FELODIPIN HEXAL, Sandoz	
FELODIPIN RATIOPHARM, Teva	
FELODIPIN STADA, PharmaCoDane	
+LOGIMAT FORTE, Cross Pharma	
+LOGIMAX, AstraZeneca	
+LOGIMAX FORTE, AstraZeneca	
PLENDIL, AstraZeneca	
<b>Fenazon</b> +KOFFAZON N, Recip	
<b>Fenobarbital</b> FENEMAL RECIP, Recip	
<b>Fenofibrat</b> FULCRO, Medartuum	
LIPANTHYL, Abbott	
<b>Fenoximetylpenicillin</b> FENOXIMETYLPCNICILLIN EQL PHARMA, EQL Pharma	
KÄVEPENIN, Meda	
KÄVEPENIN FRUKT, Meda	
TIKACILLIN, Meda	
<b>Fentanyl</b> ABSTRAL, Prostrakan	
ACTIQ, Teva	
DUROGESIC, Janssen	
FENTANYL ACTAVIS, Actavis	
FENTANYL B. BRAUN, Braun	
FENTANYL LAVIPHARM, Bluefish Pharma	
FENTANYL MEDA, Meda	
FENTANYL ORION, Orion Pharma	
FENTANYL RATIOPHARM, Teva	
FENTANYL SANDOZ, Sandoz	
INSTANYL, Takeda Pharma	
LEPTANAL, Janssen	
MATRIFEN, Takeda Pharma	
<b>Fenylefrin</b> +MYDRIASERT, Laboratoires Théa	
PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE CHAUVIN, Bausch + Lomb	
<b>Fenylpropanolamin</b> RINEXIN, Recip	
<b>Fenytoin</b> EPANUTIN, Pfizer	
FENANTOIN RECIP, Recip	
<b>Ferrikloridhexahydrat</b> +TRACEL, Fresenius Kabi	
<b>Ferroglycinsulfatkomplex</b> NIFEREX, Erol	
<b>Ferumoxsil</b> LUMIREM, Gothia Medical	
<b>Ferumoxytol</b> RIENSO, Takeda Pharma	
<b>Fesoterodin</b> TOVIAZ, Pfizer	

<b>Fexofenadin</b>
ALLEGRA, Sanofi
ALTIFEX, Orifarm Generics
NEFOKEF, Mylan
TELFAST, Sanofi
<b>Fibrinogen</b>
+ARTISSL, Baxter
RIASTAP, CSL Behring
+TACHOSIL, Nycomed
+TISSEEL, Baxter
<b>Filgrastim</b>
NEUPOGEN, Amgen
NEUPOGEN NOVUM, Amgen
NIVESTIM, Hospira
RATIOGRASTIM, Teva
ZARZIO, Sandoz
<b>Fimbria typ 2 och 3</b>
+TRIAxis, Sanofi Pasteur MSD
<b>Finasterid</b>
FINASTERID ACTAVIS, Actavis
FINASTERID ORION, Orion Pharma
FINASTERID SANDOZ, Sandoz
FINASTERID STADA, PharmaCoDane
PROPECIA, MSD
PROSCAR, MSD
<b>Fingolimod</b>
GILENYA, Novartis
<b>Fiskolja (högrenad)</b>
+OMEGAVEN, Fresenius Kabi
+SMOKABIVEN, Fresenius Kabi
+SMOKABIVEN ELEKTROLYTFRI, Fresenius Kabi
+SMOKABIVEN PERIFER, Fresenius Kabi
+SMOFLIPID, Fresenius Kabi
<b>Flekainid</b>
TAMBOCOR, Flera fabrikanter
TAMBOCOR RETARD, 2care4
<b>Flucytosin</b>
ANCOTIL, Meda
<b>Fludarabin</b>
FLUDARA, Genzyme
FLUDARABIN ACTAVIS, Actavis
FLUDARABIN EBEWE, Sandoz
FLUDARABIN HOSPIRA, Hospira
<b>Fludrokortison</b>
FLORINEF, Bristol-Myers Squibb
<b>Flufenazin</b>
SIQUALONE DECANOAT, Bristol- Myers Squibb
<b>Flukloxacillin</b>
FLUCLOXACILLIN ORION, Orion Pharma
FLUCLOXACILLIN SANDOZ, Sandoz
FLUKLOXACILLIN MEDA, Meda
HERACILLIN, Meda
<b>Flukonazol</b>
DIFLUCAN, Flera fabrikanter
FLUCONAZOL ACTAVIS, Actavis
FLUCONAZOL BMM PHARMA, Bluefish Pharma
FLUCONAZOL FRESENIUS KABI, Fresenius Kabi
FLUCONAZOL HEXAL, Sandoz
FLUCONAZOL KRKA, KRKA
FLUCONAZOL NYCOMED, Takeda Pharma
FLUCONAZOL VILLERTON, FarmaPlus

FLUCONAZOLE B. BRAUN, Braun
FLUKONAZOL MEDARTUUM, Medartuum Medical
<b>Flumazenil</b>
FLUMAZENIL ACTAVIS, Actavis
FLUMAZENIL B. BRAUN, Braun
FLUMAZENIL FRESENIUS KABI, Fresenius Kabi
FLUMAZENIL HAMELN, Algol Pharma
LANEXAT, Roche
<b>Flumetasolon</b>
+LOCACORTEN-VIOFORM, Amdipharm
<b>Flunitrazepam</b>
FLUNITRAZEPAM MYLAN, Mylan
<b>Fluocinolonacetonetid</b>
+CETRAXAL COMP, POA Pharma
SYNALAR, Bioglan
<b>Fluokortolon</b>
+DOLOPROCT, Bayer
<b>Fluoresceinnatrium</b>
FLUORESCINNATRIUM CHAUVIN, Bausch + Lomb
FLUORESCITE, Alcon
+FLURESS, Abigo
+LIDOKAIN-FLUORESCINE CHAUVIN, Bausch + Lomb
<b>Fluorouracil</b>
FLUOROURACIL ACCORD, Accord Healthcare
FLUOROURACIL TEVA, Teva
<b>Fluoxetin</b>
FLUOXETIN MYLAN, Mylan
FLUOXETIN ORIFARM, Orifarm Generics
FLUOXETIN RATIOPHARM, Teva
FLUOXETIN SANDOZ, Sandoz
FLUOXETIN STADA, PharmaCoDane
FLUOXETIN TEVA, Teva
FONTEX, Lilly
<b>Flupentixol</b>
FLUANXOL, Lundbeck
FLUANXOL DEPOT, Lundbeck
<b>Flurbiprofen</b>
STREFEN, Reckitt Benckiser Healthcare
<b>Flutamid</b>
FLUTAMID MYLAN, Mylan
FLUTAMID STADA, PharmaCoDane
<b>Flutikason</b>
AVAMYS, GlaxoSmithKline
+BRISOMAX DISKUS FORTE, Orifarm
+DYMISTA, Meda
FLIXOTIDE DISKUS, Flera fabrikanter
FLUTIDE DISKUS, GlaxoSmithKline
FLUTIDE EVOHALER, GlaxoSmithKline
FLUTIDE NASAL, GlaxoSmithKline
+FLUTIFORM, Mundipharm
FLUTIKASON 2CARE4, 2care4
FLUTIKASON TEVA, Teva
FLUTIVATE, GlaxoSmithKline
+RELANIO, Bluefish Pharma
+SERETAIDE DISKUS, Paranova
+SERETIDE DISKUS, GlaxoSmithKline
+SERETIDE DISKUS FORTE,
+SERETIDE MITE, GlaxoSmithKline
+SERETIDE VIOFORM, Amdipharm
+SERETIDE EVOHALER, GlaxoSmithKline
+SERETIDE EVOHALER FORTE, GlaxoSmithKline
+SERETIDE EVOHALER MITE, GlaxoSmithKline
<b>Fluvoxamin</b>
FEVARIN, Abbott
<b>Follitropin alfa</b>
GONAL-F, Merck
<b>Follitropin beta</b>
PUREGON, MSD
<b>Folsyra</b>
+BIVEPLEX COMP, Abigo
+CERNEVIT, Baxter
+DULCIVIT COMP, Abigo
FOLACIN, Pfizer
FOLSYRA EVOLAN, Evolan
FOLVIDON, Abigo
+SOLUVIT, Fresenius Kabi
+TRIOBE, Recip
<b>Fomepizol</b>
FOMEPIZOLE EUSA PHARMA, SOBI
<b>Fondaparinux</b>
ARIXTRA, GlaxoSmithKline
<b>Formoterol</b>
+FLUTIFORM, Mundipharma
+INNOVAIR, Flera fabrikanter
OXIS TURBUHALER, AstraZeneca
+SYMBICORT FORTE TURBUHALER, AstraZeneca
+SYMBICORT MITE TURBUHALER, AstraZeneca
+SYMBICORT TURBUHALER, AstraZeneca
<b>Fosamprenavir</b>
TELZIR, GlaxoSmithKline
<b>Fosaprepitant</b>
IVEMEND, MSD
<b>Fosfenvtoin</b>
PRO-EPANUTIN, Pfizer
<b>Fulvestrant</b>
FASLODEX, AstraZeneca
<b>Furosemid</b>
FURIK, Takeda Pharma
FURIK RETARD, Takeda Pharma
FUROSEMID COPYFARM, Orifarm Generics
FUROSEMID HEXAL, Sandoz
FUROSEMID RECIP, Recip
IMPUGAN, Actavis
LASIX RETARD, Sanofi
<b>Fusidinsyra</b>
FUCIDIN, LEO Pharma
+FUCIDIN-HYDROCORTISON, LEO Pharma
FUCIDINE, Paranova
FUCITHALMIC, LEO Pharma
<b>Fytomenadion</b>
KONAKION NOVUM, Roche
+VITALIPID ADULT, Fresenius Kabi
+VITALIPID INFANT, Fresenius Kabi

**Sökord      Innehåll**

+ = Läkemedel med mer  
än en aktiv beståndsdel

**G****Gabapentin**

GABAPENTIN ACTAVIS, Actavis  
GABAPENTIN NYCOMED, Takeda Pharma  
GABAPENTIN SANDOZ, Sandoz  
NEURONTIN, Flera fabrikanter

**Gadobenat**

MULTIHANCE, Bracco

**Gadobutrol**

GADOVIST, Bayer

**Gadopentetsrya**

MAGNEVIST, Bayer

**Gadoteridol**

PROHANCE, Bracco

**Gadoterinsyra**

DOTAREM, Gothia Medical

**Gadoxetinsyra**

PRIMOVT, Bayer

**Galantamin**

GALANTAMIN KRKA, KRKA  
GALANTAMIN STADA, PharmaCoDane  
GALANTAMIN TEVA, Teva  
REMINYL, Janssen

**Galsulfas**

NAGLAZYME, BioMarin Europe

**Ganciklovir**

CYMEVENE, Roche

**Ganirelix**

ORGALUTRAN, MSD

**Gefitinib**

IRESSA, AstraZeneca

**Gelatin, succinylerat**

+GELASPART, Braun  
+GELOFUSINE, Braun

**Gemcitabin**

GEMCITABIN ACTAVIS, Actavis  
GEMCITABIN EBewe, Sandoz  
GEMCITABIN FRESENIUS KABI, Fresenius Kabi  
GEMCITABIN HOSPIRA, Hospira  
GEMCITABIN SANDOZ, Sandoz  
GEMZAR, Lilly

**Gemeprost**

CERVAGEM, Sanofi

**Gemfibrozil**

GEMFIBROZIL SANDOZ, Sandoz  
LOPID, Pfizer

**Gentamicin**

GENSUMYCIN, Sanofi

**Gentiana lutea (gullgentian)**

+SINOVA, Boehringer Ingelheim  
+SINOVA FORTE, Boehringer Ingelheim

**Geraniol**

+MEKOSTEST, Vitaflo

**Gimeracil**

+TEYSUNO, Nordic Drugs

**Ginkgo biloba**

BIO-BILOBA, Pharma Hus

**Glatiramer**

COPAXONE, Teva

**Glibenklamid**

DAONIL, Sanofi

**Glimepirid**

AMARYL, Sanofi  
GLIMEPIRID BMM PHARMA, BMM Pharma  
GLIMEPIRID STADA, PharmaCoDane

**Glukagon**

GLUCAGON NOVO NORDISK, Novo Nordisk

**Glukos**

+ACCUSOL 35 KALIUM 2 MMOL/L, Baxter  
+ACCUSOL 35 KALIUM 4 MMOL/L, Baxter  
+BALANCE 1.5 % GLUCOSE 1.25 MMOL/L CALCIUM, Fresenius Medical Care  
+BALANCE 1.5 % GLUCOSE 1.75 MMOL/L CALCIUM, Fresenius Medical Care  
+BALANCE 2.3 % GLUCOSE 1.25 MMOL/L CALCIUM, Fresenius Medical Care  
+BALANCE 2.3 % GLUCOSE 1.75 MMOL/L CALCIUM, Fresenius Medical Care  
+BALANCE 4.25 % GLUCOSE 1.25 MMOL/L CALCIUM, Fresenius Medical Care  
+BALANCE 4.25 % GLUCOSE 1.75 MMOL/L CALCIUM, Fresenius Medical Care  
+CLINIMIX N17G35E, Baxter  
+CLINIMIX N9G15E, Baxter  
+GAMBROSOL TRIO 10, Fresenius Medical Care  
+GAMBROSOL TRIO 40, Fresenius Medical Care  
+GLUCOS BAXTER 25 MG/ML BUFFRAD, Baxter  
+GLUCOS BAXTER 50 MG/ML BUFFRAD, Baxter  
GLUCOS BAXTER VIAFLO, Baxter  
GLUCOS FRESENIUS KABI, Fresenius Kabi  
+GLUCOS FRESENIUS KABI 100 MG/ML + Natrium + KALIUM, Fresenius Kabi  
+GLUCOS FRESENIUS KABI 100 MG/ML MED Na 40 + K 20, Fresenius Kabi  
+GLUCOS FRESENIUS KABI 50 MG/ML BUFFRAD, Fresenius Kabi  
+GLUCOS FRESENIUS KABI 50 MG/ML MED Na 40 + K 20, Fresenius Kabi  
GLUCOS. B. BRAUN, Braun  
+GLUCOSE-Na-K BAXTER 100 MG/ML, Baxter  
+GLUCOSE-Na-K BAXTER 50 MG/ML, Baxter  
+GLUKOS BRAUN 25 MG/ML BUFFRAD, Braun  
+GLUKOS BRAUN 50 MG/ML BUFFRAD, Braun  
+GLUKOS BRAUN 50 MG/ML MED Na40 + K20, Braun  
GLUKOS FRESENIUS KABI, Fresenius Kabi  
+GLUKOSEL, Braun

+KABIVEN, Fresenius Kabi

+KABIVEN PERIFER, Fresenius Kabi

+MULTIBIC 2MMOL/L KALIUM, Fresenius Medical Care

+MULTIBIC 3MMOL/L KALIUM, Fresenius Medical Care

+MULTIBIC 4MMOL/L KALIUM, Fresenius Medical Care

+MULTIBIC KALIUMFRI, Fresenius Medical Care

+NATRIUMKLORID-GLUCOS BAXTER VIAFLO, Baxter

+NUTRADEX MED GLUCOS 100 MG/ML, Fresenius Kabi

+NUTRIFLEX LIPID PERI, Braun

+NUTRIFLEX LIPID PLUS, Braun

+NUTRIFLEX LIPID SPECIAL, Braun

+NUTRIFLEX OMEGA PLUS, Braun

+NUTRIFLEX OMEGA SPECIAL, Braun

+NUTRIFLEX PERI, Braun

+NUTRIFLEX PLUS, Braun

+OLICLINOMEL N7-1000E, Baxter

+OLIMEL N9, Baxter

+OLIMEL PERIFER N4E, Baxter

+PHYSIONEAL 35 GLUCOSE, Baxter

+PHYSIONEAL 35 GLUCOSE CLEAR-FLEX, Baxter

+PHYSIONEAL 40 GLUCOSE, Baxter

+PLASMALYTE GLUCOS, Baxter

+PRISMASOL, Gambio

+REHYDREX MED GLUCOS 25 MG/ML, Fresenius Kabi

+SMOKABIVEN, Fresenius Kabi

+SMOKABIVEN ELEKTROLYTFRI, Fresenius Kabi

+SMOKABIVEN PERIFER, Fresenius Kabi

+STRUCTOKABIVEN, Fresenius Kabi

+STRUCTOKABIVEN ELEKTROLYTFRI, Fresenius Kabi

+STRUCTOKABIVEN PERIFER, Fresenius Kabi

**Glukosamin**

ARTROX, Pfizer

COMFORA, Nordic Drugs

GLUCOMED, Vitaflo

GLUCOSAMINE RATIOPHARM, Teva

GLUCOSINE, Recip

GLUKOSAMIN PHARMA NORD, Pharma Hus

**Glukosaminglykanpolysulfat**

HIRUDOID, PharmaCoDane

**Glutaminsyra**

+GLAVAMIN, Fresenius Kabi

HYPOTHYLIN, Recip

+KABIVEN, Fresenius Kabi

+KABIVEN PERIFER, Fresenius Kabi

+NUTRIFLEX LIPID PERI, Braun

+NUTRIFLEX LIPID PLUS, Braun

+NUTRIFLEX LIPID SPECIAL, Braun

+NUTRIFLEX OMEGA PLUS, Braun

+NUTRIFLEX OMEGA SPECIAL, Braun

+NUTRIFLEX PERI, Braun

+NUTRIFLEX PLUS, Braun

+OLIMEL N9, Baxter

+OLIMEL PERIFER N4E, Baxter

+VAMIN 14 G N/L ELEKTROLYTFRI, Fresenius Kabi

+VAMIN 18 G N/L ELEKTROLYTFRI, Fresenius Kabi

+VAMINOLAC, Fresenius Kabi

**Sökord Innehåll**

<b>Glycerin</b> MINIDERM, ACO Hud +OMEGAVEN, Fresenius Kabi	<b>Heparinnatrium</b> HEPARIN LEO, Flera fabrikanter	+LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE KRKA, KRKA
<b>Glyceryltrinitrat</b> GLYTRIN, Meda MINITRAN, Meda NITROGLYCERIN BIOPHAUSIA, BioPhausia NITROGLYCERIN RECIP, Recip NITROLINGUAL, Pohl-Boskamp RECTOGESIC, Prostrakan TRANSIDER-NITRO, Novartis	<b>Hepatit A-virus, inaktivater</b> +AMBIRIX, GlaxoSmithKline HAVRIX, GlaxoSmithKline +TWINRIX PAEDIATRIC, GlaxoSmithKline +TWINRIX VUXEN, GlaxoSmithKline VAQTA, Sanofi Pasteur MSD EPAXAL, Crucell	+LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ, Sandoz
<b>Glycyl-glutamin (dipeptid)</b> +GLAVAMIN, Fresenius Kabi	<b>Hepatit B-tytantigen</b> +AMBIRIX, GlaxoSmithKline ENGERIX-B, GlaxoSmithKline FENDRIX, GlaxoSmithKline HBVAXPRO, Sanofi Pasteur MSD +INFANRIX HEXA, GlaxoSmithKline +TWINRIX PAEDIATRIC, GlaxoSmithKline +TWINRIX VUXEN, GlaxoSmithKline	+LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA, Teva
<b>Glycyl-tyrosin (dipeptid)</b> +GLAVAMIN, Fresenius Kabi	<b>Hexaminolevulinat</b> HEXIX, Photocure	+LOSATRIX COMP, Teva
<b>Glykopryron</b> ROBINAL, Meda +ROBINAL-NEOSTIGMIN, Meda	<b>Histamin</b> CEPLENE, Meda SOLUPRICK POSITIV KONTROLL, ALK Nordic	+MICARDISPLUS, Boehringer Ingelheim
<b>Golimumab</b> SIMPONI, MSD	<b>Humulus lupulus (humle)</b> +DORMEASAN, Svenska Bioforce +VALERINA NATT, Cederroth	+NORMORIX, Takeda Pharma
<b>Goserelin</b> ZOLADEX, AstraZeneca	<b>Hyaluronsyra</b> ARTZAL, Nordic Drugs HYALGAN, Takeda Pharma	+NORMORIX MITE, Takeda Pharma
<b>Granisetron</b> GRANisetron BMM PHARMA, BMM Pharma GRANisetron FRESENIUS KABI, Fresenius Kabi GRANisetron HAMELN, Evolan GRANisetron STADA, PharmaCoDane KYTRIL, Roche	<b>Hydralazin</b> APRESOLIN, Amdipharm	+RAMIPRIL/HYDROKORTIAZID 2CARE4, 2care4
<b>Guaiifenesin</b> THERACOUGH, Novartis	<b>Hydrokortison</b> ACCUPRO COMP, Pfizer	+RAMIPRIL/HYDROKORTIAZID ACTAVIS, Actavis
<b>Gula febern-virus (stam 17d)</b> STAMARIL, Sanofi Pasteur MSD	+AMILOFERM, Nordic Drugs +ATACAND PLUS, AstraZeneca +CANDESARSTAD COMP, PharmaCoDane +CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ACTAVIS, Actavis +CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE KRKA, KRKA +CANDEXETIL COMP, Teva +COAPROVEL, Sanofi +CORIXIL COMP, Orifarm +COZAAR COMP, MSD +DIOVAN COMP, Novartis +ENALAPRIL COMP RATIOPHARM, Teva +ENALAPRIL COMP SANDOZ, Sandoz +ENALAPRIL COMP STADA, PharmaCoDane +ENALAPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA, Teva ESIDREX, Novartis HYDROKORTIAZID EVOLAN, Evolan +LINATIL COMP, Sandoz +LINATIL COMP MITE, Sandoz +LISINOPRIL/HYDROKORTIAZID ACTAVIS, Actavis +LISINOPRIL/HYDROKORTIAZID STADA, PharmaCoDane +LOSARSTAD COMP, PharmaCoDane	+RAMIPRIL/HYDROKORTIAZID HEXAL, Sandoz
<b>H</b>		+RENITEC COMP, MSD
<b>Haemophilus influenzae typ b polysackarid</b> ACT-HIB, Sanofi Pasteur MSD +INFANRIX HEXA, GlaxoSmithKline +INFANRIX-POLIO+HIB, GlaxoSmithKline +PENTAVAC, Sanofi Pasteur MSD		+SPARKAL, Sandoz
<b>Haloperidol</b> HALDOL, Janssen HALDOL DEPOT, Janssen		+SPARKAL MITE, Sandoz
<b>Harpagophytum procumbens (djävulsklo)</b> HELAFLEX, Bringwell		+SYNERPRIL, MSD
<b>Hemagglutinin (FHA), renat, filamentöst</b> +BOOSTRIX, GlaxoSmithKline +BOOSTRIX POLIO, GlaxoSmithKline +INFANRIX, GlaxoSmithKline +INFANRIX HEXA, GlaxoSmithKline +INFANRIX POLIO, GlaxoSmithKline +INFANRIX-POLIO+HIB, GlaxoSmithKline +PENTAVAC, Sanofi Pasteur MSD +TETRAVAC, Sanofi Pasteur MSD +TRIAXIS, Sanofi Pasteur MSD		+TANLOZID, Arrow
		+TEVETEN COMP, Abbott
		+VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE KRKA, KRKA
		+VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ, Sandoz
		+VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA, Teva
		<b>Hydrokortison</b> COLFOAM, Flera fabrikanter
		+CORTIMYK, CCS Healthcare
		+DAKTACORT, McNeil
		+FENURIL-HYDROKORTISON, ACO Hud
		FICORTRIL, Pfizer
		+FUCIDIN-HYDROCORTISON, LEO Pharma
		HYDERM, ACO Hud
		HYDROKORTISON CCS, CCS Healthcare
		HYDROKORTISON NYCOMED, Takeda Pharma
		MILDISON LIPID, Astellas Pharma
		PLENADREN, ViroPharma
		SOLU-CORTEF, Pfizer
		+TERRACORTRIL, Pfizer
		+TERRACORTRIL MED POLYMYXIN B, Pfizer
		+XERCLEAR, Medivir
		+XYLOPROCT, AstraZeneca
		<b>Hydrokortisonbutyrat</b> LOOID, Pharmachim
		<b>Hydromorfon</b> PALLADON, Mundipharma
		<b>Hydroxicitronellal</b> +MEKOSTEST, Vitaflo
		<b>Hydroxietylstärkelse</b> +HESRA, Baxter
		+HYPERHAES, Fresenius Kabi
		+TETRASPAN, Braun
		+VENOFUNDIN, Braun
		+VIASPARN, Bristol-Myers Squibb
		+VOLULYTE, Fresenius Kabi
		+VOLUVEN, Fresenius Kabi
		<b>Hydroxikarbamid</b> HYDREA, Bristol-Myers Squibb
		HYDROXYUREA MEDAC, Medac
		<b>Hydroxiklorokin</b> PLAQUENIL, Sanofi

Sökord Innehåll

+ = Läkemedel med mer än en aktiv beståndsdel

**Hydroxismörsyra**  
XYREM, UCB Nordic**Hydroxizin**  
ATARAX, Flera fabrikanter**Hydroxokobalamin**  
BEHEPAN, Pfizer  
CYANOKIT, SOBI**(-)Hyoscynamin**  
EGAZIL, BioPhausia**Hypromellos**  
ARTELAC, Santen  
+BION TEARS, Alcon  
ISOPTO-PLAIN, Alcon**Ibandronat**  
BONDRONAT, Roche  
BONVIVA, Roche  
IBANDRONATE BLUEFISH, Bluefish Pharma  
IBANDRONIC ACID SANDOZ, Sandoz**Iberis amara (blomsteriberis), färsk planta, extrakt (1:1,5-2,5) etanol 50%**  
+IBEROGAST, Green Medicine**Ibrutumomabtuxetan**  
ZEVALIN, Bayer**Ibuprofen**  
ALINDRIN, Recip  
+ARDINEX, Mundipharma  
BRUFEN, Abbott  
BRUFEN RETARD, Abbott  
BURANA, Orion Pharma  
IBUMETIN, Takeda Pharma  
IBUPROFEN ACTAVIS, Actavis  
IBUPROFEN APOFRI, Apofri  
IBUPROFEN ORIFARM, Orifarm Generics  
IBUPROFEN RATIOPHARM, Teva  
IBUZIN, Apofri  
IPREN, McNeil  
NUROFEN APELSIN, Reckitt Benckiser Healthcare  
PEDEA, Orphan Europe Nordic**Ibutilid**  
CORVERT, Pfizer**Ichammol**  
+INOTYOL, Abbott**Icodextrin**  
+EXTRANEAL, Baxter**Idarubicin**  
ZAVEDOS, Pfizer**Idursulfas**  
ELAPRASE, Shire HGT**Ifosfamid**  
HOLOXAN, Baxter**Ikatibant**  
FIRAZYR, Shire HGT**Iloprosttrometamol**  
ILOMEDIN, Bayer  
VENTAVIS, Bayer**Imatinib**  
GLIVEC, Novartis**Imiglukeras**  
CEREZYME, Genzyme**Imikvimod**  
ALDARA, Meda  
ZYCLARA, Meda**Imipenem**

+IMIPENEM/CILASTATIN ACTAVIS,  
Actavis  
+IMIPENEM/CILASTATIN  
FRESENIUS KABI, Fresenius Kabi  
+IMIPENEM/CILASTATIN HOSPIRA,  
Hospira  
+TIENAM, MSD

**Immunoglobulin human, normalt**  
BERIGLOBIN, CSL Behring  
FLEBOGAMMA DIF, Grifols Nordic  
GAMMAGARD S/D, Baxter  
GAMMANORM, Octapharma  
GAMUNEX, Grifols Nordic  
HIZENTRA, CSL Behring  
KIOVIG, Baxter  
OCTAGAM, Octapharma  
PRIVIGEN, CSL Behring  
SUBCUVIA, Baxter**Immunoglobulin, humant, anti-D**  
RHESONATIV, Octapharma  
RHOPHYLAC, CSL Behring**Immunoglobulin, kanin, anti-T-lymfocyt**  
ATG-FRESENIUS, Fresenius Medical Care**Immunoglobulin, kanin, anti-tymocyt**  
THYMOGLOBULINE, Genzyme**Indakaterol**  
ONBREZ BREEZHALER, Novartis**Indinavir**  
CRIXIVAN, MSD**Indometacin**  
CONFORTID, Actavis**Infliximab**  
REMICADE, MSD**Influensavaccin, inaktivert**  
+FLUARIX, GlaxoSmithKline  
+INFLEXAL V, Crucell  
+PREFLUCEL, Baxter  
+VACCIN MOT INFLUENSA, Crucell  
+VAXIGRIP, Sanofi Pasteur MSD**Influensavaccin, levande attenuerat**  
+FLUENZ, AstraZeneca**Ingenolmebutat**  
PICATO, LEO Pharma**Insulin aspart**  
+NOVOMIX 30 FLEXPEN, Novo Nordisk  
+NOVOMIX 30 PENFILL, Novo Nordisk  
NOVORAPID, Novo Nordisk  
NOVORAPID FLEXPEN, Novo Nordisk  
NOVORAPID INNOLET, Novo Nordisk  
NOVORAPID PENFILL, Novo Nordisk**Insulin aspart protamin**  
+NOVOMIX 30 FLEXPEN, Novo Nordisk  
+NOVOMIX 30 PENFILL, Novo Nordisk**Insulin degludek**

TRESIBA, Novo Nordisk

**Insulin detemir**LEVEMIR, Novo Nordisk  
LEVEMIR (FLEXPEN), Novo Nordisk  
LEVEMIR (INNOLET), Novo Nordisk**Insulin glargin**LANTUS, Sanofi  
LANTUS (CLIKSTAR M FL.  
INJEKTIONSPENNOR), Sanofi  
LANTUS (SOLOSTAR), Sanofi**Insulin glulisin**APIDRA (CLIKSTAR M.FL.  
INJEKTIONSPENNOR), Sanofi  
APIDRA (SOLOSTAR), Sanofi**Insulin human (isophan)**HUMULIN NPH, Lilly  
HUMULIN NPH KWIKPEN, Lilly  
INSUMAN BASAL, Sanofi  
INSUMAN BASAL SOLOSTAR,  
Sanofi  
+INSUMAN COMB 25, Sanofi  
+INSUMAN COMB 25 SOLOSTAR,  
Sanofi**Insulin human (lösligt)**ACTRAPID PENFILL, Novo Nordisk  
HUMULIN REGULAR, Lilly  
+INSUMAN COMB 25, Sanofi  
+INSUMAN COMB 25 SOLOSTAR,  
Sanofi  
INSUMAN INFUSAT, Sanofi  
INSUMAN RAPID, Sanofi**Insulin lispro**HUMALOG, Lilly  
HUMALOG KWIKPEN, Lilly  
+HUMALOG MIX 25, Lilly  
+HUMALOG MIX 50, Lilly  
+HUMALOG MIX25 KWIKPEN, Lilly  
+HUMALOG MIX50 KWIKPEN, Lilly**Insulin lispro protamin**+HUMALOG MIX 25, Lilly  
+HUMALOG MIX 50, Lilly  
+HUMALOG MIX25 KWIKPEN, Lilly  
+HUMALOG MIX50 KWIKPEN, Lilly**Interferon alfa (HuIFN-alfaLe)**MULTIFERON, Swedish Orphan  
Biotivtrum International**Interferon alfa-2a**

ROFERON-A, Roche

**Interferon alfa-2b**

INTRONA (FLEROSPENNA), MSD

**Interferon beta**AVONEX, BiogenIdec  
BETAFERON, Bayer  
EXTAVIA, Novartis**Interferon gamma-1b**

IMUKIN, Boehringer Ingelheim

**Ipilimumab**

YERVOY, Bristol-Myers Squibb

**Ipratropium**ATROVENT, Boehringer Ingelheim  
ATROVENT NASAL, Flera  
fabrikanter  
+COMBIVENT, Boehringer  
Ingelheim  
+IPRAMOL, Teva  
IPRATROPIUMBROMID ARROW,  
Arrow  
IPRAXA, Teva  
+OTRIVIN COMP, Novartis**Sökord      Innehåll**

+SAPIMOL, Arrow  
**Irbesartan**  
 APROVEL, Sanofi  
 +COAPROVEL, Sanofi  
 IFIRMASTA, KRKA  
 IRBESARTAN ACTAVIS, Actavis  
 IRBESARTAN SANDOZ, Sandoz  
 IRBESARTAN STADA,  
 PharmaCoDane  
 IRBESARTAN TEVA, Teva  
**Irinotekan**  
 IRINOTECAN ACTAVIS, Actavis  
 IRINOTECAN EBEWE, Sandoz  
 IRINOTECAN FRESENIUS KABI,  
 Fresenius Kabi  
 IRINOTECAN HOSPIRA, Hospira  
**Isoeugenol**  
 +MEKOSTEST, Vitaflo  
**Isofluran**  
 FORENE, AbbVie  
 ISOFLURAN BAXTER, Baxter  
**Isoniazid**  
 +RIMACTAZID, Sandoz  
 +RIMCURE, Sandoz  
 +RIMSTAR, Sandoz  
 TIBINIDE, Meda  
**Isopropylalkohol**  
 +CHLORAPREP FÄRGAD,  
 CareFusion  
**4,4'-Isopropylidendifenol**  
 +MEKOSTEST, Vitaflo  
**Isosorbiddinitrat**  
 SORBANGIL, Recip  
**Isosorbidmononitrat**  
 IMDUR, AstraZeneca  
 ISMO, Riemser  
 ISMO RETARD, Riemser  
 ISOSORBIDMONONITRAT  
 ASTIMEX, Astimex  
 ISOSORBIDMONONITRAT MYLAN,  
 Mylan  
 MONOKET, UCB Nordic  
 MONOKET OD, Flera fabrikanter  
**Iosotiazolinon**  
 +MEKOSTEST, Vitaflo  
**Ispaghulaskal**  
 LUNELAX, Meda  
 VI-SIBLIN, Meda  
 VI-SIBLIN S, Meda  
**Isradipin**  
 LOMIR, Novartis  
 LOMIR SRO, Novartis  
**Itrakonazol**  
 ITRACONAZOLE SANDOZ, Sandoz  
 ITRAKONAZOL ACTAVIS, Actavis  
 ITRAKONAZOL STADA,  
 PharmaCoDane  
 SPORANOX, Janssen  
**Ivabradin**  
 PROCORALAN, Servier

---

**J**

---

**Japanskt encefalitvirus,  
 inaktivterat**  
 IXIARO, Crucell  
**Jobitridol**  
 XENETIX, Gothia Medical

**Johannesört (Hypericum perforatum)**  
 HYPERMIN, Svenska Bioforce  
 JOHANNESÖRT SALUS, Midsona  
 NEUROKAN, Midsona  
**Joversol**  
 OPTIRAY, Mallinckrodt  
**Joxaglinsyra**  
 HEXABRIX, Gothia Medical  
**Justicia adhatoda (malabarnöt)**  
 +KAN JANG, Green Medicine  
**Järn(III)isomaltosid 1000**  
 MONOFER, Pharmacosmos  
**Järn, trevärt**  
 VENOFE, Vifor Pharma  
**Järn, tvåvärt**  
 +DULCIVIT COMP, Abigo  
 DUROFERON, ACO Hud  
 NIFEREX, Erol  
**Järndextrankomplex**  
 COSMOFE, Pharmacosmos  
**Järnglukonat**  
 +DECAN, Baxter

---

**K**

---

**Kabergolin**  
 CABASER, Pfizer  
 CABERGOLINE TEVA, Teva  
 DOSTINEX, Pfizer  
**Kalcipotriol**  
 +DAIVOBET, LEO Pharma  
 +DOVOBET, Flera fabrikanter  
 +XAMIOL, LEO Pharma  
**Kalcitonin, lax-, syntetiskt**  
 MIACALCIC, Novartis  
**Kalcitriol**  
 ROCALTROL, Roche  
**Kalciumacetat**  
 +OSVAREN, Fresenius Medical Care  
**Kalciumfluorid**  
 +BIFLUORID 12, Meda  
**Kalciumfolinat**  
 CALCIUMFOLINAT EBEWE, Sandoz  
 CALCIUMFOLINAT HOSPIRA,  
 Hospira  
 CALCIUMFOLINATE TEVA, Teva  
**Kalciumglukonat**  
 +CALCIUM-SANDOZ, Sandoz  
**Kalciumkarbonat**  
 +CAL-D-VITA, Bayer  
 +CALCEVITA, Bayer  
 +CALCICHEW-D3 CITRON, Takeda  
 Pharma  
 +CALCICHEW-D3 FORTE CITRON,  
 Takeda Pharma  
 +CALCICHEW-D3 MITE CITRON,  
 Takeda Pharma  
 +CALCICHEW-D3 SPEARMINT,  
 Takeda Pharma  
 CALCITUGG, Takeda Pharma  
 +CALCIUM-SANDOZ, Sandoz  
 +GALIEVE MINT, Reckitt Benckiser  
 Healthcare  
 +GALIEVE PEPPERMINT, Reckitt  
 Benckiser Healthcare  
 +GAVISON, Nordic Drugs

**KALCIDON, Abigo**  
**KALCIPOS, Recip**  
 +KALCIPOS-D, Recip  
 +KALCIPOS-D FORTE, Recip  
 +KALCIPOS-D MITE, Recip  
 +NOVALUCOL, Meda  
 +PEPCID DUO, McNeil  
 +RENNIE, Bayer  
 +SAMARIN ANTACID MINT,  
 Cederroth  
**Kalciumklorid**  
 +ACCUSOL 35, Baxter  
 +ACCUSOL 35 KALIUM 2 MMOL/L,  
 Baxter  
 +ACCUSOL 35 KALIUM 4 MMOL/L,  
 Baxter  
 +ARTISS, Baxter  
 +BALANCE 1.5 % GLUCOSE 1.25  
 MMOL/L CALCIUM, Fresenius  
 Medical Care  
 +BALANCE 1.5 % GLUCOSE 1.75  
 MMOL/L CALCIUM, Fresenius  
 Medical Care  
 +BALANCE 2.3 % GLUCOSE 1.25  
 MMOL/L CALCIUM, Fresenius  
 Medical Care  
 +BALANCE 2.3 % GLUCOSE 1.75  
 MMOL/L CALCIUM, Fresenius  
 Medical Care  
 +BALANCE 4.25 % GLUCOSE 1.25  
 MMOL/L CALCIUM, Fresenius  
 Medical Care  
 +BALANCE 4.25 % GLUCOSE 1.75  
 MMOL/L CALCIUM, Fresenius  
 Medical Care  
 +BICAVERA, Fresenius Medical  
 Care  
 +CLINIMIX N17G35E, Baxter  
 +CLINIMIX N9G15E, Baxter  
 +EXTRANEAL, Baxter  
 +GAMBROSOL TRIO 10, Fresenius  
 Medical Care  
 +GAMBROSOL TRIO 40, Fresenius  
 Medical Care  
 +GELASPLAN, Braun  
 +HEMOSOL B0, Gambio  
 +HESRA, Baxter  
 +KABIVEN, Fresenius Kabi  
 +KABIVEN PERIFER, Fresenius Kabi  
 +MULTIBIC 2MMOL/L KALIUM,  
 Fresenius Medical Care  
 +MULTIBIC 3MMOL/L KALIUM,  
 Fresenius Medical Care  
 +MULTIBIC 4MMOL/L KALIUM,  
 Fresenius Medical Care  
 +MULTIBIC KALIUMFRI, Fresenius  
 Medical Care  
 +NUTRIFLEX LIPID PERI, Braun  
 +NUTRIFLEX LIPID PLUS, Braun  
 +NUTRIFLEX LIPID SPECIAL, Braun  
 +NUTRIFLEX OMEGA PLUS, Braun  
 +NUTRIFLEX OMEGA SPECIAL,  
 Braun  
 +NUTRIFLEX PERI, Braun  
 +NUTRIFLEX PLUS, Braun  
 +NUTRINEAL PD4 1,1 %  
 AMINOSYROR, Baxter  
 +OLICLINOMEL N7-1000E, Baxter  
 +OLIMEL PERIFER N4E, Baxter  
 +PHOXILIUM, Gambio  
 +PHYSIONEAL 35 GLUCOSE, Baxter  
 +PHYSIONEAL 35 GLUCOSE CLEAR-  
 FLEX, Baxter  
 +PHYSIONEAL 40 GLUCOSE, Baxter  
 +PLASMODEX, Meda

+PRISMASOL, Gambro	MG/ML MED Na 40 + K 20, Fresenius Kabi	Pharma
+RINGER-ACETAT BAXTER VIAFLO, Baxter	+GLUCOS FRESENIUS KABI 50 MG/ML MED Na 40 + K 20, Fresenius Kabi	+CANDESARTAN SANDOZ, Sandoz
+RINGER-ACETAT BRAUN, Braun	+GLUCOSE-Na-K BAXTER 100 MG/ML, Baxter	+CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ACTAVIS, Actavis
+RINGER-ACETAT FRESENIUS KABI, Fresenius Kabi	+GLUCOSE-Na-K BAXTER 50 MG/ML, Baxter	+CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE KRKA, KRKA
+RINGERFUNDIN, Braun	+GLUKOS BRAUN 50 MG/ML MED Na 40 + K20, Braun	+CANDEXETIL COMP, Teva
+SMOKABIVEN, Fresenius Kabi	+GLUKOSE, Baxter	
+SMOKABIVEN PERIFER, Fresenius Kabi	+HESRA, Baxter	
+STRUCTOKABIVEN, Fresenius Kabi	+KABIVEN, Fresenius Kabi	<b>Kanelaldehyd</b>
+STRUCTOKABIVEN PERIFER, Fresenius Kabi	+KABIVEN PERIFER, Fresenius Kabi	+MEKOSTEST, Vitaflo
+TETRASPAN, Braun	KALEORID, LEO Pharma	<b>Kanelalkohol</b>
+TISSEEL, Baxter	KALIUMKLORID B, BRAUN, Braun	+MEKOSTEST, Vitaflo
<b>Kalciumlaktobionat</b>	+LACROFARM, Orifarm Generics	<b>Karbakol</b>
+CALCIUM-SANDOZ, Sandoz	+LAXABON, BioPhausia	MIOSTAT, Alcon
<b>Kalciumlevofolinat</b>	+LAXIDO APELSIN, Nordic Drugs	<b>Karbamazepin</b>
ISOVORIN, Pfizer	+LAXIRIVA, Sandoz	HERMOLEPSIN RETARD, Orion
<b>Kalciumpantotenat</b>	+MOVICOL, Norgine	Pharma
+BEVIPLEX COMP, Abigo	+MOVICOL APELSIN, Norgine	TEGRETOL, Flera fabrikanter
<b>Kalciumpolystyrenulfonat</b>	+MOVICOL JUNIOR NEUTRAL, Norgine	TEGRETOL RETARD, Flera
RESONIUM-CALCIUM, Sanofi	+MOVIPREP, Norgine	fabrikanter
SORBISTERIT, Fresenius Medical Care	+MOXALOLE, Meda	TRIMONIL RETARD, Desitin
<b>Kalciumsilikat</b>	+MULTIBIC 2MMOL/L KALIUM, Fresenius Medical Care	
+RELAXIT, Abigo	+MULTIBIC 3MMOL/L KALIUM, Fresenius Medical Care	
<b>Kaliumacetat</b>	+MULTIBIC 4MMOL/L KALIUM, Fresenius Medical Care	
+ADDEX-KALIUM, Fresenius Kabi	+NUTRADEX MED GLUCOS 100 MG/ML, Fresenius Kabi	
+NUTRIFLEX LIPID PERI, Braun	+OLICLINOMEI N7-1000E, Baxter	
+NUTRIFLEX LIPID PLUS, Braun	+OLIMEL PERIFER N4E, Baxter	
+NUTRIFLEX LIPID SPECIAL, Braun	+OMNICOL, Omnia Läkemedel	
+NUTRIFLEX OMEGA PLUS, Braun	+PHOXILIUM, Gambro	
+NUTRIFLEX OMEGA SPECIAL, Braun	+PLASMALYTE, Baxter	
<b>Kaliumbikromat</b>	+PLASMALYTE GLUCOS, Baxter	
+MEKOSTEST, Vitaflo	+PLASMODEX, Meda	
<b>Kaliumbitartrat</b>	+PRISMASOL, Gambro	
+RELAXIT, Abigo	+RINGER-ACETAT BAXTER VIAFLO, Baxter	
<b>Kaliumcitrat</b>	+RINGER-ACETAT BRAUN, Braun	
KAJOS, Meda	+RINGER-ACETAT FRESENIUS KABI, Fresenius Kabi	
<b>Kaliumdivätefosfat</b>	+RINGERFUNDIN, Braun	
+NUTRADEX MED GLUCOS 100 MG/ML, Fresenius Kabi	+SMOKABIVEN, Fresenius Kabi	
+NUTRIFLEX PERI, Braun	+SMOKABIVEN PERIFER, Fresenius Kabi	
+VIASPAN, Bristol-Myers Squibb	+STRUCTOKABIVEN, Fresenius Kabi	
<b>Kaliumhydroxid</b>	+STRUCTOKABIVEN PERIFER, Fresenius Kabi	
+NUTRIFLEX PERI, Braun	+TETRASPAN, Braun	
+NUTRIFLEX PLUS, Braun	+VOLULYTE, Fresenius Kabi	
+VIASPAN, Bristol-Myers Squibb	<b>Kaliumnatriumvätecitrat</b>	
<b>Kaliumjodid</b>	RENAPUR, Algol Pharma	
KALIUMJODID RPH PHARMA, Recip	<b>Kamfer</b>	
+PEDITRACE, Fresenius Kabi	+VICKS VAPORUB, Procter & Gamble Sverige	
+TRACEI, Fresenius Kabi	<b>Kanakinumab</b>	
<b>Kaliumklorid</b>	ILARIS, Novartis	
+ACCUSOL 35 KALIUM 2 MMOL/L, Baxter	<b>Kandesartan</b>	
+ACCUSOL 35 KALIUM 4 MMOL/L, Baxter	AMIAS, Flera fabrikanter	
ADDEX-KALIUMKLORID, Fresenius Kabi	ATACAND, AstraZeneca	
+CENTYL K, LEO Pharma	+ATACAND PLUS, AstraZeneca	
+CENTYL K MITE, LEO Pharma	CANDESARSTAD, PharmaCoDane	
+ENDOFALK, Meda	+CANDESARSTAD COMP, PharmaCoDane	
+GELASPAN, Braun	CANDESARTAN KRKA, KRKA	
+GLUCOS FRESENIUS KABI 100 MG/ML + NATRIUM + KALIUM, Fresenius Kabi	CANDESARTAN ORION, Orion	
+GLUCOS FRESENIUS KABI 100		

<b>Ketokonazol</b> FUNGORAL, Janssen KETOCONAZOL ACTAVIS, Actavis KETOKONAZOL RATIOPHARM, Teva	<b>Klonidin</b> CATAPRES, Flera fabrikanter CATAPRESAN, Boehringer Ingelheim	+OCPLEX, Octapharma
<b>Ketoprofen</b> ORUDIS, Sanofi ORUDIS RETARD, Sanofi SIDURO, Meda	<b>Klopidogetrel</b> CLOPIDOGREL ACTAVIS, Actavis CLOPIDOGREL KRKA, KRKA CLOPIDOGREL ORION, Orion Pharma CLOPIDOGREL STADA, PharmaCoDane CLOPIDOGREL TEVA PHARMA B.V., Teva	<b>Koagulationsfaktor XIII</b> +TISSEEL, Baxter
<b>Ketorolak</b> TORadol, Roche	<b>Klorambucil</b> CLORIOPHARM, Sandoz GREPID, Orifarm Generics	<b>Koagulerbart protein, humant</b> +EVICEL, Omrix Biopharmaceuticals
<b>Ketotifen</b> ZADITEN, Laboratoires Théa	<b>Kloramfenikol</b> CHLOROMYCETIN, Pfizer KLORAMFENIKOL CCS, CCS Healthcare	<b>Koboltglukonatdihydrat</b> +DECAN, Baxter
<b>Kinagolid</b> NORPROLAC, Ferring	<b>Klorhexidin</b> +CHLORAPREP FÄRGAD, CareFusion CORSODYL, GlaxoSmithKline Consumer Healthcare	<b>Koboltkloridhexahydrat</b> +MEKOSTEST, Vitaflö
<b>Kinapril</b> ACCPRO, Pfizer +ACCPRO COMP, Pfizer	DESCUTAN, Fresenius Kabi	<b>Kodein</b>
<b>Kladribin</b> LEUSTATIN, Janssen	HEXIDENT, Meda	+ARDINEX, Mundipharma +CITODON, BioPhausia +CITODON FORTE, BioPhausia +CITODON MINOR, BioPhausia +CODALVONIL, Meda KODEIN RECIP, Recip +PANOCOD, Sanofi +PARACETAMOL/KODEIN EVOLAN, Evolan +SPASMOFEN, Meda +TREO COMP, Meda
<b>Klaritromycin</b> KLACID, Abbott +NEXIUM HP, AstraZeneca	HIBISCORB, Regent	
<b>Klavulansyra</b> +AMOXICILLIN/CLAVULANIC ACID 2CARE4, 2care4 +AMOXICILLIN/CLAVULANIC ACID AUROBINDO, Orion Pharma +BIOCLAVID, Sandoz +SPEKTRAMOX, Meda	HIBITANE, Bioglan	
<b>Klemastin</b> TAVEGIL, Flera fabrikanter TAVEGYL, Novartis	KLORHEXIDIN FRESENIUS KABI, Fresenius Kabi	
<b>Klindamycin</b> CLINDAMYCIN ALTERNNOVA, Alternova CLINDAMYCIN ORIFARM, Orifarm Generics	KLORHEXIDINSPRIT FRESENIUS KABI, Fresenius Kabi	
CLINDAMYCIN RATIOPHARM, Teva CLINDAMYCIN STRAGEN, Stragen Nordic	KLORHEXIDINSPRIT FÄRGAD FRESENIUS KABI, Fresenius Kabi	
DALACIN, Pfizer +DUAC, LEO Pharma	<b>Kloroallylhexaminiumklorid</b> +MEKOSTEST, Vitaflö	
<b>Kliokinol</b> +BETNOVAT MED CHINOFORM, GlaxoSmithKline +LOCACORTEN-VIOFORM, Amdipharm +MEKOSTEST, Vitaflö	<b>Klorokinadol</b> +MEKOSTEST, Vitaflö	
<b>Klobetasol</b> CLOBEX, Galderma Nordic DERMOVAT, GlaxoSmithKline	<b>Klorokinfosfat</b> KLOROKINFOSFAT RECIP, Recip	
<b>Klobetasolon</b> EMOVAT, GlaxoSmithKline	<b>Klortalidon</b> HYGROPAX, Orifice Medical	
<b>Klodronat</b> BONEFOS, Bayer	<b>Kloroxazon</b> PARAFLEX, BioPhausia	
<b>Klofarabin</b> EVOLTRA, Genzyme	<b>Klotrimazol</b> CANESTEN, Bayer	
<b>Klometiazol</b> HEMINEVRIN, Cheplapharm	<b>Kloxacillin</b> EKVACILLIN, Meda	
<b>Klomifen</b> PERGOTIME, Merck	<b>Klozapin</b> CLOZAPINE 2CARE4, 2care4 CLOZAPINE ACTAVIS, Actavis CLOZAPINE SANDOZ, Sandoz LEPONEX, Novartis	
<b>Klomipramin</b> ANAFRANIL, Novartis ANAFRANIL RETARD, Novartis KLOMIPRAMIN MYLAN, Mylan	<b>Koagulationsfaktor II (human)</b> +CONFIDEX, CSL Behring +OCPLEX, Octapharma	
<b>Klonazepam</b> RIVOTRIL, Orifarm	<b>Koagulationsfaktor IX (human)</b> +CONFIDEX, CSL Behring IMMUNINE, Baxter MONONINE, CSL Behring NANOFIX, Octapharma +OCPLEX, Octapharma	
+ = Läkemedel med mer än en aktiv beståndsdel	<b>Koagulationsfaktor VII (human)</b> +CONFIDEX, CSL Behring +OCPLEX, Octapharma	
	<b>Koagulationsfaktor X (human)</b> +CONFIDEX, CSL Behring	

Sökord Innehåll

**Kolestyramin**  
QUANTALAN, Orifarm  
QUESTRAN, Bristol-Myers Squibb  
QUESTRAN LOC, Bristol-Myers  
Squibb

**Kolinteofyllinat**  
TEOVENT, BioPhausia

**Kolistimetat**  
TADIM, Nigaard Pharma

**Kolmonoxid**  
LUNG TEST GAS CO ( $C_2H_2$ ,  $CH_4$ )  
AGA, AGA  
LUNG TEST GAS CO (He) AGA, AGA

**Kolofonium**  
+MEKOSTEST, Vitaflo

**Kopparglukonat**  
+DECAN, Baxter

**Kopparkloriddihydrat**  
+PEDITRACE, Fresenius Kabi  
+TRACEL, Fresenius Kabi

**Koriongonadotropin**  
PREGNYL, MSD

**Koriongonadotropin alfa**  
OVITRELLE, Merck

**Kromkloridhexahydrat**  
+DECAN, Baxter  
+TRACEL, Fresenius Kabi

**Kummin**  
+IBEROGAST, Green Medicine

**Kvillaja**  
+QUILLA SIMPLEX, ACO Hud

**Kväveoxid**  
INOMAX, AGA

---

**L**

---

**Labetalol**  
TRANDATE, Vitaflo

**Lactobacillus acidophilus**  
+TREVIS, Meda

**Lactobacillus bulgaricus**  
+TREVIS, Meda

**Lakosamid**  
VIMPAT, UCB Nordic

**Lakritsrot (Glycyrrhiza glabra)**  
+IBEROGAST, Green Medicine

**Laktitol**  
IMPORTAL EX-LAX, Vitaflo

**Laktobionisk syra**  
+VIASPAN, Bristol-Myers Squibb

**Laktulos**  
DUPHALAC, Abbott  
LACTULOSE ARROW, Arrow  
LAKTULOS APELSIN MEDA, Meda

**Lamivudin**  
+COMBIVIR, GlaxoSmithKline  
EPIVIR, GlaxoSmithKline  
+KIVEXA, GlaxoSmithKline  
+TRIZIVIR, GlaxoSmithKline  
ZEFFIX, GlaxoSmithKline

**Lamotrinin**  
CRISOMET, Orifarm  
LABILENO, Orifarm  
LAMICTAL, GlaxoSmithKline  
LAMOTRIGIN 1A FARMA, Sandoz

LAMOTRIGIN 2CARE4, 2care4  
LAMOTRIGIN ACTAVIS, Actavis  
LAMOTRIGIN ARROW, Arrow  
LAMOTRIGIN BMM PHARMA,  
BMM Pharma  
LAMOTRIGIN EBB, Ebb Medical  
LAMOTRIGIN RATIOPHARM, Teva

**Lanolinalkoholer**  
+MEKOSTEST, Vitaflo

**Lnreotid**  
SOMATULINE AUTOGEL, IPSEN

**Lansoprazol**  
LANSOPRAZOL ARROW, Arrow  
LANSOPRAZOL KRKA, KRKA  
LANZO, Flera fabrikanter  
LIMPIDEX, Paranova  
NIXACID, Sandoz  
ZOTON, Flera fabrikanter

