

6.2002

TA
BU

L Ä Ä K E I N F O R M A A T I O T A L Ä Ä K E L A I T O K S E L T A
LÄKEMEDELSINFORMATION FRÅN LÄKEMEDELSVERKET, FINLAND | DRUG INFORMATION FROM THE NATIONAL AGENCY FOR MEDICINES, FINLAND



*Vaikuttavuutta, avoimuutta ja parempaa palvelua 3
Uutta puhtia lääkevalvontaan 4 Stimulanttien käyttö
lasten ja nuorten tarkkaavuus-yliaktiivisuushäiriön
hoidossa 6 Kivuliaat suun limakalvot 10 Dibotermii-*

6.2002

10. vuosikerta
10 årgången
10th Annual volume

S a m m a n d r a g

Ledare

Hannes Wahlroos 31 Inflytande, öppenhet och bättre service

Hannu Koponen 32 Användning av stimulantia vid behandling av uppmärksamhets- och hyperaktivitetsstörning hos barn och unga

Saara Kantola 36 Smärtsamma slemhinnor i munnen

Om biverkningar

Petri Kivinen 39 Insulindiabetiker, blodkärlkirurgi och protamin – en följd som kan förutses?

S u m m a r y

Editorial

Hannes Wahlroos 42 Influence, transparency and better service

Hannu Koponen 43 The use of stimulants in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents

Saara Kantola 47 Pain in the oral mucous membranes

ADR News

Petri Kivinen 49 An insulin-treated diabetic patient, vascular surgery and protamine – a predictable outcome?

Satu Saarinen 52 Reports on adverse drug reactions – who sends them?

55 Lääkelaitoksen päätöksiä

Hannes Wahlroos
ÖVERDIREKTÖR
Läkemedelsverket

Inflytande, öppenhet och bättre service

Den internationella övervakningen av läkemedel och medicintekniska produkter befinner sig i ett övergångsskede. Av övervakningsorganisationerna krävs mera inflytande till patientens och konsumentens bästa. Besluten, motiveringarna till dem och förfarandena skall vara öppna. De "övervakningstjänster" som produceras för medborgare, hälsovårdspersonal och företag i branschen skall hålla så hög kvalitet som möjligt. Dessa faktorer har medverkat till utvecklingen av Läkemedelsverkets verksamhet samt till att organisationen har förändrats.

De viktigaste elementen i Läkemedelsverkets förändringsprocess – strategin fram till år 2006, en ny organisation och resultatavtalet med social- och hälsovårdsministeriet för år 2003 – är färdiga. Det är dags att repetera det konkreta som man strävar efter att nå med förändringarna.

I det allt mer internationaliserade samarbetet inom övervakningen av läkemedel och medicintekniska produkter kan den enskilda statens, organisationens eller individens insats förbli oklar. Det är förstaeligt om man anser att beslut som fattats inom EU fattas av någon avlägsen och odefinierbar organisation och att ingen egentligen har personligt ansvar för besluten. I själva verket har emellertid alla beslut en beredare, en föredragande och en beslutsfattare; antingen kollektivt i ett gemensamt organ eller på individnivå.

Inom övervakningen av läkemedel och medicintekniska produkter innebär inflytande att man på nationell nivå och inom EU i verkligheten kan påverka de beslut som man önskar påverka. Inom läkemedelsövervakningen fattas nästan alla betydande beslut i sista hand genom internationellt samarbete, även om man i första hand hade fattat snabbbeslut i enskilda länder.

Läkemedelsverkets inflytande baserar sig på att verket tar ökat ansvar för och en ökad roll i arbetet med att övervaka den internationella arbetsfördelningen. Ärendena skall vara av betydelse för hälsovården i Finland och vi skall ha tillräckligt med toppkompetens och -resurser. I Finland skall inflytandet säkras i enlighet med de strategiska linjerna i social- och hälsopolitiken.

Vad innebär då öppenhet inom myndigheternas verksamhet? Jag anser att de viktigaste hörnstenarna är att grunderna för lösningar som avtalats är offentliga och att verksamhetsprinciperna är genomskinliga. Med des-

sa kan man öka trovärdigheten och tillförlitligheten. I detta hänseende återstår fortfarande mycket att göra, såväl inom nationella myndigheter som i EU:s organ. Utvecklingen går emellertid kraftigt i riktning mot öppenhet, och bra så. Bakom oss har vi de tider då det räckte till för en tjänsteman att ett beslut hade fattats formellt riktigt.

Läkemedelsverket har redan avancerat ett stort steg på vägen mot öppenhet. Exempel är att produktresuméerna och bipacksedlarna för läkemedelspreparat publiceras på Internetsidorna, likaså de dokument som är på remissrunda samt verkets nya arbetsordning, även de på Internet. I Europa är man med god fart på väg mot offentlighöjande av de vetenskapliga utvärderingsuttalandena för alla läkemedel, så som Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) redan gör.

I Läkemedelsverkets och SHM:s inbördes resultatavtal har man för första gången definierat begreppet Läkemedelsverkets kunder. Det är skäl att upprepa det också i denna spalt:

Kunder hos Läkemedelsverket är i sista hand de medborgare som behöver läkemedel, medicintekniska produkter och blodprodukter. Läkemedelsverket upprätthåller och främjar säkerheten i användning av dessa produkter. Den praktiska övervakningen sätts in på undersökning, produktion, försäljning, distribution och marknadsföring av läkemedel och produkter för hälsovården.