**Lantan**  
FOSRENOL, Shire Sweden

**Lapatinib**  
TYVERB, GlaxoSmithKline

**Laronidas**  
ALDURAZYME, Genzyme

**Latanoprost**  
LATANOPROST ACTAVIS, Actavis  
LATANOPROST ARROW, Arrow  
LATANOPROST ORIFARM, Orifarm  
Generics  
LATANOPROST SANDOZ, Sandoz  
LATANOPROST STADA,  
PharmaCoDane  
LATANOPROST TEVA, Teva  
+LATANOPROST/TIMOLOL PFIZER,  
Pfizer  
+LATIOTIM, Sandoz  
MONOPROST, Laboratoires Théa  
XALATAN, Flera fabrikanter  
+XALCOM, Flera fabrikanter

**Lecitin**  
+RELAXIT, Abigo

**Leflunomid**  
LEFLUNOMIDE MEDAC, Medac

**Lenalidomid**  
REVLIMID, Celgene

**Lenograstim**  
GRANOCTYE, Sanofi

**Lerkanidipin**  
LERKANIDIPIN ACTAVIS, Actavis  
ZANIDIP, Meda

**Letrozol**  
FEMAR, Novartis  
LETROZOL ACTAVIS, Actavis  
LETROZOL ARROW, Arrow  
LETROZOL STADA, PharmaCoDane  
LETROZOL TEVA, Teva  
LETROZOLE BLUEFISH, Bluefish  
Pharma  
LETROZOLE SANDOZ, Sandoz

**Leuprorelin**  
ELIGARD, Flera fabrikanter  
ENANTON DEPOT DUAL, Orion  
Pharma  
ENANTON DEPOT SET, Orion  
Pharma  
LEUPRORELIN SANDOZ, Sandoz

**Levetiracetam**  
KEPPRA, UCB Nordic  
LEVETIRACETAM ACTAVIS, Actavis  
LEVETIRACETAM ACTAVIS GROUP,

Actavis  
LEVETIRACETAM BLUEFISH,  
Bluefish Pharma  
LEVETIRACETAM SANDOZ, Sandoz  
LEVETIRACETAM SUN, SUN  
Pharmaceutical

**Levodupivakain**  
CHIROCAINE, AbbVie

**Levodopa**  
+DUODOPA, AbbVie  
+LEVCAR, Sandoz  
+LEVODOPA/BENSERAZID  
RATIOPHARM, Teva  
+MADOPAR DEPOT, Flera  
fabrikanter  
+MADOPAR QUICK, Flera  
fabrikanter  
+MADOPAR QUICK MITE, Flera  
fabrikanter  
+MADOPARK, Roche  
+MADOPARK DEPOT, Roche  
+MADOPARK QUICK, Roche  
+MADOPARK QUICK MITE, Roche  
+SINEMET, MSD  
+SINEMET DEPOT, MSD  
+SINEMET DEPOT MITE, MSD  
+STALEVO, Orion Pharma

**Levofloxacin**  
LEVOFLOXACIN BLUEFISH, Bluefish  
Pharma  
LEVOFLOXACIN MYLAN, Mylan  
TAVANIC, Sanofi

**Levokabastin**  
LIVOCAB, Orifarm  
LIVOSTIN, McNeil

**Levomepromazin**  
NOZINAN, Sanofi

**Levonorgestrel**  
+ABELONELLE 28, Altenova  
MIRENA, Bayer  
+NEOVLETTA, Bayer  
+NEOVLETTA 28, Bayer  
NORLEVO, Flera fabrikanter  
POSTINOR, Bayer  
+PRIONELLE, CampusPharma  
+PRIONELLE 28, CampusPharma  
+TRINORDIOL 28, Pfizer  
+TRIONETTA, Bayer  
+TRIONETTA 28, Bayer  
+TRIREGOL, Sandoz

**Levosimendan**  
SIMDAX, Orion Pharma

**Levotyroxin**  
EUTHYROX, Merck  
LEVAXIN, Takeda Pharma  
LEVOTYROXIN NYCOMED, Takeda  
Pharma

**Lidokain**  
+DEPO-MEDROL CUM LIDOCAIN,  
Flera fabrikanter  
+DOLOPROCT, Bayer  
+EMLA, AstraZeneca  
+EMLA, Flera fabrikanter  
INSTILLAGEL, Abbott  
+LIDOKAIN-FLUORESCIN  
CHAUVIN, Bausch + Lomb  
+RAPYDAN, Eurocept  
+ROCEPHALIN MED LIDOKAIN,  
Roche  
+TAPIN, Orifarm Generics  
VERSATIS, Grunenthal Sweden  
XYLOCAIN, AstraZeneca

+XYLOCAIN ADRENALIN, AstraZeneca  
XYLOCAIN UTAN KONSER-VERINGSMEDEL, AstraZeneca  
XYLOCAIN VISKÖS, AstraZeneca  
XYLOCARD, AstraZeneca  
+XYLOPROCT, AstraZeneca  
**Linaklotid**  
CONSTELLA, Almirall  
**Linezolid**  
ZYVOXID, Orifarm  
**Liotyronin**  
LIOTHYRONIN, Takeda Pharma  
**Liraglutid**  
VICTOZA, Novo Nordisk  
**Lisinopril**  
LISINOPRIL ARROW, Arrow  
LISINOPRIL STADA, PharmaCoDane  
+LISINOPRIL/HYDROKLORTIAZID ACTAVIS, Actavis  
+LISINOPRIL/HYDROKLORTIAZID STADA, PharmaCoDane  
**Litium**  
LITHIONIT, BioPhausia  
**Lomustin**  
LOMUSTINE MEDAC, Medac  
**Loperamid**  
DIMOR, Nordic Drugs  
IMODIUM, McNeil  
+IMODIUMPLUS, McNeil  
LOPERAMID MYLAN, Mylan  
PRIMODIUM, Janssen  
**Lopinavir**  
+KALETRA, AbbVie  
**Loratadin**  
CLARITYN, MSD  
LORATADIN ACTAVIS, Actavis  
LORATADIN APOFRI, Apofri  
LORATADIN HEXAL, Sandoz  
LORATADIN ORIFARM, Orifarm Generics  
LORATADIN RATIOPHARM, Teva  
LORATADIN SANDOZ, Sandoz  
LORATADIN STADA, PharmaCoDane  
**Lorazepam**  
LORAZEPAM ORIFARM, Orifarm Generics  
TEMESTA, Pfizer  
**Lornoxikam**  
XEFO, Takeda Pharma  
**Losartan**  
COZAAR, MSD  
+COZAAR COMP, MSD  
LOSARSTAD, PharmaCoDane  
+LOSARSTAD COMP, PharmaCoDane  
LOSARTAN ACTAVIS, Actavis  
LOSARTAN BLUEFISH, Bluefish Pharma  
LOSARTAN KRKA, KRKA  
LOSARTAN SANDOZ, Sandoz  
LOSARTAN TEVA, Teva  
+LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BLUEFISH, Bluefish Pharma  
+LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE KRKA, KRKA  
+LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ, Sandoz  
+LOSARTAN/HYDROCHLORO-

THIAZIDE TEVA, Teva  
LOSATRIX, Teva  
+LOSATRIX COMP, Teva  
LOSTANKAL, Arrow  
+TANLOZID, Arrow  
**Lumefantrin**  
+RIAMET, Novartis  
**Lutropin alfa**  
LUVERIS, Merck  
**Lymecyclin**  
LYMECYCLINE ACTAVIS, Actavis  
TETRALYSAL, Galderma Nordic  
**Lynestrenol**  
EXLUTENA, MSD  
**Lysinmonohydrat**  
+VAMINOLAC, Fresenius Kabi  
  
**M**  
**Magnesiumacetat**  
+NUTRIFLEX LIPID PERI, Braun  
+NUTRIFLEX LIPID PLUS, Braun  
+NUTRIFLEX LIPID SPECIAL, Braun  
+NUTRIFLEX OMEGA PLUS, Braun  
+NUTRIFLEX OMEGA SPECIAL, Braun  
+NUTRIFLEX PERI, Braun  
+NUTRIFLEX PLUS, Braun  
**Magnesiumcitrat**  
+MAGNESIUM RECIP, Recip  
**Magnesiumhydroxid**  
EMGESAN, Recip  
+NOVALUCOL, Meda  
+NOVALUZID, Meda  
+PEPCID DUO, McNeil  
+SAMARIN ANTACID MINT, Cederroth  
**Magnesiumkarbonat**  
+NOVALUZID, Meda  
+OSVAREN, Fresenius Medical Care  
+RENNIE, Bayer  
+SAMARIN ANTACID MINT, Cederroth  
**Magnesiumklorid**  
+ACCUSOL 35, Baxter  
+ACCUSOL 35 KALIUM 2 MMOL/L, Baxter  
+ACCUSOL 35 KALIUM 4 MMOL/L, Baxter  
+BALANCE 1.5 % GLUCOSE 1.25 MMOL/L CALCIUM, Fresenius Medical Care  
+BALANCE 1.5 % GLUCOSE 1.75 MMOL/L CALCIUM, Fresenius Medical Care  
+BALANCE 2.3 % GLUCOSE 1.25 MMOL/L CALCIUM, Fresenius Medical Care  
+BALANCE 2.3 % GLUCOSE 1.75 MMOL/L CALCIUM, Fresenius Medical Care  
+BALANCE 4.25 % GLUCOSE 1.25 MMOL/L CALCIUM, Fresenius Medical Care  
+BICAVERA, Fresenius Medical Care  
+CLINIMIX N17G35E, Baxter  
+CLINIMIX N9G15E, Baxter  
+EXTRANEAL, Baxter  
+GAMBROSOL TRIO 10, Fresenius Medical Care  
+GAMBROSOL TRIO 40, Fresenius Medical Care  
+GELASPLAN, Braun  
+GLUCOS FRESENIUS KABI 100 MG/ML MED Na 40 + K 20, Fresenius Kabi  
+GLUCOS FRESENIUS KABI 50 MG/ML MED Na 40 + K 20, Fresenius Kabi  
+GLUCOSE-Na-K BAXTER 100 MG/ML, Baxter  
+GLUCOSE-Na-K BAXTER 50 MG/ML, Baxter  
+GLUKOSEL, Braun  
+HEMOSOL B0, Gambio  
+HESRA, Baxter  
+MULTIBIC 2MMOL/L KALIUM, Fresenius Medical Care  
+MULTIBIC 3MMOL/L KALIUM, Fresenius Medical Care  
+MULTIBIC 4MMOL/L KALIUM, Fresenius Medical Care  
+MULTIBIC KALIUMFRI, Fresenius Medical Care  
+NUTRADEX MED GLUCOS 100 MG/ML, Fresenius Kabi  
+NUTRINEAL PD 1,1 % AMINOSYROR, Baxter  
+OLICLINOMEL N7-10000, Baxter  
+OLIMEL PERIFER N4E, Baxter  
+PHOXILIMUM, Gambio  
+PHYSIONEAL 35 GLUCOSE, Baxter  
+PHYSIONEAL 35 GLUCOSE CLEAR-FLEX, Baxter  
+PHYSIONEAL 40 GLUCOSE, Baxter  
+PLASMALYTE, Baxter  
+PLASMALYTE GLUCOS, Baxter  
+PLASMODEX, Meda  
+PRISMASOL, Gambio  
+RINGER-ACETAT BAXTER VIAFLO, Baxter  
+RINGER-ACETAT BRAUN, Braun  
+RINGER-ACETAT FRESENIUS KABI, Fresenius Kabi  
+RINGERFUNDIN, Braun  
+TETRASPAN, Braun  
+VOLULYTE, Fresenius Kabi  
**Magnesiumlaktat**  
+MAGNESIUM RECIP, Recip  
**Magnesiumoxid**  
+CITRAFLEET, CCS Healthcare  
+PICOPREP, Ferring  
**Magnesiumsulfat**  
ADDEX-MAGNESIUM, Fresenius Kabi  
+KABIVEN, Fresenius Kabi  
+KABIVEN PERIFER, Fresenius Kabi  
+SMOKABIVEN, Fresenius Kabi  
+SMOKABIVEN PERIFER, Fresenius Kabi  
+STRUCTOKABIVEN, Fresenius Kabi  
+STRUCTOKABIVEN PERIFER, Fresenius Kabi  
+VIASPAN, Bristol-Myers Squibb  
**Makrogol**  
+ENDOFALK, Meda  
FORLAX, IPSEN  
FORLAX JUNIOR, IPSEN  
+LACROFARM, Orifarm Generics

**Sökord      Innehåll**

+ = Läkemedel med mer än en aktiv beständsdel

Läkemedelsverket  
Läkemedelsboken 2014

+LAXABON, BioPhausia  
 +LAXIDO APELSIN, Nordic Drugs  
 +LAXIRIVA, Sandoz  
 +MOVICOL, Norgine  
 +MOVICOL APELSIN, Norgine  
 +MOVICOL JUNIOR NEUTRAL, Norgine  
 +MOVPREP, Norgine  
 +MOXALOLE, Meda  
 +OMNICOL, Omnia Läkemedel  
 OMNILAX, Omnia Läkemedel

**Malation**

PRIODERM, Mundipharma

**Manganglukonat**

+DECAN, Baxter

**Mangankloridtetrahydrat**

+PEDITRACE, Fresenius Kabi  
 +TRACEL, Fresenius Kabi

**Mannitol**

ARIDOL, Niggaard Pharma  
 MANNITOL BAXTER VIAFLO, Baxter  
 MANNITOL FRESENIUS KABI, Fresenius Kabi

**Maprotilin**

LUDIOMIL, Amdipharm  
 MAPROТИLIN MYLAN, Mylan

**Maravirok**

CELSENTRI, GlaxoSmithKline

**Matricaria recutita (kamomill)**

+IBEROGAST, Green Medicine

**Mebendazol**

VERMOX, Janssen

**Medicinsk luft**

MEDICINSK LUFT AGA, AGA

**Medroxiprogesteron**

DEPO-PROVERA, Pfizer  
 +DIVINA PLUS, Orion Pharma  
 +DUOVA, Orifarm  
 +INDIVINA, Orion Pharma  
 PROVERA, Pfizer  
 +TRIVINA, Orion Pharma

**Meflokin**

LARIAM, Roche

**Megestrol**

MEGACE, Bristol-Myers Squibb

**Mekasermrin**

INCRELEX, IPSEN

**Meklozin**

POSTAFEN, UCB Nordic

**Melatonin**

CIRCADIN, Takeda Pharma

**Melfalan**

ALKERAN, Vitaflo

**Melissa officinalis (citronmeliss)**

+IBEROGAST, Green Medicine  
 +VALERINA NATT, Cederroth

**Meloxikam**

MELOXICAM 2CARE4, 2care4

**Memantin**

EBIXA, Lundbeck  
 MENTIXA, KRKA

**Meningokock grupp A-, C-, W-135- och Y-oligosackarid**

+MENVEO, Novartis Vaccines Srl

**Menotropin**

MENOPUR, Flera fabrikanter

**Mentha arvensis (åkermynta)**

JAPOL, Midsona

**Mentol**

+VICKS VAPORUB, Procter & Gamble Sverige

**Mepivakain**

CARBOCAIN, AstraZeneca

+CARBOCAIN ADRENALIN, AstraZeneca

+ESTRADURIN, NordMedica International

**Merkaptobenzotiazol**

+MEKOSTEST, Vitaflo

**Merkaptopurin**

PURI-NETHOL, Vitaflo

**Meropenem**

MEROOPENM FARMAPLUS, FarmaPlus

MEROOPENM HOSPIRA, Hospira

MEROOPENM SANDOZ, Sandoz

**Mesalazin**

ASACOL, Tillotts Pharma

LIXACOL, Orifarm

MESASAL, Sanofi

MESAVALCOL, Medartuum

MEZAVANT, Flera fabrikanter

PENTASA, Flera fabrikanter

PENTASA SACHET, Ferring

SALOFALK, Meda

**Mesna**

UROMITEXAN, Baxter

UROMITEXAN (MED KONSERVERINGSMEDEL), Baxter

**Metadon**

METADON ABCUR, Abcur

METADON DNE, Abcur

METADON EVOLAN, Evolan

METADON NORDIC DRUGS, Nordic Drugs

METADON RECIP, Recip

METHADONE MARTINDALE PHARMA, Azanta

**Metenamin**

HIPREX, Meda

**Metformin**

+COMPETACT, Takeda Pharma

+EUCREAS, Novartis

GLUCOPHAGE, Merck

+JANUMET, MSD

METFORMIN ACTAVIS, Actavis

METFORMIN BLUEFISH, Bluefish Pharma

METFORMIN EQL PHARMA, EQL Pharma

METFORMIN MEDA, Meda

METFORMIN MYLAN, Mylan

METFORMIN ORIFARM, Orifarm Generics

METFORMIN SANDOZ, Sandoz

METFORMIN STADA, PharmaCoDane

**Metoklopramid**

PRIMPERAN, Sanofi

**Metolazon**

METOLAZON ABCUR, Abcur

**Metoprolol**

+LOGIMAT FORTE, Cross Pharma

+LOGIMAX, AstraZeneca

+LOGIMAX FORTE, AstraZeneca

METOMYLAN, Mylan

METOPROLOL ACTAVIS, Actavis

METOPROLOL EBB, Ebb Medical

METOPROLOL ORION, Orion

Pharma

METOPROLOL RATIOPHARM, Teva

SELOKEEN, Omnia Läkemedel

SELOKEN, AstraZeneca

SELOKENZOC, AstraZeneca

**Metotrexat**

EBETREX, Sandoz

METHOTREXATE ORION, Orion

Pharma

METHOTREXATE PFIZER, Pfizer

METHOTREXATE TEVA, Teva

METOJECT, Medac

METOTAB, Medac

**Metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta**

MIRCERA, Roche

**Metronidazol**

FLAGYL, Sanofi

METRONIDAZOL 2CARE4, 2care4

METRONIDAZOL ACTAVIS, Actavis

METRONIDAZOLE BRAUN, Braun

ROBAZ, Orifarm

ROSAZOL, Actavis

ROZEX, Galderma Nordic

ZIDOVAL, Meda

**Metylaminolevulinat**

METVIX, Galderma Nordic

**Metylfenidat**

CONCERTA, Janssen

EQUASYM DEPOT, Shire Sweden

MEDIKINET, Flera fabrikanter

RITALIN, Novartis

RITALINA, Orifarm

**Metylparahydroxibensoat**

+MEKOSTEST, Vitaflo

**Methylprednisolon**

DEPO-MEDROL, Flera fabrikanter

+DEPO-MEDROL CUM LIDOCAIN, Flera fabrikanter

MEDROL, Pfizer

SOLU-MEDROL, Orifarm

**Metylskopolamin**

+SPASMOFEN, Meda

**Metylitionin**

METHYLTHIONINIUM CHLORIDE PROVEBLUE, NordMedica

International

**Mianserin**

MIANSERIN MYLAN, Mylan

**Midazolam**

DORMICUM, Roche

MIDAZOLAM ACTAVIS, Actavis

MIDAZOLAM PANPHARMA, FarmaPlus

**Mifamurtid**

MEPACT, Takeda Pharma

**Mifepriston**

MIFEGYNE, Nordic Drugs

MIFEPRISTONE LINEPHARMA, CampusPharma

**Miglustat**

ZAVESCA, Actelion

Pharmaceuticals

**Mikonazol**

+CORTIMYK, CCS Healthcare

+DAKTACORT, McNeil

DAKTAR, McNeil

<b>Milrinon</b>
COROTROP, Sanofi
<b>Minoxidil</b>
MINOXIDIL ORIFARM, Orifarm Generics
MINOXIDIL ORIFARM FORTE, Orifarm Generics
RECREA, Meda OTC
RECREA FORTE, Meda OTC
ROGAINE, McNeil
ROGAINE FORTE, McNeil
<b>Mirtazapin</b>
MIRTAZAPIN ACTAVIS, Actavis
MIRTAZAPIN ALTERNOVA, Alternova
MIRTAZAPIN ARROW, Arrow
MIRTAZAPIN BLUEFISH, Bluefish Pharma
MIRTAZAPIN HEXAL, Sandoz
MIRTAZAPIN KRKA, KRKA
MIRTAZAPIN ORION, Orion Pharma
MIRTAZAPIN SANDOZ, Sandoz
MIRTAZAPIN TEVA, Teva
REMERON, MSD
REMERON-S, MSD
<b>Misoprostol</b>
+ARTHROTEC, Pfizer
+ARTHROTEC FORTE, Pfizer
CYTOTEC, Pfizer
<b>Mitomycin</b>
MITOMYCIN, Medac
<b>Mitoxantron</b>
MITOXANTRON EBEWE, Sandoz
NOVANTRONE, Meda
<b>Mivakuriumklorid</b>
IVACRON, GlaxoSmithKline
<b>Mjölkpsyra</b>
+CALMURIL, ACO Hud
+HEMOSOL B0, Gambio
+LOCOBASE LPL, Astellas Pharma
+PRISMASOL, Gambio
<b>Modafinil</b>
MODAFINIL MYLAN, Mylan
MODIODAL, MSD
<b>Moklobemid</b>
AURORIX, Meda
<b>Mometason</b>
ASMANEX TWISTHALER, MSD
DEMONON, Mylan
ELOCOM, Pharmachim
ELOCON, MSD
+ELOSALIC, MSD
MOMETASON GLENMARK, EQL Pharma
NASOMET, Flera fabrikanter
NASONEX, MSD
OVIXAN, Galenica
<b>Montelukast</b>
MONTELUKAST ACTAVIS, Actavis
MONTELUKAST BLUEFISH, Bluefish Pharma
MONTELUKAST KRKA, KRKA
MONTELUKAST ORION, Orion Pharma
MONTELUKAST SANDOZ, Sandoz
MONTELUKAST STADA, PharmaCoDane
MONTELUKAST TEVA, Teva
SINGULAIR, MSD
<b>Morfín</b>
DEPOLAN, Nordic Drugs

DOLCONTIN, Pfizer
DOLCONTIN UNOTARD, Pfizer
MORFIN ABCUR, Abcur
MORFIN EPIDURAL MEDA, Meda
MORFIN MEDA, Meda
MORFIN SPECIAL, BioPhausia
+MORFIN-SKOPOLAMIN MEDA, Meda
ORAMORPH, Abcur
+SPASMOFEN, Meda
<b>2-(4-Morfolinylmerkapto)benzotiazol</b>
+MEKOSTEST, Vitaflo
<b>Morococog alfa</b>
REFACTO AF, Pfizer
<b>Moxifloxacin</b>
AVELOX, Flera fabrikanter
<b>Moxonidin</b>
MOXONIDIN ACTAVIS, Actavis
MOXONIDIN STADA, PharmaCoDane
PHYSIOTENS, Abbott
<b>Mupirocin</b>
BACTROBAN, GlaxoSmithKline
BACTROBAN NASAL, GlaxoSmithKline
<b>Mycobacterium bovis (BCG), levande attenuerat</b>
BCG-VACCIN SSI, Scandinavian Biopharma
<b>Mykofenolatmofetil</b>
CELLCEPT, Roche
MYCLAUSEN, Vitaflo
MYCOPHENOLATE MOFETIL ARROW, Arrow
MYCOPHENOLATE MOFETIL SANDOZ, Sandoz
MYFENAX, Teva
MYKOFENOLATMOFETIL ACTAVIS, Actavis
<b>Mässlingvirus, levande attenuerat</b>
+M-M-RVAXPRO, Sanofi Pasteur MSD
+PRIORIX, GlaxoSmithKline

**N**

<b>N,N'-Difenyl-p-fenylenediamin</b>
+MEKOSTEST, Vitaflo
<b>N-cyklohexyl-2-benzotiazolsulfenamid</b>
+MEKOSTEST, Vitaflo
<b>N-cyklohexyl-N-fenyl-p-fenylenediamin</b>
+MEKOSTEST, Vitaflo
<b>N-Hydroximetylsuccinimid</b>
+MEKOSTEST, Vitaflo
<b>N-isopropyl-N-fenyl-p-fenylenediamin</b>
+MEKOSTEST, Vitaflo
<b>Nafarelin</b>
SYNAREL, Flera fabrikanter
SYNARELA, Pfizer
<b>Nalbufin</b>
NALPAIN, Vitaflo
<b>Nalmefen</b>
SELINCRO, Lundbeck

**Sökord      Innehåll**

<b>Naloxon</b>
NALOXON B. BRAUN, Braun
NALOXON HAMELN, Evolan
NEXODAL, Vitaflo
+SUBOXONE, RB Pharmaceuticals
+TARGINIQ, Mundipharma

<b>Naltrexon</b>
NALTREXON VITAFLO, Vitaflo

<b>Naproxen</b>
ALPOXEN, Actavis
NAPROSYN ENTERO, Roche
NAPROXEN BMM PHARMA, BMM Pharma
NAPROXEN ORIFARM, Orifarm Generics
PRONAXEN, Orion Pharma
+VIMOVO, AstraZeneca

<b>Naratriptan</b>
NARAMIG, GlaxoSmithKline

<b>Natalizumab</b>
TYSABRI, BiogenIdec

<b>Nateglinid</b>
STARLIX, Novartis
<b>Natrium (S)-laktatlösning</b>
+EXTRANEAL, Baxter
+NUTRINEAL PD4 1,1 % AMINOSYROR, Baxter

<b>Natriumacetat</b>
+CLINIMIX N17G35E, Baxter
+CLINIMIX N9G15E, Baxter
+GELASPAN, Braun
+GLUCOS BAXTER 25 MG/ML BUFFRAD, Baxter
+GLUCOS BAXTER 50 MG/ML BUFFRAD, Baxter
+GLUCOS FRESENIUS KABI 100 MG/ML + NATRIUM + KALIUM, Fresenius Kabi
+GLUCOS FRESENIUS KABI 100 MG/ML MED Na 40 + K 20, Fresenius Kabi
+GLUCOS FRESENIUS KABI 50 MG/ML BUFFRAD, Fresenius Kabi
+GLUCOS FRESENIUS KABI 50 MG/ML MED Na 40 + K 20, Fresenius Kabi
+GLUCOSE-Na-K BAXTER 100 MG/ML, Baxter
+GLUCOSE-Na-K BAXTER 50 MG/ML, Baxter
+GLUKOS BRAUN 25 MG/ML BUFFRAD, Braun
+GLUKOS BRAUN 50 MG/ML BUFFRAD, Braun
+HESRA, Baxter
+KABIVEN, Fresenius Kabi
+KABIVEN PERIFER, Fresenius Kabi
+NUTRADEX MED GLUCOS 100 MG/ML, Fresenius Kabi
+NUTRIFLEX LIPID PERI, Braun
+NUTRIFLEX LIPID PLUS, Braun
+NUTRIFLEX LIPID SPECIAL, Braun
+NUTRIFLEX OMEGA PLUS, Braun
+NUTRIFLEX OMEGA SPECIAL, Braun
+NUTRIFLEX PERI, Braun
+NUTRIFLEX PLUS, Braun
+OLICLINOMEL N7-1000E, Baxter
+OLIMEL PERIFER N4E, Baxter
+PLASMALYTE, Baxter
+PLASMALYTE GLUCOS, Baxter
+PLASMODEX, Meda
+REHYDREX MED GLUCOS 25

MG/ML, Fresenius Kabi +RINGER-ACETAT BAXTER VIAFLO, Baxter	+NUTRIFLEX OMEGA SPECIAL, Braun +NUTRIFLEX PERI, Braun +NUTRIFLEX PLUS, Braun +VIASPAN, Bristol-Myers Squibb	+HESRA, Baxter +HYPERHAES, Fresenius Kabi +KARBASAL, CCS Healthcare +LACROFARM, Orifarm Generics +LAXABON, BioPhausia +LAXIDO APELSIN, Nordic Drugs +LAXIRIVA, Sandoz +MOVICOL, Norgine +MOVICOL APELSIN, Norgine +MOVICOL JUNIOR NEUTRAL, Norgine +MOVPREP, Norgine +MOXALOLE, Meda +MULTIBIC 2MMOL/L KALIUM, Fresenius Medical Care +MULTIBIC 3MMOL/L KALIUM, Fresenius Medical Care +MULTIBIC 4MMOL/L KALIUM, Fresenius Medical Care +MULTIBIC KALIUMFRI, Fresenius Medical Care Natriumdivätefatosfatdihydrat +GLUKOSEL, Braun +NUTRIFLEX LIPID PERI, Braun +NUTRIFLEX LIPID PLUS, Braun +NUTRIFLEX LIPID SPECIAL, Braun +NUTRIFLEX OMEGA PLUS, Braun +NUTRIFLEX OMEGA SPECIAL, Braun +NUTRIFLEX PLUS, Braun +PHOSPHORAL, Flera fabrikanter
Natriumaurotiomalat MYOCRISIN, Sanofi		
Natriumcitrat +MICROLAX, McNeil		
Natriumdivätefatosfatdihydrat +GLUKOSEL, Braun +NUTRIFLEX LIPID PERI, Braun +NUTRIFLEX LIPID PLUS, Braun +NUTRIFLEX LIPID SPECIAL, Braun +NUTRIFLEX OMEGA PLUS, Braun +NUTRIFLEX OMEGA SPECIAL, Braun +NUTRIFLEX PLUS, Braun +PHOSPHORAL, Flera fabrikanter		
Natriumfenylbutyrat AMMONAPS, Swedish Orphan Biovitrum International		
Natriumfluorid +BIFLUORID 12, Meda +DECAN, Baxter DENTAN, Meda DENTAN MINT, Meda DENTIRO FLUOR SMULTRON, Dentirol Medical DURAPHAT, Colgate-Palmolive FLUDENT CITRON, Actavis FLUDENT HALLON, Actavis FLUDENT LAKRITS, Actavis FLUDENT MINT, Actavis FLUORETTE CHERRY-MINT, Meda FLUORETTE MINT, Meda FLUORETTE PEPPERMINT, Meda +PEDITRACE, Fresenius Kabi TOP DENT FLUOR, Meda +TRACEL, Fresenius Kabi +XERODENT, Actavis	+BALANCE 1.5 % GLUCOSE 1.25 MMOL/L CALCIUM, Fresenius Medical Care +BALANCE 1.5 % GLUCOSE 1.75 MMOL/L CALCIUM, Fresenius Medical Care +BALANCE 2.3 % GLUCOSE 1.75 MMOL/L CALCIUM, Fresenius Medical Care +BALANCE 4.25 % GLUCOSE 1.25 MMOL/L CALCIUM, Fresenius Medical Care +BALANCE 4.25 % GLUCOSE 1.75 MMOL/L CALCIUM, Fresenius Medical Care +BICAVERA, Fresenius Medical Care +CLINIMIX N17G35E, Baxter +CLINIMIX N9G15E, Baxter +ENDOFALK, Meda +EXTRANEAL, Baxter +FENURIL, ACO Hud +FENURIL-HYDROKORTISON, ACO Hud +GAMBROSOL TRIO 10, Fresenius Medical Care +GAMBROSOL TRIO 40, Fresenius Medical Care +GELASPAN, Braun +GELOFUSINE, Braun +GLUCOS BAXTER 25 MG/ML BUFRAD, Baxter +GLUCOS BAXTER 50 MG/ML BUFRAD, Baxter +GLUCOS FRESENIUS KABI 100 MG/ML + Natrium + KALIUM, Fresenius Kabi +GLUCOS FRESENIUS KABI 100 MG/ML MED Na 40 + K 20, Fresenius Kabi +GLUCOS FRESENIUS KABI 50 MG/ML BUFFRAD, Fresenius Kabi +GLUCOS FRESENIUS KABI 50 MG/ML MED Na 40 + K 20, Fresenius Kabi +GLUCOSE-Na-K BAXTER 100 MG/ML, Baxter +GLUCOSE-Na-K BAXTER 50 MG/ML, Baxter +GLUKOS BRAUN 25 MG/ML BUFRAD, Braun +GLUKOS BRAUN 50 MG/ML BUFRAD, Braun +GLUKOS BRAUN 50 MG/ML MED Na40 + K20, Braun +GLUKOSEL, Braun +HEMOSOL B0, Gambio	
Natriumglukonat +PLASMALYTE, Baxter +PLASMALYTE GLUCOS, Baxter		
Natriumglycerofosfat GLYCOPHOS, Fresenius Kabi +KABIVEN, Fresenius Kabi +KABIVEN PERIFER, Fresenius Kabi +OLICLINOMEL N7-1000E, Baxter +OLIMEL PERIFER N4E, Baxter +SMOKABIVEN, Fresenius Kabi +SMOKABIVEN PERIFER, Fresenius Kabi +STRUCTOKABIVEN, Fresenius Kabi +STRUCTOKABIVEN PERIFER, Fresenius Kabi		
Natriumhydroxid +NUTRIFLEX LIPID PERI, Braun +NUTRIFLEX LIPID PLUS, Braun +NUTRIFLEX LIPID SPECIAL, Braun +NUTRIFLEX OMEGA PLUS, Braun		

Sökord Innehåll

Medical Care  
+BALANCE 1.5 % GLUCOSE 1.75 MMOL/L CALCIUM, Fresenius Medical Care  
+BALANCE 2.3 % GLUCOSE 1.25 MMOL/L CALCIUM, Fresenius Medical Care  
+BALANCE 2.3 % GLUCOSE 1.75 MMOL/L CALCIUM, Fresenius Medical Care  
+BALANCE 4.25 % GLUCOSE 1.25 MMOL/L CALCIUM, Fresenius Medical Care  
+BALANCE 4.25 % GLUCOSE 1.75 MMOL/L CALCIUM, Fresenius Medical Care  
+GAMBROSOL TRIO 10, Fresenius Medical Care  
+GAMBROSOL TRIO 40, Fresenius Medical Care  
+PHYSIONEAL 35 GLUCOSE, Baxter  
+PHYSIONEAL 35 GLUCOSE CLEAR-FLEX, Baxter  
+PHYSIONEAL 40 GLUCOSE, Baxter  
**Natriumlaurylsulfonat**  
+MICROLAX, McNeil  
**Natriummolybdatdihydrat**  
+TRACEL, Fresenius Kabi  
**Natriummykofenolat**  
MYFORTIC, Novartis  
**Natriumoleat**  
ALCOSANAL, Meda  
**Natriumpantotenat**  
+SOLUVIT, Fresenius Kabi  
**Natriumpikosulfat**  
CILAXORAL, Ferring  
+CITRAFLEET, CCS Healthcare  
LAXOBERAL, Boehringer Ingelheim  
+PICOPREP, Ferring  
**Natriumpolystyren sulfonat**  
RESONIUM, Sanofi  
**Natriumsulfat**  
+LAXABON, BioPhausia  
+MOVPREP, Norgine  
**Natriumvätetkarbonat**  
+ACCUSOL 35, Baxter  
+ACCUSOL 35 KALIUM 2 MMOL/L, Baxter  
+ACCUSOL 35 KALIUM 4 MMOL/L, Baxter  
+BICAVERA, Fresenius Medical Care  
+ENDOFALK, Meda  
+GALIEVE MINT, Reckitt Benckiser Healthcare  
+GALIEVE PEPPERMINT, Reckitt Benckiser Healthcare  
+GAVISCON, Nordic Drugs  
+HEMOSOL B0, Gambio  
+LACROFARM, Orifarm Generics  
+LAXABON, BioPhausia  
+LAXIDOL APELSIN, Nordic Drugs  
+LAXIRIVA, Sandoz  
+MOVICOL, Norgine  
+MOVICOL APELSIN, Norgine  
+MOVICOL JUNIOR NEUTRAL, Norgine  
+MOXALOLE, Meda  
+MULTIBIC 2MMOL/L KALIUM, Fresenius Medical Care  
+MULTIBIC 3MMOL/L KALIUM,

Fresenius Medical Care  
+MULTIBIC 4MMOL/L KALIUM, Fresenius Medical Care  
+MULTIBIC KALIUMFR1, Fresenius Medical Care  
NATRIUMBIKARBONAT FRESENIUS KABI, Fresenius Kabi  
NATRIUMBIKARBONAT RECIP, Recip  
+OMNICOL, Omnia Läkemedel  
+PHOXIUM, Gambio  
+PHYSIONEAL 35 GLUCOSE, Baxter  
+PHYSIONEAL 35 GLUCOSE CLEAR-FLEX, Baxter  
+PHYSIONEAL 40 GLUCOSE, Baxter  
+PRISMASOL, Gambio  
+RELAXIT, Abigo  
+TRIBONAT, Fresenius Kabi  
**Nedokromil**  
TILAVIST, Sanofi  
*Neisseria meningitidis, grupp A, C, W-135 och Y*  
+NIMENRIX, GlaxoSmithKline  
*Neisseria meningitidis, grupp C, stam C1*  
NEISVAC-C, Baxter  
**Nelarabin**  
ATRIANCE, GlaxoSmithKline  
**Neomycin**  
+MEKOSTEST, Vitaflö  
**Neostigmin**  
NEOSTIGMIN, PharmaCoDane  
+ROBINUL-NEOSTIGMIN, Meda  
**Nepafenak**  
NEVANAC, Alcon  
**Nevirapin**  
VIRAMUNE, Boehringer Ingelheim  
**Nickelsulfathexahydrat**  
+MEKOSTEST, Vitaflö  
**Nifedipin**  
ADALAT, Bayer  
ADALAT OROS, Bayer  
**Niklosamid**  
YOMESAN, Bayer  
**Nikotin**  
NICORETTE, McNeil  
NICORETTE INHALATOR, McNeil  
NICORETTE MICROTAB, McNeil  
NICORETTE NOVUM, McNeil  
NICORETTE PEPPERMINT, McNeil  
NICOTINELL, Novartis  
NICOTINELL FRUIT, Novartis  
NICOTINELL LAKRITS, Novartis  
NICOTINELL MINT, Novartis  
NICOTINELL PEPPERMINT, Novartis  
NICOVEL MINT, Orifarm Generics  
NIQUITIN, GlaxoSmithKline Consumer Healthcare  
NIQUITIN CLEAR, GlaxoSmithKline Consumer Healthcare  
NIQUITIN MINT, GlaxoSmithKline Consumer Healthcare  
ZONNIC MINT, Niconovum ZONNIC PEPPERMINT, Niconovum  
**Nikotinamid**  
+BEVIPLEX COMP, Abigo  
+BEVIPLEX FORTE, Abigo  
+CERNEVIT, Baxter  
+DULCIVIT COMP, Abigo  
+LIXIR, Abigo

+LIXIR S, Abigo  
+MALVITONA, Recip  
+MINORPLEX, Abigo  
+ORALOVITE, Meda  
+SOLUVIT, Fresenius Kabi  
**Nilotinib**  
TASIGNA, Novartis  
**Nimodipin**  
NIMOTOP, Bayer  
**Nitisinon**  
ORFADIN, Swedish Orphan Biovitrum International  
**Nitrazepam**  
MOGADON, Meda  
NITRAZEPAM RECIP, Recip  
**Nitrofurantoin**  
FURADANTIN, Meda  
**Nomegestrol**  
+ZOELY, MSD  
**Noradrenalin**  
NORADRENALIN ABCUR, Abcur NORADRENALIN HOSPIRA, Hospira  
**Norelgestromin**  
+EVRAS, Janssen  
**Noretisteron**  
+ACTIVELLE, Novo Nordisk  
+CLIOVELLE, CampusPharma  
+ESTALIS, Novartis  
+EVIANA, Novo Nordisk  
+FEMANOR, Meda  
+FEMASEKVENS, Meda  
MINI-PE, Pfizer  
+NOVOFEM, Novo Nordisk  
+ORTHONETT NOVUM, Janssen PRIMOLUT-NOR, Bayer  
+SEQUIDOT, Novartis  
+SYNFASE, Pfizer  
+SYNFASE 28, Pfizer  
+TRINOVUM, Janssen  
+TRINOVUM 28, Janssen  
**Norfloxacin**  
NORFLOXACIN KRKA, KRKA  
**Norgestimat**  
+CILEST, Janssen  
+CILEST 28, Janssen  
**Nortriptylin**  
SENSAVAL, Lundbeck  
**Noskapin**  
NIPAXON, McNeil  
+SPASMOFEN, Meda  
**Nystatin**  
MYCOSTATIN, Bristol-Myers Squibb

---

**O**

---

**Octocog alfa**  
ADVATE, Baxter  
**Ofatumumab**  
ARZERRA, GlaxoSmithKline  
**Okriplasmin**  
JETREA, Alcon  
**Oktreotid**  
OKTREOTID CAMPUS, CampusPharma  
SANDOSTATIN, Novartis  
SANDOSTATIN LAR, Novartis

**Olanzapin**  
 ARKOLAMYL, Mylan  
 OLANZAPIN ACTAVIS, Actavis  
 OLANZAPIN BLUEFISH, Bluefish Pharma  
 OLANZAPIN ORION, Orion Pharma  
 OLANZAPIN SANDOZ, Sandoz  
 OLANZAPIN STADA, PharmaCoDane  
 OLANZAPINE TEVA, Teva  
 ZALASTA, KRKA  
 ZYPADHERA, Lilly  
 ZYPREXA, Lilly  
 ZYPREXA VELOTAB, Lilly

**Olivolja, raffinerad**  
 +CLINOLEIC, Baxter  
 +OLICLINOMEL N7-1000E, Baxter  
 +OLIMEL N9, Baxter  
 +OLIMEL PERIFER N4E, Baxter  
 +SMOKABIVEN, Fresenius Kabi  
 +SMOKABIVEN ELEKTROLYTFR, Fresenius Kabi  
 +SMOKABIVEN PERIFER, Fresenius Kabi  
 +SMOFLIPID, Fresenius Kabi

**Olopatadin**  
 OPATANOL, Alcon

**Olsalazin**  
 DIPENTUM, Flera fabrikanter

**Omalizumab**  
 XOLAIR, Novartis

**Omeprazol**  
 LOSEC, AstraZeneca  
 OMECAT, Pensa Pharma  
 OMEPRAZOL ACTAVIS, Actavis  
 OMEPRAZOL ALTERNNOVA, Alternova  
 OMEPRAZOL APOFRI, Apofri  
 OMEPRAZOL ARROW, Arrow  
 OMEPRAZOL BLUEFISH, Bluefish Pharma  
 OMEPRAZOL BMM PHARMA, BMM Pharma  
 OMEPRAZOL EVOLAN, Evolan  
 OMEPRAZOL MYLAN, Mylan  
 OMEPRAZOL PENSA, Pensa Pharma  
 OMEPRAZOL RATIOPHARM, Teva  
 OMEPRAZOL SANDOZ, Sandoz  
 OMEPRAZOL STADA, PharmaCoDane  
 OMEPRAZOL TEVA, Teva  
 OMESTAD, PharmaCoDane

**Ondansetron**  
 ONDANSETRON 2CARE4, 2care4  
 ONDANSETRON B. BRAUN, Braun  
 ONDANSETRON BLUEFISH, Bluefish Pharma  
 ONDANSETRON BMM PHARMA, BMM Pharma  
 ONDANSETRON FRESENIUS KABI, Fresenius Kabi  
 ONDANSETRON HAMELN, Evolan  
 ONDANSETRON HEXAL, Sandoz  
 ONDANSETRON MYLAN, Mylan  
 ONDANSETRON STADA, PharmaCoDane  
 ONDANSETRON TEVA, Teva  
 ZOFRAN, GlaxoSmithKline  
 ZOFRAN MUNLÖSLIG, GlaxoSmithKline  
 ZOFRON MUNLÖSLIG, Omnia Läkemedel

**Orfenadrin**  
 NORFLEX, Meda  
 +NORGESIC, Meda

**Orlistat**  
 ORLISTAT STADA, PharmaCoDane  
 XENICAL, Roche

**Oseltamivir**  
 TAMIFLU, Roche

**Oteracil**  
 +TEYSUNO, Nordic Drugs

**Oxaliplatin**  
 ELOXATIN, Sanofi  
 OXALIPLATIN FRESENIUS KABI, Fresenius Kabi  
 OXALIPLATIN HOSPIRA, Hospira  
 OXALIPLATIN TEVA, Teva

**Oxazepam**  
 OXASCAND, Teva  
 SOBRIIL, Pfizer

**Oxibuprokain**  
 +FLURESS, Abigo  
 OXIBUPROKAIN CHAUVIN, Bausch + Lomb

**Oxikodon**  
 OXIKODON ACTAVIS, Actavis  
 OXYCODONE G.L., Nordic Drugs  
 OXYCODONE LANNACHER, Nordic Drugs  
 OXYCODONE ORION, Orion Pharma  
 OXYCODONE SANDOZ, Sandoz  
 OXYCODONE TEVA, Teva  
 OXYCONTIN, Mundipharma  
 OXYNORM, Mundipharma  
 +TARGINIQ, Mundipharma

**Oximetazolin**  
 NASIN, GlaxoSmithKline Consumer Healthcare  
 NEZERIL, GlaxoSmithKline Consumer Healthcare  
 VICKS SINEX, Procter & Gamble Sverige

**Oxitetracyklin**  
 +TERRACORTRIL, Pfizer  
 +TERRACORTRIL MED POLYMYXIN B, Pfizer

**Oxkarbazepin**  
 TRILETAL, Novartis

**Oxybutynin**  
 DITROPAN, Sanofi  
 KENTERA, Orion Pharma  
 OXYBUTYNIN MYLAN, Mylan

**Oxytocin**  
 OXYTOCIN EBB, Ebb Medical  
 OXYTOCIN PILUM, Pilum Pharma  
 SYNTOCINON, SOBI

**P**

**Paklitaxel**  
 ABRAXANE, Celgene  
 PACLITAXEL ACTAVIS, Actavis  
 PACLITAXEL EBWE, Sandoz  
 PACLITAXEL FRESENIUS KABI, Fresenius Kabi  
 PACLITAXEL HOSPIRA, Hospira  
 PACLITAXEL TEVA, Teva

**Palifermin**  
 KEPIVANCE, SOBI

**Paliperidon**  
 INVEGA, Janssen

**Palivizumab**  
 SYNAGIS, AbbVie

**Palonosetron**  
 ALOXI, SOBI

**Pamidronsyra**  
 PAMIDRONAT TEVA, Teva  
 PAMIDRONATDINatrium  
 HOSPIRA, Hospira  
 PAMIFOS, Medac

**Panax ginseng (ginseng)**  
 GERICOMPLEX, Boehringer Ingelheim  
 GINSANA, Midsona

**Panitumumab**  
 VECTIBIX, Amgen

**Pankreasenzymer (amylas, lipas, proteas)**  
 +COMBIZYM, Abbott  
 CREON 10000, Flera fabrikanter  
 CREON 25000, Flera fabrikanter  
 CREON 40000, Flera fabrikanter  
 KREON 25000, Flera fabrikanter

**Pantoprazol**  
 PANTOLOC, Takeda Pharma  
 PANTOPRAZOL ACTAVIS, Actavis  
 PANTOPRAZOL KRKA, KRKA  
 PANTOPRAZOL PENSA, Pensa Pharma  
 PANTOPRAZOL SANDOZ, Sandoz  
 PANTOPRAZOLE BLUEFISH, Bluefish Pharma

**Papaverin**  
 PAPAVERIN RECIP, Recip  
 +SPASMOFEN, Meda

**Papillomvirus (humant), typ 6, 11, 16, 18**  
 +GARDASIL, Sanofi Pasteur MSD

**Papillomvirus (humant), typ 16, 18**  
 +CERVARIX, GlaxoSmithKline

**Paracetamol**  
 ALVEDON, GlaxoSmithKline Consumer Healthcare  
 ALVEDON FORTE, GlaxoSmithKline Consumer Healthcare  
 ALVEDON NOVUM, GlaxoSmithKline Consumer Healthcare  
 +CITODON, BioPhausia  
 +CITODON FORTE, BioPhausia  
 +CITODON MINOR, BioPhausia  
 +CODALVONIL, Meda  
 +NORGESIC, Meda  
 PAMOL, Takeda Pharma  
 +PANOCOD, Sanofi  
 PANODIL, GlaxoSmithKline Consumer Healthcare  
 PANODIL BRUS, GlaxoSmithKline Consumer Healthcare  
 PANODIL FORTE, GlaxoSmithKline Consumer Healthcare  
 PANODIL ZAPP, GlaxoSmithKline Consumer Healthcare  
 PARACETAMOL ACTAVIS, Actavis  
 PARACETAMOL APOFRI, Apofri  
 PARACETAMOL EVOLAN, Evolan  
 PARACETAMOL FRESENIUS KABI, Fresenius Kabi

PARACETAMOL ORIFARM, Orifarm Generics	+INFANRIX POLIO, GlaxoSmithKline	Plerixafor MOZOBIL, Genzyme
PARACETAMOL PANPHARMA, Farmaplus	+INFANRIX-POLIO+HIB, GlaxoSmithKline	Pneumokock, serotyp 1, 2, 3, 4, 5, 6b, 7f, 8, 9n, 9v, 10a, 11a, 12f, 14, 15b, 17f, 18c, 19a, 19f, 20, 22f, 23f och 33f
PARACETAMOL TEVA, Teva	+PENTAVAC, Sanofi Pasteur MSD	+PNEUMOVAX, Flera fabrikanter
+PARACETAMOL/KODEIN EVOLAN, Evolan	+TETRAVAC, Sanofi Pasteur MSD	Pneumokock, serotyp 1, 3, 4, 5, 6a, 6b, 7f, 9v, 14, 18c, 19a, 19f och 23f
PERFALGAN, Bristol-Myers Squibb	+TRIAxis, Sanofi Pasteur MSD	+PREVENAR 13, Pfizer
PINEX, Actavis		Pneumokock, serotyp 1, 4, 5, 6b, 7f, 9v, 14, 18c, 19f och 23f
PINEX CAPPUCCINO, Actavis		+SYNFLORIX, GlaxoSmithKline
PINEX JORDGUBB, Actavis		Podofoyllotoxin CONDYLINE, Galderma Nordic WARTEC, GlaxoSmithKline
<b>Parecoxib</b>		Poliovirus, inaktivaterat +BOOSTRIX POLIO, GlaxoSmithKline
DYNASTAT, Pfizer		+IMOVAX POLIO, Sanofi Pasteur MSD
<b>Parikalcitol</b>		+INFANRIX HEXA, GlaxoSmithKline
ZEMPLAR, AbbVie		+INFANRIX POLIO, GlaxoSmithKline
<b>Parotivirus, levande, attenuerat</b>		+ALPENKRAFT, Midsona
+M-M-RVAXPRO, Sanofi Pasteur MSD		Polyestradiolfosfat +ESTRADURIN, NordMedica International
+PRIORIX, GlaxoSmithKline		Polymyxin B +TERRACORTRIL MED POLYMYXIN B, Pfizer
<b>Paroxetin</b>		Porcina lunglipider och protein CUROSURF, Takeda Pharma
PAROXETIN ACTAVIS, Actavis		Posakonazol NOXAFL, MSD
PAROXETIN ORION, Orion Pharma		Povidon OCULAC, Laboratoires Théa
PAROXIFLEX, PharmaCoDane		Pramipexol DERINIK, Actavis
SEROXAT, GlaxoSmithKline		PRAMIPEXOL SANDOZ, Sandoz
<b>Pazopanib</b>		PRAMIPEXOL STADA, PharmaCoDane
VOTRIENT, GlaxoSmithKline		PRAMIPEXOLE ORION, Orion Pharma
<b>Pegfilgrastim</b>		SIFROL, Boehringer Ingelheim
NEULASTA, Amgen		Pravastatin PRAVASTATIN ARROW, Arrow
<b>Peginterferon alfa-2a</b>		Prednisolon PRECORTALON AQUOSUM, MSD
PEGASYS, Roche		PRED-CLYSMA, Bayer
<b>Peginterferon alfa-2b</b>		PREDNISOLON ALTERNOVA, Alternova
PEGINTRON, MSD		PREDNISOLON PFIZER, Pfizer
<b>Pelargonium sidoides (mörk pelargon)</b>		+SCHERIPROCT N, Bayer
KALOBA, Midsona		<b>Prednison</b> DELTISON, Recip
<b>Pemetrexed</b>		LODOTRA, Mundipharma
ALIMTA, Lilly		<b>Pregabalin</b> LYRICA, Pfizer
<b>Penciklovir</b>		<b>Prilokain</b> CITANEST, AstraZeneca
VECTAVIR, Novartis		+EMLA, Flera fabrikanter
<b>Pentamidin</b>		+TAPIN, Orifarm Generics
PENTACARINAT, Sanofi		
<b>Pepparmynta (Mentha piperita)</b>		
+IBEROGAST, Green Medicine		
<b>Pepparmyntolja</b>		
+ALPENKRAFT, Midsona		
<b>Perfenazin</b>		
TRILAFON DEKANOAT, MSD		
<b>Perflutren</b>		
OPTISON, GE Healthcare		
<b>Permetrin</b>		
NIX, ACO Hud		
<b>Pertactin</b>		
+BOOSTRIX, GlaxoSmithKline		
+BOOSTRIX POLIO, GlaxoSmithKline		
+INFANRIX, GlaxoSmithKline		
+INFANRIX HEXA, GlaxoSmithKline		
+INFANRIX POLIO, GlaxoSmithKline		
+INFANRIX-POLIO+HIB, GlaxoSmithKline		
+TRIAxis, Sanofi Pasteur MSD		
<b>Pertussistoxoid</b>		
+BOOSTRIX, GlaxoSmithKline		
+BOOSTRIX POLIO, GlaxoSmithKline		
+INFANRIX, GlaxoSmithKline		
+INFANRIX HEXA, GlaxoSmithKline		
+INFANRIX POLIO, GlaxoSmithKline		
+INFANRIX-POLIO+HIB, GlaxoSmithKline		
+TRIAxis, Sanofi Pasteur MSD		
<b>Perubalsam</b>	+MEKOSTEST, Vitaflo	
<b>Petidin</b>		
PETIDIN MEDA, Meda		
<b>Peumus boldo (boldo)</b>	+CYNARAMIN, Svenska Bioforce	
<b>Pilotkarpin</b>	+FOTIL, Santen	
	+FOTIL FORTE, Flera fabrikanter	
	ISOPTO-PILOKARPIN, Alcon	
	PILOKARPIN CCS, CCS Healthcare SALAGEN, Novartis	
<b>Pimekrolimus</b>		
ELIDEL, Meda		
<b>Pimpinella anisum (anis)/ Foeniculum vulgare (bitterfänkål)/ Carum carvi (kummintörklöver)</b>	(lind)/ Tilia cordata (lind)/	
	Polygonum aviculare (trampörts)/ Thymus vulgaris (timjan)	
	+ALPENKRAFT, Midsona	
<b>Pindolol</b>	PINDOLOL MYLAN, Mylan	
	VISKÉN, Novartis	
<b>Pioglitazon</b>		
ACTOS, Takeda Pharma		
+COMPETACT, Takeda Pharma		
PIOGLITAZON ORION, Orion Pharma		
	PIOGLITAZONE ACTAVIS, Actavis	
	PIOGLITAZONE TEVA PHARMA, Teva	
<b>Piperacillin</b>		
+PIPERACILLIN/TAZOBACTAM FARMAPLUS, Farmaplus		
+PIPERACILLIN/TAZOBACTAM FRESENIUS KABI, Fresenius Kabi		
+PIPERACILLIN/TAZOBACTAM HOSPIRA, Hospira		
+PIPERACILLIN/TAZOBACTAM SANDOZ, Sandoz		
+PIPERACILLIN/TAZOBACTAM STRAGEN, Stragen Nordic		
<b>1-Piperintiotiokarbyndisulfid</b>		
+MEKOSTEST, Vitaflo		
<b>Piracetam</b>		
GERATAM, Orifarm		
NOOTROP, Omnia Läkemedel		
NOOTROPIL, UCB Nordic		
<b>Pirfenidon</b>		
ESBRIET, InterMune		
<b>Piroxikam</b>		
BREXIDOL, Takeda Pharma		
PIROXICAM MYLAN, Mylan		
<b>Pivmecillinam</b>		
PENOMAX, Orion Pharma		
SELEXID, LEO Pharma		
<b>Pixantrondimaleat</b>		
PIXUVRI, CTI		
<b>Plasmaprotein, humant</b>		
OCTAPLASLG, Octapharma		

Sökord Innehåll

**Primula veris (gullviva)**  
+SINOVA, Boehringer Ingelheim  
+SINOVA FORTE, Boehringer  
Ingelheim

**Probenecid**  
PROBECID, BioPhausia

**Progesteron**  
CRINONE, Merck  
LUTINUS, Ferring

**Proguanil**  
+MALARONE, GlaxoSmithKline  
+MALARONE JUNIOR,  
GlaxoSmithKline

**Prometazin**  
LERGIGAN, Recip  
+LERGIGAN COMP., Recip  
LERGIGAN FORTE, Recip  
LERGIGAN MITE, Recip

**Propafenon**  
RYTMONORM, Abbott

**Propiomazin**  
PROPAVAN, Sanofi

**Propofol**  
PROPOFOL-LIPURO, Braun  
PROPOLIPID, Fresenius Kabi

**Propranolol**  
INDERAL, AstraZeneca  
INDERAL RETARD, AstraZeneca

**Propylenglykol**  
+LOCOBASE LPL, Astellas Pharma  
PROPYDERM, ACO Hud  
PROPYLESS, MSD

**Propylparahydrokibensoat**  
+MEKOSTEST, Vitaflo

**Protaminsulfat**  
PROTAMINE SULPHATE LEO  
PHARMA, Orifarm  
PROTAMINSULFAT LEO PHARMA,  
LEO Pharma

**Protein C**  
CEPROTIN, Baxter  
+CONFIDEX, CSL Behring  
+OCPLEX, Octapharma

**Protein S**  
+CONFIDEX, CSL Behring  
+OCPLEX, Octapharma

**Protrombinkomplex, aktiverat**  
FEIBA, Baxter

**Pyrazinamid**  
+RIMCURE, Sandoz  
+RIMSTAR, Sandoz

**Pyridostigmin**  
MESTINON, Meda

**Pyridoxin**  
+BEVIPLEX COMP, Abigo  
+BEVIPLEX FORTE, Abigo  
+CALCEVITA, Bayer  
+CERNEVIT, Baxter  
+DULCIVIT COMP, Abigo  
+LIXIR, Abigo  
+LIXIR S, Abigo  
+MALVITONA, Recip  
+MINORPLEX, Abigo  
+NEUROBION, Merck  
+ORALOVITE, Meda  
PYRIDOXIN RECIP, Recip  
+SOLUVIT, Fresenius Kabi  
+TRIOBE, Recip

**Pyrvin**  
VANQUIN, Recip

## Q

**Quetiapin**  
ALZEN DEPOT, Medartuum  
QUETIAPIN ACTAVIS, Actavis  
QUETIAPIN ARROW, Arrow  
QUETIAPIN KRKA, KRKA  
QUETIAPIN SANDOZ, Sandoz  
QUETIAPIN STADA,  
PharmaCoDane  
QUETIAPINE TEVA, Teva  
SEROQUEL, AstraZeneca  
SEROQUEL DEPOT, Flera  
fabrikanter

## R

**Rabeprazol**  
PARIEL, Eisai  
**Rabiesvirus, inaktiverat**  
RABIES-IMOVAX, Sanofi Pasteur  
MSD

**Raffinospentahydrat**  
+VIASPAN, Bristol-Myers Squibb

**Raloxifen**  
EVISTA, Meda

**Raltegravir**  
ISENTRESS, MSD

**Ramipril**  
RAMIPRIL ACTAVIS, Actavis  
RAMIPRIL ARROW, Arrow  
RAMIPRIL HEXAL, Sandoz  
RAMIPRIL KRKA, KRKA  
RAMIPRIL ORIFARM, Orifarm  
Generics  
RAMIPRIL RATIOPHARM, Teva  
+RAMIPRIL/HYDROKLORTIAZID  
2CARE4, 2care4  
+RAMIPRIL/HYDROKLORTIAZID  
ACTAVIS, Actavis  
+RAMIPRIL/HYDROKLORTIAZID  
HEXAL, Sandoz

**Ranibizumab**  
LUCENTIS, Novartis

**Ranitidin**  
INSIDE, Meda OTC  
INSIDE BRUS, Meda OTC  
RANI-Q, Mylan  
RANITIDIN ACTAVIS, Actavis  
RANITIDIN MYLAN, Mylan  
RANITIDIN SANDOZ, Sandoz  
STOMACID, Orifarm Generics  
ZANTAC, GlaxoSmithKline  
ZANTAC BRUS, GlaxoSmithKline

**Rasagilin**  
AZILECT, Lundbeck

**Rasburikas**  
FASTURTEC, Sanofi

**Reboxetin**  
DAVEDAX, Flera fabrikanter  
EDRONAX, Flera fabrikanter

**Remifentanil**  
REMIFENTANIL TEVA, Teva

## Repaglinid

NOVONORM, Novo Nordisk  
REPAGLINID ACTAVIS, Actavis  
REPAGLINID STADA,  
PharmaCoDane  
REPAGLINIDE KRKA, KRKA  
REPAGLINIDE TEVA, Teva

**Retapamulin**  
ALTARGO, GlaxoSmithKline

**Retepelas**  
RAPILYSIN, Actavis

**Retigabин**  
TROBALT, GlaxoSmithKline

**Retinol**  
+CERNEVIT, Baxter  
+DULCIVIT COMP, Abigo  
+LIXIR, Abigo  
+LIXIR S, Abigo  
+MINORPLEX, Abigo  
+VITALIPID ADULT, Fresenius Kabi  
+VITALIPID INFANT, Fresenius Kabi

## Rhodiola rosea (rosenrot)

ARCTIC ROOT, Green Medicine  
+CHISAN, Green Medicine  
VITANGO, Pharma Hus

**Ribavirin**  
COPEGUS, Roche  
REBETOL, MSD  
VIRAZOLE, Meda

**Riboflavin**  
+BEVIPLEX COMP, Abigo  
+BEVIPLEX FORTE, Abigo  
+CERNEVIT, Baxter  
+DULCIVIT COMP, Abigo  
+LIXIR, Abigo  
+LIXIR S, Abigo  
+MALVITONA, Recip  
+MINORPLEX, Abigo  
+ORALOVITE, Meda  
+SOLUVIT, Fresenius Kabi

**Rifabutin**  
ANSATIPIN, Pfizer

**Rifampicin**  
RIMACTAN, Sandoz  
+RIMACTAZID, Sandoz  
+RIMCURE, Sandoz  
+RIMSTAR, Sandoz

**Rifaximin**  
XIFAXAN, Norgine

**Riluzol**  
RILUTEK, Sanofi  
RILUZOL ACTAVIS, Actavis  
RILUZOL PMCS, Evolán  
RILUZOL STADA, PharmaCoDane  
RILUZOLE TEVA, Teva

**Rimexolon**  
VEXOL, Flera fabrikanter

**Risedronsyra**  
OPTINATE SEPTIMUM, Sanofi  
RISEDRONAT ACTAVIS, Actavis  
RISEDRONAT SANDOZ, Sandoz  
RISEDRONAT STADA,  
PharmaCoDane  
RISEDRONAT TEVA, Teva  
RISEDRONATE BLUEFISH, Bluefish  
Pharma

**Risperidon**  
ABRIACT, Teva  
RISPERDAL, Janssen  
RISPERDAL CONSTA, Flera

fabrikanter  
 RISPERIDON 2CARE4, 2care4  
 RISPERIDON ACTAVIS, Actavis  
 RISPERIDON KRKA, KRKA  
 RISPERIDON MEDARTUUM,  
 Medartuum Medical  
 RISPERIDON ORIFARM, Orifarm  
 Generics  
 RISPERIDON RATIOPHARM, Teva  
 RISPERIDON SANDOZ, Sandoz  
 RISPERIDON STADA,  
 PharmaCoDane  
 RISPERIDON TEVA, Teva  
 RISPOLEPT CONSTA, Flera  
 fabrikanter  
**Ritonavir**  
 +KALETTRA, AbbVie  
 NORVIR, AbbVie  
**Rivaroxaban**  
 XARELTO, Bayer  
**Rivastigmin**  
 EXELON, Novartis  
 NIMVASTID, KRKA  
 RIVASTIGMIN ORION, Orion  
 Pharma  
 RIVASTIGMINE ACTAVIS, Actavis  
 RIVASTIGMINE SANDOZ, Sandoz  
**Rizatriptan**  
 MAXALT, Flera fabrikanter  
 MAXALT RAPITAB, Flera  
 fabrikanter  
**Roflumilast**  
 DAXAS, Takeda Pharma  
**Rokuroniumbromid**  
 ESMERON, MSD  
 ROCURONIUM B. BRAUN, Braun  
 ROCURONIUM FRESENIUS KABI,  
 Fresenius Kabi  
 ROCURONIUM HAMELN, Evolán  
**Ropinirol**  
 ADARTREL, GlaxoSmithKline  
 REQUIP, GlaxoSmithKline  
 REQUIP DEPOT, Flera fabrikanter  
 ROPINIROL KRKA, KRKA  
 ROPINIROL SANDOZ, Sandoz  
 ROPINIROL STADA,  
 PharmaCoDane  
 ROPINIROLE TEVA, Teva  
**Ropivakain**  
 NAROP, AstraZeneca  
 ROPIVACAIN FRESENIUS KABI,  
 Fresenius Kabi  
 ROPIVAKAIN ACTAVIS, Actavis  
**Rosuvastatin**  
 CRESTOR, AstraZeneca  
**Rotavirus (humant), levande  
 försvagat**  
 ROTARIX, GlaxoSmithKline  
**Rotavirus, levande (G1, G2, G3, G4,  
 och P1, reassortant)**  
 +ROTATEQ, Sanofi Pasteur MSD  
**Rotigotin**  
 NEUPRO, UCB Nordic  
**Roxitromycin**  
 SURLID, Sanofi  
**Rubellavirus, levande attenuerat**  
 +M-M-RVAXPRO, Sanofi Pasteur  
 MSD  
 +PRIORIX, GlaxoSmithKline

**Rufinamid**  
 INOVELON, Eisai  
**Rumex acetosa (ångssyra)**  
 +SINOVA, Boehringer Ingelheim  
 +SINOVA FORTE, Boehringer  
 Ingelheim

**S**

**Saccharomyces boulardii**  
 PRECOSA, Flera fabrikanter  
**Sakvinavir**  
 INVIRASE, Roche  
**Salbutamol**  
 AIROMIR, Teva  
 AIROMIR AUTOHALER, Teva  
 BUVENTOL EASYHALER, Orion  
 Pharma  
 +COMBIVENT, Boehringer  
 Ingelheim  
 +IPRAMOL, Teva  
 +SAPIMOL, Arrow  
 VENTILASTIN NOVOLIZER, Meda  
 VENTOLINE, GlaxoSmithKline  
 VENTOLINE DISKUS,  
 GlaxoSmithKline  
 VENTOLINE EVOHALER,  
 GlaxoSmithKline  
**Salicylsyra**  
 +DIPROSALIC, MSD  
 +ELOSALIC, MSD  
 SALSYVASE, Meda  
 +SEVOREX, CCS Healthcare  
**Salmeterol**  
 +BRISOMAX DISKUS FORTE,  
 Orifarm  
 +RELANIL, Bluefish Pharma  
 +SERETAIDE DISKUS, Paranova  
 +SERETIDE DISKUS,  
 GlaxoSmithKline  
 +SERETIDE DISKUS FORTE,  
 GlaxoSmithKline  
 +SERETIDE DISKUS MITE,  
 GlaxoSmithKline  
 +SERETIDE EVOHALER,  
 GlaxoSmithKline  
 +SERETIDE EVOHALER FORTE,  
 GlaxoSmithKline  
 +SERETIDE EVOHALER MITE,  
 GlaxoSmithKline  
 SEREVENT DISKUS,  
 GlaxoSmithKline  
 SEREVENT EVOHALER,  
 GlaxoSmithKline  
**Salmonella typhi, levande  
 attenuerat**  
 VIVOTIF ORALT VACCIN MOT  
 TYPFOID, Crucell  
**Salmonella typhi, Vi polysackarid**  
 TYPHIM Vi, Sanofi Pasteur MSD  
**Sambucus nigra (fläder)**  
 +SINOVA, Boehringer Ingelheim  
 +SINOVA FORTE, Boehringer  
 Ingelheim  
**Sapropterin**  
 KUVAN, Merck  
**Saxagliptin**  
 ONGLYZA, Bristol-Myers Squibb

**Schisandra chinensis (fjärilsranka)**  
 +CHISAN, Green Medicine  
 +CHISANDRA, Green Medicine  
**Secale cereale (råg)/ Phleum  
 pratense (timotej)/ Zea mays  
 (maj)**  
 CERNITOL, Cernelle  
**Selegilin**  
 ELDEPRYL, Orion Pharma  
 SELEGILIN MYLAN, Mylan  
**Selen**  
 +DECAN, Baxter  
 +PEDITRACE, Fresenius Kabi  
 +TRACEL, Fresenius Kabi  
**Selensulfid**  
 SELSUN, Vitaflo  
 SELUKOS, Meda  
**Senegaextrakt**  
 +COCILLANA-ETYFIN, Meda  
**Sennosider (Cassia Senna)**  
 LINELLA, Medica Nord  
 PURSENNID EX-LAX, Novartis  
**Serenoa repens (sågpalmetto)**  
 SABAMIN, Svenska Bioforce  
**Sertralin**  
 SERTRALIN ACTAVIS, Actavis  
 SERTRALIN BLUEFISH, Bluefish  
 Pharma  
 SERTRALIN KRKA, KRKA  
 SERTRALIN RATIOPHARM, Teva  
 SERTRONE, KRKA  
 ZOLOFT, Pfizer  
**Sevelamer**  
 RENVELA, Genzyme  
**Sevofluran**  
 SEVOFLURAN BAXTER, Baxter  
 SEVORANE, AbbVie  
**Sildenafil**  
 REVATIO, Pfizer  
 VIAGRA, Pfizer  
**Silybum marianum (mariatistel)**  
 +IBEROGAST, Green Medicine  
**Simvastatin**  
 SIMIDON, Actavis  
 SIMVASTATIN ARROW, Arrow  
 SIMVASTATIN BLUEFISH, Bluefish  
 Pharma  
 SIMVASTATIN KRKA, KRKA  
 SIMVASTATIN ORION, Orion  
 Pharma  
 SIMVASTATIN SANDOZ, Sandoz  
 SIMVASTATIN STADA,  
 PharmaCoDane  
 SIMVASTATIN TEVA, Teva  
 ZCORD, MSD  
**Sirolimus**  
 RAPAMUNE, Pfizer  
**Sitagliptin**  
 +JANUMET, MSD  
 JANUVIA, MSD  
**Skopolamin**  
 +MORFIN-SKOPOLAMIN MEDA,  
 Meda  
 SCOPODERM, Novartis  
**Sojaolja, raffinerad**  
 +CLINOLEIC, Baxter  
 INTRALIPID, Fresenius Kabi  
 +KABIVEN, Fresenius Kabi  
 +KABIVEN PERIFER, Fresenius Kabi



<b>Teriparatid</b>
FORSTEO, Lilly
<b>Terlipressin</b>
VARIQUEL, Hospira
<b>Terpentinolja</b>
+VICKS VAPORUB, Procter & Gamble Sverige
<b>4-Tert-butylfenolformaldehydresin</b>
+MEKOSTEST, Vitaflo
<b>Testosteron</b>
NEBIDO, Bayer
TESTIM, Ferring
TESTOGEL, Bayer
TOSTREX, Prostrakan
UNDESTOR TESTOCAPS, MSD
<b>Tetanustoxoid</b>
+BOOSTRIX, GlaxoSmithKline
+BOOSTRIX POLIO, GlaxoSmithKline
+DITEBOOSTER, Scandinavian Biopharma
+INFANRIX, GlaxoSmithKline
+INFANRIX HEXA, GlaxoSmithKline
+INFANRIX POLIO, GlaxoSmithKline
+INFANRIX-POLIO+HIB, GlaxoSmithKline
+PENTAVAC, Sanofi Pasteur MSD
+TETRAVAC, Sanofi Pasteur MSD
+TRIAxis, Sanofi Pasteur MSD
<b>Tetrabenazin</b>
TETMODIS, CampusPharma
<b>Tetracyklin</b>
TETRACYKLIN MEDA, Meda
<b>Tetraikain</b>
+MEKOSTEST, Vitaflo
+RAPYDAN, Eurocept
TETRAKAIN CHAUVIN, Bausch + Lomb
<b>Tetrakosaktid</b>
SYNACTHEN, SOBI
SYNACTHEN DEPOT, SOBI
<b>Tetrametylaurammoniosulfid</b>
+MEKOSTEST, Vitaflo
<b>Tiamazol</b>
THACAPZOL, Recip
<b>Tiamin</b>
+BEVIPLEX COMP, Abigo
+BEVIPLEX FORTE, Abigo
+CERNEVIT, Baxter
+DULCIVIT COMP, Abigo
+LIXIR, Abigo
+LIXIR S, Abigo
+MALVITONA, Recip
+MINORPLEX, Abigo
+NEUROBION, Merck
+ORALOVITE, Meda
+SOLUVIT, Fresenius Kabi
<b>Tibolon</b>
BOLTIN, Paranova
LIVIAL, MSD
TIBOLON ORIFARM, Orifarm Generics
<b>Ticagrelor</b>
BRILIQUA, AstraZeneca
<b>Tigecyklin</b>
TYGACIL, Pfizer
<b>Timolol</b>
+AZARGA, Alcon

<b>BLOCADREN DEPOT</b> , MSD
+COMBIGAN, Allergan
+COSOPT, MSD
+COSTAD, PharmaCoDane
+DORZOLAMID/TIMOLOL ACTAVIS, Actavis
+DORZOLAMID/TIMOLOL SANDOZ, Sandoz
+DORZOLAMIDE/TIMOLOL TEVA, Teva
+DUOTRAV, Alcon
+FOTIL, Santen
+FOTIL FORTE, Flera fabrikanter
+GANFORT, Allergan
+LATANOPROST/TIMOLOL PFIZER, Pfizer
+LATIOTIM, Sandoz
OPTIMOL, Santen
TIMOLOL ALCON, Alcon
TIMOLOL CCS, CCS Healthcare
TIMOSAN, Flera fabrikanter
+XALCOM, Flera fabrikanter
<b>Tinidazol</b>
FASIGYN, Pfizer
<b>Tinzaparin</b>
INNOHEP, LEO Pharma
<b>Tioguanin</b>
LANVIS, Vitaflo
<b>Tiomersal</b>
+MEKOSTEST, Vitaflo
<b>Tlopental</b>
PENTOCUR, Abcur
<b>Tiotropiumbromid</b>
SPIRIVA, Boehringer Ingelheim
SPIRIVA RESPIMAT, Flera fabrikanter
<b>Tipranavir</b>
APTVUS, Boehringer Ingelheim
<b>Tiram</b>
+MEKOSTEST, Vitaflo
<b>Titandioxid</b>
+INOTYOL, Abbott
<b>Tobramycin</b>
NEBCINA, Meda
TOBI, Novartis
TOBI PODHALER, Novartis
+TOBRADEX, Flera fabrikanter
+TOBRASONE, Flera fabrikanter
TOBREX DEPOT, Alcon
<b>Tocilizumab</b>
ROACTEMRA, Roche
<b>Tokoferol</b>
+CERNEVIT, Baxter
+DULCIVIT COMP, Abigo
E-VIMIN, Meda
+VITALIPID ADULT, Fresenius Kabi
+VITALIPID INFANT, Fresenius Kabi
<b>Tokofersolan</b>
VEDROP, Orphan Europe Nordic
<b>Tolkapon</b>
TASMAR, Meda
<b>Tolterodin</b>
DETRUSITOL, Flera fabrikanter
DETRUSITOL SR, Flera fabrikanter
TOLTERODIN PFIZER, Pfizer
TOLTERODIN SANDOZ, Sandoz
TOLTERODINE SANDOZ, Sandoz
TOLTERODINE TEVA, Teva

<b>Tolvaptan</b>
SAMSCA, Otsuka Pharma
Scandinavia
<b>Topiramat</b>
TOPAMAC, Flera fabrikanter
TOPIMAX, Janssen
TOPIRAMAT ACTAVIS, Actavis
TOPIRAMAT BLUEFISH, Bluefish Pharma
TOPIRAMAT ORION, Orion Pharma
TOPIRAMAT RATIOPHARM, Teva
<b>Topotekan</b>
HYCAMTIN, GlaxoSmithKline
TOPOTECAN ACTAVIS, Actavis
TOPOTECAN FRESENIUS KABI, Fresenius Kabi
TOPOTECAN HOSPIRA, Hospira
<b>Torasemid</b>
TORASEMID SANDOZ, Sandoz
TOREM, Meda
<b>Toremifen</b>
FARESTON, Orion Pharma
<b>Trabektedin</b>
YONDELIS, Swedish Orphan Biovitrum International
<b>Tramadol</b>
GEMADOL, Meda
TIPAROL, Bluefish Pharma
TRADOLAN, Nordic Drugs
TRADOLAN RETARD, Nordic Drugs
TRAMADOL ACTAVIS, Actavis
TRAMADOL HEXAL, Sandoz
TRAMADOL STADA, PharmaCoDane
<b>Tranexamsyra</b>
CYKLO-F, Meda
CYKLOKAPRON, Pfizer
CYKLONOVA, AlternaNova
TRANEXAMSYRA ORIFARM, Orifarm Generics
TRANON, Recip
<b>Trastuzumab</b>
HERCEPTIN, Roche
<b>Travoprost</b>
+DUOTRAV, Alcon
TRAVATAN, Alcon
<b>Treprostinal</b>
REMODULIN, NordicInfu Care
<b>Triamcinolon</b>
KENACORT-T, Bristol-Myers Squibb
LEDERSPAN, Meda
NASACORT, Sanofi
+PEVISON, Flera fabrikanter
+PEVISON, Janssen
TRIENSENCE, Alcon
<b>Triazolam</b>
HALCION, Pfizer
<b>Triglycerid, renad strukturerad</b>
+STRUCTOKABIVEN, Fresenius Kabi
+STRUCTOKABIVEN ELEKTROLYTFR, Fresenius Kabi
+STRUCTOKABIVEN PERIFER, Fresenius Kabi
STRUCTOLIPID, Fresenius Kabi
<b>Triglycerider med omega-3-fettsyror</b>
+LIPOPLUS, Braun
+NUTRIFLEX OMEGA PLUS, Braun
+NUTRIFLEX OMEGA SPECIAL,

**Sökord      Innehåll**

+ = Läkemedel med mer än en aktiv beständsdel

Braun  
**Triglycerider, medellångkedjiga**  
 +LIPOPLUS, Braun  
 +NUTRIFLEX LIPID PERI, Braun  
 +NUTRIFLEX LIPID PLUS, Braun  
 +NUTRIFLEX LIPID SPECIAL, Braun  
 +NUTRIFLEX OMEGA PLUS, Braun  
 +NUTRIFLEX OMEGA SPECIAL, Braun  
 +SMOKABIVEN, Fresenius Kabi  
 +SMOKABIVEN ELEKTROLYTFRI, Fresenius Kabi  
 +SMOKABIVEN PERIFER, Fresenius Kabi  
 +SMOFLIPID, Fresenius Kabi  
 +VASOLIPID, Braun  
**Trimetoprim**  
 +BACTRIM, Roche  
 +BACTRIM FORTE, Roche  
 +EUSAPRIM, Vitaflo  
 +EUSAPRIM FORTE, Vitaflo  
 IDOTRIM, Orion Pharma  
 TRIMETOPRIM MEDA, Meda  
**Triptorelin**  
 GONAPEPTYL, Ferring  
 GONAPEPTYL DEPOT, Ferring  
 PAMORELIN, IPSEN  
**Trombin**  
 +ARTISS, Baxter  
 +EVICEL, Omrix Biopharmaceuticals  
 +TACHOSIL, Nycomed  
 +TISSEEL, Baxter  
**Trometamol**  
 ADDEX-THAM, Fresenius Kabi  
 +TRIBONAT, Fresenius Kabi  
**Tropikamid**  
 MYDRIACYL, Alcon  
 +MYDRIASERT, Laboratoires Théa  
 TROPIKAMID CHAUVIN, Bausch + Lomb  
**Tuberkelbakterier, levande förvagade (bcg-stam 105 [TICE])**  
 ONCOTICE, MSD  
**Tuberkulin PPD**  
 TUBERCULIN PPD RT 23 SSI, Scandinavian Biopharma  
**Tymol**  
 +VICKS VAPORUB, Procter & Gamble Sverige  
**Tyrotropin alfa**  
 THYROGEN, Genzyme

**U**

Ulipristal  
 ELLAONE, Nycomed  
 ESMYA, Gedeon Richter  
**Urofollitropin**  
 BRAVELLE, Ferring  
 FOSTIMON, NordicInfu Care  
**Ursodeoxicholsyra**  
 URSOFALK, Meda  
 URSOSAN, Evolan  
**Ustekinumab**  
 STELARA, Janssen

**V**

**Valaciklovir**  
 VALACICLOVIR ACTAVIS, Actavis  
 VALACICLOVIR BLUEFISH, Bluefish Pharma  
 VALACICLOVIR ORION, Orion Pharma  
 VALACICLOVIR SANDOZ, Sandoz  
 VALACICLOVIR TEVA, Teva  
 VALTREX, GlaxoSmithKline  
**Valeriana**  
 BALDRIAN-DISPERT FORTE, Abcur  
 +DORMEASAN, Svenska Bioforce  
 DORMIMPLANT, Pharma Hus  
 NEUROL, Abigo  
 NEUROL FORTE, Abigo  
 VALERINA FORTE, Cederroth  
 +VALERINA NATT, Cederroth  
**Valganciklovir**  
 VALCYTE, Flera fabrikanter  
**Valproinsyra**  
 ABSENR, Orion Pharma  
 ABSENR DEPOT, Orion Pharma  
 DEPAKINE RETARD, Paranova  
 ERGENYL, Sanofi  
 ERGENYL RETARD, Sanofi  
 ORFIRIL, Desitin  
**Valsartan**  
 +CORIXIL COMP, Orifarm  
 DIOVAN, Novartis  
 +DIOVAN COMP, Novartis  
 +EXFORGE, Novartis  
 VALSARTAN ACTAVIS, Actavis  
 VALSARTAN KRKA, KRKA  
 VALSARTAN SANDOZ, Sandoz  
 VALSARTAN TEVA, Teva  
 +VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE KRKA, KRKA  
 +VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ, Sandoz  
 +VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA, Teva  
 VALSARTORE, PharmaCoDane  
**Vankomycin**  
 VANCOCIN, PharmaCoDane  
 VANCOMYCIN FARMAPLUS, FarmaPlus  
 VANCOMYCIN HOSPIRA, Hospira  
 VANCOMYCIN XELLIA, Actavis  
**Vardenafil**  
 LEVITRA, Bayer  
**Vareniklin**  
 CHAMPIX, Pfizer  
**Varicellavirus, levande, attenuerat**  
 VARILRIX, GlaxoSmithKline  
 VARIVAX, Sanofi Pasteur MSD  
**Vatten för injektionsvätskor**  
 REPLENS, CampusPharma  
 STERILT VATTEN BAXTER VIAFLO, Baxter  
 STERILT VATTEN BRAUN, Braun  
 STERILT VATTEN FRESENIUS KABI, Fresenius Kabi  
**Venlafaxin**  
 EFEXOR DEPOT, Pfizer  
 VENLAFAXIN ACTAVIS, Actavis  
 VENLAFAXIN HEXAL, Sandoz  
 VENLAFAXIN KRKA, KRKA  
 VENLAFAXIN RATIOPHARM, Teva

VENLAFAXIN SANDOZ, Sandoz  
 VENLAFAXIN STADA, PharmaCoDane  
 VENLAFAXINE BLUEFISH, Bluefish Pharma

**Verapamil**

I索普丁, Abbott  
 I索普丁缓释片, Abbott  
**Verbena officinalis (järnört)**  
 +SINOVA, Boehringer Ingelheim  
 +SINOVA FORTE, Boehringer Ingelheim

**Vernakalant**

BRINAVESS, MSD

**Verteporfin**

VISUDYNE, Novartis

**Vibrio cholerae O1**

+DUKORAL, Crucell

**Vigabatrin**

SABRILEX, Sanofi

**Vildagliptin**

+EUCREAS, Novartis  
 GALVUS, Novartis

**Vinblastin**

VELBE, PharmaCoDane

**Vindesin**

ELDISINE, PharmaCoDane

**Vinflunin**

JAVOR, Pierre Fabre

**Vinkristin**

ONCOVIN, PharmaCoDane  
 VINCRISTINE HOSPIRA, Hospira

**Vinorelbin**

NAVELBINE, Pierre Fabre  
 NAVIREL, Medac  
 VINORELBIN ACTAVIS, Actavis  
 VINORELBIN EBEWE, Sandoz

**Von Willebrand-faktor**

+WILATE, Octapharma

**Vorikonazol**

VFEND, Pfizer

**Väteperoxid**

MICROCID, Bioglan

**W****Warfarin**

WARAN, Takeda Pharma  
 WARFARIN ORION, Orion Pharma

**X****Xylometazolin**

NASOFORM, Nordic Drugs  
 OLYNTH, McNeil  
 OTRIVIN, Novartis  
 +OTRIVIN COMP, Novartis  
 OTRIVIN MENTHOL (UTAN KONSERVERINGSMEDEL), Novartis  
 OTRIVIN UTAN KONSERVERINGSMEDEL, Novartis

**Z****Zaleplon**

SONATA, Meda

**Zanamivir**

RELENZA, GlaxoSmithKline

**Zea mays (maj) / Secale cereale (råg) / Dactylis glomerata (hundäxing) / Pinus sylvestris (tall)**+FEMAL BALANS, Meda OTC  
+FEMAL BALANS FORTE, Meda OTC**Zidovudin**+COMBIVIR, GlaxoSmithKline  
RETROVIR, GlaxoSmithKline  
+TRIZIVIR, GlaxoSmithKline**Ziknotid**

PRIALT, Eisai

**Zinkacetatdihydrat**+GLUKOSEL, Braun  
+NUTRIFLEX LIPID PERI, Braun  
+NUTRIFLEX LIPID PLUS, Braun  
+NUTRIFLEX LIPID SPECIAL, Braun  
+NUTRIFLEX OMEGA PLUS, Braun  
+NUTRIFLEX OMEGA SPECIAL, Braun**Zinkdibutyliditiokarbamat**

+MEKOSTEST, Vitaflo

**Zinkdietyliditiokarbamat**

+MEKOSTEST, Vitaflo

**Zinkglukonat (trihydrat)**

+DECAN, Baxter

**Zinkklorid**+PEDITRACE, Fresenius Kabi  
+TRACE1, Fresenius Kabi**Zinkoxid**+INOTYOL, Abbott  
ZIPZOC SALVSTRUMPA, Smith & Nephew**Zinksulfat**+SMOKABIVEN, Fresenius Kabi  
+SMOKABIVEN PERIFER,  
Fresenius Kabi  
SOLVEZINK, BioPhausia  
+STRUCTOKABIVEN, Fresenius Kabi  
+STRUCTOKABIVEN PERIFER,  
Fresenius Kabi**Ziprasidon**ZELDOX, Flera fabrikanter  
ZIPRASIDONE SANDOZ, Sandoz**Ziprasidonvätesulfatdihydrat**

ZIPRASIDON KRKA, KRKA

**Zoledronsyra**ACLASTA, Novartis  
ZOLEDRONIC ACID ACTAVIS,  
Actavis  
ZOLEDRONIC ACID FRESENIUS KABI, Fresenius Kabi  
ZOMETA, Novartis**Zolmitriptan**ZOLMITRIPTAN ACTAVIS, Actavis  
ZOLMITRIPTAN ARROW, Arrow  
ZOLMITRIPTAN STADA, PharmaCoDane  
ZOLMITRIPTAN TEVA, Teva

ZOMIG, Orifarm  
ZOMIG NASAL, Orifarm  
ZOMIG RAPIMELT, AstraZeneca  
ZOMIGON, Orifarm  
ZOMIGORO RAPIMELT, Orifarm

**Zolpidem**

EDLUAR, Meda  
STILNOCT, Sanofi  
ZOLPIDEM ACTAVIS, Actavis  
ZOLPIDEM HEXAL, Sandoz  
ZOLPIDEM MYLAN, Mylan  
ZOLPIDEM ORIFARM, Orifarm Generics  
ZOLPIDEM RATIOPHARM, Teva  
ZOLPIDEM SANDOZ, Sandoz  
ZOLPIDEM STADA, PharmaCoDane

**Zonisamid**

ZONEGRAN, Eisai

**Zopiklon**

IMOVANE, Meda  
ZOPICLON STADA, PharmaCoDane  
ZOPICLONE ACTAVIS, Actavis  
ZOPIKLON MYLAN, Mylan  
ZOPIKLON PILUM, Pilum Pharma

**Zuklopentixol**

CISORDINOL, Lundbeck  
CISORDINOL DEPOT, Lundbeck  
CISORDINOL-ACUTARD, Lundbeck  
CLOPIXOL, Pharmachim  
CLOPIXOL DEPOT, Flera fabrikanter  
CLOPIXOL-ACUTARD, Flera fabrikanter

**Ä****Äggfosfatid, renad**

+OMEGAVEN, Fresenius Kabi

**Äppelsyra**

+RINGERFUNDIN, Braun  
+TETRASPAN, Braun  
+XERODENT, Actavis



A  
B  
C  
D  
E  
F  
G  
H  
  
I  
  
J **Numära**  
  
K 1,25-dihydroxivitamin D 627  
19-norandrostendiol 1290  
25-hydroxivitamin D 626  
  
L 2D-koder 1310  
5-aminosalicylsyra  
se 5-ASA  
  
M 5-ASA  
amning 126  
Crohns sjukdom 122  
  
N graviditet 126  
proktit 119  
ulcerös kolit 117  
  
O 6-MP  
se merkaptopurin 126  
  
P 9-regeln, brännskador 34  
  
Q **A**  
  
R  
  
S A (H1N1)pdm 2009  
se influensa A (H1N1)pdm 2009  
All-antagonister  
se ARB  
  
T abakavir  
genotypering 1262  
överkänslighetsreaktion 1243  
  
U abatacept  
immunologiska tillstånd 834  
RA 849  
reumatiska sjukdomar 849, 861  
  
V ABCDE  
undersökning medvetslös 5  
  
W abciximab 313  
trombocyt-funktionsrubbningar 294  
  
X abirateron  
prostatacancer 480, 547  
ablation testis 480  
abort 537  
  
Y metoder 538  
spontanabort 521  
  
Z  
  
Å  
  
Ä

# Sökordsregister

<b>abscess</b>	<b>acetylcystein</b>
anal 152	ALS 938
Crohns sjukdom 121	förgiftning 77
hud 416	KOL 718
parodontal 797	leverskada 100
<b>absenser</b> 972, 975	röntgenkontrast-undersökning 473
<b>absolut riskreduktion</b>	<b>acetylärare</b>
studie 1208, 1209	långsamma 1153
<b>absorption, läkemedel</b> 1149	snabba 1152
<b>abstinens</b>	<b>acetylkolin</b>
alkohol 1116	Parkinsons sjukdom 985
narkotika 1128	<b>acetylsalicylsyra</b>
nikotin 1106, 1107	antikoagulantia 278
<b>abstinensbehandling</b> 1118	artärsjukdomar 403
benzodiazepiner 1141	astma 709
cannabis 1138	beroende 905
centralstimulantia 1137	cerebrovaskulära sjukdomar 384
opiater 1133	ductus arteriosus 498
<b>ABU</b> 454	essentiell trombocytemi 565
<b>acanthosis nigricans</b>	förmaksflimmer 344
barnfetma 214	graviditet 498
<b>ACE-hämmare</b> 367	kranskärlsjukdom 307
astma 710	migrän 954, 955
biverkningar 473	perifera artärsjukdomar 403
graviditet 499	polycytemia vera 565
hjärtsvikt 325	preeklampsi 500
munsveda 787	pulpit 788
njursjukdomar 469	sekundär- prevention 315, 386, 387
palliativ vård 915	stroke 382
renovaskulär sjukdom 400	sår 429
sekundärprevention 316	trafik 1325
urininkontinens 441	trombocyt-funktionsrubbningar 293
äldre 1169	ventrikelsår 83
<b>acelastin</b>	<b>acidos</b>
allergisk konjunktivit 803	chock 17
<b>acenokumarol</b>	njursjukdomar 472
venös tromboembolism 279	<b>aciklovir</b>
<b>acetarsol</b>	facialisparese 933
proktit 154	genital herpes 487
<b>acetazolamid</b>	graviditet 503
akut glaukom 806	herpes labialis 733
glaukom 810	
höjdssjuka 682	
acetonitril 65	

## Innehåll

aciklovir, forts.	aftös stomatit 783, 794	akut rinosinuit 776	A
herpes simplex 418	aggressivitet	akut svår infektion 47	B
herpes simplex-keratit 803	demens 1095	akut urtikaria 412	C
herpes zoster 418, 802	agomelatin 1045	akuta koronara syndrom	D
herpes zoster ophthalmicus 803	agorafobi 1024	behandling 312	E
meningit 53	fetma 208	differentialdiagnoser 310	F
primär gingivostomatit 733	agranulocytos	riskvärdering 315	G
zoster oticus 766	läkemedelsbiverkning 1244	symtom 310	H
acitretin 411	tyreostatika 641	akutmedicin 5, 27	I
graviditet 496	AGREE 1213	akutpreventivmedel 535	J
ackommodationsstörningar	aids 490	alaninaminotransferas 92	K
karbamazepin 816	AIHA	ALAT 92	L
ackumuleringsläkemedel 1152	se autoimmun hemolytisk anemi	albumin 102	M
acrodermatitis atrophicans 417	akamprosat 1119	aldosteron 651	N
ACTH 651	trafik 1340	aldosteronantagonister 368	O
doping 1291, 1292	akarbos 597	alemtuzumab 548	P
lungcancer 580	trafik 1320	blodbiverkning 555	Q
Acticoat 429, 431	akatisi 1256	kronisk lymfatisk leukemi 567	R
Actisorb Plus 431	akne 412	kutana T-cellslymfom 568	S
Activeen 1238	behandling 412	organtransplantation 844	T
Activon 431	AKR-ak-test	tumörer 548	U
Actrapid 609	myasthenia gravis 938	alendronsyrä	V
adalimumab	akrocytanos	osteoporos 620	W
Crohns sjukdom 122, 124	AIHA 265	alfa-1-antitrypsinbrist 99	X
immunologiska tillstånd 833	akromegali 657, 661	alfa-1-receptorblockerare	Y
reumatiska sjukdomar 859	symtom 661	prostatit 479	Z
adapalen	akrylnitrit 65	alfablockerare 368	Å
akne 412	AKS	BPH 478	Ä
Addisonkris 654	se akuta koronara syndrom	vid akut kraftig	Ö
Addisons sjukdom 652	aktinisk keratos 414	blodtrycksförhöjning 371	
orsaker 652	aktiverad partiell	alfa-glukosidashämmare 597	
symtom 652	tromboplastintid 288	alfakalcidol 635, 636	
adefovir 97	aktivaterat protrombinkomplex-	njursjukdomar 470	
adenoid 778	koncentrat	alfa-reduktashämmare 478	
adenokarcinom 579	blödningstillstånd 298	alfuzosin 478	
adenosin	akupressur	alginsyra 88	
arytm i hos barn 351	dysmenorré 522	graviditet 498	
arytmier 341	graviditetsillamående 497	alimemazin	
adenovirus	akupunktur	abstinens-	
faryngotonsillit 734	akuta ryggbesvär 870	behandling 1134, 1139, 1143	
ADHD 1047, 1078	diskbråck 876	sömn 1018	
behandling 1079	dysmenorré 522	trafik 1343	
fetma 206	graviditetsillamående 497	alkaliska fosfataser 92	
förskrivningsrätt 1405	IBS 133	alkohol	
narkotika 1405	långdragna ryggbesvär 873	abstinens 1116	
vuxna 1083	akut cystit	abstinens, akut 31	
ätstörning 1058	graviditet 502	alkonacka 1113	
adrenalin	akut förgiftning 57	antiepileptika 1117	
anafylaxi 23, 24	akut glaukom 806	aspartataminotransferas 1114	
bronkiolit 740	akut hemolys 563	behandling	
chock 17	akut inflammatorisk	vid intoxikation 1116	
doping 1295	demyelinisande	behandlingsmål 1115	
HLR 9	polyneuropati 939	bensodiazepiner 1117	
krupp 738	akut intermittent porfyri 1001	beroende 1109, 1112	
krupp, akutmedicin 39	akut ischemi 396, 399	blodfettsrubbnings 355	
racemiskt 738	akut ITP 289	briststillstånd 222	
urtikaria 413	akut labyrintit 770	demens 1089	
adrenokortikotropin 651	akut lymfatisk leukemi 570	depression 1043	
Aedes-myggor 681	akut mediaotit 767	diabetes 594	
Aerius	recidiv 769	diazepam 1117	
anafylaxi 23, 24	akut myeloisk leukemi 569	doping 1296	
affektanfall 973	akut njursvikt 466	förgiftning 11	
aflibercept	akut porfyri 1001	glutamyltransferas 1113	
makuladegeneration 809	akut promyelocytleukemi 563	graviditet 1115	

## Innehåll

**A** alkohol, forts.  
hepatit 98  
hicka 924  
hypertoni 365  
hälsoproblem 1111  
interaktioner 1121  
kronisk pankreatit 111  
körkortslagen 1122  
levercancer 103  
MCV 1114  
missbruk 1109, 1111, 1126  
motgift 65, 71  
motiverande samtal 1121  
oxazepam 1117  
palliativ vård 921  
pankreatit 109  
prevention 1119  
prokarbazon 559  
psykosocial behandling 1121  
remiss till specialist 1115  
resa 681  
riskbruk 1110, 1112  
socialtjänstlagen 1123  
sömnstörningar 1170  
**K** tiamin 1116  
tvångsvård 1122  
**L** unga 1110  
yrkestrafiklagen 1122  
**M** yrsel 969  
överviktskirurgi 212  
allergena komponenter 827  
allergener 407  
immunologiska tillstånd 824  
**O** allergenextrakt 826  
allergenprovokation 828  
allergenspecifik immunterapi  
se ASIT  
**Q** allergi 825  
barn 166  
cancerläkemedel 553  
**R** dentala material 789  
födoämnen 407, 828, 830  
graviditet 500  
insektsbett 829  
kvalster 827  
**T** luftburne 827  
läkemedel 829, 1242  
miljöätgärder 830  
penicillin 167, 829, 1246, 1263  
pollen 827  
prevention 826  
pseudo- 1242  
**W** pälsdjur 827  
utredning 707  
**X** allergisk astma 828  
allergisk luftväggssjukdom 828  
allergisk rinit 773  
**Y** allergisk rinokonjunktivit 828  
barn 166  
**Z** allergisk sjukdom  
amning 826  
**Å** allergiskt kontakteksem 407  
allergitest  
"RAST" 827

Allevyn 430, 431  
allmänfarliga sjukdomar  
receptskravningsregler 1389  
allodyni 893  
allogen stamcells-  
transplantation 570  
allopurinol  
gikt 851  
sten i urinvägar 436  
all-transretinolsyra  
akut myeloisk leukemi 569  
almotriptan 955  
trafik 1327  
alopeci  
cytostatika 552  
se än hårväfall  
**ALP** 92  
**Alpenkraft** 1235  
**Alports syndrom** 465  
alprazolam  
missbruk 1126, 1139  
pankysyndrom 1030  
trafik 1334  
alprostadiol 481  
multipel skleros 945  
**ALS** 937  
alsollösning 409  
hemorrojder 151  
alsolsprit örondroppar  
extern otit 767  
**Alströms syndrom** 204  
alteplas  
akut ischemi 400  
stroke 382  
stroke, akutmedicin 42  
venös tromboembolism 276  
aluminiumklorid 422  
Alzheimers sjukdom 1088  
amalgam 789  
amantadin 989  
multipel skleros 945  
amaurosis fugax 383, 811  
akutmedicin 42  
**Ambirix** 687  
amblyopi 818  
ambulatoriskt blodtryck 362  
**AMD**  
se makuladegeneration  
**amenorrö** 515  
hypotalam 517  
**amfetamin** 1080, 1081  
ADHD 1081  
hypertoni 362  
missbruk 1126, 1136  
**amifostin** 793  
**amikacin** 764  
**Aminess N** 470  
aminoglykosider 764  
ototoxisk biverkning 772  
**aminosyror** 239, 241  
aminotransferaser 92  
**amiodaron** 341  
HLR 9  
hypotyreos 643

pigmentförändringar 1248  
**amisulpirid**  
antipsykotisk effekt 1070  
**amitriptylin**  
ALS 938  
fibromyalgi 904  
IBS 134  
migrän 956  
multipel skleros 944  
neuralgi och neuropati 931, 932  
neuropatisk smärta 901, 902  
palliativ vård 919  
spänningshuvudvärk 901  
sömn 1018  
sömnstörning 904  
trafik 1337  
**amlodipin** 367  
vid akut kraftig  
blodtrycksförhöjning 371  
**ammoniak** 74  
**ammoniumfosfat** 433  
**amning** 172  
allergisk sjukdom 826  
inflammatoriska  
tarmsjukdomar 126  
läkemedel 505, 1164  
multipel skleros 943  
nikotin 1105  
näringsämnen 224  
resa 682  
växtbaserade läkemedel/  
naturläkemedel 1227  
**amningsproblem** 173  
svampinfektion 173  
**amoxicillin**  
akut mediaotit 769, 770  
gonorré 484  
*H. pylori* 87  
klamydia 486  
lunginflammation 749, 751  
lunginflammation, barn 755  
penicillinnresistenta  
pneumokocker 669  
UVI 455  
**amoxicillin-klavulansyra**  
bett 32  
**ampicillin**  
meningit 54  
sepsis 52  
**amyloidos** 465, 567  
amyotrofisk lateralskleros 937  
amöbainfektion 146  
**anabola steroider** 1288  
bieffekter 1290  
effekter 1289  
**anafylaktisk chock** 17  
läkemedelsbiverkning 1242  
**anafylaxi** 20  
behandling 22  
behandling för  
distriktsköterskor 23  
behandling inom  
akutsjukvården 24  
differentialediagnoser 22

**Innehåll**

<b>a</b>	<b>anafylaxi, forts.</b> dödsfall 20 incidens 20 komjölkallsallergi 175 mekanismer 20 orsaker 22 svårighetsgrader 20, 21 tryptas 21 uppföljning 25 utredning 21	<b>järnbristanemi, se järnbrist och järnbristanemi</b> läkemedels- biverkning 1243, 1245 makrocytär 256, 268 mikrocytär 256, 267 njursjukdom 473 normocytär 256, 268 perniciös, se perniciös anemi renal 473 sekundär 260 symtom 253, 254 utredning 255 ångest 1170	<b>ekologi</b> 674 <b>förbrukning</b> 669 <b>förskrivning</b> 672 <b>lunginflammation</b> 55, 752 <b>meningit</b> 54 <b>MIC-värden</b> 675 <b>miljön</b> 1271 <b>odontologiska ingrepp</b> 790 <b>operationer</b> 676 <b>prostatit</b> 479 <b>resistens, se antibiotikaresistens</b> <b>se antibiotikaprofylax</b> <b>sepsis</b> 52 <b>öppenvårds-</b> rekommendationer 672
<b>b</b>	<b>anagrelid</b> essentiell trombocytemi 565	<b>anemi, normocytär</b> 256, 268 <b>anemia of chronic disease</b> 260	<b>överförskrivning</b> 667
<b>c</b>	<b>anakinra</b> autoimmuna sjukdomar 833 reumatiska sjukdomar 861	<b>anestetika</b> trafik 1323	<b>antibiotikaprofylax</b> 676
<b>d</b>	<b>anal</b> abcess 152 blödning 150 cancer 157 fissur 152 hematom 151 inkontinens 156 kläda 153 prolaps 151 sekretion 153	<b>aneurysm</b> 402 <b>angel dust</b> 1144 <b>angina pectoris, instabil</b> 313 <b>angioidermatitis necroticans</b> 424 <b>angiotensin converting enzyme inhibitor</b> se ACE-hämmare	<b>förllossning</b> 503 munhålans sjukdomar 797 odontologiska ingrepp 791 recidiverande cystit, kvinnor 459 UVI, graviditet 460
<b>e</b>	<b>analgesi</b> 893	<b>angiotsen II-receptorantagonister</b> se ARB	<b>antibiotikaresistens</b> 667
<b>f</b>	<b>analgetika</b> förstopning 134 långdragna ryggbesvär 873 trafik 1325	<b>angioödem</b> 412 ACE-hämmare 367 hereditärt 828 läkemedelsbiverkning 1246	<b>MRSA</b> 668
<b>g</b>	<b>anastomosläckage</b> överviktskirurgi 212	<b>angulär cheilit</b> 796 <b>anhedoni</b> Parkinsons sjukdom 996	<b>antibiotikaval</b> luftvägsinfektioner 732
<b>h</b>	<b>anastrozol</b> 576 bröstcancer 546	<b>ankelbraikalindex</b> 395 <b>ankeltrycksmätning</b> 395, 425	<b>Anticholium</b> 62
<b>i</b>	<b>Ancylostoma duodenale</b> 148	<b>ankyloserande spondylit</b> 850	<b>antidepressiva läkemedel</b>
<b>j</b>	<b>andedräkt, dålig</b> 793	<b>Anonyma Alkoholister</b> 1122	amning 1052
<b>k</b>	<b>andfåddhet</b> hjärtsvikt 322, 325 kranskärlssjukdom 305	<b>anopexi</b> hemorrojder 151	bipolärt syndrom 1047
<b>l</b>	<b>andningsbesvär</b> komjölkallsallergi 175 lungcancer 585	<b>anorexia nervosa</b> 1056 Aspergers syndrom 1058	funktionella tarmrubbnningar 133
<b>m</b>	<b>andningsdepression</b> missbruk 1133	näringstillförsel 1061 osteoporos 1061	PMS 521
<b>n</b>	<b>andningsfrekvens</b> barn 740 svåra infektioner 48	<b>anorgasmi</b> läkemedelsbiverkning 1258	prostatit 479
<b>o</b>	<b>andningssvikt</b> KOL 706	<b>anolulatoriska blödningar</b> 513	sexuella biverkningar 1044
<b>p</b>	<b>andnöd</b> palliativ vård 920	<b>Ansikte-Kroppsdel-Uttal-Tid</b> 377	suicidtankar 1254
<b>q</b>	<b>androgen alopeci</b> 422	<b>ansiktsförlamning</b> 933	trafik 1336
<b>r</b>	<b>androgener</b> doping 1288	<b>ansiktssmärtा</b> 931	utsättning 1044
<b>s</b>	androstendiol 1290	<b>ansträngnings-</b> inkontinens 440, 446	utsättningsreaktioner 1033
<b>t</b>	androstendion 1290	<b>antacida</b> 88	utvecklingsstörning 1285
<b>u</b>	anemi 253, 563 aplastisk 266 barn 266 definitioner 253 efter förlossning 258 graviditet 258, 499	graviditet 498 njursjukdomar 470	viktökning 207
<b>v</b>	hemolytisk, se hemolytisk anemi	<b>antiandrogener</b> 480, 547	ögonbiverkningar 816
<b>w</b>		<b>antiarytmika</b> 340	antidiabetika 595
<b>x</b>		<b>anti-basal-membrannefrit</b> 464	antidiuretiskt hormon 451
<b>y</b>		<b>antibiotika</b> anal fistel 153	antidoter 57, 61
<b>z</b>		behandlingstidens längd 675	akutmedicin 12
<b>å</b>		divertiklit 136, 159	antidrom takykardi 337, 342
<b>ä</b>		dosering 675	antiemetika

**Innehåll**

**A** antihistaminer  
  allergisk rinit 773  
  trafik 1341  
  urtikaria 413

**B** antikoagulantia 271  
  akut behandling 276  
  artärsjukdomar 403

**D** ASA 278  
  blödning 297

**E** förmaksflimmer 343  
  graviditet 283  
  indikationer 272

**F** interaktioner 279  
  kirurgi 272  
  perorala 279

**G** stroke/TIA 387

**H** tandläkarbesök 792  
  tromboembolism 278

**I** antikolinergika  
  dystoni 936  
  funktionella tarmrubbningar 134

**J** KOL 717  
  Parkinsons sjukdom 989

**K** svettningar 994  
  urininkontinens 443

**L** äldre 1166, 1169

**M** antikonception  
  barriärmetoder 535  
  epilepsi 976  
  hormonell 529

**N** kvinnor över 40 år 537  
  naturliga metoder 535

**O** se även p-piller  
  utvecklingsstörning 1283

**P** antikroppar 548, 824  
antikroppsbehandling  
  organtransplantation 843

**Q** antimetaboliter  
  organtransplantation 843

**R** antimigränmedel  
  trafik 1327

**S** antimuskarina läkemedel  
  urininkontinens 444

**T** antioxidanter 231  
  cancer 231  
  hjärt-kärlsjukdom 231

**U** antiparkinsonmedel  
  trafik 1331

**V** antiprogesteron 538  
antipsyktika  
  se neuroleptika

**W** antitakypacing 340  
anti-T-lymfocytglobulin  
  organtransplantation 844

**X** anti-TNF  
  amning 126

**Y** graviditet 126  
  ulcerös kolit 120

**Z** antitrombin 275, 283

**Å** antiöstrogener  
  bröstcancer 546, 575

**Ä** doping 1292

**A** antroposofiska medel 1231  
  regelverk 1384

**B** anuri 467

**C** anxiolytika  
  trafik 1333

**D** AOM  
  se akut mediaotit

**E** aortadissektion 402

**F** apati  
  Parkinsons sjukdom 996

**G** APC-resistens 271, 275

**H** Apidra 609

**I** apixaban 388  
  cerebrovaskulära sjukdomar 377  
  sekundärprevention 387  
  venös tromboembolism 282

**J** aplastisk anemi 266  
  läkemedelsbiverkning 1245

**K** Apo A1 354

**L** Apo B 354

**M** apomorfin 988

**N** Apotekens Service 1425

**O** apraktonidin  
  glaukomi 810

**P** aprepitant  
  fördräjt illamående 554  
  trafik 1317

**Q** aprotinin  
  blödning vid trombolyt 276

**R** aptitlöshet  
  lungcancer 580, 586  
  palliativ vård 921

**S** APTT 288

**T** Aquacel 430

**U** Aquacel Ag 429, 431

**V** ara-C  
  akut myeloisk leukemi 569

**W** ARB 368  
  biverkningar 473  
  graviditet 499  
  hjärtsvikt 325, 326  
  munsveda 787  
  njursjukdomar 469  
  renovaskulär sjukdom 400  
  sekundärprevention 317  
  äldre 1169

**X** arbets-EKG 339

**Y** arbetsplatskod 1378  
  receptförskrivning 1383

**Z** Arctic Root 1237

**A** aripiprazol 1070, 1071  
  bipolära syndrom 1048  
  demens 1096  
  Tourettes syndrom 1082  
  viktpåverkan 206

**B** Arnica Weleda 1238

**C** aromatashämmare  
  bröstcancer 546, 576, 577

**D** arsenik 61  
  prokitit 120

**E** arteriell insufficiens  
  kompression 427

**F** arterellt sår 424

**G** arterit 856

**H** artificiell nutrition 235  
  omvårdnad 242

**I** artikel  
  publicering 1195  
  systematisk översikt 1196

**J** artrit  
  bakteriell 852  
  borrelia 852  
  differentialdiagnoser 848  
  juvenil 852  
  kristall 852  
  psoriasis 850  
  reakтив 850  
  reumatoïd 847  
  septisk 852

**K** artros 857, 900

**L** artäremboli 399  
  retinal 811

**M** artärsjukdomar  
  blodtrycksbehandling 403  
  inflammatoriska 401  
  perifera 393  
  vasospastiska 401

**N** arytmier 335  
  alkohol 1111  
  anamnes 336  
  barn 350  
  brady- 349  
  förmaks- 341  
  hyperkalcemi 631  
  kammar- 345  
  kirurgi 339  
  orsaker 338  
  supraventrikulära 341  
  taxaner 556  
  undersökningar 339

**O** ASA  
  se acetylsalicylsyra

**P** Asacol 118

**Q** ASA-svikt 387

**R** ASAT 92  
  alkohol 1114

**S** asbestos 579

**T** Ascaris lumbricoides 148

**U** ascites 102

**V** aseptisk meningit  
  läkemedelsbiverkning 1254

**W** ASIT 826, 829, 830, 831

**X** asparaginas  
  akut lymfatisk leukemi 570

**Y** aspartataminotransferas 92  
  alkohol 1114

**Z** Aspergers syndrom 1078  
  anorexia nervosa 1058

**A** asteniskt syndrom 1025

**B** astma 705  
  acetylsalicylsyra 709  
  akut 32  
  akut, behandling 715  
  allergiutredning 707  
  barn, se astma, barn  
  behandling på  
  sjukvårdsinrättning 714  
  behandlingsmål 711

## Innehåll

**astma, forts.**  
 betablockerare 709  
 bröstmjölk 172  
 definition och patofysiologi 705  
 diagnostik 706  
 egenbehandling 714  
 farmakologisk behandling 710  
 grad av kontroll 710  
 graviditet 500, 715  
 histaminprovokation 707  
 kombinationsläkemedel 712  
 livsstilsförändringar 709  
 metakolin 707  
 monitorering 714  
 obstruktion, akut 714  
 paracetamol 900  
 remiss 707  
 skillnader jämfört med KOL 710  
 spirometri och PEF 707  
 symtom 707  
 underhälsbehandling 711

**astma, barn** 167, 722  
 akutbehandling 724  
 allergitest 723  
 behandling 724  
 diagnostik 723  
 differentialdiagnoser 723  
 fetma 214  
 klassificering av  
     svårighetsgrad 727  
 symtom 722  
 underhälsbehandling 724  
 uppföljning 727

**ataxi**  
 multipel skleros 945

**atelektas** 920

**atenolol**  
 arytmier 341  
 PSVT 342

**aterom** 766

**Atkinskost**  
 diabetes 594

**atomoxetin** 1080, 1081  
 ADHD 1081  
 hjärtpåverkan 1081  
 trafik 1339  
 vuxna 1084

**atoniska anfall** 975

**atopi** 826

**atopisk dermatit**  
 graviditet 501

**atopiskt eksem** 178, 407

**atorvastatin** 356  
 sekundärprevention 388

**atrofisk kolpit** 510

**atrofiska besvär** 519

**atrophie blanche** 424

**atropin**  
 akutmedicin 42  
 arytmier 350  
 chock 17  
 motgift, karbamater 68  
 motgift, organiska  
 fosforföreningar 72

**motgift, svampar** 77

**Attention Deficit Disorder** 1078

**atypisk depression** 1040

**atypisk femurfraktur**  
 bisfosfonater 620

**AUDIT-formulär**  
 alkohol 1113

**aura** 953

**autism** 1079  
 behandling 1082  
 vacciner 193  
 vuxna 1083

**autismspektrumstörning** 1079  
 tvångssyndrom 1025

**autoantikroppar** 825

**autoimmun hemolys** 269

**autoimmun hemolytisk anemi** 265  
 behandling 265

**autoimmun hepatit** 99

**autoimmun kolit**  
 ipilimumab 549

**autoimmuna sjukdomar** 824  
 exempel 832

**autoimmunitet** 831

**autolog stamcells-**  
 transplantation 570  
 myelom 566

**AV-block** 350

**avflödeskinder**  
 urininkontinens 446

**AVK-medel** 279  
 graviditet 279

**avloppsvatten, läkemedel** 1268

**avmagring**  
 lungcancer 580

**AV-nodal åter-**  
 kopplingstakykardi 335

**Avonex** 942

**avslappning**  
 funktionella  
 tarmrubbningar 133

**avstötningsreaktion** 825

**azacitidin**  
 myelodysplastiskt syndrom 569

**azatioprin** 104  
 amning 126  
 Crohns sjukdom 122, 124  
 graviditet 126, 845  
 hepatit 99  
 immunologisk  
 trombocytopeni 292  
 immunologiska tillstånd 832

**njursjukdomar** 474

**organtransplantation** 843

**reumatiska sjukdomar** 860

**ulcerös kolit** 120

**azelainsyra**  
 akne 412  
 rosacea 412

**azitromycin**  
 bakteriella tarminfektioner 144  
 gonorré 484  
 klamydia 485  
 M. genitalium 486

**turistdiarré** 680

## B

**B<sub>12</sub>**  
 se vitamin B<sub>12</sub>

**baklofen**  
 dystoni 936  
 hicka 924  
 multipel skleros 944  
 neuralgi 932  
 spasticitet 936  
 spasticitet,  
 utvecklingsstörning 1283  
 trafik 1323

**bakteriell meningit** 12

**bakteriell vaginos** 510

**bakteriuri** 454  
 asymptotisk 454  
 KAD 462

**balanit** 181, 182

**balansstörning** 963

**Baldrian-Dispert** 1236

**Baldrian-Dispert Forte** 1236

**balsalazid** 117, 118

**bandmaskar** 149

**bandspelar-EKG** 339

**Bannwarths syndrom** 934

**bantrning**  
 närlägesrekommendationer 225

**barbiturater**  
 missbruk 1126

**Bardet-Biedls syndrom** 204

**bariumföreningar** 62

**barn**  
 allergi 166  
 analfissur 152  
 andningsvägar 167  
 arytmier 350  
 astma 167  
 blodvolym 18  
 bröstkompressioner 14  
 buksmärta 910  
 chock 18  
 defibrillering 15  
 diabetes 603  
 EU-lagstiftning 164  
 feber 168  
 feldosering 164  
 fentanyl 909  
 fetma, se barnfetma  
 gonokockinfektion 819  
 hepariner 284  
 hjärtsvikt 331  
 HLR 8  
 hosta 169  
 huvudvärk 910  
 hypoglykemi 37  
 inhalationsbehandling 169  
 klamydiakonjunktivit 818  
 kodein 909  
 kortikosteroider 168  
 krav på läkemedel 164

## Innehåll

**A**  
**B**  
**C**  
**D**  
**E**  
**F**  
**G**  
**H**  
**I**  
**J**  
**K**  
**L**  
**M**  
**N**  
**O**  
**P**  
**Q**  
**R**  
**S**  
**T**  
**U**  
**V**  
**W**  
**X**  
**Y**  
**Z**  
**Å**  
**Ä**  
**Ö**

**A** barn, forts.  
kropssortlek 18  
kärlingång 15  
luftvägsstopp 13  
**C** läkemedelsanvändning 164  
läkemedelsbehandling 166  
läkemedelsbiverkningar 1259  
**D** läkemedelsdosering 908  
läkemedelsomsättning 166  
**E** medvetlöshet 12  
morphin 909  
nästäppa 169  
**F** off-label 164  
paracetamol 908  
**G** Parkinsons sjukdom 999  
peroral beredningar 169  
**H** problem under  
småbarnsåren 172  
smärta 168  
**I** spondär 238  
takykardi 350  
**J** tramadol 909  
viktuppskattning 18  
**K** barnfetma 213  
fetmakirurgi 218  
fysisk aktivitet 216  
**L** kognitiv beteendeterapi 218  
kost 216  
**M** problem under  
småbarnsåren 176  
socialt stöd 218  
**N** utredning 214  
barnhälsovården 172  
**O** barnmorska  
förskrivnings-  
rätt 1390, 1394, 1395  
**P** Barretts esofagus 80  
bartolini 525  
**Q** BAS 90-30-90  
luftvägsinfektioner 750  
**R** basala ganglier  
Parkinsons sjukdom 985  
**S** basalcellscancer 414  
Basedows sjukdom  
se Graves tyreotoxikos  
**T** basilarismigrän 953, 960  
basilaristrombos 383  
**U** basiliximab  
organtransplantation 844  
**V** BCG-vaccin 690, 760  
blåscancer 438  
BCG-vaccin SSI 686  
**W** BCG-vaccination  
vaccination av barn och  
ungdomar 188  
**X** BCNU  
autolog  
stamcellstransplantation 570  
**Y** BEACOPP 568  
**Z** BEAM  
autolog  
stamcellstransplantation 570  
**Å** Bechterews sjukdom 850  
**Ä** behovs-solidaritetsprincipen 1183

**B** Behcets syndrom 857  
RAS 784  
tromboflebit 284  
**b** beklometason  
astma 712  
motgift, nitrösa gaser 72  
**b** belastningsproblem  
fetma 208  
**b** belatacept  
organtransplantation 844, 845  
**b** belimumab  
immunologiska tillstånd 834  
reumatiska sjukdomar 861  
**b** belladonnaalkaloider 62  
Bells pares 933  
**b** benartärsjukdom 394  
**b** bendamustin  
kronisk lymfatisk leukemi 567  
**b** bendroflumetiazid 367  
**b** benförlust  
gestagener 533  
**b** benign familjär hematuri 465  
**b** benign intrakraniell hypertension  
läkemedelsbiverkning 1254  
**b** benign  
monoklonal gammopati 564  
**b** benmärgshämning  
cancerläkemedel 555  
**b** benskörhetsfraktur  
se fraktur  
**b** bensodiazepiner  
alkoholabstinens 1117  
demens 1097  
epilepsi 980  
generaliseras ångest 1029  
graviditet 505  
miljön 1271  
missbruk 1139  
ospecifika ryggbesvär 869  
Parkinsons sjukdom 993  
posttraumatiskt  
stresssyndrom 1031  
sömn 1016  
sömnstörningar 1170  
tremor 993  
utvecklingsstörning 1285  
ångest 1028  
**b** bensoylperoxid  
akne 412  
**b** bensylpenicillin  
lunginflammation 55  
lunginflammation, sjukhus 753  
meningit 54  
sepsis 52  
**b** bensår 424  
arteriellt sår 428  
benödem 426  
eksem 428  
hydrostatiskt-traumatiskt 428  
smäkärlsjukdom 429  
venöst sår 426  
**b** bentäthetsmätning 617  
**b** benzatinpenicillin  
syphilis 489

**Innehåll**

**b** benzzydamin  
mukosit 555  
munhålans sjukdomar 790  
orala virussjukdomar 786  
**b** benödem 426  
kompressionsbehandling 427  
**b** beredningsform  
biotillgänglighet 1152  
**b** berikningspreparat 235  
**B** Berinert P  
hereditärt angioödem 828  
**B** Bernard-Souliers syndrom 294  
**b** beta-2-agonister  
astma 711  
doping 1292  
KOL 717  
**b** beta-amyloid  
demens 1093  
**b** betablockerare 368  
arytmier 341  
astma 709  
biverkningar 815  
conjunctivitis sicca 816  
doping 1296  
hjärtsvikt 326  
hjärtsvikt/lungödem,  
akutmedicin 36  
kranskärlssjukdom 307  
migrän 956  
ototoxisk biverkning 772  
Parkinsons sjukdom 993  
sekundärprevention 316  
social fobi 1031  
sömnstörningar 1170  
tremor 993  
tyreotoxikos 640  
ventrikulära extrasystolier 41  
viktökning 207  
ögongbiverkningar 816  
**b** betablockerare, ögondroppar  
systemiska biverkningar 1256  
**B** Betaferon 942  
**b** betahemolyserande grupp A-  
streptokocker 734  
**b** beta-hydroxybutyrat 607  
**b** betainterferon  
se interferon beta  
**b** betakaroten  
cancer 231  
**b** betametason 655  
anafylaxi 23, 24  
artrit 851  
astmaanfall, akut 32  
extern otit 766  
hjärntumör 559  
illamående 554  
krupp 739  
krupp, akutmedicin 39  
meningit 54  
mononukleos 736  
palliativ vård 920, 921  
ulcerös kolit 119  
urtikaria 413

**betametasone + kalcipotriol**  
  *psoriasis* 411  
**Betapred**  
  *anafylaxi* 23, 24  
  *krupp, akutmedicin* 39  
**betareceptorblockerare**  
  *se betablockerare*  
**betaxolol**  
  *glaukom* 810  
**beteendeproblem**  
  *utvecklingsstörning* 1284  
**beteendeterapi**  
  *dysmenorré* 522  
  *långdragna ryggbesvär* 874  
**bevv, akut omhändertagande** 32  
**bevacizumab**  
  *icke-smäcellig lungcancer* 583  
  *makuladegeneration* 809  
  *njur tumörer* 437  
  *tumörer* 549  
**bexaroten**  
  *hypotyreos* 644  
**Bexsero** 696  
**bezafibrat** 357  
**Bifolac** 1232  
**bihåleinflammation**  
  *se sinuit*  
**bikalutamid** 480  
  *prostatacancer* 547  
**biliopankreatisk divergering med duodenal switch** 210  
**biliär cirros** 101  
**bilkörning**  
  *se trafik*  
**bimatoprost**  
  *glaukom* 810  
**binge eating disorder** 1057  
**binjurebarksinsufficiens**  
  *se binjurebarkssvikt*  
**binjurebarkssvikt**  
  *akut* 653, 654  
  *akutmedicin* 33  
  *diagnostik* 653  
  *graviditet* 655  
  *steroidbehandling* 654  
**binjurebarkssvikt, primär** 652  
  *orsaker* 652  
  *symtom* 652  
**binjurebarkssvikt, sekundär** 652  
**binjurebarkssvikt, tertär** 652, 656  
**Bio-Biloba** 1238  
**biologiska läkemedel**  
  *analfistel* 153  
  *lymfom* 1259  
  *läkemedelsbiverkningar* 1259  
  *osteonekroser* 791  
  *reumatiska sjukdomar* 859  
  *tbc* 1259  
**biotillgänglighet** 1152  
**biotillgänglighet, läkemedel**  
  *beredningsform* 1152  
**biperiden**  
  *akut dystoni* 1073  
**bipolära faser** 1046

**bipolärt syndrom** 1038, 1047  
  *ADHD* 1083  
  *fetma* 208  
  *tecken* 1043  
  *unga vuxna* 1049  
**bisakodyl** 135  
  *förstopning, barn* 174  
**bisfenol A**  
  *miljön* 1270  
**bisfosfonater** 620  
  *behandlingstid* 622  
  *biverkningar* 620  
  *frakturer* 1258  
  *lungcancer* 586  
  *läkemedelsbiverkning* 1258  
  *osteonekroser* 791  
  *palliativ vård* 915, 920  
**bisoprolol** 341, 368  
  *graviditet* 499  
  *hjärtsvikt* 327  
**biverkningar**  
  *barn* 166, 1259  
  *blod* 1243  
  *cerebra* 1254  
  *endokrina* 1257  
  *farmakogenetik* 1243  
  *förebyggande arbete* 1260  
  *gastrointestinala* 1250  
  *hjärta-kärl* 1248  
  *hud* 413, 1246  
  *immunologiska* 1242  
  *lever* 100, 1252  
  *lungor* 1250  
  *metabolitutlösta* 1243  
  *motoriskstörningar* 1255  
  *munhåla* 1250  
  *muskel* 1258  
  *naturläkemedell/*  
    *växtbaserade läkemedel* 1264  
  *nervsystemet* 557, 1254, 1255  
  *njurar* 1253  
  *nästäppa* 776  
  *organtoxiska* 555  
  *perifera nerver* 1256  
  *pseudoallergiska* 1242  
  *rapportering* 1263, 1265  
  *sexuella* 1258  
  *sömnstörning* 1013  
  *typ A* 1241  
  *typ B* 1241, 1242  
  *utredning* 1263  
  *ventriklu-duodenum* 1251  
  *viktökning* 206  
  *växtbaserade läkemedell/*  
    *naturläkemedel* 1227  
  *åldre* 1167  
  *åldre patienter* 1259  
  *ögon* 816, 1256  
  *öron* 772, 1257  
**biverkningsfrekvens** 1241  
**biverkningsrapportering** 1263,  
  1265  
**biverkningsutredning** 1263

**blefarit** 801  
  *herpes zoster* 802  
  *ketokonazolschampo* 801  
**blefarospasm** 936  
**bleomycin**  
  *Hodgkins lymfom* 568  
**blodcancer**  
  *se hematologiska maligniteter*  
**bloddoping** 1291, 1293  
**blodfettsrubbningsar** 353  
  *alkohol* 355  
  *behandlings-*  
    *rekommendationer* 358  
  *fysisk aktivitet* 356  
  *kost* 355  
  *motion* 355  
  *målgrupper för lipidanalys* 353  
  *målvärden* 358  
  *orsaker* 353  
  *primärprevention* 358  
  *riskfaktorer* 354  
  *riskvärdering* 354  
  *SCORE* 355  
  *sekundärprevention* 358  
  *viktreduktion* 355  
**blodglukosnivå**  
  *trafik* 1318  
**blodsjukdomar, maligna**  
  *se hematologiska maligniteter*  
**blodskador**  
  *läkemedelsbiverkningar* 1243  
**blodsmitta**  
  *akutmedicin* 33  
**blodstatus**  
  *avvikeler* 564  
**blodtryck**  
  *p-piller* 530  
**blodtrycksfall**  
  *läkemedelsbiverkning* 1249  
**blodtrycksmätning** 361  
  *dygnslblodtryck* 364  
  *hemma* 364  
  *silent gap* 361  
**blodtrycksreglering**  
  *Parkinsons sjukdom* 985  
**blodvolym**  
  *barn* 18  
**blomkålsöra** 765  
**Blounts sjukdom** 214  
**blue toe syndrome** 464  
**blyencefalopati** 63  
**blyförgiftning** 63  
**blåscancer** 438  
**blåsdermatoser** 413  
**blåshyperreflexi** 441  
**blåskatarr** 454  
**blåskateterisering** 447  
**blåsrubbnings**  
  *dysfunktionell* 450  
  *multipel skleros* 945  
  *neurogen* 441  
**blåsten** 433  
**blåsssubstitut** 439  
**blåsträning** 443

**A**  
**B**  
**C**  
**D**  
**E**  
**F**  
**G**  
**H**  
**I**  
**J**  
**K**  
**L**  
**M**  
**N**  
**O**  
**P**  
**Q**  
**R**  
**S**  
**T**  
**U**  
**V**  
**W**  
**X**  
**Y**  
**Z**  
**Å**  
**Ä**  
**Ö**

**Innehåll**

**A** blåstömningsproblem 477  
blödningar  
  akutmedicin 41  
  anala 150  
  anovulatoriska 513  
  antikoagulantia 34  
  AVK-utilösta 33, 281  
**D** cerebra 374  
  intracerebra 374  
  intracerebrala, akuta 42  
**E** mellanblödningar 532  
menstruation 511  
**F** oлага 512, 513  
postmenopausala 513  
**G** premenstruella 512  
subaraknoidala 43  
tandingrepp 792  
trombolyt 276  
**H** blödningsmönster  
  gestagener 533  
blödningsrubbningar 511  
**J** p-piller 530  
spiral 534  
**K** blödningstillstånd 287  
  terapirekommendationer 298  
blöjdermatit 178  
**L** behandling 178  
blöjeksem 178  
blöjvägningstest 446  
**M** BMD 615  
BMI 202  
**N** BMI-kurvor 203  
boceprevir 97  
body mass index 202  
bolmört 62  
**P** bone mineral density 615  
Boostrix 686  
Boostrix Polio 686  
**Q** boragoolja  
  skorv 178  
**R** borrelia  
  artrit 852  
Borrelia burgdorferi 934  
**S** bortezomib  
  myelom 567  
**T** organtransplantation 845  
träötthet 555  
tumörer 551  
**U** bortfallsblödning 530  
Botox  
  migrän 957  
**V** botulinumtoxin 63  
**W** analfissur 152  
dystoni 936  
**X** migrän 957  
proctalgia fugax 154  
utvecklingsstörning 1283  
**Y** Botulism Antitoxin 63  
BPH 477  
**Z** bradyarytmier 349  
bradykardi 335, 350  
  chock 17  
bradykinesi 983  
BRAF-hämmare 551

brandräksförgiftning 64  
  akutmedicin 34  
  HBO-behandling 1177  
Bricker-deviation 439  
brimonidin  
  glaukom 810  
brinzolamid  
  glaukom 810  
bromatförgiftning 64  
bromazepam  
  missbruk 1140  
bromhexin  
  munhålans sjukdomar 790  
bromokriptin 988  
  graviditet 661  
  hyperprolaktinem 661  
  motgift 70  
  trafik 1331  
bronkiolit 740  
bronkit 739, 747  
bronkonstriktion  
  läkemedelsbiverkning 1250  
bronkoskop  
  lungcancer 580  
bronkvidgare  
  se beta-2-agonister  
Brugadas syndrom 338, 346  
bruxism 787  
brännskada  
  akutmedicin 34  
bröstaböld 173  
bröstcancer 574  
  adjuvant behandling 575  
  graviditet 573  
  kastration 576  
  kirurgi 574  
  läkemedelsbehandling 575  
  palliativ behandling 577  
  p-piller 531  
  prevention 572  
  stadium 574  
  strålbehandling 576  
  trippeldiagnostik 572  
  uppföljning 576  
bröstcystor 573  
bröstknlör  
  gravidia 573  
bröstkompressioner  
  barn, HLR 14  
  vuxna, HLR 6  
bröstkörtelsjukdomar 572  
bröstmjölk 172  
  läkemedel 1164  
bröstsmärta  
  kranskärlssjukdom 305  
  refluxsjukdom 79  
bröstsvalnad  
  barn 573  
bröstvårtor  
  ömma och såriga 173  
bröstmöhet 572  
Budenofalk  
  mikroskopiska koliter 125

budesonid  
  astma 712  
  Crohns sjukdom 122  
  distal kolit 120  
  hepatit 99  
  krupp 738  
  mikroskopiska koliter 125  
  motgift, nitrösa gaser 72  
  motgift, retande gaser 74  
  proktit 120, 154  
bukmigrän 960  
bukomkrets 202  
buksmärta 910  
  celiaki 175  
  komjölsallergi 175  
  kvinnor 521  
  porfyri 1002  
bulbkontusion 815  
bulbära symtom  
  myasthenia gravis 938  
bulbärpares 937  
bulimia nervosa 1057  
bulkmedel  
  analinkontinens 156  
  analklåda 153  
  divertikulit 159  
  funktionella  
    tarmrubbningar 135  
  multipel skleros 944  
  palliativ vård 921  
bullösreaktioner 413  
bupivakain  
  palliativ vård 919  
buprenorf 898  
  abstinensbehandling 1134, 1135  
  missbruk 1126  
  narkotikaberoende 1135  
  opiätavgiitning 1134  
  palliativ vård 918  
  trafik 1325  
bupropion 1105  
  rökvävänjning 1105  
  trafik 1340  
buserelin  
  prostatacancer 547  
buspiron  
  trafik 1334  
  ångest 1029  
  ångestsyndrom 1030  
busulfan  
  essentiell trombocytemi 565  
bäckenbottenträning 443  
  vaginala koner 443  
bäckendysfunktion 523  
bäckenresistens 523  
bäckensmärta 521, 523  
bältros 191  
  se herpes zoster  
Bürgers sjukdom 401

## Innehåll

**C**

**cabacitaxel**  
prostatacancer 480  
**cadexomer**  
sårinfektion 430  
**café-au-lait-fläckar** 180  
**CAGE**  
alkohol 1113  
**Calcium gluconate gel**  
motgift, fluorvätesyra 67  
**Calciumfolinat** 71  
**Calcium-Sandoz** 635  
akutmedicin 37  
hyperkalemia 472  
motgift, fluorvätesyra 67  
motgift, oxalsyra 74  
**Calendula Weleda** 1234  
**campylobacter** 143  
**cancer** 543  
anal 157  
antioxidanter 231  
basallcells- 414  
betakaroten 231  
blod 561  
bröst, se bröstdcancer  
cervix 513  
dapagliflozin 600  
endometrium 514  
fetma 208  
gallgångar 103  
gynekologisk 523  
hud 414  
kloakogen 157  
kolon 157  
kolorektal 117  
lever 103, 1005  
lungor 579  
läkemedelsbiverkning 1253  
malignt melanom 414  
munhåla 785  
njurar 436  
njurbäcken 439  
oral 783  
ovariell 523, 524  
pioglitazon 598  
prostata 479  
rektal 157  
skivepel 414  
solljus 415  
tamoxifen 1258  
testikel 477  
tyreoida 648  
underliv 523  
urinvägar 438  
ventrikell 88  
ytteröra 766  
överviktsskirurgi 212  
**candida**  
graviditet 502  
munhåla 786, 796  
vaginal 509, 510

**Candida albicans** 420  
**candidos**  
pseudomembranös 786  
**cannabinoider**  
doping 1295  
**cannabis** 1126, 1137  
abstinensbehandling 1138  
doping 1295  
**CAPD** 474  
**capecitabin** 577  
**carcinoma in situ** 438  
**cauda equina-syndrom** 875  
**Cavilon** 429, 430  
**cefadroxil**  
atopiskt eksem 179  
impetigo 180  
paronyki 180  
stjärtfluss 180  
UVI 455  
**cefalosporiner**  
gonokockinfektion, barn 819  
graviditet 460  
impetigo 416  
njursjukdomar 463  
pyelonefrit 457, 460  
svår akut pankreatit 110  
tonsillit 735  
UVI 455  
**cefixim**  
gonorré 484  
**cefotaxim**  
akut kolecystit 109  
divertikulit 136  
esofagusvaricer 102  
lunginflammation 55, 749  
lunginflammation, sjukhus 753  
meningit 54  
peritonit 103  
sepsis 52  
septisk artrit 851  
**ceftazidim**  
sepsis 52  
**ceftriaxon**  
gonorré 484, 485  
gonorrhékonjunktivit 485  
meningit 54  
neuroborrelios 934  
tumörer 555  
**cefuroxim**  
lunginflammation, sjukhus 55  
septisk artrit 851  
ögön, våld mot bulben 815  
**celiaki** 175  
anemi 258  
brisstillsstånd 221  
**celiakusblockad**  
palliativ vård 919  
**Centorkriterier** 734  
**central diabetes insipidus** 663  
**central venkateter** 240  
trombos 284  
**centralstimulantia**  
abstinensbehandling 1137  
doping 1294

**missbruk** 1136  
trafik 1339  
**cerebral blödning** 374  
**cerebral ischemi** 374  
**cerebrale biverkningar** 1254  
**cerebrale embolier** 344  
**cerebrovaskulära sjukdomar** 374  
epidemiologi 374  
primärpreventiv  
riskbedömning 376  
primärvård 378  
prognos 374  
sekundärprevention 386, 387  
**Cernitol** 1234  
**certolizumabpegol**  
immunologiska tillstånd 833  
reumatiska sjukdomar 859  
**ceruloplasmin** 100  
**Cerusol** 766  
**Cervarix** 187, 514  
**cervicit** 510  
kontaktblödning 515  
smärta och flytningar 523  
**cervikal dystoni** 936  
**cervixcancer** 515  
p-piller 531  
**cetirizin**  
barn 166  
graviditet 500  
trafik 1342  
urtikaria 413  
**cetuximab**  
dyspné 557  
kolorektal cancer 549  
**cetylpyridinklorid**  
halitosis 793  
**CHA2DS2-VASc** 343, 377  
**cheilit** 796  
**Child-Pugh-skala** 101  
**chimära antikroppar** 548  
**Chisan** 1237  
**Chisandra** 1237  
**Chlamydia trachomatis** 485  
**CHMP** 1371  
**chock** 16  
anafylaktisk 17  
barn 18  
circulatorisk 16  
hypovolemisk 16  
kall 16  
kardiogen 17  
septisk 17, 18  
svår akut pankreatit 110  
varm 18  
**chokladcystor** 522  
**Churg-Strauss syndrom** 856  
**ciklosporin**  
amning 506  
hudtumörer 411  
hypertoni 362  
immunologiska tillstånd 833  
njursjukdomar 474  
organtransplantation 842  
psoriasis 411

**Innehåll**

**A**  
**B**  
**C**  
**D**  
**E**  
**F**  
**G**  
**H**  
**I**  
**J**  
**K**  
**L**  
**M**  
**N**  
**O**  
**P**  
**Q**  
**R**  
**S**  
**T**  
**U**  
**V**  
**W**  
**X**  
**Y**  
**Z**  
**Å**  
**Ä**  
**Ö**

<b>A</b>	ciklosporin, forts. RA 849 reumatiska sjukdomar 860 transplantation 104	compassionate use 1411 complex regional pain syndrome 896, 910 COMT-inhibitorer 988 <b>Confidex</b> motgift, superwarfariner 76 <b>confounders</b> 1215 <b>conjunctivitis sicca</b> beta-blockerare 816 <b>CONSORT</b> 1207 <b>CONSORT-diagram</b> 1208 <b>Contreet</b> 429, 431 <b>Copaxone</b> 942 <b>Cosmofer</b> 260 <b>COX-2-hämmare</b> 83, 897, 900 <b>COX-hämmare</b> 897 artros 900 barn 909 beroende 905 hypertoni 362, 365 RA 849 reumatiska sjukdomar 859	reumatiska sjukdomar 860 <b>cyklokaron</b> näsblödning 775 <b>cyklooxygenashämmare</b> se COX-hämmare <b>cyclotymi</b> 1047 <b>Cynaramin</b> 1233 <b>CYP2C19</b> 1153 <b>CYP2D6</b> 1153 <b>ciproheptadin</b> 76 trafik 1343 <b>cystatin C</b> 466, 1162 <b>cystinstenar</b> 434 <b>cystisk fibros</b> svettest 742 <b>cystit</b> 454 barn 458 kvinnor 458 recidiv 459 <b>cystocele</b> 525 <b>cystor</b> 573, 780 <b>cytarabin</b> akut lymfatisk leukemi 570 akut myeloisk leukemi 569 autolog stamcelltransplantation 570
<b>G</b>	bakteriella tarminfektioner 144 Crohns sjukdom 122	<b>cytokinbehandling</b> 547 <b>cytokiner</b> 823 <b>cytokininhibitorer</b> 861 diskbråck 876	
<b>H</b>	gonorré 484 kolanxit 108 konjunktivit och keratit 803	<b>cytokerat</b> se COX-2-hämmare	
<b>I</b>	miljön 1269 pankreatit 109	<b>coxsackievirus</b> faryngotonsillit 734	
<b>J</b>	pyelonefrit 457, 460 turistdiarré 680	<b>crack</b> 1126	
<b>K</b>	UVI 455 UVI, män 461	<b>CRB-65</b> 750 pneumoni 56	
<b>L</b>	Circadin 1018 cirros	<b>C-reaktivt protein</b> statiner 356	
<b>M</b>	alkoholhepatit 98 komplikationer 101 primär biliär 101	<b>Credés profylax</b> 819	
<b>N</b>	cisplatin blåscancer 439 icke-småcellig lungcancer 582	<b>Creon</b> kronisk pankreatit 111	
<b>O</b>	småcellig lungcancer 584 yrsel 970	<b>crescentnefrit</b> 464	
<b>P</b>	ögonbiverkning 1257 citalopram graviditet 504 multipel skleros 944	<b>Crime Medicine</b> 1309	
<b>Q</b>	paniksyndrom 1030	<b>Crohns sjukdom</b> 121 milt skov 122 måttligt till svårt skov 122	
<b>R</b>	trafik 1337 tvångssyndrom 1031	<b>CRP</b> luftvägsinfektioner 732 statiner 356	
<b>S</b>	ångest 1029 ångestsyndrom 1030	UVI 455	
<b>T</b>	CKD-EPI 466 claudicatio intermittens 396, 397 clearance läkemedel 1149	<b>Cryptosporidiuminfektion</b> 147	
<b>U</b>	Clostridium difficile bakteriella tarminfektioner 145	Cubitan 429, 432	
<b>V</b>	CLO-test <i>H. pylori</i> 86	Curbisal 1234	
<b>W</b>	cluster headache 951 CMF-regim 575	<b>Cushings sjukdom</b> 657, 662	
<b>X</b>	CMV 95 CNS läkemedelsbiverkningar 1254	<b>Cushings syndrom</b> 662 symtom 662	
<b>Y</b>	Cochrane 1197 Cocillana-Etyfin 737	<b>CVS</b> se cerebrovaskulära sjukdomar	
<b>Z</b>	Cockcroft-Gaults formel 1162 Colazid 118	<b>cyanidföreningar</b> 64	
<b>Å</b>	Combizym kronisk pankreatit 111	<b>Cyanokit</b> motgift, brandrök 64	
<b>Ä</b>	Comfeel 430	motgift, cyanidföreningar 64	

**Innehåll**

Läkemedelsverket

<b>dalteparin, forts.</b>	<b>frontotemporal</b> 1089	<b>detrusorinsufficiens</b> 441	<b>A</b>
venös trombo-embolism, barn 284	konfusion 1089	<b>detrusor-sfinkterdyssynergi</b> 441	
<b>DAMP</b> 1078	Lewy Body 1088	<b>dexametason</b> 655	<b>B</b>
<b>danazol</b>	omvårdnadsaspekter 1091	anafylaxi 24	
allergiska tillstånd 828	Parkinsons sjukdom 996	immunologisk	
immunologisk	psykotiska symtom 1096	trombocytopeni 292	<b>C</b>
trombocytopeni 292	ropbeteende 1098	kronisk lymfatisk leukemi 567	
<b>dantrolen</b> 70	sekundär 1089	krupp 738	<b>D</b>
spasticitet 936	tester 1090	myelom 567	
<b>dapagliflozin</b> 599	vaskular 1089	retinal ventrombos 811	<b>E</b>
cancer 600	vitaminbrist 1093	<b>dextran</b>	
<b>dapoxetin</b> 481	<b>denosumab</b> 620, 632, 633	trombocyt-funktionsrubbningar 294	<b>F</b>
<b>darbepoetin</b>	prostatacancer 480	<b>dextriferron</b> 260	<b>G</b>
doping 1291	<b>Depo-Provera</b> 532	njursjukdomar 473	
<b>darbepoetin alfa</b>	<b>depression</b>	<b>dextrometorfan</b> 1154	
anemi 473	alkohol 1043	<b>dextropropoxifen</b>	<b>H</b>
myelodysplastiskt syndrom 569	atypisk 1040	missbruk 1126	
<b>darifenacin</b> 444	behandlingstid 1045	<b>DHEA</b> 1290	<b>I</b>
multipel skleros 944, 945	demens 1095	<b>diabetes</b> 587	
trafik 1322	differentialdiagnoser 1040	alkohol 594	
<b>dasatinib</b> 550	doping 1299	barn 605	<b>J</b>
kronisk myeloisk leukemi 566	egentlig 1039	barn och ungdomar 603	
<b>datortomografi</b>	fetma 208	egenmätning 606	<b>K</b>
arytmier 339	graviditet 504, 1051, 1052	fetma 204, 207	
lungcancer 580	inflammation 1038	fotsår 425, 426, 429	
<b>daturaarter</b> 62	insjuknandeåldrar 1041	fysisk aktivitet på recept 595	<b>L</b>
<b>daunorubicin</b>	läsk 205	glukoskontroll 606	
akut myeloisk leukemi 569	monoaminer 1039	graviditet 500, 589	<b>M</b>
<b>D-dimerer</b> 273	multipel skleros 946	HbA <sub>1c</sub> -mål 595	
<b>decitabin</b>	parkinsonism 984	hjälpmedel 611	
myelodysplastiskt syndrom 569	Parkinsons sjukdom 996	hypertonibehandling 369	<b>N</b>
<b>Deep Brain Stimulation</b>	sekundärt missbruk 1043	koma 606	
Parkinsons sjukdom 989	självmord 1038	koma, akutmedicin 34	<b>O</b>
<b>defekografi</b> 156	självmordsrisk 1043	kontrollprogram 611	
<b>deferasirox</b>	symtom hos äldre 1050	kost 592	<b>P</b>
talassemi 267	terapirefraktäritet 1044	kronisk pankreatit 111	
<b>deferipron</b>	unga vuxna 1048, 1049	laboratoriekontroll 608	
talassemi 267	ångest 1042	latent autoimmun 588	
<b>deferoxamin</b>	åldre 1050, 1170	medvetslöshet 10	<b>R</b>
myelodysplastiskt syndrom 569	ärftlighet 1041	nefropati 465, 470	
talassemi 267	<b>depåberedningar, läkemedel</b>	pankreascancer 113	
<b>defibrillator, implanterbar</b> 328	enteral tillförsel 247	parodontit 790	<b>S</b>
<b>defibrillering</b> 340	<b>DermaSilk</b> 179	prevention 592	
barn 15	<b>dermatit, exfoliativ</b>	register 587	
vuxna 6	läkemedelsbiverkning 1247	retinopati 810	<b>T</b>
<b>defluvium</b>	dermatitis herpetiformis 414	rökning 588	
läkemedelsbiverkning 1248	dermatofyter 420	tallriksmodellen 593	<b>U</b>
se även hårväfall	dermatomyosit 855	tandvård 790	
<b>degarelix</b>	dermatoscer 415	trafik 1318	<b>V</b>
prostatacancer 480, 547	desloratadin	typ 1 587, 601	
<b>dekompresionssjuka</b>	anafylaxi 23, 24, 25	typ 2 588, 602	<b>W</b>
HBO-behandling 1176	barn 166	uppföljning 611	
<b>delirium</b>	trafik 1343	äldre 604	
demens 1089	<b>desmopressin</b> 291	ätstörningar 1058	<b>X</b>
<b>delirium tremens</b> 1117	blödningstillstånd 298	<b>diabetes insipidus</b> 651, 663	
<b>demens</b> 1087	förvärvad hemofili 297	<b>diabetes mellitus</b>	<b>Y</b>
affektiva symtom 1095	nocturn enures 451	se diabetes	
akutbehandling 1096	nokturi 448	<b>diabetesbehandling</b>	
alkohol 1089, 1111	Parkinsons sjukdom 995	artärsjukdomar 404	<b>Z</b>
beta-amyloid 1093	trombocyt-funktionsrubbningar 294	<b>diabeteskoma</b> 606	
delirium 1089	von Willebrands sjukdom 295	akutmedicin 34	<b>Å</b>
etik 1092	<b>desogestrel</b> 530	<b>diabetesnefropati</b> 465, 470	
frekvens 1088	<b>detritusproppar</b> 779	<b>diabetesregister</b> 587	<b>Ä</b>

**Innehåll**

<b>A</b>	diabetesretinopati 810 diabetesskola 611 diabetessår HBO-behandling 1178
<b>B</b>	diacetylmorfín missbruk 1131
<b>C</b>	dialys hyperkalemi 632 peritoneal 474
<b>E</b>	dialysbehandling 474 Diamond-Blackfan anemi 268
<b>F</b>	diarré 174 blodig 116, 139 cancerläkemedel 553
<b>G</b>	celiaki 175 COMT-hämmare 988
<b>H</b>	ental läkemedelstillförsel 247 funktionell småbarnsdiarré 174
<b>I</b>	kol 143 komjölkallergi 175 läkemedelsbiverkning 1252
<b>J</b>	opiumtinktur 553
<b>K</b>	pektin 143 turist 145 ulcerös kolit 116
<b>L</b>	diatermi lungcancer 585
<b>M</b>	diazepam abstinensbehandling 1137 alkoholism 1117 demens 1097
<b>N</b>	dystoni 936 epilepsi 974, 978
<b>O</b>	epilepsi, akutmedicin 36 krämper 12, 973
<b>P</b>	missbruk 1126, 1139 spasticitet 936 spasticitet, utvecklingsstörning 1283 trafik 1334
<b>R</b>	diet, elementar 239 diet, uremiker 472
<b>S</b>	difenhydramin krupp 739 trafik 1341
<b>T</b>	diffust håravfall 422 diffust storcelligt lymfom 568
<b>U</b>	difteri vaccination 185
<b>V</b>	digitalis 340 ögonbiverkning 816, 1257
<b>W</b>	digitoxin 341 digoxin 341 hjärtsvikt 328 hjärtsvikt/lungödem, akutmedicin 37
<b>X</b>	palliativ vård 915 äldre 1169
<b>Y</b>	dihydroepiandrosteron 1290
<b>Z</b>	dihydroergotamin 956 ortostatisk hypotension 994
<b>Å</b>	diklofenak artros 900
<b>Ä</b>	dysmenorré 522
	gallsten 107, 109 gallstensanfall 36 LSS 880 migrän 955 miljön 1270, 1275 njursten 434 njurstensanfall 40 smärta hos barn 909 specifika ryggbesvär 879 trafik 1323
	dikloxacillin sepsis 52
	dilatation forcée analfissur 152
	diloxanidfuroat amöbainfektion 147
	diltiazem analfissur 152 arytmier 341 proctalgia fugax 154
	dimenhydrinat trafik 1342
	dimerkaptobärnstenssyra motgift, arsenik 62 motgift, bly 63 motgift, kvicksilver 70
	dimerkaptopropansulfonat motgift, arsenik 62 motgift, bly 63 motgift, koppar 69 motgift, kvicksilver 70
	dimetikon 136
	dimsyn akut glaukom 806
	Dipentum 118
	dipeptidylpeptidas 598
	Diphyllobothrium latum 149
	dipivefrin glaukom 810
	DIP-ledsartrit 850
	diplopi 813
	dipyridamol sekundärprevention 387 trombocyt- funktionsrubbinningar 294
	Disease Modifying Antirheumatic Drugs 849, 859
	diskbråck 872 behandlingar 876
	disopyramid 341
	disseminerad intravasal koagulation 290, 299
	distal kolit 119
	distributionsvolym, läkemedel 1149
	disulfiram 1120 flatlöss 421 skabb 421 trafik 1340
	diTeBooster 686
	diureтика doping 1292, 1293 förstopning 1173 hjärtsvikt 324
	Innehåll
	hypertoni 367 Ménières sjukdom 968
	divertikelsjukdom 136
	divertikulit 159 akutmedicin 39
	Dix-Hallpike test 967
	djup ventrombos 271
	djurbett akut omhändertagande 32
	DMARD 859 RA 849
	DMPS motgift, arsenik 62 motgift, koppar 69 motgift, kvicksilver 70
	DMSA motgift, arsenik 62 motgift, bly 63 motgift, kvicksilver 70
	dobutamin chock 17
	docetaxel bröstcancer 577 icke-smäcellig lungcancer 582 prostatacancer 480
	domperidon 988, 994
	donationsregistret 837
	Donationsrådet 836
	donator avliden 836 levande 838
	donepezil 1093
	dopamin Parkinsons sjukdom 985
	dopaminagonister 987 biverkningar 988 dagtrötthet 988 graviditet 661 hypotyreos 644
	dopaminerga dysregleringssyndromet 986
	doping 1287, 1288 alkoholtolerans 1299 anabola steroider 1288 analyser 1298 betablockerare 1296 blod 1291, 1293 depressioner 1299 dispens 1297 fysikalisk manipulation 1294 förbjudna preparat 1288, 1301 hormoner 1291 kortikosteroider 1295 narkotika 1295 samhället 1299 stimulantia 1294 straff 1296 träning 1288 tävling 1288, 1294 väldsbrott 1299
	dopinglista 1297, 1301 kriterier 1288
	dopingstraff 1296
	Dormeasan 1237

Dormiplant 1236	urininkontinens 445	Echinaforce 1235	A
dorzolamid glaukom 810	ångestsyndrom 1030	Echinagard 1235	B
dosdispenserade läkemedel 1413	dumpingbesvär överviktskirurgi 212	Echinatex 1235	C
definition 1413	duodenalt ulcus 83	Echitonil 1235	D
se även <i>dostjänsten</i>	DuoDERM 430	Ecovag 1235	E
dosering, läkemedel	Dupuytrens kontraktur 979	ecstasy 1126, 1143	F
se <i>läkemedelsdosering</i>	Duroferon 259	ECT	G
dosglapp	durasterid 478	depression hos äldre 1051	H
Parkinsons sjukdom 993	DVT 271	depression vid	I
dosrecept 1386, 1414, 1426	dvärgbandmask 149	Parkinsons sjukdom 996	J
dostjänsten 1413	dvärgtrådmask 148	psykoser 1070	K
slutenvård 1414	DXA-teknik 617	ecilizumab	L
utvärdering 1414	dygnsrytmstörningar sömn 1011, 1013	organtransplantation 844	M
öppenvård 1413	dykarloppor 1176	EES 1429	N
doxazosin 368, 478	dykarsjuka HBO-behandling 1176	efaproxiral	O
doxorubicin	dykolycror akutmedicin 35	doping 1294	P
akut lymfatisk leukemi 570	dysbetalipoproteinemi 353	efedrin 441	Q
bröstcancer 575	dysesestes 893	doping 1295	R
lymfom 568	dysfagi refluxsjukdom 79	missbruk 1126	S
doxycyclin	dysfasi 1088	priapism 481	T
akne 412	dysgnosi 1088	effektmått, studie 1198	U
borrelia 417	dyskeratosis congenita 268	effektvariabel, studie 1199, 1205	V
epididymit 476	dyskinesier 986	EFI Ginkgo Biloba 1238	W
klamydia 485	dyslexi 1078	efterdropp	X
lunginflammation 751	dysmenorré 521, 899	barn 450	Y
lunginflammation, sjukhus 753	dyspareuni 527	kvinnor 442	Z
malariaiprofylax 702	dyspepsi 81 alkohol 1111 behandling 84	män 477	Å
neuroborrelios 934	definition 81	eftersmärta 894	Ä
resa 700	funktionell 81	egentlig depression 1039	Ö
STI 485	gallsten 106	eGFR 466	
syfilis 489	graviditet 498	EGFR-mutationer 583	
torral/rinnande ögon 807	handläggning 85	EGFR-tyrosinkinashämmare 550	
uretrit hos män 486	livsstil 82	EHEC	
DPP-4-antagonister 599	organisk 81	infektioner	
viktpåverkan 207	orsaker 82	i mag-tarmkanalen 145	
drakfisk 67	dysplastiskt nevussyndrom 414	inflammatorisk enterokolit	
dregling	dyspné hjärtsvikt 322, 325	inflammatoriska	
Parkinsons sjukdom 994	lungcancer 580, 585	tarmsjukdomar 117	
DRESS-syndrom 1247	dyspraxi 1088	eHälsa 1417	
dricksvatten, läkemedel 1271	dystoni 936, 993	eHälsomyndigheten 1425	
droganalysen 1131	cervikal 936	ejakulationsstörningar	
dronedaron 341	läkemedelsbiverkning 1256	läkemedelsbiverkning 1258	
droperidol	dásighet opioider 918	ekardiografi 339	
trafik 1324	dövhet 772	ekonazol	
drospirenon	plötslig 772	graviditet 502	
PMDS 521		mykoser 421	
venös tromboembolism 1250		eksem 407	
VTE 530		atopiskt 178, 407	
drunkning 35		bröstmjölk 172	
akutmedicin 35		hypostatiskt 408	
DTP-vaccination		kontakt- 407	
vaccinationsgranulom 413		seborroiskt 408	
dubbelseende 813		seborroiskt, blefarit 801	
ductus arteriosus		sol 415	
ASA/NSAID 498		ylla 409	
Dukoral 688, 696		ektoparasiter 421	
duloxetin 1096		elektriska olycksfall	
depression 1045		akutmedicin 35	
fibromyalgi 904		elektrolytrubbnings 242	
makroskopiska koliter 125		elektronisk patientjournal 1417	
neuropati 931		elektronisk recepthantering 1425	
neuropatisk smärta 901, 902		elektroniskt expertstöd 1429	
trafik 1338		recept 1420	

## Innehåll

**A** elektrostimulering  
  urininkontinens 445  
**B** elementardiet 239  
eletriptan 955  
  trafik 1327  
**C** elimination, läkemedel 1149  
elkonvertering 340  
**D** eltrombopag  
  immunologisk trombocytopeni  
  292, 293  
**E** EMA 1370, 1371  
embolism 271  
**F** kardiell 282, 344  
  kliniskt poängsystem 274  
lunga 274  
mikro- 400  
**G** embryoperiod 1163  
**H** emedastin  
  allergisk konjunktivit 803  
**I** EMG-biofeedback  
  akuta ryggbesvär 870  
**J** EMLA 419  
enalapril 367  
  hypertensiv kris/maligan  
  hypertoni 371  
**K** encefalit  
**L** akut 12, 53  
vattkoppor 190  
**M** encefalopati 102  
  etoposid 557  
lever 103  
**N** metabolisk 12  
valproat 982  
**O** encefalopati, akut  
  akutmedicin 40  
**P** Encepur 688  
Encepur barn 688  
endodontiska problem 787  
**Q** endoftalmvit 815  
endokarditprofylax  
  munhålans sjukdomar 790  
endokrin behandling  
  bröstcancer 544  
**S** prostatacancer 546  
endokrin neoplasi 649  
**T** endokrin oftalmopati 643  
endokrina biverkningar 1257  
**U** endokrina rubbningsar  
  provsvar 516  
endokrina sjukdomar  
  graviditet 500  
endometriecancer 514  
**W** endometrios 522  
endomysium 176  
endorfin 891  
endoskopisk retrograd  
  kolangiopankreatografi 108  
**Y** energibehov 235  
Enerix-B 687  
**Z** enkefalin 891  
exoxaparin  
  venös tromboembolism 278  
  venös tromboembolism hos  
  barn 284

entakapon 987, 988  
  trafik 1332  
Entamoeba histolytica 146  
entecavir 97  
**enteral**  
  läkemedelstillförsel 238, 244  
  administrering 250  
  behandlingssvikt 246  
  biverkningar 247  
  depåberedning 247  
  fel dos 246  
  flödesschema 248  
  galeniska aspekter 250  
  hyperosmolär lösning 247  
  interaktioner 247  
  iordningställande 250  
  lägre exponering 246  
  läkemedelshantering 249  
  mag-tarmproblem 247  
  ordination 249  
  praktiska råd 249  
  problem 245  
  slangocklusion 246  
  sorbitol 247  
  tillvägagångssätt 245  
  vattenkvalitet 250  
**enteral nutrition** 234, 236  
  komplikationer 238  
  läkemedel, se enteral  
  läkemedelstillförsel  
  metabola komplikationer 239  
**enterala sonder** 236  
**enterit** 116, 139  
**Enterobacteriaceae**  
  sepsis 52  
  UVI 455  
**Enterobius vermicularis** 148  
**enterohemorragisk E. coli**  
  se *EHEC*  
**enterokolit** 139  
**enterotoxinbildande E. coli** 145  
**entesopatier** 896  
**enures** 449  
**enuresalarm** 451  
**enzyminduktion** 1157, 1158  
  antiepileptika 976  
**Epaxal** 686  
**epidemiologi**  
  ischemisk hjärtsjukdom 301  
**epidemiologisk studie** 1198  
**epidermolysis bullosa** 414  
**epididymit** 476  
**epigastralgier**  
  graviditet 498  
**epiglottit** 737, 780  
**epikutantest** 407  
**epilepsi** 972  
  akutmedicin 36  
  barn 974, 975  
  definition 972  
  etiologi 973  
  fokala anfall 972  
  graviditet 502, 976  
  handläggning 976

**Innehåll**

kvinnor 976  
körkort 973  
utvecklingsstörning 977, 1283  
äldre personer 977  
**epirubicin** 575  
**episklerit** 805  
**epitelförändringar**  
  anemi 254  
**epitestosteron** 1289  
**plereronon**  
  hjärtsvikt 326  
**Epleys manöver** 967  
**epoetin alfa** 473  
  myelodysplastiskt syndrom 569  
**epoetin beta** 473  
  myelodysplastiskt syndrom 569  
**epoetin theta** 473  
  doping 1291  
**epoetin zeta**  
  doping 1291  
**Epstein-Barrvirus** 95  
  faryngotonsillit 734  
  mononukleos 735, 736  
**eptifibatid** 313  
**e-recept** 1386, 1425  
  djur 1428  
  Europa 1428  
  extempore 1428  
  licensläkemedel 1428  
**erektil dysfunktion** 481  
  läkemedelsbiverkning 1258  
**ergokalciferol** 627  
  gastric bypass 636  
**ergotamin** 956  
  amning 506  
  Hortons huvudvärk 958  
  migrän hos barn 960  
  trafik 1327  
**ergotism** 956  
**eribulin** 577  
**erlotinib** 550  
  icke-smäcellig  
  lungcancer 582, 583  
**ertapenem**  
  blodbiverkning 555  
**erysipelas** 416, 765  
**erytematös candidos** 786  
**erythema migrans** 417  
**erythema multiforme** 413  
  läkemedelsbiverkning 1247  
**erythema toxicum** 177  
**erytrasma** 420  
**erytrodermi** 410  
**erytrodystesesi** 553  
**erytromycin**  
  akne 412  
  akut mediaotit 770  
  bakteriella tarminfektioner 144  
  bronkit 739  
  förlössning 503  
  kikhosta 741  
  klamydia 486  
  klamydiakonjunktivit, barn 819  
  legionella 55

erytromycin, forts.  
     *lunginflammation* 751  
     *lunginflammation, sjukhus* 753  
     *mastit* 573  
     *rosacea* 412  
     *sepsis* 52  
     *ögonbiverkning* 1257  
**erytroplasti** 785, 795  
**erytropoëstimulatorande läkemedel** 473  
**erytropoetisk porfyri** 1001, 1006  
**erythropoietin**  
     *blodsjukdomar* 556  
     *doping* 1291  
     *hypertoni* 362  
     *MDS* 265  
**Esberitox** 1235  
**ESBL** 668  
**escitalopram**  
     *PMDS* 521  
     *social fobi* 1031  
     *trafik* 1337  
     *ångestsyndrom* 1030  
**Eskimo-3** 1233  
**eslikarbazepin** 978  
**esofaguscancer** 88  
**esofagusskador** 1251  
**esofagusvaricer** 102  
**esomeprazol** 89  
     *interaktion klopidogrel* 387  
     *interaktion med klopidogrel* 89  
**Essen-schemat** 698  
**essentiell hypertoni** 361  
**essentiell trombocytemi** 565  
**etambutol** 764  
     *optikusneurit* 818, 1257  
**etanercept**  
     *immunologiska tillstånd* 833  
     *reumatiska sjukdomar* 859  
**etanol**  
     *se alkohol*  
**ETEC** 145  
**ETEC-diarré** 696  
**etidronat** 620  
**etik**  
     *demens* 1092  
**etilefrin**  
     *ortostatisk hypotension* 994  
**etinylöstradiol**  
     *miljön* 1270, 1275  
**etionamid** 763  
**etmoidit** 733  
**etniska skillnader, läkemedel** 1153  
**etoposid**  
     *autolog*  
         *stemcelltransplantation* 570  
         *småcellig lungcancer* 584  
**etosuximid** 979  
     *trafik* 1328  
**etylenglykol** 65  
**etylorförin** 737  
     *missbruk* 1126  
     *trafik* 1340

**EU-lagstiftning**  
     *läkemedel och barn* 164  
**Euphorbia** 61  
**European Medicines Agency** 1370  
**European Viper**  
     *Venom Antiserum* 73  
**Euvekan** 1237  
**event recorder**  
     *arytmier* 339  
**everolimus** 550  
     *njurtransplantation* 474  
     *njurtumor* 437  
     *organtransplantationer* 843  
**evidens**  
     *GRADE* 1214  
     *gradering* 1214  
     *kvalitetsregister* 1217  
**evidensbaserad**  
     *läkemedelsvärdering* 1194  
**evidensgradering** 1214  
**evidensstyrka** 1214, 1215  
**exantem**  
     *läkemedelsbiverkning* 1246  
**exemestest** 576  
     *bröstcancer* 546  
**exenatid** 598  
     *trafik* 1319  
**exertional headache** 958  
**exfoliativ dermatit**  
     *läkemedelsbiverkning* 1247  
**exoftalmus** 639  
**explanatory study** 1205  
**Extavia** 942  
**extemporeläkemedel** 1410  
     *läkemedelsförmånerna* 1377  
**extended-spektrum betalaktamasproducerande bakterier** 668  
**extern otit** 766  
**extrahepatisk ikterus** 107  
**extrakapillär glomerulonefrit** 464  
**extrakorporeal**  
     *stötvågsbehandling* 435  
**extrapulmonell tbc** 759, 762  
**extrauterin graviditet** 534  
**ezetimib** 358

**F**

**facetledsinfektioner**  
     *långdragna ryggbesvär* 873  
**facialispares** 933, 939  
**FAC-regim** 575  
**faktor V-mutation** 276  
**fall**  
     *läkemedel* 1171  
     *orsaker* 1171  
     *äldre* 1171  
**fallprevention** 618  
**famciklovir**  
     *genital herpes* 487  
     *herpes zoster* 418, 802  
     *herpes zoster ophthalmicus* 803

**Innehåll**

**zoster oticus** 766  
**familjär adenomatös polypos**  
     *cancer* 157  
**familjär hyperkolesterol** 353  
     *behandlingsrekommendationer* 358  
**familjär**  
     *kombinerad hyperlipidemi* 353  
**famotidin** 89  
**fampridin** 944  
**fanconianemi** 268  
**farmakodynamik**  
     *äldre* 1166  
**farmakogenetik** 1152  
     *läkemedelsbiverkningar* 1243  
**farmakogenomik** 1152  
**farmakokinetik** 1147  
     *barn* 1155  
     *nyfödda* 1155  
     *äldre* 1156, 1166  
**farmakovigilans** 1262  
**faryngotonsillit** 734  
**fasciit** 417  
     *HBO-behandling* 1177  
     *sepsis* 52  
**fascikulationer**  
     *benigna* 937  
**Fass**  
     *trafikvarning* 1314  
**fatigue**  
     *multipel skleros* 945  
**faxrecept** 1387  
**feber**  
     *barn* 168  
     *dos av hydrokortison* 654  
     *lungcancer* 580  
**feberkrämper** 973  
     *akutmedicin* 36  
     *medvetlöshet* 12  
**fecesinkontinens** 156  
**FEC-regim** 575  
**fekalom** 157  
**felbamat** 979  
     *trafik* 1328  
**felodipin** 367  
     *akut kraftig blodtrycksförhöjning* 371  
**Femal Balans** 1234  
**Femal Balans Forte** 1234  
**Femicur** 1235  
**fenantoin**  
     *meningit* 54  
**fencyklidin**  
     *missbruk* 1144  
**fenemal**  
     *missbruk* 1126  
**fenmetrazin**  
     *missbruk* 1126  
**FENO** 707  
**fenobarbital**  
     *epilepsi* 974, 979  
     *trafik* 1328  
**fenofibrat** 357  
**fenolförgiftning** 66

**A**  
**B**  
**C**  
**D**  
**E**  
**F**  
**G**  
**H**  
**I**  
**J**  
**K**  
**L**  
**M**  
**N**  
**O**  
**P**  
**Q**  
**R**  
**S**  
**T**  
**U**  
**V**  
**W**  
**X**  
**Y**  
**Z**  
**Å**  
**Ä**  
**Ö**

A	fenololja hemorrojder 151	fett diabetes 593	flufenazin trafik 1333
B	fenotypning 1152 test 1154	fettillförsel 241	fluglarver sår 430
C	fenprokumon 279	fettlever 98	flugsvamp 77
F	fentanyl 898 barn 909	fettmalabsorption vitaminbrist 220	flukloxacillin extern otit 767
D	missbruk 1126 nasalt 910	fettsyror 241	mastit 573
E	palliativ vård 917 trafik 1326	FEV <sub>1</sub> 705	näsfurunkel 776
F	fenylpropanolamin 441 doping 1295	feloxenadin trafik 1343	othematom 765
G	fenytoin epilepsi 979	urtikaria 413	sårinfektion 430
H	feokromocytom 365 MEN2 649	fibrater 357	sårskada, akutmedicin 43
I	Ferinject 260	fibrinolyshämmare kronisk negativ järnbalans 259	torral/rinnande ögon 807
J	ferritin 256	fibroadenom 573	flukonazol amningsproblem 173
J	ferroglycinsulfat 259	fibroadenos 573	graviditet 502
K	ferroportin 261	fibromuskulär dysplasi hypertoni 364	vulvovaginit 510
K	ferrosulfat 259	njursjukdom 400, 464	flumazenil akutmedicin 11
K	fertilitet fetma 208	fibromyalgi reumatiska sjukdomar 858	opioidöverdos 40
L	överviktskirurgi 211	smärtor 895, 904	flunarizin 957
M	fesoterodin 444 multipel skleros 944	Fibroscan 94	flunitrazepam missbruk 1126, 1139
M	fetal neonatal alloimmun trombocytopeni 289	fibroser dopaminagonister 988	sömn 1017
N	fetma 201 barn, se barnfetma	Ficortril blefarit 801	trafik 1336
O	behandlingsmål 215	FID 260 mekanism 262	fluor dricksvatten 787
O	BMI 202	fidaxomicin 145	mukosit 790
P	bukomkrets 202 cancer 208	filgrastim blodbiverkning 555	muntorrhett 793
Q	definition 202	lymfom 568	fluorider 67
Q	diabetes 204	fimosis 181	fluorokinoloner rytmrubbnningar 1248
R	epigenetiska faktorer 204	finasterid 478	fluouracil bröstcancer 575
R	etiologi 204	fingolimod 941, 943 graviditet 943 ögonbottenstatus 943	kolorektal cancer 559
S	fertilitet 208	fisk läkemedel 1272	fluorvätegas 74
S	fysisk inaktivitet 206	fiskolja interaktioner 1227	fluorvätesyra 67
T	genetik 204	fisksting 66	fluoxetin amning 1052
T	graviditet 505	fistlar Crohns sjukdom 121	bulimi 1062
T	hjärt-kärlsjukdom 207	urininkontinens 441	graviditet 504, 1034, 1051
U	infektioner 205	FIX-koncentrat blödningstillstånd 298	trafik 1337
U	insulinresistens 207	hemofili 296	tvängssyndrom 1031
V	kirurgisk behandling 209	fjärsing 66	ångestsyndrom 1030
V	klassifikation 202	flatlöss 421	ätstörningar 1059
V	komplikationer 207	flebit 554	flupentixol trafik 1333
W	kost 205	flekainid 341	flutamid prostatacancer 480, 547
W	plastikkirurgi 213	flerlagerskompression 427	flutikason astma 712
X	prevention 215	Flexagil 1238	fluvastatin 356
X	psykiska problem 208	flingsalt jod 221	fluvoxamin trafik 1338
Y	psykosociala faktorer 205	Flowtron Universal 428	tvängssyndrom 1031
Y	schizofreni 1067	fludarabin kronisk lymfatisk leukemi 567	ångestsyndrom 1030
Z	sömnapsyndrom 208	fludrokortison ortostatisk hypotension 994	flygresa trombos 683
Z	urininkontinens 208	Fluenz 746	flytningar 510
Z	utvecklingsstörning 1283		anal 153
Å	årliga kontroller 213		vaginala 508
Å	fetmakirurgi barnfetma 218		fnissinkontinens 450
Ä			fobier 1024
Ö			foglossning 498

## Innehåll

fokala anfall 972  
folat 225  
  se även folysra  
follikelcystor 523  
follikulit 416  
follikulära lymfom 568  
folysra 225, 255  
  anorexi 1061  
  artärssjukdomar 404  
  brist 263  
  demens 1093  
  epilepsi 976  
  graviditet 497, 502, 1164  
  läga värden utan anemi 263  
  RA 849  
  ryggmärgsbråck 497  
  sulfasalazinterapi 126  
  överviktskirurgi 212  
fomepizol  
  motgift, etylenglykol 65  
  motgift, metanol 71  
Fomepizole EUSA Pharma  
  motgift, etylenglykol 65  
  motgift, metanol 71  
fondaparinux  
  venös tromboembolism 278  
formaldehyd  
  proktit 154  
formoterol  
  astma 712  
fosfat  
  reglering i kroppen 625  
fosfatbindare  
  obstipation 1252  
fosfenytoin  
  epilepsi 974, 979  
  trafik 1329  
fosfodiesteras, typ 5-hämmare  
  ögonbiverkning 1257  
fosfodiesterashämmare 481  
fosfomycin  
  cystit 459  
fosfor 72  
fosforföreningar, organiska 72  
fosterskador  
  antiepileptika 976, 982  
  läkemedel 1163  
fotoallergiska reaktioner 415, 1247  
fotofobi  
  keratit 804  
  svetsbländ 804  
fotogen 58  
fotopsier 813  
fotosensibilitet 415, 1247  
  porfyri 1001, 1006  
fototoxiska reaktioner 415, 1247  
fotpulsator 428  
fotsvamp 420  
fotsår, diabetiker 425, 429  
  riskfaktorer 426  
fotvårtor 419  
Fracture Risk Assessment Tool 616  
Fragilt X-syndrom 1083

fraktur 614  
  bisfosfonater 1258  
  glitazoner 1258  
  höft 615  
  riskfaktorer 616  
frakturprevention 614  
  livsstil 618  
  åtgärder 619  
framfall 525  
FRAX 616  
Frenzelglasögon 965  
Friedewalds formel 354  
frontalsinuit 733  
  komplikationer 778  
frontotemporal demens 1089  
frozen shoulder  
  fenobarbital 979  
frusnenhet  
  hypotyreos 643  
främmande kropp  
  ögat 45  
frätande ämnen 58, 61  
FSME-IMMUN Junior 688  
FSME-IMMUN Vuxen 688  
fulvestrant  
  bröstcancer 546, 577  
funktionell järnbrist  
  se FID  
funktionella tarmrubbningar  
  se tarmrubbningar, funktionella  
funktionshinder  
  utvecklingsstörning 1282  
funnel plot 1197  
furosemid  
  akut kraftig  
  blodtrycksförhöjning 371  
  ascites 102  
  hjärtsvikt/lungödem,  
  akutmedicin 36  
  njursjukdomar 471  
  palliativ vård 927  
furunkel 416, 767  
fusidinsyra  
  blefarit 801  
  konjunktivit 802  
  konjunktivit och keratit 803  
  ögon, erosion 814  
  ögon, främmande kropp 814  
  ögon, kemiska skador 815  
FVIII-koncentrat  
  blödningstillstånd 298  
  hemofili 296  
FXa-hämmare  
  antidoter 297  
fysiologiska förändringar  
  äldre 1166  
fysisk aktivitet  
  blodfettsrubbnings 356  
fysisk aktivitet på recept 595  
fysostigmin 62  
fytomenadion  
  motgift 76  
fytoöstrogen 520

fästingar  
  borreliaartrit 852  
  hudborrelios 417  
  resa 698  
födelsemarken 180  
födoämnen  
  överkänslighet 179  
födoämnesallergi  
  eksem 178  
födoämnesintolerans  
  funktionella  
  tarmrubbningar 130  
följsamhet, läkemedel 1151  
fönstertittarsjuka 396, 397  
fordelningsvolym, läkemedel 1149  
förgiftningar 57  
  acetonitril 65  
  akrylnitril 65  
  akutmedicin 11  
  anilin 71  
  arsenikföreningar 61  
  bariumföreningar 62  
  belladonnaalkaloider 62  
  bly 63  
  botulinustoxiner 63  
  brandräk 64  
  bromat 64  
  cyanidföreningar 64  
  etylenglykol 65  
  fenol 66  
  fisksting 66  
  fluorider 67  
  fluorvätesyra 67  
  fosforföreningar 72  
  frätande ämnen 58  
  förtäring 58  
  karbamater 68  
  kolmonoxid 68  
  kopparföreningar 69  
  kutan exponering 60  
  kvicksilver 69  
  läkemedel 11  
  metanol 71  
  nervgaser 72  
  nitritter 71  
  nitrösa gaser 72  
  ormbett 73  
  oxalater 74  
  petroleum 58  
  retande gaser 60, 74  
  senapsgas 75  
  superwarfariner 76  
  svamp 77  
  svavelväte 78  
  syror 58  
  tårgas 78  
  vätefluorider 67  
  ögonstänk 61  
förkyllning 732  
förlossning  
  antibiotikaprofylax 503  
förmaksarytmier 341  
förmaksfladdrer 342

## Innehåll

**A** förmaksflimmer 343  
ablation 338  
emboliprofylax 344  
farmakologisk konvertering 345  
paroxysmalt 344, 345  
**C** permanent 343  
persistent 343  
**D** förmakstakykardi 343  
förmånstrappen 1377, 1381  
**F** förskrivarkod  
receptförskrivning 1383  
förskrivningskaskaden 1167  
första-passagemetabolism 1152  
förstopning 156, 174  
**G** 5-HT<sub>3</sub>-receptorblockerare 554  
bröstmjölk 172  
cancerläkemedel 553  
**H** celiaki 175  
COMT-hämmare 988  
**I** graviditet 498  
konfusion 1171  
**J** palliativ vård 921  
äldre 1173  
**K** förstämningssyndrom  
se depression  
**L** försäkringar  
resa 683  
förvärvad hemofili 297

---

**M**

**G**

---

**N**

**O** G6PD 269  
GABA-erga hypnotika 1016  
beroende 1016  
utsättning 1016

**P** gabapentin 931  
epilepsi 979  
neuralgi och neuropati 932  
neuropatisk smärta 901, 902

**R** palliativ vård 919  
prostatis 479  
RLS 935

**S** spasticitet 936  
trafik 1329

**T** viktökning 207  
GAD  
se generaliserad ångest

**U** gadolinium  
njursjukdomar 474

**V** galaktorré 517  
galantamin 1093

**W** Galelixir 1232  
gallblåsecancer 112  
behandling 112  
symtom 112

**Y** gallgångscancer 103, 112  
gallkolikbesvär  
gallsten 106

**Z** gallsten 105  
behandling 109  
diagnos 106  
etiologi 106  
motion 107

pankreatit 109  
riskfaktorer 106  
symtom 106  
ultraljud 106

**G** gallstensanfall  
akutmedicin 36  
gallväggssjukdomar 105, 129  
gammaglobulin  
AIHA 265  
immunologisk  
trombocytopeni 292  
resa 693  
virushepatiter 97

**G** gammaglobuliner  
posttransfusionspurpura 289

**G** gammahydroxybutyrat 1145

**G** gangränsrisk 396  
Gardasil 187, 514

**G** gasembolier  
HBO-behandling 1176

**G** gaser, retande 60, 74

**G** gasgangrän  
HBO-behandling 1177

**G** gastric bypass 210  
vitamin-, mineralbrist 636

**G** gastric inhibitory polypeptide 598

**G** gastrin 262

**G** gastrit  
autoimmun 83

**G** gastroenterit  
behandling 142  
problem under  
småbarnsåren 174

**G** gastroesophageal reflux 79  
barn 81  
behandling 80  
överväxtskirurgi 211

**G** gastrointestinal blödning 87  
akutmedicin 46

**G** gastrointestinala biverkningar 1250

**G** Gastrosan 1232

**G** gastroskopi  
indikationer 84

**G** gastrostomi 236

**G** gefitinib 550  
icke-småcellig lungcancer 583

**G** gemcitabin  
icke-småcellig lungcancer 581  
pankreascancer 113

**G** gemeprost 538

**G** gemfibrozil 357

**G** gendoping 1294

**G** generaliserad smärta  
reumatiska sjukdomar 858

**G** generaliserad ångest 1023  
behandling 1029

**G** generika, läkemedel  
godkännande 1365, 1370  
substitution 1388

**G** genital herpes 510

**G** genital infektion 486, 510

**G** genombrottsblödning 512, 530

**G** genotypning 1153, 1154  
förebygga  
läkemedelsbiverkningar 1262

**G** gentamicin  
sår 430  
yrsel 968, 970

**G** GERD 79

**G** Gericomplex 1238

**G** gestagener  
antikonception 532  
benförlust 533  
blödningar 512  
cancer 546  
implantation 532  
injektion 532  
intrauterint 533  
postkoitalt 535  
trombos 283

**G** gestagentest 516

**G** gestoden 530

**G** GFR  
läkemedelsdos 466  
värden enligt CKD-EPI 466

**G** GH-axeln 659

**G** GHB 1145

**G** Giardia intestinalis 146

**G** GI-blödning 87  
akutmedicin 46

**G** gifexponering 58

**G** gifthätting 77

**G** gikt 852  
alkohol 1111

**G** Gilberts syndrom 94, 95

**G** gingivahyperplasi  
läkemedelsbiverkning 1251

**G** gingivit 788

**G** gingivostomatit 785  
luftvägsinfektioner 733

**G** ginkgo 1227  
blödningssymtom 287

**G** Ginkgo Biloba 1238  
artärsjukdomar 404

**G** Gink-Yo 1238

**G** Ginsana 1238

**G** ginseng 1225  
doping 1296

**G** Glanzmanns trombasteni 294

**G** glaskroppsavlossning 812

**G** glatirameracetat 941, 942  
barn med multipel skleros 941  
graviditet 943

**G** Glaubersalt APL 62

**G** glaukom  
akut 806  
läkemedelsbehandling 810  
prednisolon 816

**G** gliadin 176

**G** glibenklamid 596  
trafik 1320

**G** glimepirid 596  
trafik 1321

**G** glioblastom 559

**G** glipizid 596, 597  
trafik 1321

**Innehåll**

glitazoner 598  
*frakturer* 1258  
*viktöknings* 206, 207  
**glomerulonefrit** 464, 469  
**glomerulär filtrationshastighet**  
*se GFR*  
**glomerulärera sjukdomar** 463  
**glomerulärera skador**  
*läkemedelsbiverkning* 1253  
**glossit**  
*anemi* 254  
**glossopharyngeusneuralgi** 931  
**GLP-1-analoger** 599  
*viktpåverkan* 207  
**glucose-dependent insulinotropic peptide** 598  
**glukagon**  
*insulinkoma* 10  
**glukagonanaloger**  
*trafik* 1318  
**glukokortikoider**  
*amning* 655  
*graviditet* 655, 845  
*nedtrappning* 657  
*relativ biologisk effekt* 655  
*sjukdomsbehandling* 655  
*sömnstörningar* 1170  
*tertiär binjurebarkssvikt* 656  
*utsättning* 657  
**glukos**  
*dagligt behov* 240  
*hypoglykemi* 9  
*hypoglykemi, akutmedicin* 37  
**glukos/insulin/kalium** 606  
**glukosamin** 900  
**glukosbelastningstest**  
*graviditet* 501  
**Glukos-etanol APL**  
*motgift, etylenglykol* 65  
*motgift, metanol* 71  
**glukos-insulin**  
*hyperkalemia* 472  
**glukosintolerans**  
*schizofreni* 1067  
**glukostestning** 606  
**glukostolerans, nedsatt** 592  
**glukuronidering** 1156  
**glutamin** 241  
**glutamyltransferas** 92  
*alkohol* 1113  
**glutenintolerans**  
*järnbrist* 267  
**glyceryltrinitrat**  
*se nitroglycerin*  
**glykogenupplagring**  
*doping* 1297  
**glykol** 65  
**glykopeptider**  
*ototoxisk biverkning* 772  
**glykopryron**  
*ALS* 938  
*palliativ vård* 922  
**gnejs** 178  
**GnRH-agonister** 480

**GnRH-antagonister** 480  
**golimumab**  
*immunologiska tillstånd* 833  
*reumatiska sjukdomar* 859  
**gonadaxeln** 658  
**gonadotropinfrisättande hormonanaloger** 544, 547  
**gonadotropinfrisättande hormonantagonister** 547  
**gonokockinfektion**  
*barn* 819  
*ögon* 804  
**gonorré** 483  
*provtagning* 484  
**Goodpastures syndrom** 464  
**goserelin**  
*bröstcancer* 545  
**GRADE** 1214  
**graft-versus-host-reaktion** 841  
**granisetron**  
*illamående* 554  
*trafik* 1317  
**granulocytestesterastest** 455  
**granulomatos polyangit** 464, 856  
**Graves tyreotoxikos**  
*barn* 642  
*behandling* 640  
*diagnos* 639  
*graviditet* 501, 641, 642, 647  
*oftalmopati* 643  
*operation* 642  
*post partum* 647  
*radioaktivt jod* 640  
*tyreostatika* 641  
**graviditet**  
*alkohol* 1110, 1115  
*allergi* 500  
*anafylaxi* 22  
*anemi* 258, 499  
*antikoagulantia* 283  
*astma* 500, 715  
*AVK-medel* 279  
*binjurebarkssvikt* 655  
*bromokriptin* 661  
*depression* 504, 1052  
*diabetes* 500, 589  
*dopaminagonister* 661  
*dyspepsi* 498  
*endokrina sjukdomar* 500  
*epigastralgier* 498  
*epilepsi* 502, 976  
*extrauterin* 534  
*fetma* 505  
*folsyra* 225  
*förstoppling* 498  
*halsbränna* 498  
*hepatit B* 503  
*hiv* 503  
*hypertoni* 499  
*IBD* 126  
*illamående* 497  
*intrahepatisk kolestas* 503  
*järn* 224  
*järnbristanemi* 258

**Innehåll**

**A**  
**B**  
**C**  
**D**  
**E**  
**F**  
**G**  
**H**  
**I**  
**J**  
**K**  
**L**  
**M**  
**N**  
**O**  
**P**  
**Q**  
**R**  
**S**  
**T**  
**U**  
**V**  
**W**  
**X**  
**Y**  
**Z**  
**Å**  
**Ä**  
**Ö**

**A**

**H**

**H. influenzae**  
*immunologisk trombocytopeni* 293  
*lunginflammation* 749

**D**  
*sepsis* 52  
*vaccination* 185

**E**  
**H. pylori** 82  
*ITP-sjukdom* 289

**F**  
*kronisk autoimmun gastrit* 258  
*tester* 86

**G**  
**H<sub>2</sub>-blockerare** 89  
*refluxsjukdom* 80

**H**  
**hakmask** 148  
**halitofobi** 793  
**halitosis** 793  
**hallucinationer**  
*läkemedelsbiverkning* 1254  
*schizofreni* 1065

**J**  
**hallucinos**  
*apomorfin* 988

**K**  
**haloperidol**  
*abstinensbehandling* 1137  
*hicka* 924

**L**  
*illamående* 920  
*konfusion* 923

**M**  
*psykos* 1069, 1071  
*trafik* 1333  
*viktpåverkan* 206

**N**  
**halsbränna**  
*graviditet* 498  
*refluxsjukdom* 79

**O**  
**halsfluss** 734

**P**  
**halveringstid, läkemedel** 1150

**Q**  
**hasch** 1126  
**Hashimotos tyreoidit** 647

**R**  
*HbA<sub>1c</sub>* 608  
*mål* 595

**HBO-behandling** 1175  
*behandlingscentra* 1179

**S**  
*biverkningar* 1179  
*brandröksförgiftning* 1177

**T**  
*diabetesfötars* 1178  
*dykarjuka* 1176

**U**  
*indikationer* 1176  
*infekterade implantat* 1178

**V**  
*intrakraniell abscess* 1178  
*ischemi* 1177

**W**  
*kolmonoxidförgiftning* 1177  
*mjuktelsinfektioner* 1178

**X**  
*monoplacekammare* 1176  
*multiplacekammare* 1176

**Y**  
*nekrotiserande*  
*mjuktelsinfektioner* 1177

**Z**  
*osteomyelit* 1178  
*reperfusionsskador* 1177

**Å**  
*skelettsinfektioner* 1178  
*strålskadad vävnad* 1179

**Ä**  
**HBvaxPRO** 687

**Hb-värde** 253  
**Heberdens artros** 857  
**Heimlichs manöver** 6  
**Helaflex** 1238  
**Helixor** 1231  
**HELLP** 500  
**hemarginat**  
*porfyri* 1005  
**hematologiska maligniteter** 561  
*akuta situationer* 563  
*epidemiologi* 561, 563  
*förkortningar för sjukdomar* 562  
*prognos och livskvalitet* 564  
*senuppföljning* 570  
*syntom och fynd* 564  
*terapimål* 564  
*överlevnad* 563

**hematom, anala** 151  
**hematuri** 436, 465  
*blåscancer* 438  
**hemblodtrycksmätning** 363  
**hemiacidrin** 435  
**hemifacialspasm** 936  
**hemikranektomi** 385  
**hemiplegisk migrän** 953, 960  
**hemodialys** 474  
**hemofili** 296  
*co-morbiditet* 296  
*förvärvad* 297

**hemofilicentra** 295  
**hemofiltration** 475  
**hemoglobinvärde** 253  
**Hemohes**  
*doping* 1293  
**hemokromatos** 100  
**hemolys**  
*autoimmun* 269  
*mekanisk* 265

**hemolytisk anemi** 264, 268  
*autoimmun* 269  
*barn* 268  
*förvärvad* 265  
*läkemedelsbiverkning* 1243  
*medfödd* 265

**hemolytiskt uremiskt syndrom** 145, 465

**hemoptys**  
*lungcancer* 580, 586

**hemorragisk cystit**  
*cytostatika* 557

**hemorroider** 150, 151

**hepariner**  
*cerebrovaskulära sjukdomar* 384  
*dosering barn* 284  
*graviditet* 495  
*lägmolekylärt* 277  
*perifera artärsjukdomar* 403  
*trombocytopeni* 289  
*venös trombos* 276

**heparininducerad trombocytopeni** 289, 290

**hepatit**  
*alkohol* 98  
*autoimmun* 99

*ipilimumab* 549  
*läkemedelsinducerad* 100  
*vaccination* 97  
*virus* 95

**hepatit A** 96  
**hepatit B** 96  
*graviditet* 503  
*levercancer* 97  
*levercirros* 97  
*postexpositionspfylax* 97  
*snabbvacinationsprogram* 694  
*utbredning* 694  
*vaccination* 188, 189

**hepatit C** 97  
*ITP-sjukdom* 289

**hepatit D** 98

**hepatit E** 98

**hepatocellulär cancer** 103

**hepatocellulära skador**  
*läkemedelsbiverkning* 1252

**hepatocytiska tillväxtfaktorer**  
*doping* 1291

**hepatorenalt syndrom** 99, 103

**hepcidin** 261

**hereditär koproporfyri** 1001

**hereditär nonpolyposis kolorektal cancer** 157

**hereditär sfärocytos** 268

**hereditärt angioödem** 828

**heroin** 1131

**herpes**  
*genital* 486, 510  
*labialis* 795  
*simplex* 417, 503  
*zoster, se herpes zoster*  
*öron* 969

**herpes zoster** 191  
*hudsjukdomar* 418  
*munhållans sjukdomar* 786  
*neuropatisk smärta* 899  
*ögon* 802

**herpetisk stomatit** 785, 795

**Herxheimers reaktion** 489

**heshet** 781

**hetsättning** 1057  
*fetma* 208

**H-F Antidote Gel**  
*motgift, fluorvätesyra* 67

**hicka**  
*palliativ vård* 924

**Hiprex** 459, 462

**hirsutism** 516, 517

**Hisablation** 338

**histamin**  
*immunologiska*  
*reaktioner* 824, 825  
*pricktest* 826

**histaminprovokation**  
*astma* 707

**histrelin**  
*prostatacancer* 480

**hiv** 490  
*barn* 493  
*diagnostik* 491

**Innehåll**

<b>hiv, forts.</b>			
graviditet 493, 503	palliation 329	hudsjukdomar 407	A
indikationer för läkemedel 492	patogenes 321	alkohol 1111	B
indikatorsjukdomar 491	symtom 321	hudskörhet	C
ITP-sjukdom 289	sänkt ejektionsfraktion 322	inhala	D
sticktillbud 493	sömnstörningar 1170	hudtumörer 414	E
<b>hiv-läkemedel</b>	trombosprofylax 329	ciklosporin 411	F
interaktion p-piller 531	uppföljning 331	hudutslag	G
<b>hjälpmmedel</b>	ångest 1170	läkemedelsbiverkning 1247	H
diabetes 607, 611	äldre 330	huggormsbett 73	I
inkontinens 449	<b>hjärtultraljud</b> 339	Humalog 609	J
stomi 127	<b>HLA B27</b>	Humalog Mix 609	K
<b>hjärnabscess</b> 778	reumatiska sjukdomar 851	humaniserade antikroppar 548	L
<b>hjärnblödning</b> 374	<b>HLA-antigen</b> 823	humant papillomvirus	M
<b>hjärninfarkt</b> 42, 374	<b>HLA-B*5701</b> 1243	se HPV	N
<b>hjärtumör</b>	<b>HLR</b>	<b>Humira</b>	O
malign 559	<b>barn</b> 8, 13	<i>Crohns</i> sjukdom 124	P
<b>hjärta-kärl</b>	<b>vuxna</b> 7	<b>Humulin NPH</b> 609	Q
cancerläkemedel 556	<b>Hodgkins lymfom</b> 568	<b>Humulin Regular</b> 609	R
läkemedelsbiverkning 1248	<b>Hoesch test</b>	<i>Hungry bone</i> -syndrom 633	S
<b>hjärtfel</b>	<i>porfyri</i> 1004	<b>HUS</b> 145, 465	T
GUCH 331	<b>Homans tecken</b>	<i>Husk Lindroos</i> 1232, 1233	U
<b>hjärtfrekvens</b>	<i>venös tromboembolism</i> 273	<b>huvudlöss</b> 421	V
<b>barn</b> 740	<b>homeopatika</b> 1230	<b>huvudvärk</b> 949	W
<b>hjärtinfarkt</b>	<i>regelverk</i> 1383	<i>ansträngningsutlöst</i> 958	X
definitioner 309	<b>homocystein</b>	<b>barn</b> 910, 958	Y
läkemedelsbiverkning 1249	<i>kardiovaskulär sjukdom</i> 1198	<i>differentialdiagnoser</i> 951	Z
<b>hjärtklappning</b> 335	<b>honung</b>	<i>godartad</i> 950	Å
tyreotoxikos 638	<i>sårbehandling</i> 431	<i>Hortons</i> 957, 960	Ä
<b>hjärt-kärlsjukdom</b>	<b>hormonell antikonception</b> 529	<i>hypertoni</i> 361	Ö
antioxidanter 231	<i>hormonell rinit</i> 774	<i>idiopatisk stabb</i> 958	
<b>fetma</b> 207	<b>hormonella biverkningar</b>	<i>läkemedels-</i>	
kost 355	<i>cancerläkemedel</i> 553	<i>biverkning</i> 950, 957, 1254	
p-piller 531	<b>hormonella preventivmetoder</b> 529	<i>mekanismer</i> 949	
<b>hjärt-lungräddning</b>	<b>hormoner</b>	<i>migrän</i> 953, 954, 959	
se <i>HLR</i>	<i>doping</i> 1291	<i>orgasm</i> 958	
<b>hjärtpåverkan</b>	<b>hormonspiral</b> 533, 537	<i>primär</i> 950	
atomoxetin 1081	<i>riktiga menstruationer</i> 512	<i>sekundär</i> 961	
<b>hjärttrusning</b> 335	<b>Horners syndrom</b> 951	<i>spänningstyp</i> 950, 952, 959	
<b>hjärtrytmrubbningsar</b> 335	<b>Hortons huvudvärk</b> 957	<b>hydrofiberförband</b>	
läkemedelsbiverkning 1248	<b>barn</b> 960	<i>sårbehandling</i> 430	
<b>hjärtsjukdomar</b>	<b>Hospital Anxiety and Depression</b>	<b>hydrokloriazid</b> 367	
medfödda 346	Scale 1041	<i>nefrogen DI</i> 664	
<b>hjärtsvikt</b> 320	<b>hosta</b> 736	<b>hydrokortison</b> 651, 655	
akut 36	<i>ACE-hämmare</i> 367	<i>akut binjurebarkssvitk</i> 653	
akut behandling 330	<i>astma</i> 707	<i>akut binjurebarkssvitk, barn</i> 653	
avancerad behandling 329	<b>barn</b> 167, 169	<i>anafylaxi</i> 24	
<b>barn</b> 331	<i>lungcancer</i> 580, 586	<i>analklåda</i> 153	
bevarad	<b>hostmediciner</b>	<i>atopiskt eksem</i> 179	
ejektionsfraktion 322, 329	<b>barn</b> 167	<i>binjurebarkssvitk</i> 653	
differentialdiagnoser 322	<i>trafik</i> 1340	<i>binjurebarkssvitk, akut</i> 33	
<b>farmakologisk</b>	<b>HPV</b> 488	<i>binjurebarkssvitk, barn</i> 654	
behandlingstrappa 324	<i>vaccination</i> 185	<i>blefarit</i> 801	
<b>fetma</b> 207	<b>hud</b>	<i>chock</i> 17, 18	
icke-farmakologisk	<i>läkemedels-</i>	<i>dos vid feber</i> 654	
behandling 323, 324	<i>biverkningar</i> 413, 1246	<i>dos vid kirurgi</i> 654	
identifiering/utredning 323	<i>problem under</i>	<i>dos vid kräkning/diarré</i> 654	
information till patienten 325	<i>småbarnsåren</i> 177	<i>dos vid tandextraktion</i> 654	
<b>kriterier</b> 320	<b>hudborrelios</b> 417	<i>epiglottit</i> 781	
kvinnor 331	<b>hudförändringar</b>	<i>hyperkalciemi</i> 632	
läkemedel och doser 327	<b>barnfetma</b> 214	<i>infantilt seborroiskt eksem</i> 179	
medfött hjärtfel 331	<i>stomi</i> 127	<i>kondrodermatit</i> 766	
<b>NYHA-klassificering</b> 322	<b>hudinfektioner</b> 416	<i>kontaktallergi</i> 407	
orsaker 322	<i>hudporfyrier</i> 1006	<i>proktit</i> 120	
		<i>urtikaria</i> 413	

**Innehåll**

**A** hydrokortison, forts.  
ögon, kemiska skador 815

**B** hydromorfon  
palliativ vård 917

**C** hydrostatisk-traumatiska sår 424

**D** hydroxiapatit 433

hydroxikarbamid  
se hydroxyurea

**E** hydroxiklorokin  
RA 849

reumatiska sjukdomar 849, 860

ögonbiverkningar 816

**F** hydroximetilbilan  
porfyri 1001

**G** hydroxizin  
trafik 1342

ångest 1028

**H** hydroxokobalamin  
motgift, brandrök 64

motgift, cyanidföreningar 64

**I** hydroxyurea 565

essentiell trombocytemi 565

polycytemia vera 565

**J** Hymenolepis nana 149

**K** hyperaktivitet  
ADHD 1078

**L** hyperakusi 933

**M** hyperalgesi 893

visceral 129

**N** hyperemesis gravidarum 497

hyperforin 1227

**O** hyperglykemi 587

stroke 382

trafik 1318

**P** hyperglykemisk hyperosmolärt syndrom 590, 606

**Q** hyperhidros  
se svettning

**R** hyperkalemi 628

akutmedicin 37

arytmier 631

**S** behandling 632

dialys 632

**T** lungcancer 586

orsaker 628

**U** symtom 629

utredning 631

ångest 924

**V** hyperkalcemisk kris  
akutmedicin 37

**W** hyperkalemi 471

hyperkinesier 986

**X** hyperlipidemi  
sekundär 353

**Y** hypermetabolism  
nutritionsbehandling 241

Hypermin 1236

**Z** hypernatriemi  
SSRI 1051

**Å** hypernefrom 436

hyperosmolär lösning  
enteral läkemedelstillförsel 247

hyperpigmentering  
dyskeratosis congenita 268

hyperplastisk candidos  
orala infektioner 786

hyperprolaktinemi 517, 660

hyperreaktivitet  
pricktest 826

hyperreflexi 441

hypersexualitet  
dopaminerga  
dysregleringssyndromet 986

**H** hypersomnier 1014

hypertensiv kris 370

hypertoni 360

akut kraftig  
blodtryckshöjning 371

alkohol 365, 1111

barn 365

blodtrycksmätning 361

COX-hämmare 365

diabetes 369

dyngsblodtryck 364

essentiell 361

etiologi 360

farmakologisk behandling 366

feokromocytom 365

förekomst 360

graviditet 499

icke-farmakologisk  
behandling 365

lakrits 365

livsstilsåtgärder 365

malign 465

mål för behandlingen 369

mätning av blodtryck 362

NSAID 365

patogenes 360

portal 102

primär 361

renal 364

renovaskulär 364

riskmatris vid bedömning 366

sekundär 361, 364

stroke 382

terapirekommendationer 369

uppföljning 369, 370

utredning 362

**H** hypertriglyceridemi 353

behandlings-  
rekommendationer 359

hypertrikos 517

**H** hypertreos  
se tyreotoxikos

hypestesi 893

**H** hypnos

funktionella  
tarmrubbningar 133

**H** hypnotika  
trafik 1335

**H** hypofyshormoner 651

**H** hypofysisufficiens 658

orsaker 658

prover 658

**H** hypofysisit  
ipilimumab 549

**H** hypofyssjukdomar 657

**H** hypoglykemi 604, 659

akutmedicin 37

medvetslöshet 15

trafik 1318

vuxna 9

**H** hypokalcemi 633

behandling 635

katarrakt 634

njursjukdomar 470

orsaker 633

symtom 634

utredning 634

**H** hypomana tillstånd  
dopaminerga  
dysregleringssyndromet 986

**H** hypomani  
vid demensbehandling 1096

**H** hyponatremi  
porfyri 1004

**H** hyposalivation  
se munorrhett

**H** hypersensibilisering 831

indikationer 830

**H** hyposfagma 804

**H** hypotalam amenorré 516, 517

**H** hypotalamusinsufficiens  
orsaker 658

**H** hypotension 17

läkemedelsbiverkning 1249

yrsel 969

**H** hypotermi  
akutmedicin 38

**H** hypotyreos  
barn 645

bexaroten 644

central 643

dopaminagonister 644

graviditet 501, 645

läkemedelspotentiering 646

metformin 645

post partum 647

primär 643

rexinoider 644

sekundär anemi 261

**H** hypovolemisk chock 16

**H** hypoxi  
HBO-behandling 1175

**H** hår, torrt och risigt  
anemi 254

**H** hårvavfall 422

läkemedelsbiverkning 1248

telogen 422

överviktskirurgi 212

**H** hälsoekonomi  
se hälsoekonometiska analyser

**H** hälsoekonometiska analyser

kostnadseffektnanalys 1182, 1183

kostnadsintäktsanalys 1183

kostnads-  
minimeringsanalys 1183

psykoser 1075

## Innehåll

**hälsoekonomiska analyser, forts.**  
*riktlinjer* 1183  
*roll på olika beslutsnivåer* 1190

**Hälsokurvan** 1075

**höftfrakturer** 615

**högelastisk kompression** 427

**högextraktionsläkemedel** 1150

**högkostnadsdatabasen** 1379

**högkostnadsskyddet** 1377

**höglägesprov**  
*perifera artärsjukdomar* 395

**högspänningssström**  
*akutmedicin* 35

**höjdsjuka** 682

**hörselgång** 766

**hörselgångsexostoser** 767

**hörselnedsättning**  
*retrokoklear* 772

**hörselpåverkan**  
*cisplatin* 557

**I**

**ibandronat**  
*osteoporos* 620

**IBD**  
*se IBS*

**Iberogast** 1233

**IBS**  
*amning* 126  
*barn och ungdomar* 125  
*celiaki* 132  
*fettrik mat* 133  
*födoämnesintolerans* 130  
*graviditet* 126  
*infektioner* 130  
*kirurgi* 126  
*kostfaktorer* 130  
*kostförändringar* 132  
*läkemedelsbehandling* 133  
*psykologiska faktorer* 130  
*psykologiska metoder* 133  
*smärtupplevelse* 130

**ibuprofen** 45  
*barn* 168  
*dysmenorré* 522  
*migrän* 955  
*nociceptiv smärta* 897  
*smärta hos barn* 909  
*spänningshuvudvärk* 900, 901  
*trafik* 1323  
*tromboflebit* 284  
*trombos* 279

**ibutilid** 341

**icke-infektiös rinit** 774

**icke-inflammatorisk enterit** 139

**icke-interventionsstudier** 1410

**icke-småcellig lungcancer** 581  
*cytostatika* 581  
*kirurgi* 581  
*strålbehandling* 581

**icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel**  
*se NSAID*

**icke-ST-höjnönsinfarkt** 308, 313

**idarubicin**  
*akut myeloisk leukemi* 569

**idiopatisk rinit** 774

**idiopatisk smärta** 891

**idiopatisk stabbing headache** 958

**idiopatisk**  
*trombocytopen purpura* 289

**idioventrikulär rytm** 345

**idrott**  
*förbjudna preparat* 1288

*medicinering* 1297  
*näringsämnen* 225  
*röda listan* 1297

**idrottsanorexi** 1058

**IgA-nefropati** 464

**IGF-1** 1291

**IgG** 844

**IgG-serologi**  
*neuroborrelios* 934

**IgM-titrar**  
*neuroborrelios* 934

**IGRA**  
*tbc* 760, 761  
*vaccination* 690

**IGT** 592

**IHD**  
*se ischemisk hjärtsjukdom*

**ikatibant**  
*hereditärt angioödem* 828

**ikterus** 94

**extrahepatisk** 107

**gallgångscancer** 112

**ileostomi** 126

**illamående**

*akut* 553

*anticipatoriskt* 554

*cytostatika* 553

*graviditet* 497

*migrän* 955

*palliativ vård* 919

**iloprost** 404

*sår* 428

*tromboangiitis obliterans* 401

*trombocyt-*  
*funktionsrubbningar* 294

**imatinib** 550

*kronisk myeloisk leukemi* 566

**Imerslund-Gräsbecks syndrom** 268

**imikvimod** 488

*hudtumörer* 414

*kondylom* 156

**imipenem**

*kolangit* 108

*sepsis* 52

**immunglobulin G**  
*organtransplantation* 844

**immunglobuliner**  
*akutmedicin* 44

*FNAIT* 289

*Guillain-Barrés syndrom* 939

**Innehåll**

**hepatit** 97

**polyneuropati** 939

**immunitet** 822

**förvärvad** 821

**immunkomplexreaktioner** 1242

**Immuno-CAP** 826

**Immuno-CAP Rapid** 827

**immunologisk**  
*trombocytopeni* 288

**immunreaktioner** 822, 824

**immunserum**  
*ormar* 73

**immunsuppressiva läkemedel** 833

*biverkningar* 844

**immunsystemet** 821

**Imovax Polio** 686

**impetigo** 179, 416

**implanterbar defibrillator** 340

**implanterbar loop recorder**  
*arytmier* 339

**impotens** 476, 481

*alkohol* 1111

**Imurel**  
*Crohns sjukdom* 122

**indakaterol**  
*doping* 1292

**Indiana pouch** 439

**indometacin**  
*huvudvärk* 958

*trafik* 1323

**infantila spasmer** 972, 981

**infantilt seborroiskt eksem** 179

**infarkt**  
*lakunär* 382

**infektioner**  
*akuta svåra* 47

*ektoparasiter* 421

*epididymis* 476

*fetma* 205

*genitala* 486, 510, 511

*hiv* 490

*HPV* 419, 511, 514

*hud* 416, 420

*IBS* 130

*luftvägar* 672, 730

*mag-tarmkanalen* 139

*mykobakterier* 760

*njurar* 454

*orala* 783

*papillomvirus* 155, 419, 488

*prostata* 479

*riskpatienter* 49

*STI* 483

*svalg* 734

*tand* 788, 797

*urinvägar* 454

*virus* 417

*öppen värld* 672

**infektionsastma** 722

**infektionsstenar** 433

**infertilitet**  
*alkohol* 1111

*cytostatika* 557

**infestationer** 489

A	inflammation depression 1038	glulisin 601 graviditet 500 injektionsteknik 611 kortverkande 601, 608 lispro 601, 608 lokala reaktioner 610 långverkande 608 NPH 608 palliativ vård 915 preparatöversikt 609 protamin 608 pump 601 suspensioner 608 trafik 1318 tvåfas- 610 viktökning 206, 207	intermittent hälta 397 intermittent kateterisering, blåsa 447
B	inflammatorisk demyeliniseraende polyneuropati 939	interstitiell nefrit 463 interstitiell pneumoni cytostatika 556	interstitiell nefrit 463 interstitiell pneumoni cytostatika 556
C	inflammatoriska artärsjukdomar 401	intoxikationer 57 akutmedicin 11	intoxikationer 57 akutmedicin 11
D	inflammatoriska ledsjukdomar 847	intracerebral blödning 374, 385	intracerebral blödning 374, 385
E	inflammatoriska systemsjukdomar 853	intrahepatisk kolestas graviditet 503	intrahepatisk kolestas graviditet 503
F	infliximab analfistel 153 Crohns sjukdom 122, 124	intrakraniell abscess HBO-behandling 1178	intrakraniell abscess HBO-behandling 1178
G	diskbråck 876 immunologiska tillstånd 833	intrakraniell hypertension läkemedelsbiverkning 1254	intrakraniell hypertension läkemedelsbiverkning 1254
H	reumatiska sjukdomar 859 ulcerös kolit 119	Intralipid förgiftningar 60	Intralipid förgiftningar 60
I	influenta 742 särskilda boenden 746 varningssignaler för allvarlig sjukdom 743	intraossös teknik barn 15 vuxna 9	intraossös teknik barn 15 vuxna 9
J	influenta A(H1N1)pdm 2009 riskgrupper 745 vaccination 190	Intrasite 430	Intrasite 430
K	influenssaltnande symptom cancerläkemedel 554	intrinsic factor 262	intrinsic factor 262
L	influensavaccination 742 målgrupper 747	IntronA polycytemia vera 565	IntronA polycytemia vera 565
M	inhalsationsbehandling äldre 722	intyg gula febern 693	intyg gula febern 693
N	inhalsationssteroider astma 711	invagination kräkningar 174	invagination kräkningar 174
O	heshet 712 hudskörhet 712 munkandidos 712	invers psoriasis 410	invers psoriasis 410
P	inkontinens se urin- eller fecesinkontinens	Iodosorb 429, 431 sårinfektion 430	Iodosorb 429, 431 sårinfektion 430
Q	inkontinenshjälpmedel 1381	iohexolclearance 466	iohexolclearance 466
R	inkontinensskydd 449	ipekakuana 59	ipekakuana 59
S	inkontinenssår 426	ipilimumab hudmelanom 549	ipilimumab hudmelanom 549
T	inkontinent urinavledning 438	ipratropium astma 713	ipratropium astma 713
U	inkretiner 598	astmaanfall, akut 32	astmaanfall, akut 32
V	Inotyolsalva analklåda 153	KOL, akutmedicin 39	KOL, akutmedicin 39
W	INR 281 åtgärder vid lågt INR 282	iridocyclit 805	iridocyclit 805
X	insektsallergi 829	irinotekan 549 kolorektal cancer 559	irinotekan 549 kolorektal cancer 559
Y	insektsbett resa 681	irit 805 herpes zoster 802	irit 805 herpes zoster 802
Z	insomni 1011 diagnoskriterier 1011	Irritable Bowel Syndrome se IBS	Irritable Bowel Syndrome se IBS
Å	diagnostik 1012, 1014 läkemedelsorsakad 1013	irritativt kontakteksem 407	irritativt kontakteksem 407
Ä	primär 1014 psykologisk störning 1012	isande tandhalsar 788	isande tandhalsar 788
Ö	somatisk sjukdom 1013 tidsgränser 1012	isbehandling diskbråck 876	isbehandling diskbråck 876
	Insulatard 609	mukosit 790	mukosit 790
	insulin aspart 601	Iscador 1231	Iscador 1231
	degludek 610	ischemi akut 399	ischemi akut 399
	detemir 608	cerebral 374	cerebral 374
	glargin 601, 608	HBO-behandling 1177	HBO-behandling 1177
		ischemisk artärsjukdom 399	ischemisk artärsjukdom 399
		ischemisk hjärtsjukdom akutmedicin 38	ischemisk hjärtsjukdom akutmedicin 38
		epidemiologi 301	epidemiologi 301

ischemisk hjärtsjukdom, forts.  
*hypertonibehandling* 369  
*omhändertagande* 317  
*patofysiologi* 302  
*prevention* 303  
*risk- och skyddsfaktorer* 302  
*sekundärprevention* 315  
**ischemisk stroke** 382  
*akutmedicin* 42  
**ismössa**  
*cytostatikaorsakad alopeci* 552  
**isocyanater** 74  
**isoniazid** 763  
**isoprenalin**  
*arytmier* 42, 349, 350  
**isotretinoin** 412, 1384  
**ispaghula**  
*funktionella*  
*tarmrubbningar* 135  
**itrakonazol**  
*naglar* 420  
*vulvovaginit* 510  
**IT-stöd** 1417  
**ITT, studie** 1205  
**ivermektin**  
*dvärgtrådmask* 149  
*miljön* 1271  
**IVIG**  
*Guillain-Barrés syndrom* 939  
*organtransplantation* 843, 844  
**Ixiaro** 687, 695

**J**

**JAK2-inhibitorer**  
*myelofibros* 266  
**japansk encefalit**  
*utbredning* 695  
**Japol** 1232  
**JC-virusencefalit**  
*natalizumab* 942  
**jejunostomi** 237  
**jod**  
*tyreotoxikos* 640  
**johannesört** 1236  
*interaktion p-piller* 531  
*interaktioner* 1227  
**jordgubbshemangiom** 180  
**jourdos** 1387  
**journalsystem**  
*information om*  
*överkänslighet* 1423  
*warningar* 1423  
**jämviktskoncentration, läkemedel** 1151  
**järn** 224, 255  
*graviditet* 224, 499  
*kronisk negativ järnbalans* 259  
*menstruationer* 224, 512  
*njursjukdomar* 473  
*parenteralt* 259  
*RLS* 935  
*överviktskirurgi* 212

**järn(III)isomalatosid** 1000 260  
*njursjukdomar* 473  
**järnbrist**  
*absolut* 257  
*barn* 267  
*etiologi* 257  
*funktionell* 260  
*glutenintolerans* 267  
*komjölsintolerans* 267  
*Meckels divertikel* 267  
*prevalens* 257  
*se även anemi respektive*  
*järnbristanemi*  
**järnbristanemi**  
*behandling* 260  
*diagnostik* 261  
*menstruation, graviditet* 258  
*se även järnbrist*  
*övriga orsaker* 258  
**järndextrankomplex** 260  
**järnsackaros** 260  
*njursjukdomar* 473  
**jästsämpar** 420  
**jättecellsarterit** 855, 856  
**jävsförhållanden**  
*studie* 1199

**K**

**kabergolin** 988  
*amenorré* 517  
*Cushings syndrom* 663  
*graviditet* 661  
*hyperprolaktinemi* 661  
*trafik* 1332  
**KAD** 447  
*UVI* 462  
**kalcidiol** 626  
**kalcineurininhibitorer**  
*graviditet* 845  
*organtransplantation* 842  
**kalcitonin** 628, 632  
**kalcitriol** 627, 635, 636  
*njursjukdomar* 470  
**kalcium**  
*förstoppling* 1173  
*hormonell reglering* 626  
*koncentrationsmätningar* 626  
*näringskällor* 625  
*omsättning i kroppen* 625  
*osteoporos* 619  
*rubbningar* 625  
*äldre* 1169  
*överviktskirurgi* 212  
**kalciumacetat** 470  
**kalciumalginatförband**  
*sårbehandling* 430  
**kalciumantagonister** 367  
*artårsjukdomar* 401  
*arytmier* 341  
*förstoppling* 1173  
*graviditet* 499  
*kranskärlssjukdom* 307

**Innehåll**

**nästäppa** 776  
**kalciumfolinat** 71  
**kalciumfosfat** 433  
**kalcium-fosfatprodukten** 625  
**kalciumglubionat** 635  
*motgift, fluorvätesyra* 67  
*motgift, oxalsyra* 74  
*njursjukdomar* 472  
**kalciumglukonat**  
*motgift, fluorvätesyra* 67  
*motgift, oxalsyra* 74  
**kalciumkarbonat** 635, 636  
*gastric bypass* 636  
*njursjukdomar* 470  
**kalciumstener** 433  
**kalium**  
*brist vid anorexi* 1061  
**kaliumcitrat** 436  
**kaliumpermanganat** 409  
*eksem* 409  
**Kallmanns syndrom** 658  
**Kaloba** 1235  
**kalprotektin** 116, 125  
*inflammatorisk*  
*tarmsjukdom* 132  
**Kaltostat** 430  
**kammararytmier** 345  
**kammarflimmer** 349  
**kammarkardiomyopati** 346  
**kammarrytm** 345  
**kammartakykardi** 346  
**kamptotecin** 553  
**Kan Jang** 1236  
**kandesartan**  
*hjärtsvikt* 326  
**kapsaicin**  
*neuropati* 931  
*neuropatisk smärta* 902  
*postherpetisk neuralgi* 932  
**kaptopril**  
*akut kraftig*  
*blodtrycksförhöjning* 371  
*hypertensiv kris/malign*  
*hypertoni* 371  
**karbamater** 68  
**karbamazepin**  
*abstinensbehandling* 1143  
*ackommodationsstörningar* 816  
*alkoholism* 1117  
*demens* 1097  
*DRESS-syndrom* 1247  
*epilepsi* 980  
*hicka* 924  
*mikroskopiska koliter* 125  
*multipel skleros* 944  
*neuralgi* 932  
*neuralgi och neuropati* 932  
*psykoser* 1070  
*RLS* 935  
*Stevens-Johnsons syndrom* 1243  
*trafik* 1329  
*ögongbiverkning* 1257  
**karbamid**  
*barn* 168

**A** karbapenem  
    sepsis 52  
    svår akut pankreatit 109, 110

**B** karbonatapatit 433

**C** karboplatin  
    icke-småcellig lungcancer 582  
    småcellig lungcancer 584

**D** ögonbiverkning 1257

**E** kardiogen chock 17

**F** kardiolipinantikroppar 271

**G** kardiomyopati  
    cancerläkemedel 556  
    hypertrof 346

**H** kardiovaskulär sjukdom  
    homocystein 1198

**I** kardiovaskulära riskfaktorer 1106

**J** karies 787, 796

**K** tandborstrning 787

**L** karnitin 1296

**M** karotiskirurgi 384

**N** karotisstenos 374

**O** karvedilol  
    hjärtsvikt 327

**P** kassation, läkemedel 1269, 1276

**Q** detaljhandel 1276

**R** katarakt 808

**S** biverkning  
    HBO-behandling 1179

**T** hypokalcemi 634

**U** prednisolon 816

**V** katekolaminerg polymorf  
    ventrikeltaktykardi 346

**W** kateterablotion  
    barn 351

**X** katumaxomab  
    malign ascites 549

**Y** kavernösa hemangiomer 180

**Z** KBT

**Ä** KBT

**Ö** se kognitiv beteendeterapi

**Keilit** 796

**R** keratit 804

    herpes zoster 802

**S** keratosis senilis 419

**T** ketamin  
    hicka 924

**U** ketoacidos 34, 605

**V** ketobemidon 898

    gallsten 107, 109

    gallstensanfall 36

**W** missbruk 1126

**X** missbruk 1126

**Y** pulpit 788

**Z** ketogen kost

    epilepsi 977

**W** ketokonazol

    Cushings syndrom 663

**X** eksem 409

    mykoser 421

**Y** ketoner 607

**Z** ketoprofen  
    barn 909

dysmenorré 522

fotosensibilitet 1247

smärta, barn 909

**K** ketorolak  
    palliativ vård 916  
    smärtigenombrott 919

**T** ketos 605

**K** ketotifen  
    allergisk konjunktivit 803

**K** khat 1126, 1144

**K** kikhosta  
    pertussis 741  
    vaccination 185

**K** kinagolid  
    hyperprolaktinemi 661

**K** kinasinhibitorer 550

**K** kindlingfenomenet 1042

**K** kinidin  
    trombocytopeni 289

**K** kinin  
    trombocytopeni 289

**K** kinoloner  
    divertikulit 136  
    epididymit 476  
    prostatit 479  
    svår akut pankreatit 110

UVI 455

**K** klaffsjukdom  
    läkemedelsbiverkning 1249

**K** klamydia 483

    provtagning 485

    ögon 483

**K** klamydiakonjunktivit 802

    barn 818

**K** klaritromycin  
    *H. pylori* 87

**K** Klatskintumör 112

**K** klemastin  
    atopiskt eksem 179

    graviditet 500

    trafik 1342

    urtikaria 413

**K** klenbuterol 1290

    doping 1290

**K** Klimadynon 1234

**K** klimakteriebesvärs 518

**K** klindamycin  
    akne 412

    atypier 515

    bakteriell vaginos 510

    förlossning 503

    impetigo 416

    kronisk tonsillit 779

    pneumoni 55

    tonsillit 735

    vaginoser 510

**K** klinisk prövning  
    se studie

**K** klitorishypertrofi 1290

**K** kloakogen cancer 157

**K** klobetasol  
    fimosis 181

    OLP 784

**K** klotometiazol  
    demens 1097

    konfusion 1099

    missbruk 1126

**Innehåll**

**K** trafik 1336

**K** klomifen  
    doping 1292

    PCO 516

**K** klomipramin  
    IBS 134

    paniksyndrom 1030

    PMS 521

    trafik 1337

    tvångssyndrom 1031

    ångestsyndrom 1030

**K** klonazepam  
    dystoni 936

    epilepsi 980

    missbruk 1126, 1139

    multipel skleros 944, 945

    Parkinsons sjukdom 996

    RLS 935

    spasticitet 936

    trafik 1329

**K** klonidin  
    abstinensbehandling 1134

    hypertensiv kris/malign  
        hypertoni 371

**K** klopodogrel  
    arterijsjukdomar 403

    interaktion PPI 89, 387

    kranskärlssjukdom 307

    sekundärprevention 315, 387

    trombocyt-  
        funktionsrubbningar 294

**K** kloralhydrat  
    missbruk 1126

**K** klorambucil  
    immunologiska tillstånd 833

    reumatiska sjukdomar 860

**K** kloramfenikol  
    blefarit 801

    keratit 803

    konjunktivit 802

    meningit 54

    ögon, erosion 814

    ögon, främmande kropp 814

    ögon, kemiska skador 815

**K** kloriazepoxid  
    missbruk 1126

**K** klorgas 74

**K** klorhexidin  
    halitosis 793

    impetigo 416

    mukosit 790

    orala virussjukdomar 786

    palliativ vård 798

**K** klorkalk  
    motgift, senapsgas 75

**K** klorokinfosfat  
    malariaprofilax 701, 702

    porfyri 1006

    RA 849

    reumatiska sjukdomar 849, 860

    ögonbiverkningar 816, 1256

**K** klortetracyklin 784

**K** klorvätegas 74

<b>klotrimazol</b>	äststörningar 1059	<b>kolhydrater</b> 240	<b>A</b>
graviditet 502		blodfettsrubbningsar 355	
mykoser 421		kolhydratfattigt transferrin	<b>B</b>
vulvovaginit 510		alkohol 1114	
<b>kloxacillin</b>	kognitiv dysfunktion	<b>kolinesterashämmare</b> 1093	
lunginflammation 749	Parkinsons sjukdom 996	långtidseffekter 1095	<b>C</b>
sepsis 52	kognitiv påverkan	myasthenia gravis 938	
septisk artrit 851	läkemedel och trafik 1315		
<b>klozapin</b> 1069	kognitiv reduktion 1087	<b>kolit</b>	<b>D</b>
agranulocytos 1073	kognitiv störning 1091	antibiotikaorsakad 1252	
antipsykotisk effekt 1071	kokain 1126, 1136	distal 119	<b>E</b>
Parkinsons sjukdom 996	hypertoni 362	infektiös 116	
psykos 1069, 1071	kokleimplantat 772	kollagen 125	
suicidförebyggande 1072	kokongård 741	lymfocytär 125	<b>F</b>
trafik 1333	KOL	mikroskopisk 125	
viktökning 207	acute exacerbationer 739	pseudomembranös 1252	<b>G</b>
<b>klyisma</b>	akutbehandling 39, 720	<b>kollagen kolit</b> 125	
funktionella tarmrubbningar	behandlingstrappa 717		
135	definition och patofysiologi 705	<b>kollagenplugg</b>	
<b>klåda</b> 413	diagnostik 708	anal fistel 153	<b>H</b>
anal 153	farmakologisk behandling 716	<b>kolmonoxidförgiftning</b> 68	
atopiskt eksem 178	hjärtsvikt 719	HBO-behandling 1177	<b>I</b>
genital 509	hypertonibehandling 369	<b>kolofonium</b>	
komjölsallergi 175	icke-farmakologisk	eksem vid bensår 428	<b>J</b>
leversjukdomar 101	behandling 716	<b>koloncancer</b> 157	
njursjukdomar 475	infektionsprophylax 718	<b>kolondivertiklar</b> 159	
senil 413	influensavaccination 718	akutmedicin 39	<b>K</b>
vulva 509	kirurgi 719	<b>kolonproblem</b>	
<b>knuta på halsen</b> 780	luftvägsinfektioner 718	läkemedelsbiverkning 1251	<b>L</b>
<b>koagulationsrubbningar</b> 296	non-invasiv	<b>kolorektal cancer</b> 126, 559	
<b>koagulationstester</b> 281	övertrycksventilation 721	<b>kolostomi</b> 126	<b>M</b>
<b>Kock-reservoar</b> 439	osteoporosprofylax 718	<b>komedoner</b> 412	
<b>kodein</b>	remiss 709	komjölsallergi 175	
barn 909	skillnader	komjölkhydrolysat 173	<b>N</b>
beroende 905	jämfört med astma 710	<b>komjölsintolerans</b>	
cancersmärtor 480	spirometri 708	järnbrist 267	<b>O</b>
Crohns sjukdom 124	stadieindelning 709	<b>komjölsöverkänslighet</b> 175	
funktionella	svårighetsgrad 719	<b>komplementsystemet</b> 822	<b>P</b>
tarmrubbningar 134	sömnstörningar 1170	<b>kompressionsbehandling</b> 427	
metabolism 899, 1154	undernäring 716	<b>kompressionsmetoder</b>	
missbruk 1126, 1127	vaccination mot	benödem 428	<b>Q</b>
ospecifika ryggbesvär 869	pneumokocker 718	<b>kompressionsstrumpor</b> 272, 427	
palliativ vård 916	ångest 1170	<b>Konakion Novum</b> 76	<b>R</b>
restless legs 475, 935	<b>kol</b> 58	<b>kondom</b> 535	
trafik 1326	diarré 143	kondrodermatit 766	<b>S</b>
tumörelaterad hosta 586	kolangit 101	kondylom 488	
ulcerös kolit 120	IBD 116	anal 155	<b>T</b>
<b>koffein</b>	<b>kolecystektomi</b> 107	screening 514	
doping 1295	kolecystit 36	<b>konfidensintervall</b> 1209	
migrän 955	gållsten 106	<b>konfusion</b>	<b>U</b>
<b>kognitiv beteendetterapi</b>	koledokussten 108	behandling 1098, 1099	
akuta ryggbesvär 870	symtom 106	demens 1089, 1091	<b>V</b>
barnfetma 218	colekalciferol 627, 635, 636	förstopning 1171	
bulimi 1062	gastric bypass 636	läkemedels-	
depression 1044	<b>kolektomi</b>	biverkning 1172, 1254	<b>W</b>
funktionella	IBD 126	miljöombyte 1171	
tarmrubbningar 133	kolesevelam 357	palliativ vård 923	<b>X</b>
generaliserad ångest 1029	kolestas 101	Parkinsons sjukdom 991	
psykoser 1073	läkemedelsbiverkning 1253	smärtा 1171	
smärtor 903	porfyri 1009	stress 1171	<b>Y</b>
tvångssyndrom 1031	kolesteatom 771	urinretention 1171	
utsättning av	kolesterolembolism 464	utlösande orsaker 1171	<b>Z</b>
sömnläkemedel 1019	kolestipol 357	äldre 1171	
ångest 1027	Crohns sjukdom 124	<b>kongenital dyserythropoetisk</b>	<b>Å</b>
	kolestyramin 357	anemi 268	<b>Ä</b>
	Crohns sjukdom 124		<b>Ö</b>
	primär biliär cirros 101		
	Innehåll		

**A** konjunktivit 802  
akut 181  
allergisk 804  
klamydiaorsakad 802

**B** konserveringsmedel  
ögon 815

**C** kontaktallergi  
typ *B*-biverkning 1242

**D** kontaktblödning 512

**E** kontakteksem 407  
traumiteratativt 407

**F** kontinensbåge 449

**G** kontinent urinavledning 439

**H** kopparföreningar 69

**I** kopparspiral 533  
insättning och kontroll 534  
puerperium och amningstid 537

**K** korea  
läkemedelsbiverkning 1256

**L** korloidit 805

**M** koriongonadotropiner  
doping 1291

**N** kornealprecipitat  
uveit 805

**O** Korsakoffs syndrom 1089

**P** korsallergi 827

**Q** korsett  
*LSS* 880

**R** kortikosteroider 651  
artros 861  
astma 711

**S** astma, barn 725  
barn 168

**T** biverkningar 656

**U** Crohns sjukdom 122

**V** diskbräck 876

**W** doping 1295

**X** eksem 409

**Y** födelsemarken 181

**Z** förvärvad hemofili 297

**Å** graviditet 126, 496, 500

**Ä** hepatit 99

**Ö** heshet 712

**Å** Hortons huvudvärk 958

**Ä** hudskörhet 712

**T** immunologiska tillstånd 833

**U** injektion 861

**V** KOL 718

**W** krupp 738

**X** *LSS* 880

**Y** munkandidos 712

**Z** myelom 566

**Å** njurtransplantation 474

**Ä** organtransplantation 843

**Ö** osteoporos 619, 622, 1258

**Å** palliativ vård 921

**Ä** plötslig dövhet 772

**Å** proktit 120, 154

**Ä** reumatiska sjukdomar 861

**Ö** se även glukokortikoider

**Å** ulcerös kolit 119

**Ä** ulcusblödning 87

**Å** viktökning 207

**Ä** kortikotropin 1291

**kortisol** 651

**kortisolaxeln** 660

**kortisonacetat** 655

**kortsträckskompression** 427

**kortvuxenhet** 659

**kost**  
diabetes 592  
energifördelning  
i olika kostar 594  
fetma 205  
hjärt-kärlsjukdom 355  
nutrition 234  
olika kostar vid diabetes 593  
uremi 472

**kostfaktorer**  
*IBS* 130

**kostförändringar**  
*IBS* 132

**kostnadseffektanalys** 1183

**kostnads-**  
effektivitetsprincipen 1183

**kostnadsintäktsanalys** 1183

**kostnadsminimeringsanalys** 1183

**kostpreparat** 1290

**kostråd**  
*IBD* 120

**kosttillskott** 1230

**kosttillägg**  
komplettata 233

**kotkompression** 615, 877

**krack** 1126

**krämper** 972  
alkoholabstinens 1117  
barn 12  
epileptiska 972  
feber 973  
hypokalcemi 634

**kranskärlsröntgen**  
arytmier 339

**kranskärlssjukdom** 305  
andfåddhet 305  
arbets-EKG 306  
operation 306  
patofysiologi 302  
referred pain 305

**kreatin** 1296

**kreatinin** 466, 1162

**kristallarrit** 852

**kritisk ischemi** 395, 396

**kronisk autoimmun gastrit** 258  
*H. pylori* 258

**kronisk hjärtsvikt**  
hypertonibehandling 369

**kronisk ischemi** 397

**kronisk ITP** 289

**kronisk laryngit** 781

**kronisk lymfatisk leukemi** 567  
autoimmun hemolys 568

**kronisk myeloisk leukemi** 566

**Kronisk Obstruktiv Lungsjukdom**  
se *KOL*

**kronisk otit** 771

**kronisk tonsillit** 778

**kroniskt bäckensmärtsyndrom**  
476, 478

**kroniskt öppenvinkelglaukom** 809

**kroppsstorlek**  
barn 18

**kross-/klämskador**  
*HBO*-behandling 1177

**krupp** 737  
akutmedicin 39

**kryoablation** 338

**kräkningar**  
cytostatika 553  
födoämnets-  
allergi-intolerans 174

**gallfärgade** 174

**invagination** 174

**komjölsallergi** 175

**problem under**  
småbarnsåren 173  
pylorusstenos 174

**kräkningsprovokation** 59

**Kräksirap** 59

**kunskapsstöd** 1423

**kurativ behandling** 543

**kvalitetsregister**  
evidens 1217

**kvalsterallergi** 830

**kvalstersanering** 830

**kvicksilver** 789  
vacciner 193

**kvicksilverförgiftning** 69

**kvicksilverånga** 74

**kvinnor**  
hjärtsvikt 331

**kvinnosjukdomar** 508

**K-vitamin**  
se vitamin K

**kvävebehov** 241

**kväveoxid**  
astma 707

**kyfoplastik** 879

**kylbalsam**  
graviditet 504

**Kyolic** 1235

**käkbensnekros**  
biologiska läkemedel 791  
bisfosfonater 620, 791  
proteinkinashämmare 791

**kärlingång**  
barn, medvetslighet 15

**kärlmissbildning** 181

**kärlsjukdomar**  
ocklusiva 396

**könsskillnader, läkemedel** 1157

**könssympning** 525

**köp- och spelberoende** 986

**körkortslagen**  
alkohol 1122

**körtelfeber** 735

**körtestmetoder, läkemedel** 1316

**Innehåll**

**L**

- labetalol**  
*blodtrycksförhöjning, akut kraftig* 371  
*cerebrovaskulära sjukdomar* 382  
*graviditet* 499  
*hypertensiv kris/malign hypertoni* 371  
*stroketrombolslarm* 378  
*vid akut kraftig blodtrycksförhöjning* 371
- laboratorieanalyser**  
*brist vitaminer och mineraler* 227
- labyrintit**  
*akut* 770
- LADA** 588
- Lag om Särskilt Stöd** 1280
- lagerberedning** 1410
- Laif** 1236
- lakosamid** 980
- lakrits**  
*hypertoni* 365
- laktacidos**  
*metformin* 596
- laktas**  
*laktosintolerans* 175
- laktatacidos**  
*njursjukdomar* 470
- laktationsamenorré** 535, 536
- laktitol**  
*förstopning hos barn* 174  
*IBS* 135
- laktosintolerans** 175
- laktulos**  
*förstopning* 553  
*förstopning hos barn* 174  
*IBS* 135  
*leverencefalopati* 102
- lakunär infarkt** 382
- lamivudin** 97
- lamotrigin** 1048  
*bipolär depression* 1048  
*epilepsi* 980  
*graviditet* 1052  
*hudbiverkning* 1048  
*neuralgi* 932  
*trafik* 1329
- lanreotid**  
*akromegali* 662
- lansoprazol** 89  
*mikroskopiska koliter* 125
- lantan**  
*njursjukdomar* 470
- Lantus** 609
- laparocentes** 102
- lapatinib** 550, 577  
*bröstcancer* 578
- lapispenna**  
*näsblödning* 775

- laryngit** 736  
*kronisk* 781
- larynxpapillom** 781
- laserbehandling**  
*lungcancer* 585
- laserdepilering**  
*pilonidalcysta* 153
- lasertrabekuloplastik** 809
- Lasègues test** 868  
*smärta* 890
- latanoprost**  
*glaukom* 810
- latent autoimmun diabetes** 588
- lauromakrogl 400**  
*hemorrojder* 151
- laurylsulfat**  
*förstopning hos barn* 174
- Lavendelolja Weleda** 1237
- Laxabon**  
*påskyndad tarmpassage* 60
- laxermedel**  
*palliativ vård* 921
- LCHF**  
*diabetes* 594
- L-dopa**  
*se levodopa*
- ledgångsreumatism** 847
- ledinflammation** 853
- ledpunktning** 851
- ledsjukdomar** 847
- leflunomid**  
*reumatiska sjukdomar* 849, 860
- Legalon SIL**  
*motgift, svampar* 77
- legionella**  
*sepsis* 52
- legionellapneumoni** 750
- lenalidomid** 551  
*myelom* 567
- Lennox-Gastauts syndrom** 972, 979
- lenograstim**  
*granulocytopeni* 555  
*lymfon* 568
- Lepheton-Desentol**  
*krupp* 739
- leptinbrist** 204
- letrozol** 576  
*bröstcancer* 546
- leukopeni**  
*läkemedelsbiverkning* 1244
- leukoplaki**  
*dyskeratosis congenita* 268  
*oral* 785, 795
- leukotrienantagonister** 713
- leuprolerin**  
*prostatacancer* 547
- Levemir** 609
- lever**  
*alkoholskada* 98  
*cancer* 103  
*cirros, se levercirros*  
*encefalopati* 40, 103  
*fibros* 98  
*läkemedelsbiverkning* 100, 1252

- transplantation** 103, 838
- levercancer** 103  
*hepatit B* 97  
*porfyri* 1005
- levercirros** 101  
*hepatit B* 97
- leverclearance** 1149
- leverencefalopati, akut**  
*akutmedicin* 40
- leverfunktion** 94
- leverfunktionsnedsättning**  
*läkemedel* 1161
- leverinsufficiens**  
*porfyri* 1009
- leverprover** 92
- leverpåverkan**  
*cancerläkemedel* 556  
*fetma* 208
- leversjukdomar** 92
- leversvikt** 104  
*blödning* 298
- levertransplantation** 103, 838
- levetiracetam**  
*epilepsi* 974, 980  
*trafik* 1330
- levodopa**  
*barn* 999  
*biverkningar* 987  
*dystoni* 936  
*Parkinsons sjukdom* 987  
*pumpbehandling* 989  
*RLS* 935  
*trafik* 1332
- levodopa/karbidopa-gel** 987
- levofloxacin**  
*konjunktivit och keratit* 803  
*lunginflammation* 749  
*lunginflammation,*  
*sjukhus* 55, 753  
*sepsis* 52  
*tbc* 764  
*UVI* 455
- levokarnitin**  
*artärsjukdomar* 404
- levomepromazin**  
*palliativ vård* 920
- levonorgestrel** 530  
*akutpreventivmedel* 535  
*miljön* 1268, 1270
- levotyroxin**  
*tyreoidaeaxeln* 659
- Lewy Body-demens** 1088
- licensförskrivning** 1408  
*ansvar apotek* 1409  
*ansvar läkare/tandläkare* 1409  
*ansvar Läkemedelsverket* 1409  
*ansvarsfördelning* 1409  
*enskild* 1408  
*föreskrifter* 1389  
*generell* 1408
- licensläkemedel**  
*läkemedelsförmånerna* 1377
- lichen planus** 784, 795
- lichen simplex** 510

**Innehåll**

A	lichen sklerosus 511 lidokain analfissur 152 arytmier 341 hemorrojder 151
B	mukosit 555 munsmärta 790, 798
C	neuropati 931 plåster 902 postherpetisk neuralgi 932
D	proktit 154 sårskada, akutmedicin 43
E	lidokain-nafazolin näslödning 775
F	lidokainplåster neuropatisk smärta 902
G	Ligasano 430
H	likenoid kontaktreaktion 789
I	Linella 1232 lingua geografica 785
J	liotyronin 644 lipidterapi förgiftringar 60
K	lipodermatoskleros 424 liraglutid 598 trafik 1320
L	lisdexamfetamin 1081 listeriameningit 54
M	litium amning 506, 1052 bipolärt syndrom 1048
N	graviditet 1051 huvudvärk 958
O	hypotyreos 643 provtagning 1048
P	psykos 1070 PTH, förhöjt 631 trafik 1333
Q	utvecklingsstörning 1285 viktökning 207
R	livmoderhalscancer vaccination mot HPV 187
S	livmoderkroppscancer 514 livsmedel förskrivningsrätt 1389
T	livsmedelsanvisning 1381, 1389 läkemedelsförstånderna 1381
U	livsstil dyspepsi 82 frakturprevention 618
V	livsstilsförändringar astma 709 diabetes 594
W	lixisenatid 598
X	ljumsksvamp 420
Y	ljusbehandling 411 ljusdermatoser 415
Z	LMH akut antikoagulation 277 tromboflebit, akutmedicin 45 venös tromboembolism 278
Å	lobektomi 583
Ä	Locacorten-Vioform otomykos 767

lokalaneestetika hemorrojder 151
lone atrial fibrillation 344
loopdiureтика hjärtsvikt 325 njursjukdomar 469 ögongrävning 1257
loperamid abstinensbehandling 1134 analinkontinens 156 analklåda 153 Crohns sjukdom 124 ETEC-diarré 696 funktionella tarmrubbningar 135
loratadin anafylaxi 25 barn 166 graviditet 500 trafik 1343 urtikaria 413
lorazepam missbruk 1126, 1139 trafik 1335
losartan hjärtsvikt 326
low calorie diet 218
LPK luftvägsinfektioner 732
LSD 1126, 1144
LSS icke-kirurgiska behandlingar 880 kirurgisk behandling 880 radiologisk undersökning 880
Ludwigs angina 779
lues 488
luftembolier HBO-behandling 1176
luftrörskatarr 747
luftvägsbesvär refluxsjukdom 79
luftvägsinfektioner 730 akuta övre 732 antibiotikaval 732 bakteriologisk lathund 731 CRP 732 LPK 732 nasofarynxodling 731 vaccination 741 vacciner 731
luftvägsstopp barn 13
lumbal ortos LSS 880
lumbal spinal stenos se LSS
lungcancer 579 andningssvårigheter 585 hyperkalciemi 586

**Innehåll**

icke-småcellig, se icke-småcellig lungcancer
laserbehandling 585
palliativ behandling 585
pleurautgjutning 585
screening 580
småcellig, se småcellig lungcancer
stadiedelning 580
TNM-klassifikation 580
viktnedgång 586
lungembolism 271
kliniskt poängsystem 274
lungfibros cytostatika 556
lunginfiltrat 1250
lunginflammation 747 akut svår 55 antibiotika 752 diagnostiska metoder 752 <i>H. influenzae</i> 749 handläggning på serviceboende 753 handläggning på sjukhus 752 handläggning öppen vård 750
legionella 750
lungcancer 580
mykoplasma 749
profylax 754
profylax, barn 756
riskbedömning 55
sjukhusvård 753
takypné 48
terapisvt barn 755
lungproblem cancerläkemedel 556 läkemedelsbiverkning 1250
lungröntgen lungcancer 580
lung-tbc 759
lungödem akutmedicin 36
lupus erythematosus 415
lupusantikoagulans 298
lustgas trafik 1324
LUTS 477
Lyells syndrom 413
lymecyklin akne 412 klamydia 485
lymfadenit 780
lymkörtelsjukdomar 561
lymfocytär kolit 125
lymfogranuloma venereum 489
lymfom 568 biologiska läkemedel 1259
lymforproliferativ sjukdom ITP-sjukdom 289
lymfödem bröstcancer 574
lymphadenosis benigna cutis 417
lynestrenol 530
Lyostyp 792

lysergusyra dietylaminid 1144  
lägextraktionsläkemedel 1150  
läggkolhydratkost 593  
  diabetes 594  
lägmolekylärt heparin  
  se LMH  
långsträckskompression 427  
läkare-patientmötet  
  icke kostnadsrelaterade  
    faktorer 1190  
läkemedel  
  2D-koder 1310  
  absorption 1149  
  ackumulering 1152  
  alkoholinteraktioner 1121  
  amning 505, 1164  
  ansökningsprocedurer 1371  
  avloppsvatten 1268  
  barn och Läkemedelsverket 165  
  barn, krav 164  
  bedömning av miljörisker 1272  
  bestämmelsen om  
    sjukhusundantag 1411  
  biotillgänglighet,  
    läkemedel 1152  
  biverkningar, se biverkningar  
  bröstmjölk 1164  
  central  
    registreringsprocedur 1371  
  compassionate use 1374  
  decentral  
    registreringsprocedur 1373  
  definition 1222  
  distribution 1149  
  doping 1297  
  dopingklassade 1301  
  dosdispenserade 1413  
  dosering, se läkemedelsdosering  
  dostjänsten 1413  
  dricksvatten 1271  
  effekt på  
    näringsämnen 222, 223  
  effektkrav 1367  
  elimination 1149  
  enteralt 244  
  ersättning för  
    läkemedellskador 1382  
  etniska skillnader 1153  
  fall 1171  
  farmaceutisk kvalitet 1365  
  farmakokinetisk  
    dokumentation 1367  
  fettlösighet 1149  
  fisk 1272  
  flödet i miljön 1268  
  frågor vid nyinsättning 1174  
  förfalskade 1305  
  förgiftning 11  
  förmånstrappan 1377  
  förskrivarstöd och miljö 1276  
  generisk förskrivning, se  
    generika, läkemedel  
  godkännande 1365, 1369  
  graviditet 495, 1163

halveringstid 1150  
hälsoekonomiska analyser 1182  
informationskällor 1148  
interaktioner, se interaktioner  
jämviktskoncentration 1151  
kassation 1269, 1276  
kassation och detaljhandel 1276  
kemiska egenskaper 1267  
kostradseffektnalys 1182, 1183  
kostradsintäktsanalys 1183  
kostrads-  
  minimeringsanalys 1183  
könsskillnader 1157  
landsting och miljö 1276  
läkemedelskommitté  
  och miljö 1276  
läkemedelslistor 1187  
metabolism 1149, 1152  
miljö, janusinfo.org 1275  
miljöklassificering 1272  
miljöklassificering i Fass 1274  
miljön 1268  
miljörisk 1267, 1274, 1368  
miljöriskbedömningar 1272  
MistraPharma 1273, 1277  
mjölk/blodkvot 1164  
motorik och trafik 1315  
narkotikaklassade 1405  
nasalt 910  
nationell procedur 1373  
neuropati och trafik 1315  
njurfunktion 466  
non-inferiority study 1367  
nyttariskbedömning 1366, 1368  
olagliga, se olagliga läkemedel  
omsättning 1155  
palliativ vård 914  
periodens vara 1379  
porfyri 1006, 1007, 1009  
preklinisk farmakologi 1366  
prioritering på individnivå 1184  
prioritering på  
  landstingsnivå 1185  
prioritering på  
  nationell nivå 1185  
prioritering på  
  verksamhetsnivå 1184  
produktion 1269  
produktionsutsläpp 1271  
proteinbindning 1149  
radio-frequency  
  identification 1310  
regelverket och trafik 1314  
regulatoriska systemet 1370  
reningsverk 1273  
resistenta bakterier 1272  
risk management plan 1368  
riskhantering 1262  
sond 244  
stomi 244  
styrning på nationell nivå 1185  
subvention av landstingen 1377  
sväljes hela 250  
synen och trafik 1315

**Innehåll**

säkerhetskrav 1368  
särskilda 1405  
terapeutisk bredd 1155  
toxikologi 1366  
trafik 1313  
trötthet och trafik 1315  
utbyte med  
  generisk konkurrens 1379  
upphandling och miljö 1276  
upptagstransportörer 1154  
utbytbara läkemedel 1380  
utbyte 1388  
utbyte utan generisk  
  konkurrens 1380  
utsättning i palliativ vård 915  
varningstriangeln 1314  
vattenlevande organismer 1268  
viktökning 207  
villkorat godkännande 1369  
växtbaserade läkemedel/  
  naturläkemedel 1222  
yrsel 970  
yrsel och trafik 1315  
ålder 1155  
åldre 1156, 1166  
ärftliga faktorer 1152  
ömsesidig  
  registeringsprocedur 1373

läkemedelsallergi 829  
läkemedelsanvändning  
  barn 164  
  riskhantering 1262

läkemedelsberoende  
  smärta 905

läkemedelsberättelse 1173

läkemedelsbiverkningar  
  se biverkningar

läkemedelsdosering 1149  
  amning 1164  
  barn 164, 908, 1155  
  dosintervall 1151  
  gravida 1163  
  kroppsyta 1156  
  könsskillnader 1157  
  leversjukdom 1161  
  njursjukdom 1162  
  nyfödda 1155  
  risktillstånd 1161  
  äldre 1156  
  ärftliga faktorer 1152

läkemedelseffekt  
  över tid 1155

läkemedelsförmånerna 1376, 1382  
  arbetsplatskod 1378  
  begränsningar 1377  
  delbetalning 1379  
  extemporelläkemedel 1377  
  licensläkemedel 1377  
  livsmedel 1381  
  smitskyddsläkemedel 1381  
  TLV 1377  
  utbytbarhet 1388  
  varor som ingår 1381  
  varor som inte ingår 1381

**A**  
**B**  
**C**  
**D**  
**E**  
**F**  
**G**  
**H**  
**I**  
**J**  
**K**  
**L**  
**M**  
**N**  
**O**  
**P**  
**Q**  
**R**  
**S**  
**T**  
**U**  
**V**  
**W**  
**X**  
**Y**  
**Z**  
**Å**  
**Ä**  
**Ö**

A	läkemedelsförskrivning IT-stöd 1417
B	läkemedelsförsäkringen 1382
C	Läkemedels- föreckningen 1420, 1430 begränsningar 1431 innehåll 1430
D	nyttan 1431 tillgång till uppgifterna 1431 ändamål 1430
E	läkemedelsgenomgångar 1419
F	läkemedelshantering praktiska råd 170
G	läkemedelsinteraktioner se interaktioner
H	läkemedelskommitté läkemedel i miljön 1276
I	läkemedelslistor 1187, 1419 läkemedelsomsättning barn 166
J	läkemedelsregistret 1265 läkemedelsuppföljning 1188
K	Läkemedelsverket miljön 1272
L	läkemedelsvärdering 1147, 1194 ländryggsbesvärs 863
M	längdtillväxt centralstimulantia 1081
N	Länkarna 1122 läsk fetma 205 psykiska problem 206
O	löss 421
P	<b>M</b>
Q	MADRS 1032
R	magic mushrooms 1144
S	magnesium astma, barn 725 överviktskirurgi 212
T	magnesiumoxid 75
U	magsäckens sjukdomar 82
V	mag-tarminfektioner epidemiska utbrott 142 smittspridning 141 vårdhygienaspekter 141
W	mag-tarmkanalen Parkinsons sjukdom 985 utredning av sjukdomar 131
X	mag-tarmkirurgi brist tillstånd 222
Y	mag-tarmpproblem enteral läkemedelstillförsel 247
Z	mag-tarmsjukdomar brist tillstånd 221
Å	makrocytos 255
Ä	makrocytär anemi 256 barn 268 utredning 263
Ö	Makrogol 400 66 Makrogol 400 APL 66

makrolider klamydia 755 lunginflammation 749 rytmrubbnings 1248	makuladegeneration 808 torra formen 809 våta formen 808, 809	massage akuta ryggbesvär 870 långdragna ryggbesvär 874
makulopati 810	maladaptiv stressreaktion 1025 behandling 1029	mastoidit 173, 573
malaria utbredning 699	malaria profylax 699 glömd tablet 702 gravida 701 magbesvär 702 olika regioner 700 översikt 699	mat diabetes 592 fetma 205 nutrition 234
Malarone 702 doseringsschema 701	Malassezia furfur 420 malign hypertermi 70 malign hypertoni 370 malign mediainfarkt 385 maligna tumörer 543 malignitet, sekundär cytostatika 558	matförgiftning 145 matleda palliativ vård 921
Malassezia furfur 420	maligniter organtransplantation 845	maxillarsinuit 733
malign hypertermi 70	malign lymphom 414	mazeoperation 339
malign hypertoni 370	malign melanom 414	MB Bechterew 867
malign mediainfarkt 385	malign neuroleptiskt syndrom 70 läkemedelsbiverkning 1254	Mb Bowen 410
maligna tumörer 543	Mallory-Weissblödning 87	Mb Bürger 401 tromboflebit 284
malignitet, sekundär cytostatika 558	malnutrition 124 näringsämnen 231	Mb Crohn brist tillstånd 222
maligniter organtransplantation 845	mammografi 572	Mb Osler 258
malign lymphom 414	management study 1205	Mb Raynaud 401
malign melanom 414	mani vid demensbehandling 1096	Mb Scheuermann 867
malign neuroleptiskt syndrom 70 läkemedelsbiverkning 1254	manipulation akuta ryggbesvär 870 diskbräck 876	Mb Takayasu 401
Mallory-Weissblödning 87	långdragna ryggbesvär 874 ospecifika nackbesvär 885	McKenzie-behandling 870
malnutrition 124 näringsämnen 231	manliga genitalsjukdomar 476	MCV alkohol 1114
mammografi 572	Mannitol akut glaukom 806	MDRD-formeln 466
management study 1205	mantelcellslymfom 568	MDS se myelodysplastiskt syndrom
mani vid demensbehandling 1096	MAO-B-hämmare 988	Mean Corpuscular Volume alkohol 1114
manipulation akuta ryggbesvär 870 diskbräck 876	MAO-hämmare trafik 1338	mebendazol hakmask 148
akuta ryggbesvär 870	maprotilin trafik 1337	piskmask 148
diskbräck 876	mardrämmar läkemedelsbiverkning 1254	spolmask 148
långdragna ryggbesvär 874	marginalkeratit 804	springmask 148
ospecifika nackbesvär 885	marginalzonslymfom 568	Meckels divertikel 267
manliga genitalsjukdomar 476	marijuana 1126	medelhavskost 593 blodfettsrubbnings 355
Mannitol akut glaukom 806	market based medicine 1204	mediastinoskopi 580
mantelcellslymfom 568	maskerande ämnen doping 1292	Medihoney 431
MAO-B-hämmare 988	maskinfektioner 147	medikamentell rinit 774
MAO-hämmare trafik 1338	uppföljning 149	medroxiprogesteron amenorré 517
maprotilin trafik 1337	Innehåll	blödningar 512 bröstcancer 546
mardrämmar läkemedelsbiverkning 1254		klimakteriebesvär 520
marginalkeratit 804		medvetslöshet 5 strukturell skada 13
marginalzonslymfom 568		undersökning 5
marijuana 1126		vuxna 10
market based medicine 1204		mefedron 1144
maskerande ämnen doping 1292		mefenytin 1154
maskinfektioner 147		meflokin 702 doseringsschema 701
uppföljning 149		megaloblastanemi läkemedelsbiverkning 1243
makrolider klamydia 755 lunginflammation 749 rytmrubbnings 1248	makuladegeneration 808 torra formen 809 våta formen 808, 809	massage akuta ryggbesvär 870 långdragna ryggbesvär 874
makulopati 810	maladaptiv stressreaktion 1025 behandling 1029	mastoidit 173, 573
malaria utbredning 699	malaria profylax 699 glömd tablet 702 gravida 701 magbesvär 702 olika regioner 700 översikt 699	mat diabetes 592 fetma 205 nutrition 234
Malarone 702 doseringsschema 701	Malassezia furfur 420 malign hypertermi 70 malign hypertoni 370 malign mediainfarkt 385 maligna tumörer 543 malignitet, sekundär cytostatika 558	matförgiftning 145 matleda palliativ vård 921
Malassezia furfur 420	maligniter organtransplantation 845	maxillarsinuit 733
malign hypertermi 70	malign lymphom 414	mazeoperation 339
malign hypertoni 370	malign melanom 414	MB Bechterew 867
malign mediainfarkt 385	malign neuroleptiskt syndrom 70 läkemedelsbiverkning 1254	Mb Bowen 410
maligna tumörer 543	Mallory-Weissblödning 87	Mb Bürger 401 tromboflebit 284
malignitet, sekundär cytostatika 558	malnutrition 124 näringsämnen 231	Mb Crohn brist tillstånd 222
maligniter organtransplantation 845	mammografi 572	Mb Osler 258
malign lymphom 414	management study 1205	Mb Raynaud 401
malign melanom 414	mani vid demensbehandling 1096	Mb Scheuermann 867
malign neuroleptiskt syndrom 70 läkemedelsbiverkning 1254	manipulation akuta ryggbesvär 870 diskbräck 876	Mb Takayasu 401
Mallory-Weissblödning 87	långdragna ryggbesvär 874 ospecifika nackbesvär 885	McKenzie-behandling 870
malnutrition 124 näringsämnen 231	manliga genitalsjukdomar 476	MCV alkohol 1114
mammografi 572	Mannitol akut glaukom 806	MDRD-formeln 466
management study 1205	mantelcellslymfom 568	MDS se myelodysplastiskt syndrom
mani vid demensbehandling 1096	MAO-B-hämmare 988	Mean Corpuscular Volume alkohol 1114
manipulation akuta ryggbesvär 870 diskbräck 876	MAO-hämmare trafik 1338	mebendazol hakmask 148
akuta ryggbesvär 870	maprotilin trafik 1337	piskmask 148
diskbräck 876	mardrämmar läkemedelsbiverkning 1254	spolmask 148
långdragna ryggbesvär 874	marginalkeratit 804	springmask 148
ospecifika nackbesvär 885	marginalzonslymfom 568	Meckels divertikel 267
manliga genitalsjukdomar 476	marijuana 1126	medelhavskost 593 blodfettsrubbnings 355
Mannitol akut glaukom 806	market based medicine 1204	mediastinoskopi 580
mantelcellslymfom 568	maskerande ämnen doping 1292	Medihoney 431
MAO-B-hämmare 988	maskinfektioner 147	medikamentell rinit 774
MAO-hämmare trafik 1338	uppföljning 149	medroxiprogesteron amenorré 517
maprotilin trafik 1337	Innehåll	blödningar 512 bröstcancer 546
mardrämmar läkemedelsbiverkning 1254		klimakteriebesvär 520
marginalkeratit 804		medvetslöshet 5 strukturell skada 13
marginalzonslymfom 568		undersökning 5
marijuana 1126		vuxna 10
market based medicine 1204		mefedron 1144
maskerande ämnen doping 1292		mefenytoin 1154
maskinfektioner 147		meflokin 702 doseringsschema 701
uppföljning 149		megaloblastanemi läkemedelsbiverkning 1243

## Innehåll

<b>meklozin, forts.</b>	<b>meskalin</b> 1126, 1144	<b>metohexital</b>
<palliativ 918<="" p="" vård=""></palliativ>	<b>mesna</b> 557	<i>missbruk</i> 1126
<trafik 1343<="" td=""> <td><b>metaanaly</b> 1197</td> <td><b>metoklopramid</b></td> </trafik>	<b>metaanaly</b> 1197	<b>metoklopramid</b>
<b>melankoli</b> 1039	<b>metabola komplikationer</b>	<i>funktionella tarmrubbningar</i>
<b>melanokortinreceptor 4-brist</b> 204	<i>nutritionsbehandling</i> 241	135
<b>melatonin</b>	<b>metabola sjukdomar</b>	<i>graviditetsillamående</i> 498
sömn 1018	<i>porfyri</i> 1001	<i>hicka</i> 924
<b>melfalan</b>	<b>metabolisk acidos</b> 472	<i>magsäckens sjukdomar</i> 90
<i>autolog</i>	<b>metabolisk encefalopati</b> 12	<i>migrän</i> 955
<i>stamcellstransplantation</i> 570	<b>metabolisk hämning</b> 1158	<i>motgift</i> 60
<i>myelom</i> 566	<b>metabolism</b>	<i>palliativ vård</i> 920
<b>mellanblödningar</b> 515, 532	<i>leversjukdom</i> 1161	<b>metolazon</b>
<b>memantin</b> 1093, 1094	<i>läkemedel</i> 1149, 1156	<i>njursjukdomar</i> 471
demens 1097	<i>njursjukdom</i> 1162	
långtidseffekter 1095	<i>ärftliga faktorer</i> 1152	
<i>Parkinsons sjukdom</i> 989, 997	<b>metabol syndrom</b> 517	
ropbeteende 1098	<i>diabetes</i> 588	
<b>Memazoc</b> 1238	<i>fettlever</i> 98	
<b>membranös nefropati</b> 464	<b>metadon</b>	
<b>MEN2</b> 649	<i>behandling vid missbruk</i> 1135	
<b>MENI</b> 629	<i>förskrivningsrätt</i>	
<b>meningit</b> 53	<i>opioidberoende</i> 1406	
<i>akutmedicin</i> 12, 53	<i>missbruk</i> 1126	
<i>antibiotika</i> 54	<i>palliativ vård</i> 918	
<i>listeria</i> 54	<i>trafik</i> 1326	
<i>sinuiter</i> 778	<b>metakolin</b>	
<b>meningit, aseptisk</b>	<i>astma</i> 707	
<i>läkemedelsbiverkning</i> 1254	<b>Metalcaptase</b>	
<b>meningit, serös</b> 490	<i>motgift, koppar</i> 69	
<b>meningokocker</b> 53	<b>metallstenter</b>	
<b>menorrhagi</b> 512	<i>gall/gångscancer</i> 113	
<b>mensbortfall</b> 515	<b>metamfetamin</b>	
<b>mensrubbningsar</b>	<i>missbruk</i> 1126	
<i>barnfetma</i> 214	<b>metamorfopsier</b>	
<b>menssmärtor</b> 521	<i>makuladegeneration</i> 809	
<b>menstruationer</b>	<b>metanol</b>	
<i>järn</i> 224	<i>missbruk</i> 1126	
<i>järnbristanemi</i> 258	<b>metanolförgiftning</b> 71	
<b>mentolsprit</b>	<b>metapneumovirus</b>	
<i>graviditet</i> 504	<i>bronkiot</i> 740	
<b>Menveo</b> 688, 696	<b>metenaminhippurat</b>	
<b>Mepilex</b> 430	<i>KAD</i> 462	
<b>Mepilex Lite</b> 431	<i>recidiverande cystit, kvinnor</i> 459	
<b>mepivakain</b>	<b>metformin</b> 595	
<i>sårskada, akutmedicin</i> 43	<i>barnfetma</i> 218	
<b>meprobamat</b>	<i>cancer</i> 596	
<i>missbruk</i> 1126	<i>hypotreos</i> 645	
<b>merkaptoetansulfonat</b> 557	<i>laktacidos</i> 596	
<b>merkaptopropionylglycin</b> 436	<i>njursjukdomar</i> 470, 473	
<b>merkaptopurin</b>	<i>palliativ vård</i> 915	
<i>amning</i> 126	<i>PCO</i> 516	
<i>Crohns sjukdom</i> 122, 124	<i>trafik</i> 1321	
<i>graviditet</i> 126	<i>viktpåverkan</i> 207	
<i>immunologiska tillstånd</i> 832	<i>viktreduktion</i> 1070	
<i>ulcerös kolit</i> 120	<i>äldre</i> 1169	
<b>meropenem</b>	<b>methemoglobinemi</b> 71	
<i>meningit</i> 54	<b>Methylthioninium chloride</b>	
<i>sepsis</i> 52	<i>Proveblue</i>	
<b>mesalazin</b> 118	<i>methemoglobinemi</i> 71	
<divertikulit< td=""> <td>  <i>motgift, fenol</i> 66</td> </divertikulit<>	<i>motgift, fenol</i> 66	
<i>proktit</i> 154	<i>motgift, koppar</i> 69	
<b>mesangiokapillär glomerulonefrit</b>	<i>motgift, nitrösa gaser</i> 72	
464	<b>meticillinresistenta S. aureus</b> 668	
<b>Mesasal</b> 118	<b>metiglinider</b> 595, 597	
	<b>Innehåll</b>	

<b>A</b>	metylprednisolon 655 artrit 851 artros 900 hyperkalcemi 632 jättecellsarterit 856 multipel skleros 941 optikusneurit 812	levonorgestrel 1268, 1270 läkemedel i 1267 Läkemedelsverket 1272 NSAID 1270 oxazepam 1271	mjkeldesinfektioner HBO-behandling 1178
<b>B</b>		miljöombyte konfusion 1171	mjäll 409
<b>C</b>	metylpirazol 65, 71 metylrosanilin otomykos 767 stomi 127	miljötobaksrök 1102 mineralbrist gastric bypass 636	mjölk/blodkvot, läkemedel 1164 mjölkångspapillom 573
<b>D</b>	metylpirazol 65, 71 metylrosanilin otomykos 767 stomi 127	mineraler 220 anorexi 1061 kliniska synpunkter 221 sjukdomstillstånd 221 toxiska symtom 230	mjölkskorv 178 mjölkstockning 173 mjölkysra, utvärtes beredning barn 168
<b>E</b>	metyltonin methemoglobinemi 71 motgift, fenol 66	mineraler 220 anorexi 1061 kliniska synpunkter 221 sjukdomstillstånd 221 toxiska symtom 230	mjölkandstrauma 788
<b>F</b>	motgift, koppar 69	mineralkortikoider 651	M-komponent 564
<b>G</b>	motgift, nitroosa gaser 72	mineralkortikoidreceptorantagonister se MRA	M-M-RVAXPRO 689
<b>H</b>	metyrapon <i>Cushings syndrom</i> 663	Mini International Neuropsychiatric Interview 1040	MMT se mini-mental test
<b>I</b>	mexiletin 341	Mini Mental Status 1090	mockasinsvamp 420
<b>J</b>	Mezavant 118	minimal change nephropathy 464	modafinil doping 1295
<b>K</b>	MGUS 564	mini-mental test 1090, 1094	multipel skleros 944
<b>L</b>	mianserin IBS 134	minipiller 532	trafik 1339
<b>M</b>	Parkinsons sjukdom 996 trafik 1338	minnesstörning 1087	MODY 589
<b>N</b>	MIC 675	minor stroke 383	moklobemid social fobi 1031
<b>O</b>	Microlax 135	minoxidil 423	trafik 1338
<b>P</b>	Microsporum canis 420	miraa 1126	ångestsyndrom 1030
<b>Q</b>	midazolam epilepsi 974, 981	mirabegron 444	molgramostim 555
<b>R</b>	epilepsi, akutmedicin 36	mirtazapin demens 1095	Mollipect urininkontinens 441
<b>S</b>	missbruk 1126	depression hos äldre 1051	mollusker 419
<b>T</b>	palliativ vård 925 trafik 1336	depression vid Parkinsons sjukdom 996	mometason 712
<b>U</b>	midodrin ortostatisk hypotension 994	svettningar 994	monartriter 851
<b>V</b>	mifepriston 538, 1384	sömn 1018	monocytopeni 555
<b>W</b>	migrän 953 barn 959 behandling 954	sömnstörningar 904	Monofeber 260
<b>X</b>	yrsel 968	sömnstörningar vid Parkinsons sjukdom 996	monoklonal gammopati av oklar signifikans 564
<b>Y</b>	migränekvivalent 960	trafik 1338	monoklonala antikroppar 548
<b>Z</b>	mikonazol eksem 408	viktökning 207	njursjukdomar 474
<b>Å</b>	mykoser 421	misoprostol 90 abort 538	mononukleos 735
<b>Ä</b>	mikroalbuminuri 469	missbildningar 181	Monospot mononukleos 735
<b>Ö</b>	mikrocytosis 255	missbruk	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale 1040
	mikrocytär anemi 256 barn 267	alkohol 1109, 1111 bensodiazepiner 1139 cannabis 1137 centralstimulantia 1136 diagnostik 1130 kodein 1127 korstolerans 1126 narkotika 1125 opiater 1131 pregabalin 1029 tramadol 1127 urinanalyser 1131	MOOSE 1202
	mikroembolism 400	missfall 521, 534	morfin 898
	mikroskopisk hematuri 436	mistelpreparat 1231	barn 909
	mikroskopisk polyangit 856	MistraPharma 1273, 1277	beroende 905
	mikroskopiska koliter 125	mitomycin blåscancer 438	doping 1295
	miktionslista 446	missfall 521, 534	dyspné, ångest 920
	miktionssvårigheter 477	mistelpreparat 1231	funktionella tarmrubbningar 134
	miliar-tbc 759	MistraPharma 1273, 1277	hjärtsviktillungödем, akutmedicin 36
	milier 177	mitomycin blåscancer 438	hosta, tumörrelaterad 586
	miljön antibiotika 1271	missbruk 1126	konfusion 923
	bensodiazepiner 1271	narkotika 1125	missbruk 1126
	ciprofloxacin 1269	opiater 1131	neuropatisk smärta 902
	diklofenak 1270	pregabalin 1029	njursjukdomar 473
	etinylöstradiol 1270	tramadol 1127	njurstensanfall, akutmedicin 40
	ivermektin 1271	urinanalyser 1131	njurstenssmärtor 434
		missfall 521, 534	palliativ vård 916
		mistelpreparat 1231	prostatacancer 480
		MistraPharma 1273, 1277	pulpit 788
		mitomycin blåscancer 438	rosslig andning 923
		missfall 521, 534	trafik 1326

## Innehåll

**motion**  
*blodfettsrubbningar* 355  
*funktionella tarmrubbningar* 133  
*gallsten* 107  
**motionsräd**  
*artärsjukdomar* 398  
*diabetes* 594  
**motorik**  
*läkemedel och trafik* 1315  
**motorikstörningar**  
*mag-tarmkanalen* 129  
*neuroleptika* 1255  
**moxifloxacin**  
*konjunktivit och keratit* 803  
*lunginflammation* 749  
*lunginflammation,*  
*sjukhus* 55, 753  
*meningit* 54  
*sepsis* 52  
*tbc* 764  
**MPR-vaccin** 690, 692  
*graviditet* 692  
**MRA**  
*hjärtsvikt* 325, 326  
**MRSA** 668  
**MS**  
*se multipel skleros*  
**mTOR-inhibitorer**  
*organtransplantation* 843  
**mucopexi**  
*hemorrojder* 151  
**mukokutant syndrom** 413  
*läkemedelsbiverkning* 1247  
**mukosaprolaps** 152  
**mukosit**  
*cytostatika* 555  
*isbehandling* 790  
*klorhexidin* 790  
*nedsatt immunförsvar* 790  
**multifokal motorisk neuropati** 939  
**multikinashämmare** 550  
**multimedicinering**  
*orsaker* 1167  
*risker* 1168  
*åldre* 1167  
**multipel endokrin**  
*neoplas typ 1* 629  
**multipel skleros** 929, 939  
*amning* 943  
*ataxi och tremor* 945  
*barn* 941  
*behandling* 942, 943  
*depression* 946  
*fatigue* 945  
*graviditet* 943  
*neurogen blåsrubbing* 945  
*primär progressiv* 940  
*relapsing-remitting* 940  
*retrobulbärneurit* 812  
*sekundär progressiv* 940  
*sexuell dysfunktion* 945  
*skov* 941  
*smärta* 946

**spasticitet** 944  
**syntom** 939  
*tarmdysfunktion* 945  
*ögongsyntom* 940  
**multiresistent tbc** 760, 762  
**munbottenflegmone** 779  
**munhåla**  
*läkemedelsbiverkning* 1250  
*sjukdomar* 793  
**munrensgöring**  
*palliativ vård* 794  
**munsveda** 787  
**munsår** 785  
**muntorrhett** 792  
*depression* 1172  
*diabetes* 1172  
*karies* 242  
*läkemedels-*  
*biverkning* 1172, 1251  
*palliativ vård* 794, 922  
*Parkinsons sjukdom* 1172  
*reumatoid artrit* 1172  
*salivstimulering* 797  
*Sjögrens syndrom* 1172  
*åldre* 1172  
**munvinkelragader** 786  
**murkla** 77  
**musantikroppar** 548  
**musarm** 858  
**muskarinhaltig svamp** 77  
**muskelbiverkningar** 1258  
**muskelkrämper**  
*läkemedelsbiverkning* 1258  
**muskelrelaxantia**  
*långdragna ryggbesvär* 873  
*trafik* 1323  
**muskelsvaghet**  
*cytostatika* 557  
**muskelvärk**  
*statiner* 357  
**mutism, selektiv** 1024  
**myasthenia gravis** 938  
**Mycoplasma genitalium** 486  
**mycosis fungoides** 414  
**mydriasis**  
*antidepressiva läkemedel* 816  
**myelodysplastiskt syndrom** 265,  
*563, 569*  
**myelofibros** 266, 566  
**myelom** 566  
**myeloproliferativa neoplasier** 565  
**myggor**  
*resa* 681  
*överförda sjukdomar* 681  
**mykobakterier** 760  
**mykofenolsyra**  
*graviditet* 845  
*njursjukdomar* 474  
*organtransplantation* 843  
*reumatiska sjukdomar* 860  
**mykoplasmapneumoni** 749  
**mykoser**  
*se svampinfektioner*  
**myofasciellt smärtsyndrom** 895

**myokardpåverkan**  
*fetma* 207  
**myokardskintigrafi** 306  
**myokloniska anfall** 972, 975  
**myokymier** 937  
**myom** 523, 524  
**myopi**  
*biverkning*  
*HBO-behandling* 1179  
**myosit**  
*HBO-behandling* 1177  
**myrkrypningar** 935  
**myxödem** 639  
**myxödemkomma** 645  
**människobett**  
*akut omhändertagande* 32  
**människovärdesprincipen** 1183  
**mässling**  
*vaccination* 185  
**Ménières syndrom** 968

---

**N**

---

**N-acetyltransferas** 1153  
**nackbesvär** 863, 881  
*behandling* vid  
*ospecifika besvär* 885  
*olika faktorers betydelse* 882  
*RA* 883  
**nackundersökning**  
*anamnes* 883  
*status* 884  
**NADA-behandling** 905  
**nadolol** 349  
**naevus flammeus** 181  
**nagelavlossning** 553  
**nagelbandsinfektion** 180  
**nagelförändringar**  
*cancerläkemedel* 553  
*dyskeratosis congenita* 268  
**nagelmissfärgning** 553  
**nagelpсорiasis** 410  
**nagelsvamp** 421  
**naloxon**  
*akutmedicin* 11  
*behandling*  
*vid missbruk* 1132, 1135  
*GHB-intoxikation* 1144  
*nasalt* 910  
*opioidöverdos* 40  
*palliativ vård* 922  
**naltrexon** 1119  
*abstinensbehandling* 1135  
*behandling*  
*vid missbruk* 1136, 1137  
*primär billär cirros* 101  
*trafik* 1340  
**NAPQI, metabolit av paracetamol**  
*908*  
**naproxen**  
*artros* 900  
*dysmenorré* 522  
*migrän* 955

**Innehåll**

**A**  
**B**  
**C**  
**D**  
**E**  
**F**  
**G**  
**H**  
**I**  
**J**  
**K**  
**L**  
**M**  
**N**  
**O**  
**P**  
**Q**  
**R**  
**S**  
**T**  
**U**  
**V**  
**W**  
**X**  
**Y**  
**Z**  
**Å**  
**Ä**  
**Ö**

**A** naproxen, forts.  
  nociceptiv smärta 897  
  trafik 1323

**B** naratriptan 955  
  trafik 1327

**C** narkolepsi  
  läkemedelsbiverkning 193, 1256

**D** narkotika  
  abstinens 1128  
  adaptationsfas 1129  
  ADHD 1405  
  analyser 1131

**F** beroende 1125, 1128  
  diagnostik, missbruk 1130

**G** experimentell användning 1128  
  forgiftning 11

**H** förteckning II 1405  
  förteckning III 1406  
  förteckning IV och V 1406

**I** klassificering 1384  
  komplexiv användning 1129

**J** rekreationsfas 1129  
  överdos 40, 1132

**K** nasofarynxodling  
  luftvägsinfektioner 731

**L** natalizumab 941, 942  
  graviditet 943

**M** JC-virusencefalit 942  
  progressiv multifokal  
    leukoencefalopati 942

**N** nateglinid 597  
  trafik 1321

**O** nationell  
  ordinationsdatabas 1414, 1420

**P** nationell patientöversikt 1420  
  nationella receptdepån 1425  
  nationellt substansregister 1423

**Q** natriumaurotiomalat 860

**R** natriumbikarbonat  
  njursjukdomar 472

**S** natriumkalciomedetat 63  
natriumkromoglikat  
  allergisk konjunktivit 803, 804

**T** natriumpikosulfat 553  
  funktionella  
    tarmrubbningar 135

**U** natrium-  
  polystyrensulfonat 470, 472

**V** natriumsulfat  
  motgift, barium 62

**W** natriumtiosulfat  
  motgift, brandräck 64  
  motgift, cyanidföreningar 64

**X** natriumvätekarbonat  
  HLR 9  
  ketoacidos 606

**Y** nattenures 449, 450  
nattlig polyuri 448

**Z** nattskräck 973

**Å** naturläkemedel/växtbaserade  
  läkemedel 1221  
  effekt 1224

**Ä** europeisk harmonisering 1223

godkännande 1224  
regelverk 1383  
rådgivning 1228  
trafik 1343

naturmedel för injektion  
  regelverk 1384

naturprodukt 1222

navelgranulom 177  
navelvård 177

*Necator americanus* 148

nedokromil  
  allergisk konjunktivit 803

nefrit 463

nefrit, interstitiell  
  läkemedelsbiverkning 1254

nefrogen DI 664

nefrogen systemisk fibros 474

nefroskleros 464

nefrotiskt syndrom 464, 470

Negative Pressure  
  Wound Therapy 430

*Neisseria gonorrhoeae* 484  
  resistens 484

nekroser  
  antacykliner 554  
  erysipelas 417

nekrotiserande fascitt  
  HBO-behandling 1177

neoadjuvant behandling 544

neoplasier  
  tyreoida 649

Neostigmin  
  påskyndad tarmpassage 60

Neovletta  
  blödningar 513

nephropathia epidemica 463

nervgaser 72

nervskador, perifera  
  läkemedelsbiverkning 1256

nervsystemet  
  läkemedels-  
    biverkning 1254, 1255

neuralgi 931  
  postherpetisk 932

neurorörsdefekt 1164  
  folat 225  
  valproat 976

neuraminidashämmare 744  
  profylax mot  
    influenza A och B 745

neuroborrelios 933, 934

neurogen blåsrubbnings 441

neurogen chock 18

Neurokan 1237

neurokirurgi  
  biverkningar 990  
  indikationer och  
    kontraindikationer 989

*Parkinsons sjukdom* 985

nitrapam  
  valproat 976

nitrazepam  
  abstinensbehandling 1134  
  epilepsi 981  
  missbruk 1126, 1139  
  sömn 1017  
  trafik 1336

nitrittest 455

nitrofurantoin 456  
  cystit, barn 458  
  cystit, kvinnor 458  
  graviditet 460  
  UVI, män 461

nitrofurantoinlunga 456

**Innehåll**

<b>nitroglycerin</b>		<b>nykturi</b>	
<i>analfissur</i> 152		<i>Parkinsons sjukdom</i> 995	<b>A</b>
<i>artärsjukdomar</i> 402		<i>nystagmus</i> 965	<b>B</b>
<i>blodtrycksförhöjning, akut kraftig</i> 371		<i>bedömning</i> 966	
<i>hemorrojder</i> 151		<i>nystatin</i>	<b>C</b>
<i>hjärtsvikt/lungödem, akutmedicin</i> 36		<i>amningsproblem</i> 173	
<i>proctalgia fugax</i> 154		<i>candida, mun</i> 798	
<i>sekundärprevention</i> 317		<i>näringsbrist</i>	<b>D</b>
<b>nitrosa gaser</b> 72		<i>sår</i> 431	
<b>njuramyloidos</b> 465		<i>näringslösningar</i> 238, 241	<b>E</b>
<b>njurartärstenos</b> 400		<i>näringsrekommendationer</i>	
<b>njurbiverkningar</b>		<i>barn</i> 223	<b>F</b>
<i>cytostatika</i> 557		<i>bristsymtom</i> 226	
<i>läkemedelsbiverkning</i> 1253		<i>gravida</i> 224	
<b>njurbäckencancer</b> 437, 439		<i>idrott</i> 225	
<b>njurbäckeninflammation</b> 454		<i>ungdomar</i> 224	
<b>njurcancer</b> 436		<i>äldere</i> 225	
<b>njurcystsjukdom</b>		<i>näringsrämmen</i>	<b>G</b>
<i>hypertoni och dialys</i> 437		<i>rekommenderat intag</i> 229	
<b>njurdonation</b> 838		<b>näsblödning</b> 775	<b>I</b>
<b>njurengagemang, vaskulit</b> 464, 469		<i>bakre</i> 775	
<b>njurfunktion</b>		<i>främre</i> 775	<b>J</b>
<i>CKD-EPI-formeln</i> 466		<b>näsfurunkel</b> 776	
<i>GFR</i> 466		<b>näspolyper</b> 774	
<i>läkemedelsdos</i> 466		<b>nässelutslag</b> 412	<b>K</b>
<i>MDRD-formeln</i> 466		<i>komjölkallergi</i> 175	
<i>ältere</i> 1166		<i>läkemedelsbiverkning</i> 1246	<b>L</b>
<b>njurinfektion</b> 454		<b>nästäppa</b> 776	
<b>njurinsufficiens</b> 466		<i>barn</i> 169	<b>M</b>
<i>cytostatika</i> 557		<i>graviditet</i> 498	
<b>njursjukdomar</b> 463		<b>näthinneavlossning</b> 808, 813	<b>N</b>
<i>hypertonibehandling</i> 369		<hr/>	
<i>sekundära</i> 465		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>vaskulära</i> 464		<b>obidoxim</b>	
<i>ärftliga</i> 465		<i>motgift, karbamater</i> 68	<b>P</b>
<b>njursten</b> 433		<i>motgift, nervgaser</i> 72	
<i>läkemedelsbiverkning</i> 1254		<i>motgift, organiska</i>	
<i>profylax</i> 436		<i>fosforföreningar</i> 72	<b>Q</b>
<b>njurstensanfall</b> 434		<b>observationsstudie</b> 1410	<b>R</b>
<i>akutmedicin</i> 40		<b>obstipation</b>	
<b>njursvikt</b> 470		<i>se förstopning</i>	<b>S</b>
<i>akut</i> 466		<b>occipitalisneuralgi</b> 931	
<i>kronisk</i> 467		<b>ocklusive kärlsjukdomar</b> 396	
<b>njurtransplantation</b> 474, 838		<b>Oplex</b>	
<b>njurtumörer</b> 436		<i>motgift, superwarfariner</i> 76	<b>T</b>
<b>NMDA-inhibitorer</b> 989		<b>Oculentum simplex</b>	
<b>NMDA-receptorer</b>		<i>ögong, erosion</i> 814	<b>U</b>
<i>smärta</i> 890		<b>odontogenica infektioner</b> 788, 797	
<b>NNH</b> 1210		<b>ofatumumab</b>	
<b>NNT</b> 1208, 1209		<i>tumöer</i> 548	<b>V</b>
<b>nociceptiv smärta</b> 891, 893		<b>off-label, läkemedel</b>	
<b>nocturn enures</b> 449, 450		<i>barn</i> 164	<b>W</b>
<b>noduli</b>		<b>ofloxacin</b>	
<i>apomorfin</i> 988		<i>klamydia</i> 486	<b>X</b>
<b>nokturi</b> 448		<b>oftalmopati</b>	
<b>noll-hypotesen</b>		<i>Graves tyreotoxikos</i> 643	<b>Y</b>
<i>studie</i> 1208		<b>oftalmoplegisk migrän</b> 960	
<b>NO-mätning</b>		<b>ohämmad blåsa</b> 448	
<i>astma</i> 707		<i>se även urininkontinens</i>	<b>Z</b>
<b>non-alcoholic steato-hepatitis</b> 98		<b>oktretoid</b>	
<b>non-inferiority study</b> 1205, 1367		<i>akromegalii</i> 662	<b>Å</b>
		<i>esofagusvaricer</i> 102	<b>Ä</b>

**Innehåll**

A	olagliga läkemedel 1305 bekämpning 1308 hälsorisker 1308 Internet 1307 kliniska konsekvenser 1307 läkemedelsföretagen 1310 Läkemedelsverket 1309	opioidrotation 918 opium missbruk 1126, 1132 opiumtinktur 553	Parkinsons sjukdom 1172 åldre 1172
B	Internet 1307 kliniska konsekvenser 1307 läkemedelsföretagen 1310 Läkemedelsverket 1309	optikusinfarkt 812 optikusneurit 812 etambutol 818 herpes zoster 802	oseltamivir graviditet 744 influenta 744 profylax 745
C	Pangea 1311 parallelimport 1307 situationen i Sverige 1306	oral cancer 783 oral candidos 786, 796 oral leukoplaki 785, 795 oral lichen planus 784, 795	osteomyelit HBO-behandling 1178
D	Tullverket 1310	oral rehydration solution 680 oral slémhinneförändring 783 oral slémhinnekfigoid 784	osteonekroser biologiska läkemedel 791 bisfosfonater 791, 1258 proteinkinashämmare 791
E	olanzapin 1069 antipsykotisk effekt 1069, 1070 bipolära syndrom 1048	oral svampinfektion 786 oral virussjukdom 785 orbitaabscess 778	osteopeni 615 osteoporos 614 anabol behandling 621 anorexia nervosa 1061 antiresorptiv behandling 620 behandling 618 behandlingseffekt 622 definition 615 farmakologisk behandling 619 frakturer 614 frakturrisk 617 KOL, profylax 718 laboratorieprover 618 patogenes 616 räntgen 617 sekundär 616 uppföljning av behandling 622 utredning 617 åldre 622
F	demens 1096 dosering 1071 graviditet 1052	orbitalt flegmone 778 orfenadrin trafik 1323	osteoporosrisk kortikosteroider 656
G	trafik 1333 viktökning 207	organiska fosforföreningar 72 organtoxiska biverkningar 555	osteoradionekros HBO-behandling 1179
H	Oleum Basileum 1236 Oleum Salvum 1236	organtransplantat 825 organtransplantation 835 behandling 842 Donationsrådet 836 donator, avlidne 836 donator, levande 838	otheratom 765
I	oligomenorré 515 oligospermia sulfasalazin 126	immunologi, se transplantationsimmunologi lagstiftning 835 lever 838 lägaktiv avstötningsreaktion 841	otit extern 766 kronisk 771
J	oliguri 467 olopatadin	maligniteter 845 njure 838 operation 837 organisation 835 riskbedömning 841 samtycke 837	otogen meningit 770
K	allergisk konjunktivit 803	Scandiatransplant 836 vaccination 845 virusinfektioner 844	otomykos 767
L	olsalazin 117, 118 omalizumab allergiska tillstånd 831 astma 713	orgasmic headache 958	otoskleros 771
M	omega-3-fettsyror ADHD 1080	orlistat 209 barnfetma 218 diabetes 592	ototoxicitet 1257 cisplatin 557
N	blodfettsrubbingar 355	ormbett 73 resa 681	ovarialcancer 523, 524
O	omeprazol 89 GERD hos barn 81 interaktion klopidogrel 89, 387	oro 1022 apomorfin 988 Parkinsons sjukdom 996	ovarialcystor 523, 524
P	Omnitrope 1303 ondansetron illamående 554 trafik 1317	orphan drugs 1370, 1374	ovariell insufficiens 518
Q	operation antibiotikaprofylax 676	ORS-lösning 680	oxalatförgiftning 74
R	p-piller 1250	ortodrom takyardi 337	oxaliplatin kolorektal cancer 559
S	opiater 1131 abstinensbehandling 40, 1133 överdos 40	ortorexi 1059	oxalsyra 436
T	abstinensbehandling 1133 biverkningar 918	ortostatisk hypotension Parkinsons sjukdom 992	oxazepam alkoholism 1117
U	byte 918 doskonvertering 917	ortostatism 969 diabetes 1172	demens 1097
V	extradoser 917 förskrivningsrätt metadon 1406	läkemedels- biverkning 1172, 1249	konfusion 1099
W	förstoppling 1173 graviditet 498	orsaker 1172	miljön 1271
X	missbruk 1131 neuropati 931	Innehåll	missbruk 1126, 1139
Y	neuropatisk smärta 902		Parkinsons sjukdom 996
Z	njursjukdomar 473 palliativ vård 916		sömn 1017
Å	ulcerös kolit 120 åldre 1169		trafik 1335, 1336
Ä	överdos 40, 1132		ångest vid depression 1042, 1045
Ö			åldre 1019

<b>oxikodon</b> 898	<b>pancytopeni</b>	<b>RLS</b> 935	<b>A</b>
<i>neuropatisk smärta</i> 902	<i>läkemedelsbiverkning</i> 1245	<i>specifika ryggbesvär</i> 879	
<palliativ p="" vård<=""></palliativ>	<i>pandemi</i>	<i>spänningshuvudvärk</i> 901	<b>B</b>
<pulpit< p=""></pulpit<>	<i>influensa</i> 742	<b>parainfluenta</b> 737	
<i>RLS</i> 935	<b>Pandemrix</b> 190	<b>parasomni</b> 1014	<b>C</b>
<trafik< td=""><td>    <i>narkolepsi</i> 193, 1256</td><td>  <b>paratyreoideahormon</b> 621</td><td></td></trafik<>	<i>narkolepsi</i> 193, 1256	<b>paratyreoideahormon</b> 621	
1326	<b>paniksyndrom</b> 1024	<i>se PTH</i>	<b>D</b>
<b>oximetazolin</b>	<i>behandling</i> 1029	<b>paratyreoideahormonrelaterad</b>	
<i>graviditet</i> 498	<i>fetma</i> 208	<i>peptid</i> 628	<b>E</b>
<b>oxkarbazepin</b> 981	<b>panikängest</b> 1023	<b>parenteral nutrition</b> 234, 239	
<i>neuralgi</i> 932	<b>panitumumab</b>	<i>biokemisk övervakning</i> 242	<b>F</b>
<i>neuralgi och neuropati</i> 932	<i>kolorektal cancer</i> 549	<i>metabola komplikationer</i> 241	
<trafik< td=""><td>  <b>pankreascancer</b> 113</td><td>    <i>sepsis, kateter</i> 241</td><td><b>G</b></td></trafik<>	<b>pankreascancer</b> 113	<i>sepsis, kateter</i> 241	<b>G</b>
1330	<b>pankreasenzym</b>	<i>ventrombos</i> 241	
<b>oxybutynin</b> 444	<i>kronisk pankreatit</i> 109	<b>pareser</b>	
<i>multipel skleros</i> 945	<b>pankreasinsufficiens</b>	<i>metotrexat</i> 557	<b>H</b>
<trafik< td=""><td>    <i>bristilstånd</i> 222</td><td>  <b>parestesier</b></td><td></td></trafik<>	<i>bristilstånd</i> 222	<b>parestesier</b>	
1322	<b>pankreasjukdomar</b> 105	<i>cisplatin</i> 557	
<b>oxygen</b>	<b>pankreatikoduodenektomi</b>	<i>RLS</i> 935	<b>I</b>
<i>chock</i> 16	<i>pankreascancer</i> 113	<b>Parkinson plus</b> 983	
<i>hjärtsvikt/lungödem,</i>	<b>pankreatit</b> 109	<b>parkinsonism</b> 983	<b>J</b>
<i>akutmedicin</i> 36	<i>alkohol</i> 109	<i>atypisk</i> 983	
<i>Hortons huvudvärk</i> 958	<i>behandling</i> 111	<i>depression</i> 984	<b>K</b>
<i>hypotermi</i> 38	<i>diagnos</i> 111	<i>läkemedelsbiverkning</i> 1255	
<i>KOL</i> 719	<i>etiologi</i> 109	<i>sekundär</i> 983	<b>L</b>
<i>KOL, akutmedicin</i> 39	<i>gallsten</i> 109	<i>sömnubbning</i> 984	
<i>krupp, akutmedicin</i> 39	<i>kirurgi</i> 112	<i>vaskulär</i> 983	<b>M</b>
<i>palliativ vård</i> 920	<i>kronisk</i> 111	<b>Parkinsons sjukdom</b> 983	
<i>tryckkammare</i> 1175	<i>lindrig akut</i> 110	<i>acetylkolin</i> 985	<b>N</b>
<b>oxytocin</b> 573	<i>orsaker</i> 110	<i>anhedoni</i> 996	
<hr/>	<i>sekundär tarmparalys</i> 110	<i>apati</i> 996	<b>O</b>
<b>P</b>	<i>svår akut</i> 110	<i>arbetsterapeutens roll</i> 998	
<b>P450 (CYP)-enzym</b> 1152	<i>symtom</i> 109	<i>barn</i> 999	<b>P</b>
<b>pacemaker</b> 340	<b>pantoprazol</b> 89	<i>basala ganglier</i> 985	
<b>Padua Prediction Score</b> 273	<b>papaverin</b>	<i>behandling i palliativ fas</i> 992	<b>Q</b>
<b>paclitaxel</b>	<i>IBS</i> 133	<i>blodtrycksreglering</i> 985	
<i>bröstcancer</i> 577	<b>papillomvirus</b>	<i>demens</i> 996, 1088	<b>R</b>
<i>icke-småcellig lungcancer</i> 581	<i>kondylom</i> 155, 488	<i>depression</i> 996	
<b>palivizumab</b> 741	<i>verruca</i> 419	<i>dietistens roll</i> 998	<b>S</b>
<b>palliativ vård</b> 914	<b>papillödem</b>	<i>dopamin</i> 985	
<i>andnöd</i> 920	<i>malign hypertoni</i> 370	<i>dopaminerga</i>	
<i>aptit</i> 921	<b>paraaminosalicylsyra</b> 763	<i>dysregleringssyndromet</i> 986	<b>T</b>
<i>existentiell smärta</i> 919	<b>paracetamol</b> 897	<i>dosglapp</i> 993	
<i>faser</i> 914	<i>artros</i> 900	<i>dregling</i> 994	<b>U</b>
<i>förstopning</i> 921	<i>astma</i> 900	<i>dyskinesier</i> 986	
<i>hicka</i> 924	<i>barn</i> 168, 908	<i>faser</i> 986	<b>V</b>
<i>illamående</i> 919	<i>cancersmärta</i> 480	<i>fatigue</i> 995	
<i>konfusion</i> 923	<i>cerebrovaskulära sjukdomar</i> 382	<i>fysisk aktivitet</i> 997	<b>W</b>
<i>matleda</i> 921	<i>diskbräck</i> 876	<i>gångsvårigheter</i> 993	
<i>rosslig andning</i> 922	<i>divertikulit</i> 136	<i>hyperkinesier</i> 986	<b>X</b>
<i>rädsla</i> 924	<i>dosering till barn</i> 907	<i>insättning av behandling</i> 985	
<i>sedering</i> 926	<i>dysmenoré</i> 522	<i>kognitiv dysfunktion</i> 996	<b>Y</b>
<i>sista dygnen</i> 926	<i>graviditet</i> 498	<i>kuratorns roll</i> 998	
<i>smärta</i> 914	<i>IBS</i> 134	<i>mag-tarmkanalen</i> 985, 994	<b>Z</b>
<i>subkutan infusion</i> 922	<i>influensa</i> 745	<i>multidisciplinära team</i> 997	
<i>tandborstning</i> 798	<i>iv, barn</i> 170	<i>noradrenalin</i> 985	<b>Å</b>
<i>tryggihetslåda</i> 927	<i>kotkompression</i> 878	<i>nykturi</i> 995	
<i>törst</i> 922	<i>kronisk pankreatit</i> 111	<i>oro</i> 996	<b>Ä</b>
<i>ångest</i> 924	<i>leverskada</i> 93, 100	<i>ortostatisk hypotension</i> 992	
<b>palmarerytm</b> 93	<i>migrän</i> 955	<i>patofysiologi</i> 984	
<b>palonosetron</b>	<i>nociceptiv smärta</i> 896, 897	<i>rehabilitering</i> 997	
<i>fördrött illamående</i> 554	<i>ospecifika ryggbesvär</i> 869	<i>salivering</i> 994	
<b>pamidronat</b> 632, 633	<i>palliativ vård</i> 916	<i>sekreterarens roll</i> 998	
<i>bröstcancer</i> 577	<i>pulpit</i> 788	<i>serotonin</i> 985	
<i>palliativ vård</i> 920	<hr/>	<b>Innehåll</b>	

<b>A</b>	Parkinsons sjukdom, forts. sjukgymnastens roll 998 sjuksköterskans roll 998 smärta 993 <i>SPECT</i> 984	Pediculosis pubis 421 PEF astma 706, 707	perianal streptokockdermatit 180, 417
<b>B</b>		PEG 236 pegaptanib makuladegeneration 809	perianalt hematom 151
<b>C</b>	svettning 985, 994 sömnstörningar 995	pegfilgrastim blodverkning 555	periapikal parodontit 788
<b>D</b>	tandhygienistens roll 998 terapiråd	Pegltron polycytemia vera 565	perifer neuropati överviktsskirurgi 212
<b>E</b>	medelålders patienter 992 terapiråd yngre patienter 991 terapiråd äldre patienter 992	pektin diarré 143	perifer tolerans 823
<b>F</b>	tremor 993	pemetrexed <i>icke-smäcellig lungcancer</i> 582	perifera artärsjukdomar 393
<b>G</b>	uroterapeutens roll 998 viktnedgång 995 ångest 996	pemfigoid 414 pemfigus 414	perikardit <i>antracyklin</i> 556
<b>H</b>	parodontal abscess 797 parodontit 788, 797 diabetes 790	penciklovir <i>herpes labialis</i> 418, 733	periodic limb movements 935
<b>I</b>	paromomycin amöbainfektion 147	penicillamin motgift, kopparföreningar 69	peritonealdialys 474
<b>J</b>	<i>Giardia intestinalis</i> 146	penicillin G erysipelas 765 förlössning 503	peritonit <i>bakteriell</i> 103
<b>K</b>	paronyki 180 <i>candida</i> 420	lunginflammation 55 meningit 54	svår akut pankreatit 110
<b>L</b>	paroxetin amning 1035 graviditet 504, 1034, 1051	penicillin V akut mediaotit 769, 770 bakteriell sinuit 777	svår sepsis 52
<b>M</b>	posttraumatiskt stresssyndrom 1031	bett 32 <i>borrelia</i> 417 bronkit 739	peritonsillit 736, 779
<b>N</b>	social fobi 1031	erysipelas 765 lunginflammation 751	perkutan endoskopisk gastrostomi 236
<b>O</b>	trafik 1338 tvångssyndrom 1031	lunginflammation, barn 755 lunginflammation, sjukhus 753	perkutan stenextraktion 435
<b>P</b>	ångestsyndrom 1030	lymfadenit 780 peritonsillit 779	perničös anemi 262
<b>PAS</b>	paroxysmal supraventrikulär takykardi 341	sporadisk akut rinosinuit 777	behandling 263
<b>Q</b>	PAS 763	stjärtfluss 180	pertussis 741
<b>R</b>	Pascoflair 1237	sårinfektion 430	vaccination 185
<b>Q</b>	pasireotid <i>Cushings syndrom</i> 663	tandinfektion 788	PESI 278
<b>R</b>	passiv rökning 1102	tonsillit 675, 735	pessar 535
<b>S</b>	patientföreningar anorexi och bulimi 1062	trumhinneperforation 772	pesticider <i>Parkinsons sjukdom</i> 985
<b>T</b>	porfyri 1009	Vincents angina 778	PET <i>lungcancer</i> 580
<b>U</b>	patientjournal se också journalsystem	penicillinallergi 167, 1263	petidin <i>missbruk</i> 1126
<b>V</b>	patient-läkarmötet icke kostnadsrelaterade faktorer 1190	exantem 1246 handläggning 829	petroleum 58
<b>W</b>	pazopanib tumörer 550	penicilliner njursjukdomar 463	P-glykoprotein 1154
<b>PBM</b>	PBM 615	penicillinresistenta pneumokocker 669	Phadiatop 827
<b>X</b>	PCI 306 STEMI 312	Pentasa 118	pica-beteende <i>anemi</i> 254
<b>Y</b>	PCO 516	pentatal <i>missbruk</i> 1126	pigmenterade nevi 181
<b>Z</b>	PCOS 516	pepsinogen 262	pigmentförändringar <i>läkemedelsbiverkning</i> 1248
<b>Z</b>	PDE4-hämmare 717	peptidiet 239	Pikasol Forte 1233
<b>Z</b>	peak bone mass 615	perampanel 981	pilokarpin akut glaukom 806
<b>Z</b>	Peak Expiratory Flow 706, 707	perceptionströskel, smärta 892	glaukom 810
<b>Å</b>	Pearl Index antikonception 529	perfenazin 1069	munorrhett 793
<b>Ä</b>	Pediculosis capitis 421	antipsykotisk effekt 1069	pilonidalcysta 153
<b>Ö</b>		perfluraner doping 1293	pimekrolimus 409
		Periactin serotonergt syndrom 76	pinch graft <i>bensär</i> 431
		Innehåll	pioglitazon 598
			blåscancer 598
			hjärtinfarkt 1249
			trafik 1322
			piperacillin akut kolecystit 109
			divertikulit 136
			kolangit 108
			sepsis 52
			svår akut pankreatit 109, 110
			piskmask 148
			pittingödem 424
			pityriasis rosea 411
			pityriasis versicolor 420
			Pityrosporum 420

pivmecillinam	<b>A</b>
cystit, barn 458	
cystit, kvinnor 458	
graviditet 460	
karnitinbrist 456	
UVI 456	
UVI, män 461	
pizotifen	
Hortons huvudvärk 958	
profylax vid migrän 956	
PK(INR) 281, 288	
placeboeffekt	
funktionella	
tarmrubbningsar 133	
plasmaersättningsmedel 1293	
plasmaglukos 589	
plastikkirurgi	
överviktskirurgi 213	
pleurafibros	
läkemedelsbiverkning 1250	
pleurautgjutning	
lungcancer 585	
pleurit	
läkemedelsbiverkning 1250	
pleurodes	
lungcancer 585	
plötslig dövhets 772	
PMDS 520	
PMS 520	
pneumatisk kompression 427	
pneumokocker	
vaccination 186, 189	
vaccinering 186	
pneumoni	
se lunginflammation	
pnemonit	
cytostatika 556	
vattkoppor 190	
Pneumovax 186	
podofyllotoxin	
graviditet 488	
kondylom 156, 488	
polio	
vaccination 185	
polyangit 856	
polyarteritis nodosa 856	
polyartrit 847	
polycystisk njursjukdom 465	
polycystiskt ovarialsyndrom 516	
barnfetma 214	
fetma 208	
polycytemia vera 565	
polyestriadiol 480, 546	
polyetylenlyklor	
förstopning 157	
förstopning, barn 174	
polyfarmaci	
se multimedicinering	
polyklonala antikroppar	
organtransplantation 843	
polymorfism 1152	
polymorf ljuutsutslag 415	
polymyalgia rheumatica 853	
polymyosit 855	
polyneuropati 901, 929	
demyeliniseraende 939	
läkemedelsbiverkning 1256	
polyper	
olaga blödningar 512	
polyradikuloneuropati	
läkemedelsbiverkning 1256	
polyuretanskumförband	
sårbehandling 430, 431	
polyuri	
urininkontinens 448	
ponsvinkeltumör 969	
porfyri 1001	
akut attack 1001	
anlagsbärare 1002, 1004, 1009	
användbara läkemedel 1007	
behandling 1004	
diagnostik 1004, 1009	
erytropoetisk protoporfyreri 1006	
farliga läkemedel 1007	
graviditet 1005	
hereditär koproporfyreri 1001	
kolestas 1009	
Norrlandsmutationen 1004	
patientinformation 1009	
porfyricentrum 1009	
profylax 1004	
provtagning 1004	
utredning 1002	
porfyria cutanea tarda 1001, 1006	
porfyria variegata 1001	
Porfyricentrum Sverige 1009	
ormaskar 412	
Port-A-Cath	
trombos 276	
portal hypertension 102	
portosystemisk encefalopati 103	
akutmedicin 40	
portvakttstagg 152	
positionell vertigo 965	
post partum	
anemi 258	
depression 504, 1051	
postherpetisk neuralgi 932	
postherpetisk smärta 899	
postinfektiös glomerulonefrit 463	
postmenopausala besvärs 518	
postmenopausblödning 513	
postpartum depression 504	
postpartum tyreoidit 647	
posttransfusionspurpura 289	
posttraumatiskt	
stresssyndrom 1025	
behandling 1031	
postural hypotension	
levodopa 991	
PPD 761	
PPD-tuberkulin 760	
PPI	
se protonpumpshämmare	
p-piller 529	
amenorré 517	
amning 536	
blödningsrubbningar 530	
Innehåll	

**A** prednisolon, forts.  
proktit 120, 154  
prostatacancer 480  
RA 849  
tyreoiditer 646  
ulcerös kolit 119  
vaskulit 854  
**D** vestibularisneurit 967  
ögonbiverkningar 816  
**E** prednison  
myelom 566  
**F** preeklampsi 499, 500  
Preflucel 746  
pregabalin 981  
**G** beroende 905  
missbruk 905, 1029, 1143  
neuralgi 932  
**H** neuralgi och neuropati 932  
neuropatisk smärta 901, 902  
**I** palliativ vård 919  
prostatit 479  
trafik 1330  
ångest 1028  
ångestsyndrom 1030  
**K** prematur ejakulation 481  
prematur ovariell insufficiens 518  
**L** premenstruella blödningar 512  
premenstruellt  
dysforiskt syndrom 520  
premenstruellt syndrom 520  
presbyastasi 970  
**N** presynkope 964  
Prevenar 186  
**O** Prevenar 13 186, 731  
preventivmedel 529  
akut 535  
barriärmetoder 535  
hormonella 529  
**P** kostnader 537  
kvinnor över 40 år 537  
**R** naturliga metoder 535  
rådgivning 536  
ungdomar 536  
**S** priapism 481  
läkemedelsbiverkning 1258  
**T** pricktest 826, 827  
prilokain  
sårskada, akutmedicin 43  
**U** Primary Care Evaluation of Mental Disorders 1040  
**V** primidon  
tremor 937  
**W** primär aldosteronism 364  
primär biliär cirros 101  
**X** primär hyperparathyreoidism 629  
primär hypertoni 361  
primär skleroserande kolangit  
IBD 116  
p-ringen 529  
**Z** Priorix 689  
proarytmisk effekt 343  
**Å** läkemedelsbiverkning 1248

**Ä** probenecid  
doping 1293  
gikt 851  
kombination antibiotika 484  
**P** probiotika 143  
divertiklit 159  
IBS 133  
proctalgia fugax 153  
prodromalfas  
schizofreni 1065  
**R** produktresumé 1365  
trafikvarning 1314  
växtbaserade läkemedell  
naturläkemedel 1225  
progesteron  
bröstcancer 577  
**S** progesteronhämmare 538  
progressiv multifokal  
leukoencefalopati  
natalizumab 942  
prokainamid 341  
prokainpenicillin  
syfilis 489  
**T** prokarbazin  
alkohol 559  
bananer 559  
malign hjärntumör 559  
mögelost 559  
proktit  
anorektala sjukdomar 154  
inflammatoriska  
tarmsjukdomar 119  
Lymfogranuloma venereum 485  
prolaktin 660  
prolaktinom 657, 660  
prolaps  
anal, rektal 151  
gynekologi 525  
**U** prometazin  
graviditet 1018  
graviditetsillamående 498  
intrahepatisk kolestas 504  
sömn 1018  
trafik 1342  
**V** Prontosan 430  
propafenon 341  
propiomazin  
abstinensbehandling 1134, 1139  
abstinensbehandling, höga  
dosier 1143  
graviditet 1018  
sömn 1018  
trafik 1336  
**W** Propionibacterium acnes 412  
**X** propofol  
epilepsi 974  
trafik 1324  
**Y** propranolol  
akatisi 1073  
arytmier 341  
migrän 956  
migrän hos barn 960  
social fobi 1031  
svettningar 994

**Innehåll**

**Z** tremor 937  
tyreoideasjukdomar 640  
varicer 102  
**A** proprioception 964  
propylenglykol  
barn 168  
propyltiouracil 641  
graviditet 641  
**C** Prosabal 1234  
Prospan 1235  
prostaglandiner  
abort 538  
ögonbiverkningar 816  
**E** prostatacancer 479  
prostataförstoring 477  
prostatahypertrofi  
doping 1290  
prostamatassage  
prostatit 479  
**F** prostataresektion 478  
prostataspecifikt antigen 479  
prostatit  
kronisk icke-bakteriell 478  
UVI 460  
**G** protamin  
akut antikoagulation 277  
överdosering av heparin 297  
**H** protamininsulin 608  
proteasomhämmare 551  
protein C 275  
protein S 275  
proteinbehov 236  
proteinbindning, läkemedel 1149  
proteinkinashämmare  
osteonekros 791  
**I** proteinreducerad kost 472  
proteinuri 469  
protesstomatit 786, 796  
Protexo 726, 830  
protonpumpshämmare 89  
*H. pylori* 87  
klopidogrel 89, 387  
refluxsjukdom 80  
**J** protozoinfektioner 146  
protrombinkomplex  
intracerebral blödning 386  
**K** protrombinkomplexkoncentrat  
blödningstillstånd 298  
DIC 299  
**L** protrombinmutation 275, 276  
prukaloprid  
förstoppling 156  
**M** pruritic papules and plaques of pregnancy 501  
pruritus  
se klåda  
pruritus ani 153  
PSA 479  
**N** pseudoallergi 1242  
pseudoaneurysm 402  
pseudoclaudicatio 395  
pseudoefedrin  
doping 1295  
**O** pseudogikt 852

pseudokrupp  
  se *krupp*  
pseudomembranös candidos 786  
pseudomembranös kolit  
  läkemedelsbiverkning 1252  
Pseudomonas  
  sepsis 52  
pseudotumor cerebri  
  barnfetma 214  
psilocin 1144  
psiocybin 1126, 1144  
psoriasis 410  
  behandling 411  
  invers 410  
psoriasisartrit 850  
p-spruta 532  
psykiatrisk effektskattning  
  ångest 1032  
psykiska biverkningar  
  selegilin 989  
  tumörer 555  
psykiska problem  
  fetma 208  
psykiskt trauma 1025  
psykofarmaka  
  sanering, utvecklingsstörning 1285  
psykogen smärta 891  
psykologiska faktorer  
  ryggsbesvär 865  
psykoser 1064  
  akutbehandling 1070  
  behandlingsuppföljning 1074  
  DSM-IV 1068  
  föreningar 1076  
  hälsoekonomi 1075  
  prognostiskt gynnsamma faktorer 1068  
  sjukdomsförlopp 1065  
  somatisk ohälsa 1067, 1074  
  tidiga tecken 1065  
  underhållsbehandling 1070  
  återinsjuknandeprofylax 1073  
psykosociala faktorer  
  ryggsbesvär 865  
psykoterapeutisk behandling  
  ångest 1026  
psykoterapi, dynamisk  
  funktionella  
  tarmrubbningar 133  
PTH  
  förhållandet kalcium 630  
PTH 1-34 621  
PTH 1-84 621  
PTH, förhöjt  
  BFHH 631  
  litium 631  
  pHPT 629  
  tiazider 631  
PTH, sänkt  
  granulomatoser 629  
  läkemedel 629  
  malignitet 628

ptos  
  *myasthenia gravis* 938  
PTSD  
  *se posttraumatiskt stresssyndrom*  
publication bias 1197  
pulmektomi 583  
Pulmicort  
  *motgift, retande gaser* 74  
Pulmicort Turbuhaler  
  *motgift, retande gaser* 74  
Pulmonary Embolism Severity Index 278  
pulmonell hypertension  
  SSRI 504  
pulpit 787, 796  
pulseless disease 401, 856  
pumpstövel 427  
punch graft 431  
pupillsynkier  
  uveit 805  
puriner 436  
Puri-nethol  
  *Crohns sjukdom* 122  
purpura  
  läkemedelsbiverkning 1247  
pustulos 410  
pyelonefrit 464  
  *antibiotikaprofylax* 457  
  barn 457  
  graviditet 459  
  kvinnor 459  
pylorusstenos  
  kräkningar 174  
pyrazinamid 764  
pyridoxin  
  *motgift* 77  
  tbc 763  
pyrofosfatartrit 852  
pyrin  
  *springmask* 148  
pyuri 455  
påssjuka  
  *vaccination* 185

---

Q

---

qat 1126, 1144  
QRS-takkyardi 336  
QT-förlängning 346  
QT-syndrom 346  
QuantiFERON 761  
quetiapin  
  *antipsykotisk effekt* 1070  
  **bipolära syndrom** 1048  
  demens 1096  
  *Parkinsons sjukdom* 996  
  psykoser 1071  
  trafik 1333  
Quinckes ödem  
  läkemedelsbiverkning 1246  
Qutenza 902

---

R

---

RA  
  *se reumatoid artrit*  
RAAS-blockerare  
  *hjärtsvikt* 325  
rabdomyolys 357, 1258  
rabeprazol 89  
rabies 682  
  *Esse-schemat* 698  
  *postexpositionsprofylax* 697  
  *preexpositionsprofylax* 697  
  *Zagreb-schemat* 698  
rabiesimmunglobulin 697  
Rabies-Imovax 689  
radiofrekvensablation 338  
radio-frequency  
  *identification* 1310  
radioterapi  
  *lungcancer* 583  
  *tyreotoxikos* 641  
radonräddare  
  *lungcancer* 579  
räkning  
  *pilonidalcysta* 153  
raloxifen 621  
ramipril 367  
Ramsay Hunts syndrom 766, 933  
ranibizumab  
  *diabetesretinopati* 810  
  *makuladegeneration* 809  
ranitidin 89  
  *mikroskopiska koliter* 125  
  *viktreduktion* 1070  
rasagilin 989  
  *trafik* 1332  
RAST 827  
Raynauds fenomen  
  AIHA 265  
R-CHOP 568  
  *follikulära lymfom* 568  
RCT 1197, 1205  
reaktiv artrit 850  
reboxetin  
  *trafik* 1338  
recept  
  *elektroniskt* 1417  
  *makulering elektroniskt* 1421  
receptdepån 1420, 1425  
receptförskrivning 1383  
  ADHD 1405  
  arbetsplatskod 1383  
  barnmorska 1390, 1394, 1395  
  behörig förskrivare 1383  
  blanketter 1386  
  dosrecept 1386, 1387  
  elektronisk, se e-recept  
  expeditionsintervall 1386  
  faxrecept 1387  
  förskrivarkod 1383  
  isotretinoïn 1384  
  licens 1389

---

Innehåll

A  
B  
C  
D  
E  
F  
G  
H  
I  
J  
K  
L  
M  
N  
O  
P  
Q  
R  
S  
T  
U  
V  
W  
X  
Y  
Z  
Å  
Ä  
Ö

**A** receptförskrivning, forts.  
  mifepriston 1384  
**B** narkotika 1405  
  sjukskötarska 1390, 1395  
  smittskyddslagen 1390  
**C** startförpackning 1386  
  särskilda läkemedel 1405, 1407  
**D** tandhygienist 1390, 1392  
  tandläkare 1390, 1391  
  telefonrecept 1387  
**E** refeedingssyndrom  
  nutrition 242  
**F** ätstörningar 1056, 1061  
refluxnephropati 464  
**G** refraktionsfel 806  
refraktär ITP 289  
refraktäranemi 265  
**H** regelverket  
  läkemedel och trafik 1314  
**I** registreringsprocedur  
  läkemedel 1371  
**J** Rehydrrex med glukos  
  gastroenterit 142  
Reinkeödem 781  
Reiters syndrom 785  
rejektionsmekanismer  
  transplantations-  
    immunologi 840  
**M** rekombinant allergen 827  
rekta blödning 150  
rekta cancer 157  
**N** rekta prolaps 151  
rektocèle 525  
rektoskopi  
  IBD 116  
**P** relapsing-remitting MS 940  
relativ risk, studie 1209  
relativ riskreduktion, studie 1209  
**Q** Relaxit 135  
Remicade  
**R** Crohns sjukdom 124  
Remifemin 1234  
**S** renal denervation 368  
renal hypertoni 364  
Renapur 436  
**T** reningsverk 1273  
  läkemedel 1268  
**U** reninhämmare 368  
reno-pulmonellt syndrom 464  
**V** renovaskulär hypertoni 364  
renovaskulär sjukdom 400  
repaglinid 597  
  trafik 1321  
reperfusionskador  
  HBO-behandling 1177  
**X** resa  
  acklimatisering 681  
**Y** alkohol 681  
  amning 682  
**Z** bad 680  
  barn 682  
doxycyklin 700  
fästingar 698  
försäkringar 683

gammaglobulin 693  
gravid 682  
hålsörad 678  
insektsbett 681  
klorokinfosfat 701  
kläder 681  
myggor 681  
ormbett 681  
resepatok 683  
risk för sjukdom 679  
råd och profylax 678  
saltbrist 681  
sex 681  
sol 681  
trafik 680  
trombos 683  
vaccination 683  
översikt malariaprofylax 684  
översikt olika vacciner 684  
resepatok 683  
residualurin 446  
resiner 357  
resistens  
  *M. genitalium* 486  
Resonium 472  
Resorb 680  
respiratorisk insufficiens 709  
respiratory syncytial-virus  
  bronkiolit 740  
  krupp 737  
restless legs 934  
  anemi 254  
  njursjukdomar 475  
  smärta 904  
  uremisymtom 475  
Resulax 135  
retande gaser 60, 74  
retapamulin 416  
  blöjdermatit 178  
  impetigo 179  
retentio testis 182  
retigabин  
  epilepsi 981  
retinal artäremboli 811  
retinal ventrombos 811  
retinopati 810  
retrobulbärneurit 812  
  multipel skleros 812  
  sarkoidos 812  
retrofaryngeal abscess 737  
retrokoleär  
  hörselnedsättning 772  
reumatiska sjukdomar 847  
reumatoïd artrit 847, 848  
  klassifikationskriterier 849  
  nackbesvär 883  
Revaxör 766  
rexinoïder  
  hypotyreos 644  
rFVIIa-koncentrat  
  blödningstillstånd 298  
rhinitis medicamentosa 774  
Rh-profylax 825  
ribavirin 97

rifabutin 764  
rifampicin  
  lever 101  
  tbc 763  
rifaximin  
  leverencefalopati 102  
rigiditet 983  
RIK  
  kateterisering 447  
  multipel skleros 945  
rikslicens 1410  
RiksSår 425, 427, 432  
riktlinjer  
  AGREE 1213  
  evidens 1212  
  utveckling 1213  
riluzol  
  ALS 938  
rimonabant 208  
Ringer-Acetat  
  anafylaxi 24  
  gastroenterit 142  
ringorm 420  
rininit  
  hormonell 774  
  icke-infektiös 774  
  medikamentell 774  
rinit, allergisk  
  astma 713  
rinokonjunktivit 828  
rinosinuit  
  akut 776  
  kronisk 778  
risedronsyra  
  osteoporos 620  
riskfaktorer  
  benskörhetsfrakturer 616  
  ischemisk hjärtsjukdom 302  
  kardiovaskulär sjukdom 1106  
  SCORE-diagram 304  
  stroke 375  
riskprofilformulär 304  
risperidon 1070  
  antipsykotisk effekt 1069  
  autism 1082  
  bipolära syndrom 1048  
  demens 1096, 1097  
  graviditet 1052  
  konfusion 1099  
  psykos 1069, 1071  
  trafik 1333  
  viktökning 207  
rituximab  
  follikulära lymfom 568  
  immunologisk  
  trombocytopeni 292, 293  
  immunologiska tillstånd 834  
  kronisk lymfatisk leukemi 567  
  lymfom 568  
  organtransplantation 843, 844  
  reumatiska sjukdomar 849, 861  
  tumörer 548

## Innehåll

rivaroxaban 388  
 cerebrovaskulära sjukdomar 377  
 sekundärprenscription 387  
 venös tromboembolism 282  
**rivistigmin**  
 demens 1093  
**rizatriptan** 955  
 trafik 1328  
**rizopati** 893  
**RLS**  
 se *restless legs*  
**roflumilast** 717  
**Rom III-kriterierna**  
 funktionella  
 tarmrubbningar 129, 131  
**romiprostim**  
 immunologisk  
 trombocytopeni 292, 293  
**ropbeteende**  
 demens 1098  
**ropinirol** 988  
 njursjukdomar 475  
 RLS 935  
 trafik 1332  
**rosacea** 412  
 blefarit 801  
**rose bengal score** 807  
**rosfeber** 416  
**rosiglitazon** 598  
 hjärtinfarkt 1249  
 trafik 1322  
**rosslig andning**  
 palliativ vård 922  
**rosuvastatin** 356  
**Rotarix** 191, 689  
**RotaTeq** 191, 689  
**rotavirus**  
 vaccination 191  
**rotigotin** 988  
 RLS 935  
 trafik 1332  
**rotsmärtा** 893  
**RS-virus**  
 bronkiolit 740  
 krupp 737  
**rubella**  
 vaccination 185  
**rufinamid** 981  
 trafik 1330  
**ruptur, artärsjukdomar** 402  
**ruxolitinib**  
 myelofibros 566  
**ryggbesvär** 863  
 arbetsförmåga 869  
 behandlingar  
 vid akuta besvär 870  
 behandlingar vid långdragna  
 besvär 873  
 långdragna, ospecifika 872  
 psykologiskalpsykosociala  
 faktorer 865  
 radiologiska förändringar 864  
 röntgenundersökning 871  
 smärtlindring 869

specifika 872  
 tränning 871, 873  
 undersökning 867  
**ryggmärgsbråck**  
 folat 225  
 folsyra 497  
**ryggmärgsskada** 441, 450  
**ryggsmärtा**  
 graviditet 498  
**ryggträning**  
 akuta ryggbesvär 871  
 långdragna ryggbesvär 873  
**ryggundersökning** 867  
**Rysk rot** 1237  
**rytmrubbnings** 335  
 akutmedicin 41  
 fetma 207  
 läkemedelsbiverkning 1248  
**Ryzodeg** 609  
**rädsla**  
 palliativ vård 924  
**röda hund**  
 vaccination 185  
**rök, brand** 34, 64  
**rök, plaster** 74  
**rökavvänjningsklinik** 1107  
**rökning** 1101  
 avvärning 1103  
 diabetes 588  
 graviditet 1105  
 kronisk pankreatit 111  
 miljötobaksrök 1102  
 pankreasläkare 113  
 passiv 1102  
 skador 1102  
**rökstopp** 1101  
 ischemisk hjärtsjukdom 306, 315  
 lungcancer 579  
 motiverande samtal 1103  
 perifera  
 artärsjukdomar 396, 398, 401  
 riskminskning 1106  
 stödkontakter 1106  
 webbadresser 1107  
**röntgen**  
 osteoporos 617  
**röntgenkontrastmedel**  
 biverkning 473  
**röntgenkontrastundersökning**  
 njursjukdomar 473  
**rörbehandling**  
 sekretorisk mediaotit 771  
**rörelseträning**  
 diskbråck 876

**S**

**S. aureus**  
 sepsis 52  
**Sabamin** 1234  
**Saccharomyces boulardii**  
 gastroenterit 143

**Innehåll**

**Salazopyrin**  
 IBD 118  
**Salazopyrin EN**  
 ulcerös kolit 118  
**salbutamol**  
 anafylaxi 24  
 astmaanfall, akut 32  
 KOL, akutmedicin 39  
 njursjukdomar 472  
 petroleum 58  
 proctalgia fugax 154  
**salicylsyra**  
 psoriasis 410  
**salicylsyrevaselin**  
 infantilt seborroiskt eksem 179  
 skorv 178  
**salivering**  
 Parkinsons sjukdom 994  
**saliversättning** 793  
**salivstimulering** 793, 797  
**salmeterol**  
 astma 712  
**salmonella** 143  
**Salofalk** 118  
**salpingit** 484, 523  
 spiralanvändning 534  
**saltintag**  
 hjärtsvikt 324  
 hypertoni 362  
**Salva** vid munsår 1233  
**Samarin** 1232  
**Samarin Antacid Mint** 1232  
**Samarin Apelsin** 1232  
**samlagsblödning** 515  
**samtycke**  
 organtransplantation 837  
**Sanaxeen** 1234  
**sandmyggor** 681  
**saneringspulver**  
 senapsgas 72  
**Sarcoptes scabiei** 421  
**sargramostim** 555  
**sarkoidos**  
 retrobulbärneurit 812  
**Sativex** 944  
**schanker**, hård 488  
**Schirmers test** 807  
**schizoaffektivt syndrom** 1068  
**schizofreni** 1064  
 etiologi 1066  
 fenomenologi 1065  
 förekomst 1067  
 neurobiologi 1067  
 somatisk ohälsa 1066  
**schizofreniformt syndrom** 1068  
**SCORE** 303, 376  
 blodfettsrubbnings 355  
 diagram 304  
**se även** glukokortikoider  
**se även** inhalationssteroider  
**seborroisk keratos** 419  
**seborroiskt eksem** 408  
 blefarit 801  
 infantilt 179

**A**  
**B**  
**C**  
**D**  
**E**  
**F**  
**G**  
**H**  
**I**  
**J**  
**K**  
**L**  
**M**  
**N**  
**O**  
**P**  
**Q**  
**R**  
**S**  
**T**  
**U**  
**V**  
**W**  
**X**  
**Y**  
**Z**  
**Å**  
**Ä**  
**Ö**

**A** seborroiskt eksem, forts.  
  ketokonazolschampo 801  
**B** Sedacur 1237  
sekretorisk mediaotit 770  
  rörbehandling 771  
**C** sekretorisk otit 769  
sekundär anemi 260  
**D** orsaker 260  
sekundär hyperlipidemi 353  
sekundär hypertoni 361, 364  
sekundär parkinsonism 983  
selegilin 989  
**F** sömnstörningar 996  
  trafik 1332  
**G** selektiva androgen-receptormodulatorer 1290  
selektiva  
  serotoninåterupptagshämmare  
  se SSRI  
**H** selektiva  
  östrogenreceptormodulerare  
doping 1292  
läkemedelsbiverkning 1258  
**K** seminom 477  
senapsgas 75  
senil klåda 413  
**L** senil kolpit 510  
senil vårtå 419  
**M** sennaglykosider 135  
sensibilisering 826  
sensitisering 890  
**N** separationsängest  
  behandling 1029  
**O** sepsis 49  
  antibiotika 51  
**P** mag-tarminfektioner 139  
septisk artrit 852  
septisk chock 17, 18, 49  
**Q** SERM  
  doping 1292  
**R** läkemedelsbiverkning 1258  
serotonergt syndrom 76, 902  
serotonin  
  Parkinsons sjukdom 985  
serotonin- och norexalinåterupptag  
  shämmare 1029  
serotoninåterupptagshämmare  
  se SSRI  
**S** sertindol  
  hjärttoxicitet 1073  
**V** sertralin  
  amning 1035, 1052  
  graviditet 504  
  mikroskopiska koliter 125  
  posttraumatiskt  
    stresssyndrom 1031  
  social fobi 1031  
  trafik 1338  
  tvångssyndrom 1031  
**Z** ångest 1028  
  ångestsyndrom 1030  
**Å** serumsjuka 1242  
  läkemedelsbiverkning 1246  
**Ä** sevelamer 470, 472

sexualitet  
  utvecklingsstörning 1283  
sexuell dysfunktion  
  multipel skleros 945  
sexuella biverkningar 1258  
  antidepressiva läkemedel 1044  
sexuella problem 526  
sexuellt våld 525  
sexuellt överförbara  
  sjukdomar 483  
sfinkterinkontiens 447  
sfinkterotomi 108  
sfärocytos  
  hereditär 268  
Sheehans syndrom 658  
shigella 144  
SIADH 664  
  lungcancer 580  
  läkemedelsbiverkning 1253  
sialoadenit 782  
sialolithiasis 782  
sibutramin 208  
sickelcellanemi  
  graviditet 499  
sideroblastanemi 268  
sildenafil 944  
silent gap  
  blodtrycksmätning 361  
silibinin  
  motgård, svamp 77  
Silonsalva  
  analklåda 153  
silver  
  sårbehandling 431  
silvernitrat  
  gonokockinfektion hos barn 819  
  näsblödning 775  
simplexotit 768  
simvastatin 356  
  mikroskopiska koliter 125  
  sekundärprevention 388  
  äldre 1169  
Sinova 1236  
sinuit  
  bakteriell 777  
  dental ursprung 778  
  komplikationer 778  
Sinupret 1236  
sinus cavernosustrombos 778  
sinusbradykardi 349  
sinusknuta, sjuk 350  
sinusnodhämmare  
  hjärtsvikt 328  
sirolimus 843  
  immunologiska tillstånd 833  
  njursjukdomar 474  
SIR-systemet 671  
sitagliptin 598  
  trafik 1322  
sjukhusundantag  
  avancerade  
    terapiläkemedel 1411  
sjukskötarska  
  förskrivningsrätt 1390, 1395

**Innehåll**

**självmord 1038**  
**självmordsrisk**  
  depression 1043  
**Sjögrens syndrom 855**  
  munorrhett 792, 797  
  ögon 807  
**skabb 421**  
**skattningsskalor**  
  ångest 1032  
**skelettbiverkningar 1258**  
**skelettinfektioner**  
  HBO-behandling 1178  
**skelning 818**  
**skivepitelcancer 414, 579**  
**sklerit 805**  
**sklerodermi 855**  
**skleroserande kolangit 101**  
  IBD 116  
**skolvägran 1024**  
**skopolamin**  
  ALS 938  
  palliativ vård 920  
  rosslig andning 923  
  trafik 1317  
**skorpionfiskar 67**  
**skorv 178**  
  hud 408  
**skyddsfaktorer**  
  ischemisk hjärtsjukdom 302  
**slaganfall 374**  
**SLE 831, 832, 854**  
  ITP-sjukdom 289  
  läkemedels-  
    biverkning 1242, 1248  
  nefrit 463  
**slemhinnelesioner**  
  läkemedelsbiverkning 1250  
**slemhinnepemfigoid 784, 795**  
**slidkramp 527**  
**Sluta-Röka-Linjen 1107**  
**smakförändringar**  
  läkemedelsbiverkning 1251  
**smittskyddslagen 483, 760**  
**smittskyddsläkemedel 1381, 1390**  
**smittspridning**  
  mag-tarminfektioner 141  
**smittspärning, tbc 761**  
**SmPC**  
  se produktresumé  
**smultronmärken 180**  
**smäcellig lungcancer 584**  
  cytostatika 584  
  recidiv 584  
**smärta**  
  alkohol 1111  
  barn 168, 906  
  behandlingsprinciper 891  
  bäcken 521, 523  
  central sensitisering 890  
  definition 889  
  diagnostik 891  
  DNIC 891  
  existentiell 919  
  fysiologi 890

<b>smärta, forts.</b>		
fysisk aktivitet 905		A
generaliserad 858		B
graviditet 498		C
grindteorin 891		D
huvudvärk 949		E
idiopatisk 891		F
kognitiv beteendeterapi 903		G
konfusion 1171		H
kronisk pankreatit 111		I
lokalisering 858		J
läkemedelsberoende 905		K
läkemedelsorsakad 950		L
mekanismer 890		M
menstruation 521		N
migrän 953		O
multipel skleros 946		P
munhåla 787, 798		Q
neuropatisk 891, 893		R
njursten 434		S
NMDA-receptorer 890		T
nociceptiv 891, 893, 897		U
nociceptorer 890		V
palliativ vård 914		W
Parkinsons sjukdom 993		X
perceptionströskel 892		Y
perifer sensitisering 890		Z
psykogen 891, 894, 919		Å
refererad 893		Ä
rehabilitering 903		Ö
RLS 904		
sår 431		
sömnstörningar 904, 1170		
toleranströskel 892		
tänder 788		
utvecklingsstörning 1282		
VAS-sticka 892		
vulva 524		
wind-up-fenomenet 890		
äldre 905		
<b>smärtanalys 891</b>		
biopsykosocial 894		
<b>smärtbanor 890</b>		
<b>smärtdagbok 905</b>		
<b>smärtfysiologi 890</b>		
<b>smärtgenombrott 918</b>		
<b>smärtintensitet 892</b>		
<b>smärtkategorier 891, 893</b>		
<b>smärtlatens 894</b>		
<b>smärtmekanismer 890</b>		
<b>smärtmodulering 894, 902</b>		
<b>smärteckning 891</b>		
<b>smärtröskel 892</b>		
<b>SNRI</b>		
generaliserad ångest 1029		
<b>snusning</b>		
perifera artärsjukdomar 401		
<b>snuva 733</b>		
<b>snöblindhet 804</b>		
<b>social fobi 1024</b>		
behandling 1031		
<b>socialtjänstlagen</b>		
alkohol 1123		
<b>soiling</b>		
rektalet 153, 156		
<b>soleksem 415</b>		
<b>solifenacin 444</b>		
multipel skleros 944		
<b>solinformation 414</b>		
<b>solkänslighet</b>		
porfyri 1001, 1006		
<b>solljus</b>		
cancer 415		
<b>solskyddsmedel 415</b>		
<b>Solu-Cortef</b>		
akut binjurebarkssvikt 653		
anafylaxi 24		
<b>Solvezink 213</b>		
<b>somatisk ohälsa</b>		
psykossjukdom 1067		
<b>somatotropin</b>		
doping 1291		
<b>sond 236</b>		
komplikationer 238		
läkemedel, se enteral		
läkemedelstillförsel		
teknik 237		
<b>sondnäring 238</b>		
barn 238		
energirika 239		
standard 238		
<b>Songha Natt 1237</b>		
<b>sorafenib</b>		
levercancer 103		
njurtumöner 437		
tumörer 550		
<b>Sorbact 430</b>		
<b>sorbitol</b>		
enteral läkemedelstillförsel 247		
förstopning hos barn 174		
<b>Sorbsan 430</b>		
<b>sorkbett 181</b>		
<b>sorkfeber</b>		
njursjukdomar 463		
<b>sotalol</b>		
arytmier 341		
<b>spasmangina 305</b>		
<b>Spasmofen 434</b>		
gallsten 107		
<b>spasmolytika</b>		
funktionella		
tarmrubbningar 133		
<b>spasticitet 936</b>		
multipel skleros 944		
utvecklingsstörning 1282		
<b>SPC</b>		
se produktresumé		
<b>specifik fobi 1024</b>		
behandling 1031		
<b>specifikt IgE 827</b>		
<b>SPECT</b>		
Parkinsons sjukdom 984		
<b>spektinomycin</b>		
gonorré 484		
<b>spermiedödande medel</b>		
recidiverande cystit 459		
<b>spermier</b>		
metotrexat 497		
<b>Spice 1144</b>		
<b>spider nævi 93</b>		
<b>spikklubba 62</b>		
<b>spina bifida 450</b>		
<b>spinal muskelatrofi 938</b>		
<b>spiral</b>		
komplikation 522		
<b>spirometri</b>		
astma 707		
<b>spironolaktон 368</b>		
ascites 102		
hjärtsvikt 326		
<b>splenektomi</b>		
AIHA 265		
immunologisk trombocytopeni 292		
<b>spolmask 148</b>		
<b>spondylit</b>		
reumatiska sjukdomar 850		
<b>spottkörtelsvullnad</b>		
läkemedelsbiverkning 1251		
<b>spottsten 782</b>		
<b>springmask 148</b>		
<b>språkstörningar 1078</b>		
<b>spärämnen 220</b>		
fakta 221		
kliniska synpunkter 221		
sjukdomstillstånd 221		
toxiska symtom 230		
<b>spädbarn</b>		
normal uppfödning 172		
<b>spädbarnsdöd, plötslig 172</b>		
<b>spänningshuvudvärk 900, 950</b>		
barn 959		
<b>SSRI</b>		
amning 1035		
behandling av ungdomar 1033		
bulimi 1062		
demens 1095, 1097		
depression 1045		
depression hos äldre 1051		
depression vid		
Parkinsons sjukdom 996		
generaliserad ångest 1029		
graviditet 1034, 1051		
huvudvärk 959		
hypernatremi 1051		
IBS 133		
paniksyndrom 1029		
PMS 521		
posttraumatiskt		
stresssyndrom 1031		
pulmonell hypertension 504		
social fobi 1031		
trafik 1317, 1337		
tvångssyndrom 1031		
ångest 1028		
äldre 1051		
<b>stafylokokksepsis 52</b>		
<b>Stamaril 687</b>		
<b>stamcellstransplantation</b>		
myelofibros 266		

**Innehåll**

<b>A</b>	standardpricktest 827 startförpackning receptförskrivning 1386	storage pool deficiency 294 storpåseblandningar 241	hårda och mjuka data 1205 jävsförhållanden 1199
<b>B</b>	statin + fenofibrat 358 + gemfibrozil 358	streptokinas artärsjukdomar 400 venös tromboembolism 276	konfidensintervall 1209 NNH 1210 NNT 1208, 1209
<b>C</b>	statiner 356	streptokocker grupp A sepsis 52	noll-hypotesen 1208 non-inferiority study 1205
<b>D</b>	biverningar 357 cerebroaskulära sjukdomar 387	streptokocknefrit 463	p-värde 1208 "per protocol" 1205
<b>E</b>	C-reaktivt protein 356	streptokocksepsis 52	redovisning 1207
<b>F</b>	CRP 356	streptokocktest 731	referees 1201
<b>G</b>	interaktioner 357	streptokocktonsillit 734	registrering före start 1202
<b>H</b>	leverprover 357	streptomycin 764	relativ risk 1209
<b>I</b>	muskelvärk 357	stress	relativ riskreduktion 1209
<b>J</b>	njursjukdomar 470	fetma 205	representativitet 1366
<b>K</b>	rabdomyols 357	fysisk aktivitet 905	resultat 1206
<b>L</b>	sekundärprevention 317	konfusjon 1171	sekundära resultat 1206
<b>M</b>	stroke 388	läsk 205	sponsrad 1201
<b>N</b>	struma 647	psykosocial 1025	statistik 1205
<b>O</b>	statistiska metoder	stressinkontinen 440	statistiska metoder 1203
<b>P</b>	fusk 1203	stroke	surrogatvariabler 1206
<b>Q</b>	status epilepticus 974	akutmedicin 42	syfte 1205
<b>R</b>	akutmedicin 36	blodtrycksbehandling 388	validitet 1207
<b>S</b>	barn 974	differentialdiagnoser 380	vetenskaplig rådgivning 1373
<b>T</b>	vuxna 974	fetma 207	överlägsenhetssstudie 1205
<b>U</b>	status migränosus 953	läkemedelsbiverkning 1249	studiekvalitet 1215
<b>V</b>	steatorré	minor 383	studietyper 1205
<b>W</b>	kronisk pankreatit 111	progressiv 384	stämbandsknottor 781
<b>X</b>	stelkramp	symtom 379	stämbandspares
<b>Y</b>	akutmedicin 43, 44	trombolyx 382	lungcancer 586
<b>Z</b>	vaccination 185	strokeenhet 381	stödkontakter
<b>Å</b>	STEMI 308, 311	strokehemrehabilitering 390	anorexi och bulimi 1062
<b>Ä</b>	stenfiskar 67	strokeprevention	porfyri 1009
<b>Ö</b>	stenmurkla 77	primär 375	rökavänjning 1106
	stenosser 121	stroketrombolysalarm 378	subaraknoidalblödning 386
	stent	Strongyloides stercoralis 148	akutmedicin 12, 43
	STEMI 312	strontium 621	symtom 379
	stentinläggning 585	behandlingstid 623	subglottiskt ödem 737
	sterilisering 536	DRESS-syndrom 1247	subkonjunktivalt hematom 804
	sterilitet 1290	struma 643	subkutan infusion
	cytostatika 557	atoxisk 647	palliativ vård 922
	sterkuliagummi	statiner 647	Suboxone 1135
	funktionella tarmrubbningar	toxisk nodös 638, 643	suicidtankar 1254
	135	struvit 433	läsk 205
	steroiddiabetes 589	strålcystit	sukralfat 89
	Stevens-Johnsons syndrom 413	HBO-behandling 1179	mukosit 555
	karbamazepin 1243	strålproktit	proktit 154
	lamotrigin 980	HBO-behandling 1179	sulfasalazin
	läkemedelsbiverkning 1247	strålskador	Crohns sjukdom 122
	ST-höjningsinfarkt 308, 311	HBO-behandling 1179	graviditet 126
	STI 483	studie 1410	IBD 118
	stick till bud	absolut riskreduktion 1209	proktit 154
	hiv 493	avisningar 1202	RA 849
	stiripentol 981	ARR 1208	reumatiska sjukdomar 849, 860
	stjärtfluss 180, 417	avslutad i förtid 1202	ulcerös kolit 117
	stomatit	CONSORT 1207	sulfatkonjugering, läkemedel 1156
	aftös 783	CONSORT-diagram 1208	sulfazasolin
	herpetisk 795	effektmått 1198	oligospermia 126
	munhåla 733	effektvariabel 1205	sulfonamider
	stomi 126, 438	efter publicering 1195	trombocytopeni 289
	hjälpmedel 127	epidemiologisk 1198	sulfonureider 596
	komplikationer 127	fusk 1203	viktökning 207
	läkemedel, se enteral	"förklarande studie" 1205	
	läkemedelstillförsel	"handhavandestudie" 1205	

## Innehåll

sumatriptan 955  
*graviditet* 499  
*Hortons huvudvärk* 957  
*trafik* 1328  
**sunitinib**  
*njur tumörer* 437  
*tumörer* 550  
**superwarfariner** 76  
**Suprasorb** 430  
**Suprasorb X PHMB** 431  
**supraventrikulär takykardi** 341  
**supraventrikulära arytmier** 341  
**supraventrikulära**  
*extrasystolier* 341  
**Suprecur**  
*porfyri* 1005  
**Surgicel** 792  
**surrogatvariabler**  
*studie* 1206  
**svalginfektioner** 734  
**svampförgiftningar** 77  
**svampinfektioner** 420  
*amningsproblem* 173  
*genitala* 510  
*hud* 420  
*hårbotten* 420  
*munhåla* 786  
*naglar* 421  
**svaveldioxid** 74  
**svavelväte** 78  
**svensk informationsdatabas för läkemedel** 1423  
**svetsblänk** 45, 804  
**svetttest**  
*cystisk fibros* 742  
**svettning**  
*hud* 422  
*Parkinsons sjukdom* 985, 994  
*tyreotoxikos* 638  
**sviktpacemaker** 328  
**svimning**  
*epilepsi* 973  
*hjärtrytmrubbningsar* 336  
*kardiell hypotension* 969  
*läkemedelsbiverkning* 1249  
**svininflusen**  
*se influensa, A(H1N1)pdm 2009*  
**svinkoppor** 416  
**svält** 242  
**syfilis** 488  
**symblepharon** 785  
**syn**  
*trafik* 1315  
**Synacthen-test** 653  
**syndrome of inappropriate ADH secretion**  
*se SIADH*  
**syndromfetma** 204  
**synekter** 181  
**Synflorix** 186, 731  
**synfältsdefekter**  
*kroniskt*  
*öppenvinkelglaukom* 809  
**vigabatrin** 816

**synförnimmelser** 812  
**synkope**  
*se svimning*  
**synnedsättning** 807  
*akut* 807  
**synpåverkan**  
*digitalis* 816  
*hypertoni* 361  
**synstigmor** 60  
**syrahämmare**  
*kronisk pankreatit* 111  
**syretransportörer** 1293  
**syrgas**  
*anafylaxi* 24  
*KOL* 719  
*palliativ vård* 920  
*tryckkammare* 1175  
**syrgaskramper**  
*HBO-behandling* 1179  
**systemisk lupus erythematosus**  
*se SLE*  
**systemisk skleros** 855  
**sångarknutor** 781  
**sår**  
*arteriellt* 424  
*behandling* 426  
*bensår* 424  
*debridering* 430  
*diabetiker* 425  
*fluglarver* 430  
*honung* 431  
*hydrostatiskt-traumatiskt* 424  
*infektion* 430  
*lokalbehandling* 430  
*näringsbrist* 431  
*omläggningar* 430  
*pinch graft* 431  
*rengöring* 430  
*smäkärlsjukdom* 424  
*smärta* 431  
*trycksår* 425  
*tumörer* 425  
*venört* 424  
**sårskada**  
*akutmedicin* 43  
**sängläge**  
*diskbråck* 876  
**särläkemedel** 1370, 1374  
**särskilda boenden**  
*influsen* 746  
**särskilda läkemedel** 1384  
**säsongsinflusen**  
*vaccination* 189  
**sömn**  
*äldre* 1170  
**sömnnapné**  
*barnfetma* 214  
*fetma* 208  
**sömnmedel**  
*alimemazin* 1018  
*amitriptylin* 1018  
*graviditet* 1018  
*läkemedel* 1016  
*mirtazapin* 1018

**Innehåll**

**A**  
**B**  
**C**  
**D**  
**E**  
**F**  
**G**  
**H**  
**I**  
**J**  
**K**  
**L**  
**M**  
**N**  
**O**  
**P**  
**Q**  
**R**  
**S**  
**T**  
**U**  
**V**  
**W**  
**X**  
**Y**  
**Z**  
**Å**  
**Ä**  
**Ö**

**A** takypné      *pneumoni* 48  
**B** talassemi      *graviditet* 499  
**C** talassemia minor 267  
**D** talidomid 551      *graviditet* 496  
**E** myelom 567  
**F** talk      *pleurautgjutning* 585  
**G** tallriksmodellen 593  
**H** tamoxifen  
**I** bröstcancer 546, 575      *cancer* 1258  
**J** tandborstning      *karies* 787  
**K** palliativ vård 798  
**L** tandextraktioner      *antikoagulantia* 282  
**M** dos av hydrokortison 654  
**N** tandgnisslande 787  
**O** tandhalsar, isande 788  
**P** tandhygienist      förskrivningsrätt 1390, 1392  
**R** tandinfektion 788  
**S** tandlossning 788  
**T** tandläkare      förskrivningsrätt 1390, 1391  
**U** tandpressning 787  
**V** tandsjukdomar 787  
**W** tandsten 788  
**X** tandtrauma 789  
**Y** tandvård  
**Z** AVK-behandlade 792  
**Å** diabetiker 790  
**Ä** immunsupprimerade 790  
**TBC** IVA-vård 794  
**Q** palliativ vård 794  
**S** svårt sjuka 794  
**T** Tandvårds- och läkemedelsförämningsverket  
**R** läkemedelsförämnarna 1377  
**S** tandvärk 788  
**T** tapentadol 898  
**U** tardiv dyskinesi  
**V** läkemedelsiverkning 1256  
**W** tarmdysfunktion      multipel skleros 945  
**X** tarminfektioner 139  
**Y** tarmrubbningar, funktionella 129  
**Z** indelning 129  
**Å** motion 133  
**Ä** placeboeffekt 133  
**T** psykologiska metoder 133  
**X** tarmsköljning      förgiftningar 59  
**Y** tarmstomier 126  
**Z** tazobaktam      akut kolecystit 109  
**Å** divertikulit 136  
**Ä** sepsis 52  
**TBC** svår akut pankreatit 109, 110  
**TBC** vaccination inför resa 690

**tbc** biologiska läkemedel 1259  
**testikelsjukdomar** extrapulmonell 759, 762  
**testiscancer** 476, 477  
**testistorsion** 476  
**testosteron** bristande lust 526  
**doping** 1289  
**erektil dysfunktion** 481  
**testosteronbrist** sekundär anemi 261  
**Tetagam P** akutmedicin 44  
**tetani** hypokalcemi 634  
**tetanus** se stelkramp  
**tetanusskydd** 44  
**tetracyklin** akne 412  
**bronkit** 739  
**lunginflammation** 749  
**rosacea** 412  
**tetrajodtyronin** 639, 644  
**tetrakain** ögonskador 45  
**thinner** 1127  
**thrombangiitis obliterans** 401  
**TIA** 383  
**temporalarterit** 853  
**temsirolimus** 550  
**njurturnömer** 437  
**tennisarbåge** 858  
**tenofovir** 97  
**TENS** akuta ryggbesvär 870  
**dysmenorré** 522  
**LSS** 880  
**långdragna ryggbesvär** 874  
**neuropatisk smärta** 902  
**smärtgenombrott** 919  
**tensider** ögon 61  
**teofyllin** astma, barn 725  
**astmaanfall, akut** 32  
**KOL** 721  
**terapeutisk bredd, läkemedel** 1155  
**terazosin** 478  
**terbinafin** mykoser 421  
**terbutalin** astma, barn 725  
**astmaanfall, akut** 32  
**doping** 1292  
**petroleum** 58  
**teriparatid** 621  
**terlipressin** 102  
**hepatorenalt syndrom** 103  
**Terracortril med Polymyxin B** akut mediaotit 769  
**blefarit** 801  
**extern otit** 767  
**kronisk otit** 771  
**marginalkeratit** 803  
**rörbehandling** 771  
**vagel** 802

**Innehåll**

**växpropp** 766  
**testikelsjukdomar** 476  
**testiscancer** 476, 477  
**testistorsion** 476  
**testosteron** bristande lust 526  
**doping** 1289  
**erektil dysfunktion** 481  
**testosteronbrist** sekundär anemi 261  
**Tetagam P** akutmedicin 44  
**tetani** hypokalcemi 634  
**tetanus** se stelkramp  
**tetanusskydd** 44  
**tetracyklin** akne 412  
**bronkit** 739  
**lunginflammation** 749  
**rosacea** 412  
**tetrajodtyronin** 639, 644  
**tetrakain** ögonskador 45  
**thinner** 1127  
**thrombangiitis obliterans** 401  
**TIA** 383  
**temporalarterit** 853  
**temsirolimus** 550  
**njurturnömer** 437  
**tennisarbåge** 858  
**tenofovir** 97  
**TENS** akuta ryggbesvär 870  
**dysmenorré** 522  
**LSS** 880  
**långdragna ryggbesvär** 874  
**neuropatisk smärta** 902  
**smärtgenombrott** 919  
**tensider** ögon 61  
**teofyllin** astma, barn 725  
**astmaanfall, akut** 32  
**KOL** 721  
**terapeutisk bredd, läkemedel** 1155  
**terazosin** 478  
**terbinafin** mykoser 421  
**terbutalin** astma, barn 725  
**astmaanfall, akut** 32  
**doping** 1292  
**petroleum** 58  
**teriparatid** 621  
**terlipressin** 102  
**hepatorenalt syndrom** 103  
**Terracortril med Polymyxin B** akut mediaotit 769  
**blefarit** 801  
**extern otit** 767  
**kronisk otit** 771  
**marginalkeratit** 803  
**rörbehandling** 771  
**vagel** 802

tinea capititis 420  
 tinea corporis 420  
 tinea inguinialis 420  
 tinea unguium 420  
**Tinels tecken**  
 smärta 890  
**tinidazol**  
 amöbainfektion 147  
*Giardia intestinalis* 146  
 trikomonas 510  
**tinnitus** 557  
**tinzaparin** 278  
 venös tromboembolism hos barn 284  
**tiomersal**  
 vacciner 193  
**tiopental**  
 epilepsi 974  
 trafik 1325  
**tiopurinmetyltransferas** 123, 1154  
**Tissufleece** 792  
**tizanidin**  
 spasticitet 936  
**tjeckiska röppar** 1140  
**TLV** 1377  
**TNF-blockad** 859  
 ankyloserande spondylit 851  
*BCG-vaccin* 189  
 psoriasisartrit 850  
**tobaksavvänjning** 1103  
**tobaksberoende** 1101  
**tobaksrökning** 1101  
 brist tillstånd 223  
 graviditet 1105  
*IBD* 115  
 lungcancer 579  
 passiv 1102  
 perifera  
 artärsjukdomar 396, 398, 401  
 relaterade sjukdomar 1102  
**tobramycin**  
 konjunktivit och keratit 803  
 yrsel 970  
**tocilizumab**  
 autoimmun sjukdom 834  
*RA* 849  
 reumatiska sjukdomar 849, 861  
**toleranströskel, smärta** 892  
**tolkapon** 988  
 trafik 1332  
**tolterodin** 444  
*LUTS* 478  
 multipel skleros 944  
 Parkinsons sjukdom 995  
 trafik 1322  
**tolvaptan** 665  
**toniska anfall** 975  
**tonisk-kloniska anfall** 975  
 barn 974  
 vuxna 974  
**tonsilla epharyngea** 778  
**tonsillektomi** 735  
**tonsillit** 733  
 kronisk 778

**Topical Negative Pressure** 430  
**topiramat** 956  
 epilepsi 982  
 graviditet 982  
 migrän 956  
 trafik 1330  
 viktreduktion 1070  
**topoisomerasenhämmare** 545  
**toremifen**  
 bröstcancer 546  
**torgskräck** 1024  
**torsade de pointes** 346, 349  
 läkemedelsbiverkning 1248  
**torsk** 173  
**Tourettes syndrom** 1079  
 behandling 1082  
 tvångssyndrom 1025  
**toxikodermi** 413  
**toxinenteriter** 145  
**toxisk epidermal nekrolys** 413  
 läkemedelsbiverkning 1247  
**toxisk nodös struma** 643  
**toxiskt utslag** 177  
**Toxogonin**  
 motgift, fosforföreningar 72  
 motgift, karbamater 68  
 motgift, nervgaser 72  
**t-PA** 382  
**TPMT** 123, 1154  
**traditionella växtbaserade läkemedel**  
 regel/verk 1383  
**trafik**  
 blodglukosnivå 1318  
 diabetes 1318  
 kognitiv påverkan och läkemedel 1315  
 kognitivt testbatteri 1316  
 körtestmetoder 1316  
 läkemedel 1313  
 neuropati och läkemedel 1315  
 neuropsykologiska tester 1316  
 synen och läkemedel 1315  
**trakteit** 737  
**traktionsbehandling**  
 diskbråck 876  
*LSS* 880  
 långdragna ryggbesvär 874  
**tramadol** 899  
 barn 909  
 beroende 905  
 diskbråck 876  
 divertikulit 136  
 funktionella  
 tarmrubbningar 134  
 kotkompression 878  
 missbruk 1126, 1127  
 neuropati 931  
 neuropatisk smärta 902  
 ospecifika ryggbesvär 869  
 palliativ vård 916  
 pankreatit 111  
 pulpit 788  
 restless legs 475, 935

**Innehåll**

specifika ryggbesvär 879  
 trafik 1326  
 yrsel 970  
 äldre 906  
**tranbärsjuice**  
 recidiverande cystit 459  
**tranexamsyra**  
 blödningstillstånd 298  
*DIC* 299  
 levervärt 298  
 lungcancer 586  
 menorrhagi 534  
 munblödning 792, 794  
 rikliga menstruationer 512  
 trombocyt-  
 funktionsrubbningar 294  
 trombocytopeni 291  
**transaminaser** 92  
**transglutaminas** 176  
**Transient Erythroblastopenia of Childhood** 268  
**transplantation** 825  
**transplantationseheter** 835  
**transplantations-**  
 immunologi 835, 839  
 direkt immunsvar 840  
 immunologisk utredning 842  
 indirekt immunsvar 840  
 rejektionsmekanismer 840  
**transuretral prostataresektion** 478  
**transvenös kateterablotion** 338  
**trastuzumab** 549  
 bröstcancer 549, 575  
 kardiomyopati 556  
**Trasylol** 276  
**trattskivlingar** 77  
**trauma** 13  
**traumatisk trumhinnoperforation** 772  
**travoprost**  
 glaukom 810  
**Trecura** 1235  
**trekammarstövel** 427  
**tremor** 936  
 läkemedelsbiverkning 1256  
 multipel skleros 945  
 Parkinsons sjukdom 993  
 tyreotoxikos 638  
**Treponema pallidum** 488  
**Tresiba** 609  
**Trevi** 1232  
**triamicinolon**  
 artros 900  
 diabetesretinopati 811  
*OLP* 784  
**Triaxis** 686  
**triazolam**  
 missbruk 1126, 1139  
 sömn 1017  
 trafik 1336  
**Tribonat**  
 chock 17  
*HLR* 9  
 ketoacidos 606

A  
B  
C  
D  
E  
F  
G  
H  
I  
J  
K  
L  
M  
N  
O  
P  
Q  
R  
S  
T  
U  
V  
W  
X  
Y  
Z  
Å  
Ä  
Ö

**A** Trichophyton rubrum 420  
Trichophyton tonsurans 420  
Trichophyton verrucosum 420  
Trichophyton violaceum 420  
Trichuris trichiura 148  
**C** tricykliska antidepressiva  
  förgiftning 9  
**D** graviditet 1034  
  IBS 133  
  viktöknings 207  
**E** trigeminoautonoma  
  huvudvärkssyndrom 958  
**F** trigeminusneuralgi 931  
triggerpunktssyndrom 895  
**G** trihexyfenidyl  
  dystoni hos barn 999  
triodtyronin 639, 644  
**H** trikomonasinfektion 510  
trikottillomania 423  
**I** Trilac 1232  
trimetoprim  
  cystit, barn 458  
  cystit, kvinnor 458  
**K** epididymit 476  
prostatit 456, 461, 479  
UVI 456  
**L** UVI, män 461  
trimetoprim-sulfa  
  pyelonefrit, barn 457  
  pyelonefrit, kvinnor 460  
UVI 456  
**N** triptanter 955  
  effekt 955  
**O** migrän, barn 960  
triptorelin  
  prostatacancer 547  
**P** trombektomi  
  endovaskulär trombolyse 383  
**Q** trombocyteriverade  
  tillväxtfaktorer  
**R** doping 1291  
trombocytemi 565  
**S** trombocyt-  
  funktionsrubbningar 293  
trombocythämning  
**T** artärsjukdomar 403  
trombocytinvå  
  vid olika ingrepp 290  
trombocytopeni 288  
  cancerläkemedel 555  
**V** diagnostik 290  
differentialdiagnoser 288  
heparininducerad 276  
läkemedelsbiverkning 1245  
**W** läkemedelsbiverkning 1245  
trombocyttfusioner  
  FNAIT 289  
**Y** tromboemboliprofylax  
  hjärtsvikt 329  
tromboembolism 271  
  akutmedicin 44  
  förmaksflimmer 344  
  läkemedelsbiverkning 1249  
**Å** trombofili  
  sekundärprofylax 280

utredning 275  
**tromboflebit** 284  
  akutmedicin 45  
  malignitetsutredning 274  
**trombolyse**  
  artärsjukdomar 400  
  blödning 297  
  cerebrovaskulära sjukdomar 382  
  ischemisk stroke 42  
  STEMI 312  
  venös tromboembolism 276  
**trombolytsalarm** 378  
**trombos**  
  akut 399  
  artär 396  
  barn 284  
  bildodiagnostik 273  
  cancer 274  
  cytostatika 556  
  fetma 207  
  graviditet 283  
  p-piller 283, 530  
  resa 683  
  riskfaktorer 271  
  sluten vård 278  
  venös 271, 530  
  ytlig 284  
  östrogen 271  
**trombosprofylax** 272, 279  
**trombotisk trombocytopeni**  
  purpura  
  blödningstillstånd 290  
  njursjukdom 465  
**tropisetron** 554  
  trafik 1317  
**troponiner**  
  AKS 310  
**trotssyndrom** 1080  
Trousseaus syndrom 274, 275  
trumhinneperforation 772  
trycksår 425, 429  
  kategorier 426  
tryptas 21  
trädkivlingar 77  
trägningsinkontinens  
  se urininkontinens  
träning  
  ospecifika nackbesvär 885  
träsprit 71  
trötthet  
  anemi 254  
  hypotyreos 643  
  lungcancer 580  
  läkemedel och trafik 1315  
  tumörer 555  
**trötthetssyndrom**  
  alkohol 1111  
tschat 1126  
T-score 615  
TSH 639  
  graviditet 645  
  trimesterspecifik nivå 645  
T-SPOT.TB 761  
**TTP**  
  se trombotisk trombocytopeni  
  purpura  
**tuberkulintest** 760  
**tuberkulos**  
  se tbc  
**tuberkulös meningit** 762  
**tubulointerstitiella**  
  njursjukdomar 463  
**tubulära skador**  
  läkemedelsbiverkning 1254  
**tumör**  
  se cancer  
**tunnarmsproblem**  
  läkemedelsbiverkning 1251  
**TUR-B** 438  
turistdiarré 145, 679  
  behandling 680  
**Turner-mosaik** 518  
**tvåfasinsulin** 610  
**tvängssyndrom** 1024  
  autismspektrumstörning 1025  
  behandling 1031  
  Tourettes syndrom 1025  
  ärtstörningar 1058  
**tvättmedel**  
  ögonstänk 61  
**Twinrix Paediatric** 687  
**Twinrix Vuxen** 687  
Typhim Vi 688, 699  
tyreoglobulin 649  
**tyreoideaantikroppar**  
  graviditet 501  
**tyreoideaaxeln** 659  
**tyreoideacancer** 648  
**tyreoideahormoner** 644  
**tyreoidesjukdomar** 638  
  graviditet 501  
**tyreoidestimulatorande hormon**  
  se TSH  
**tyroidit** 646  
  autoimmun 647  
  de Quervain 646  
  Hashimoto 647  
  post partum 647  
  subakut 646  
**tyrostatika** 641  
  amning 641  
  biverkningar 641  
  hypotyreos 643  
**tyreotoxikos**  
  Graves tyreotoxikos, se Graves  
  tyreotoxikos  
  graviditet 501  
  post partum 647  
  solitärt toxiskt adenom 638, 643  
  subklinisk 639  
  toxisk nodös struma 638, 643  
  utsvämningsyreotoxikos 638  
  ångest 924  
**tyreotoxisk kris** 639  
  behandling 640

**Innehåll**

**tyrosinkinashämmare**

*hypotyreos* 643  
*icke-småcellig lungcancer* 583  
*kronisk myeloisk leukemi* 566

**tyroxin**

*behandling* 644  
*diagnos*  
*tyreoidesjukdomar* 639  
*graviditet* 641

**Tysabri** 942**tårflöde**

*barn* 818

**tårgas** 78**tårvärtska** 807**tändargas** 60**törst**

*palliativ vård* 922

**törstsjukan** 663**U****Uhthoffs fenomen** 812**ulcerös kolit** 115

*medelsvårt skov* 119  
*milt skov* 117  
*svårt skov* 119  
*underhållsbehandling* 120  
*uppföljning* 120

**ulcerös proktit** 118**ulcus** 83

*barn* 88  
*behandling* 86  
*blödning* 87  
*ventrikul* 83

**ulcus molle** 489**ulipristal** 535

*akutpreventivmedel* 535

**underlivsinfektioner** 510, 511**undernäring** 234**ungdomar**

*diabetes* 603

**unipolära depressioner** 1038**Upshaw-Schulman-syndrom** 290**urea** 466**urea-utandningstest**

*H. pylori* 86

**uremi** 466**uremivård** 474**uretrasfinkter** 447**uretravalvel** 450**uretrit** 486**uretovaginal reflux** 450**uretäroskopisk stenmanipulation**

435

**urge-inkontinens** 440**uridom** 449**urinanalyser** 1131**urinavledning** 438**urinblåsecancer** 438**uringlukos** 606**urininkontinens** 440

*alarmsymtom* 442

*ansträngningsutlöst* 440, 446

**barn** 449**diagnostik** 446**efterdropp** 442**fetma** 208**hjälpmedel** 449**kateter** 449**kvinnor** 440**läkemedelsutlöst** 441**män** 441**nattlig** 449, 450**ohämmad blåsa** 448**trängningsorsakad** 441, 446**överaktiv blåsa** 440**överrinningsläckage** 440, 446**överviktskirurgi** 211**urinkateter** 447**urinodling** 455**urinretention** 478*konfusion* 1171*kronisk* 447**urinsyrastenar** 434**urintester***UVI* 455**urinträngningar** 477**urinvägsinfektioner** 454*barn* 456*graviditet* 460, 502*KAD-associerad* 462*kvinnor* 458*män* 460*profylax* 459*recidiv* 459*äldre* 460**urinvägskonkrement** 433*profylax* 436**urinvägpåverkan***cytostatika* 557**Urocit-K** 436**urogenital atrofi** 518**urogenital tbc** 759**urologiska medel***trafik* 1322**urostomi** 438**urotelial cancer** 438**ursodeoxicholsyra** 101*graviditet* 504**urtikaria** 412*allergi* 828*cancerläkemedel* 553*läkemedelsbiverkning* 413, 1246**uterusprolaps** 525**utomkvädshavandeskap** 521**utsläpp,***läkemedelsproduktion* 1269**utvecklingsstörning** 1078*antidepressiva läkemedel* 1285*antiepileptika* 1285*antikoncepcion* 1283*bensodiazepiner* 1285*beteendeproblem* 1284*epilepsi* 1283*litium* 1285*mage-tarm* 1282*neuroleptika* 1285**Innehåll****patientmötet** 1281**psykofarmaka, sanering** 1285**sexualitet** 1283**sjukvärldens roll** 1281**smärtा** 1282**spasticitet** 1282**sömnmedel** 1285**åldersrelaterade problem** 1282**övervikts** 1283**uveit** 805**UVI**

*se urinvägsinfektioner*

**UV-strålning** 414**V****vaccination**

*barn och ungdomar* 184

*det allmänna programmet* 185

*det svenska*

*programmet* 184, 185

*evidens* 199

*gravida* 506

*HPV* 514

*huddesinfektion* 196

*information om vacciner* 198

*injeckionsställe,*

*nålar, teknik* 196

*nervpåverkan* 1256

*organtransplantering* 845

*program, riktade* 188

*smärtlinjring* 196

*utanför programmen* 190

**vaccination mot**

*difteri* 686, 690

*gula feber* 692

*hepatit A* 97, 693

*hepatit B* 97, 694

*influensa* 695

*influensa, se*

*influensavaccination*

*japansk encefalit* 695

*kikhusta* 690, 742

*kolera* 696

*luftvägsinfektioner* 741

*lunginflammation* 754

*lunginflammation, barn* 756

*meningokocksjukdom* 696

*mässling* 690

*polio* 696

*påssjuka* 690

*rabies* 697

*rotavirus* 698

*röda hund* 690

*stekkramp, se tetanus*

*tbc* 690, 760

*TBE* 698

*tetanus* 44, 686, 690

*tyfoid* 698

**vaccinationsgranulom**

*DTP-vaccination* 413

**vaccinationsprogram, andra**

*länder* 196

**A****B****C****D****E****F****G****H****I****J****K****L****M****N****O****P****Q****R****S****T****U****V****W****X****Y****Z****Å****Ä****Ö**

A	vacciner avdödade 192, 689 biverknings 192, 193 flera komponenter 194 graviditet 682 kombinationer 194 kontraindikationer 195 lathund för resa 686 levande, se vacciner, levande samtidig administrering 193, 689 slemhinnevacciner 689	varicella-zoster-virus <i>vaccination</i> 190	venös trombos <i>akutmedicin</i> 44
B	biverknings 192, 193 flera komponenter 194 graviditet 682 kombinationer 194 kontraindikationer 195 lathund för resa 686 levande, se vacciner, levande samtidig administrering 193, 689 slemhinnevacciner 689	varicer <i>esofagus</i> 102 <i>tromboflebit</i> 284	venöst sår 424
C	graviditet 682 kombinationer 194 kontraindikationer 195 lathund för resa 686 levande, se vacciner, levande samtidig administrering 193, 689 slemhinnevacciner 689	vaskuliter 401 <i>läkemedelsbiverkning</i> 1247	verapamil 367
D	graviditet 682 kombinationer 194 kontraindikationer 195 lathund för resa 686 levande, se vacciner, levande samtidig administrering 193, 689 slemhinnevacciner 689	vaskulitsjukdomar 855 vaskular demens 1089	arytmier hos barn 351 arytmier 341 huvudvärk 958
E	graviditet 682 kombinationer 194 kontraindikationer 195 lathund för resa 686 levande, se vacciner, levande samtidig administrering 193, 689 slemhinnevacciner 689	vaskulär endoteliala <i>tillväxtfaktorer</i> <i>doping</i> 1291	Veregen 1233
F	graviditet 682 kombinationer 194 kontraindikationer 195 lathund för resa 686 levande, se vacciner, levande samtidig administrering 193, 689 slemhinnevacciner 689	vasomotorisk rinit 774	vernakalant 343 <i>arytmier</i> 341
G	åldersgränser 195, 690 äggallergi 195	vasospasm <i>läkemedelsbiverkning</i> 1249	Veropol 686
H	vacciner, levande 192 <i>gravida</i> 689 <i>nedsatt immunförsvare</i> 689	vasospastisk artärsjukdom 401	verruca plana 419 verruca seborrhoica 419
I	prednisolon 689	VAS-sticka <i>smärta</i> 892	verruca vulgaris 419
J	vagel 801	vattenlösighet, läkemedel 1149	vertebroplastik 879
K	vaginala flytningar 508	vattkoppor 191	vertigo <i>se</i> <i>yrsel</i>
L	vaginala koner 443	vattkoppvirus <i>vaccination</i> 190	VES 345
M	vaginit 527	Vaxol 766	Vesanoid
N	vaginit 510	vaxprop 766	<i>akut myeloisk leukemi</i> 569
O	vakuumaspiration <i>abort</i> 538	vemurafenib 551	vestibularisneurit 966
P	valaciklovir <i>facialspares</i> 933 <i>genital herpes</i> 487, 510	vena cava superior-syndrom <i>lungcancer</i> 585	vestibularissystemet 963
Q	herpes zoster 418, 802	Venastat 1233	vestibulit 526
R	zoster oticus 766	venkateter 240	vestibulärt impulstest 964
S	Valerina Forte 1236	venlafaxin <i>bipolär depression</i> 1047 <i>demens</i> 1095 <i>depression</i> 1045 <i>depression vid</i> <i>Parkinsons sjukdom</i> 996	Vidarkliniken 1231
T	Valerina Natt 1237	neuropati 931	vigabatrin
U	validitet <i>studie</i> 1207	neuropatisk smärta 902	<i>epilepsi</i> 982 <i>synfältsdefekter</i> 816
V	valproat <i>akut mani</i> 1047	paniksyndrom 1031	<i>trafik</i> 1331 <i>ögongiverkningar</i> 816, 1256
W	epilepsi 974, 982	social fobi 1031	viktnedgång
X	graviditet 502, 1052	trafik 1339	<i>celiaki</i> 175 <i>lungcancer</i> 586
Y	migrän 956	ångestsyndrom 1030	<i>Parkinsons sjukdom</i> 995 <i>tyreotoxikos</i> 638
Z	neuralrörssdefekt 976	Venofer 260	viktreduktion
Å	psykoser 1070	Venokan 1233	<i>blodfettsrubbnings</i> 355
Ä	RLS 935	Ventoline <i>anafylaxi</i> 24	viktuppgång
Ö	trafik 1331	ventrikelcancer 88	<i>antipsykotiska preparat</i> 1071
	viktökning 207	ventrikelduodenum	<i>hjärtsvikt</i> 325
	Valsalvas manöver 338	<i>läkemedelsbiverkning</i> 1251	<i>olanzapin</i> 1048
	valsartan <i>hjärtsvikt</i> 326	ventrikelflimmer 349	<i>rökvävänjning</i> 1103
	vandringsbeteende <i>demens</i> 1098	ventrikelsköljning	vildagliptin 598
	vanföreställningssyndrom 1068	<i>förgiftning</i> 59	vilo-EKG 339
	vankomycin <i>bakteriella tarminfektioner</i> 144	ventrikeltakykardi 346	vinblastin
	<i>meningit</i> 54	ventrikeltömmning	<i>Hodgkins lymfom</i> 568
	vankomycinresistenta <i>enterokocker</i> 669	<i>förgiftning</i> 59	<i>immunologisk</i>
	vardenafil <i>multipel skleros</i> 944	ventrikulucus 83	<i>trombocytopeni</i> 292
	vareniklin <i>rökavvänjning</i> 1105	ventrikulära arytmier 345	Vincents angina 778
	suicidtankar 1254	ventrikulära extrasystoler 345	vinkristin
	trafik 1340	ventrombos <i>retinal</i> 811	<i>akut lymfatisk leukemi</i> 570
		venös tromboembolism 271	<i>immunologisk</i>
		<i>läkemedelsbiverkning</i> 1250	<i>trombocytopeni</i> 292
		<i>parenteral nutrition</i> 241	<i>lymfom</i> 568
		<i>p-piller</i> 530	<i>malign hjärntumör</i> 559
			vinorelbin
			<i>bröstcancer</i> 577
			<i>icke-smäcellig lungcancer</i> 581
			Vipera berus 73
			Vipera Tab 73
			virusenteriter 146
			virushepatit 95

## Innehåll

virusinfektioner  
*hud* 417  
*luftvägar* 732, 734  
*orala* 785  
*organtransplantation* 844  
*STI* 486  
**vismodegib** 551  
**vissa utvärtes läkemedel**  
*regelverk* 1383  
**vitamin A**  
*brist* 220  
*graviditet* 224  
**vitamin A-syraderivat**  
*graviditet* 496  
**vitamin B<sub>1</sub>**  
*akutmedicin* 10  
*alkoholism* 1116  
**vitamin B<sub>12</sub>** 224  
*anorexi* 1061  
*brist* 220, 263  
*demens* 1093  
*IBD* 124  
*låga värden utan anemi* 263  
*perifera artärsjukdomar* 404  
*överviktskirurgi* 212  
**vitamin B<sub>6</sub>**  
*artärsjukdomar* 404  
**vitamin C**  
*höga doser* 231  
*rökning* 223  
**vitamin D** 220, 225, 626  
*barn* 223  
*biologiskt aktiva former* 627  
*osteoporos* 619  
*äldre* 225  
*överviktskirurgi* 212  
**vitamin D<sub>3</sub>**  
*njursjukdomar* 470  
**vitamin E**  
*cancer* 231  
*dysmenorré* 522  
*perifera artärsjukdomar* 404  
**vitamin K**  
*antagonister* 279  
*blödningstillstånd* 298  
*intracerebral blödning* 386  
*motgift* 76  
**vitamin K-brist** 297  
**vitaminbrist**  
*gastric bypass* 636  
**vitaminer** 220  
*anorexi* 1061  
*demens* 1093  
*dos-effektkurva* 228  
*fakta* 221  
*kliniska synpunkter* 220  
*palliativ vård* 921  
*sjukdomstillstånd* 221  
*toxiska symptom* 230  
**Vitango** 1238  
**vitfläckssjuka** 511  
**vitlös**  
*interaktioner* 1227  
**Vivag** 1235

**Vivotif** 688, 699  
**von Willebrands sjukdom** 267, 295  
*co-morbiditet* 296  
**VTE**  
*se venös tromboembolism*  
**vulvaklåda** 509  
**vulvasmärtor** 524  
**vulvasynekier** 182  
**vuxna**  
*bröstkompresioner* 6  
**VWF/FVIII-koncentrat**  
*blödningstillstånd* 298  
**VWS**  
*se von Willebrands sjukdom*  
**väldborott**  
*doping* 1299  
**vårdhygienaspekter**  
*mag-tarminfektioner* 141  
**vårtor** 419  
*genitala* 488  
*hud* 419  
**värmebehandling**  
*diskbräck* 876  
**värmeintolerans**  
*tyreotokikos* 638  
**värmeomslag**  
*akuta ryggbesvär* 870  
**vätefluorider** 67  
**väteperoxid**  
*impetigo* 179, 416  
**vätskeersättning**  
*mag-tarminfektioner* 142  
**vävnadsanoxi** 17  
**vävnadsreaktioner, lokala**  
*cancerläkemedel* 554  
**växtbaserade läkemedel/**  
*naturläkemedel* 1221  
*amning* 1227  
*biverkningar* 1227  
*definition* 1222  
*graviditet* 1227  
*interaktioner* 1227  
*produktresumé* 1225  
**växtextrakt** 1222  
**växtsafter** 61

**wet smear** 509  
**whiplash-skada** 881, 896  
**Whipples operation**  
*pankreascancer* 113  
**Wilms tumör** 437  
**Wilsons sjukdom** 100  
**wind-up-fenomenet**  
*smärta* 890  
**Witzel-fistel** 236  
**Wolff-Parkinson-**  
*Whites syndrom* 336, 342  
**WPW-syndrom** 336, 342

**X**

**xerostomi**  
*se muntorrhett*  
**XLPP**  
*porfyri* 1006  
**xylitol**  
*muntorrhett* 793  
**xylometazolin**  
*graviditet* 498

**Y**

**Yersinia enterocolitica** 144  
**ylle**  
*eksem* 409  
**yoga**  
*långdragna ryggbesvär* 873  
**yrkestrafiklagen**  
*alkohol* 1122  
**yrsel** 963  
*alkoholorsakad* 969  
*andra sjukdomar* 970  
*barn* 969  
*cervikogen* 969  
*CNS-sjukdomar* 968  
*fobisk postural* 966  
*hypotension* 969  
*läges-* 965  
*läkemedel och trafik* 1315  
*läkemedelsbiverkning* 970, 1254  
*neurologisk* 969  
*ortostatisk* 969  
*träningsprogram* 968  
*äldre* 970  
*öronsjukdomar* 969  
**ytteröra**  
*cancer* 766  
*skada* 765

**Z**

**Zagreb-schemat** 698  
**zaleplon**  
*missbruk* 1126  
*narkotikaberoende* 1140  
*sömn* 1017  
*trafik* 1335

**Innehåll**

**A** zanamivir 744, 745  
zebrafiskar 67  
zeranol 1290  
Ziara 1235  
zilpaterol 1290  
**C** zink  
halitosis 793  
**D** överviktskirurgi 212  
Zink APL 213  
zinkklorid 74  
zinkliniment  
PUPPP 501  
**F** zinkpasta 430  
zinkpudervätska 413  
**G** zinksalva 430  
analklåda 153  
ziprasidon  
**H** antipsykotisk effekt 1070  
bipolära syndrom 1048  
**I** dosering 1071  
hjärtsjukdom 1073  
**J** psykoser 1070  
Tourettes syndrom 1082  
**K** Zipzoc Salvstrumpa 430  
**L** z-medel  
narkotikaberoende 1140  
**M** zoledronsyra 632, 633  
bröstcancer 577  
osteoporos 620  
**N** Zollinger-Ellisons syndrom 83  
zolmitriptan 955  
trafik 1327  
**O** zolpidem  
amning 1019  
graviditet 1018  
**P** missbruk 1126  
narkotikaberoende 1140  
Parkinsons sjukdom 996  
**Q** psykoser 1070  
sömn 1017  
**R** sömnstörning  
vid depression 1045  
**S** trafik 1335  
äldre 1019  
Zomig Nasal 954  
**T** zonisamid 982  
trafik 1331  
**U** zopiklon  
amning 1019  
graviditet 1018  
**V** missbruk 1126  
narkotikaberoende 1140  
**W** psykoser 1070  
sömn 1017  
**X** sömnstörningar 1019  
sömnstörningar  
vid depression 1045  
**Y** trafik 1335  
zoster oticus 765  
**Z** Z-score 615  
zuklopentixol  
abstinensbehandling 1137  
psykoser 1069

**Å**  
åderförkalkning 396  
åldersskillnader  
läkemedel 1155  
ångest 1022  
alkohol 1111  
andra sjukdomar 1023  
attacker 1023  
barn 1026  
depression 1042  
feokromocytom 365  
generalisera 1023  
graviditet 505  
läkemedelsbehandling 1028  
läkemedelsbetagad 1025  
missbruk 1025  
naturläkemedel 1028  
palliativ vård 924  
Parkinsons sjukdom 996  
psykoterapeutisk  
behandling 1026  
ropbeteende 1098  
situationsbunden 1024  
symtomskattning 1032  
sömnstörningar 1170  
äldre 1025, 1170  
ångestskalar 1032

---

**Ä**  
äggallergi  
vacciner 195  
äggdonation 518  
äldre  
antikolinerga läkemedel 1169  
depression 1170  
diabetes 604  
fall 1171  
farmakodynamik 1166  
farmakokinetik 1166  
fysiologiska  
förändringar 1166, 1167  
förstopning 1173  
hjärtsvikt 330  
hälsoproblem 1170  
inhaltionsbehandling 722  
konfusion 1171  
kvalitetsindikatorer 1169  
läkemedel 1166  
läkemedels-  
biverkningar 1167, 1259  
läkemedelsinteraktioner 1167  
multimedicingering 1167  
muntorrhet 1172  
neuroleptika 1072  
njurfunktion 1166  
näringrekommendationer 225  
ortostatism 1172  
osteoporos 622  
problemläkemedel 1168  
SSRI 1051

---

**Ö**  
ödem  
cytostatika 556  
hjärtsvikt 325  
larynx 737  
ögon  
barn 818  
dubbelseende 813  
erosion 814  
fingolimod 943  
främmande kropp 814  
gonokockinfektion 804  
gonokockinfektion, barn 819  
herpes zoster 802  
kemiiska skador 814  
klamydiakonjunktivit 802  
klamydiakonjunktivit, barn 818  
konserveringsmedel 815  
retinal artäremboli 811  
retinal ventrombos 811  
skador 61  
skelnings 818  
synnedsättning 807  
tensider 61  
torral/rinnande 806  
tårvätska 807  
ögon, röda  
differentialdiagnos 805  
ögonbiverkningar 816, 1256  
ögonbottenförändringar  
malign hypertoni 370

## Innehåll

- ögondroppar
  - biverkningar* 815
  - biverkningar, systemiska* 1256
- ögonirritation 806
- ögonlocksinflammation 801
- ögonmigränaura 813
- ögonrörelseterapi
  - posttraumatiskt*
  - stresssyndrom* 1027
- ögonsalval-droppar 815
- ögonsjukdomar 801
- ögongsymtom
  - multipel skleros* 940
- ögontrauma 45
- ÖLI 732
- öronsjukdomar 765
- östradiol
  - miljön* 1275
- östriol 519
- östrogener
  - atrofiska besvär* 519
  - atrofiska besvär och UVI* 459
  - atypier* 515
  - klimakteriebesvär* 519
  - osteoporos* 621
  - prostatacancer* 480, 546
  - trombos* 283
  - urininkontinens* 445
  - viktökning* 207
- överaktiv blåsa 477
- överkänslighet 826
  - ASA* 829
  - NSAID* 1250
  - varning i journalen* 1264
- överrinningsläckage 440, 446
- översynhet 806
- övertrycksventilation, non-invasiv
  - KOL* 721
- övervikt
  - se fetma*

A  
B  
C  
D  
E  
F  
G  
H  
I  
J  
K  
L  
M  
N  
O  
P  
Q  
R  
S  
T  
U  
V  
W  
X  
Y  
Z  
Å  
Ä  
Ö

## Innehåll