Genom denna övervakning är alltså näringsidkarna i branschen kunder i första ledet. Den professionella hälsovårdspersonalen spelar en central roll i kundkedjan. Övervakningen av läkemedel och medicintekniska produkter är i betydande mån samarbete. Samarbetspartner till Läkemedelsverket är bl.a. andra myndigheter och institutioner samt internationella samfund jämte universiteten.

Största delen av Läkemedelsverkets kunder är betalande kunder. De, liksom andra, är berättigade att av Läkemedelsverket kräva service av hög kvalitet, som ges inom utsatt tid och som följer god administrativ sed. Den intressegruppsutredning som utfördes år 2001 gav värdefulla vinkar för utveckling av servicen. På den vägen avancerar vi.

Sammandrag

Hannu Koponen

PROFESSOR

Uleåborgs universitet

ÖVERLÄKARE

Lapplands sjukvårdsdistrikt

Användning av stimulantia vid behandling av uppmärksamhets- och hyperaktivitetsstörning hos barn och unga

Utöver problem med människorelationer och skolsvårigheter medför uppmärksamhets- och hyperaktivitetsstörning hos barn och unga dessutom en risk för att ångest, rusmedelsmissbruk och affektiva störningar utvecklas i ett senare skede. Vid behandling av uppmärksamhetsstörningar har man förutom psykosociala behandlingsformer använt också psykofarmaka, nämligen stimulantia och delvis bicykliska antidepressiva. I denna översikt studeras behandlingen av uppmärksamhets- och aktivitetsstörningar och särskilt användningen av stimulantia.

Uppmärksamhets- och aktivitetsstörning beskrevs första gången år 1901 (Solanto et al. 2001), varefter man i stor omfattning har studerat diagnostik och behandling av störningen. Diagnosen baserar sig på identifiering av de kliniska symtomen. En ICD 10-klassificering (Stakes 1997) av de hyperkinetiska störningarna presenteras i tabell 1. En DSM-IV-klassificering har emellertid också i Europa ansetts användbar varför en klassificering enligt DSM-IV även presenteras i tabell 1. Den information som föräldrarna och skolan ger är viktig för diagnosen och man kan använda sig av strukturerade intervjuer för att samla in data (Aronen 2000). Uppmärksamhetsstörningar och överaktivitet anses vara kärnsymtom och den skada de orsakar framträder redan före sju års ålder, även om vissa underformer som börjar senare, vid 7–9 års ålder, har beskrivits (Erkolahti och Piha 1998, Solanto et al. 2001).

Prevalensen för uppmärksamhets- och aktivitetsstörning bland 6–15-åringar har angivits som 3–5 procent. Epidemiologiska studier har visat att störningen är vanligare hos pojkar med en prevalens som är 2–9 gånger så hög som hos flickor; pojkar har också svårare symtom (Puura et al. 1998). Uppmärksamhets- och aktivitetsstörning uppträder på två eller flera livsområden, vanligtvis hemma och i skolan. Den är långvarig och till den hör en betydande försvagning av de kognitiva och sociala färdigheterna och skolförskriften. Hos de patienter som lider av uppmärksamhets- och aktivitetsstörning konstateras ofta andra samtidiga störningar som inlärnings-svårigheter, trots och ångest samt affektiva störningar. Dessutom har långtidsuppföljning i ett senare skede tagit fram senare socioekonomiska svårigheter samt en betydande

grad av samtidiga sjukdomar, särskilt olika ångest-, rusmedels-, personlighetsstörningar och affektiva störningar som hör till sjukdomen. Antisociala personlighetsstörningar och affektiva störningar kan vara vanligare i ett senare skede av livet bland de barn hos vilka uppmärksamhetsstörningen är förknippad med beteenderubbningar (Biederman et al. 1996, Räsänen 1999). Man har påstått att uppmärksamhets- och aktivitetsstörning fortsätter i vuxen ålder hos 10–60 procent av patienterna (Biederman et al. 1993).

Uppmärksamhets- och aktivitetsstörning är vanligare bland nära släktingar till barn som remitteras till behandling, vilket tyder på genetiska faktorer har en betydelse vid utvecklingen av denna störning (Solanto et al. 2001). Genstudierna har koncentrerat sig på gener som reglerar den dopamin- och noradrenalin-

Tabell 1. Klassificering av hyperkinetiska störningar

ICD-10 (Stakes 1997)

- F 90.0 Aktivitets- och uppmärksamhetsstörning*
- F 90.1 Hyperkinetisk beteendestörning*
- F 90.8 Annan hyperkinetisk störning*
- F 90.9 Obestämd hyperkinetisk störning*

DSM-IV

- Uppmärksamhets- och hyperaktivitetsstörning, kombinerad typ*
- Uppmärksamhets- och hyperaktivitetsstörning, huvudsakligen typ ouppmärksam*
- Uppmärksamhets- och hyperaktivitetsstörning, överaktiv/impulsiv typ*
- Närmare odefinierbar uppmärksamhets- och hyperaktivitetsstörning*

medierade nervverksamheten (bl.a. dopamintransporter- och dopamin-4-receptorgener samt noradrenalinförmedlade alfa-2 och -2c receptorgener), emedan man anser att en regleringsstörning lokaliserad i dopaminsystemets prefrontal- och striatalområden är central för utvecklingen av uppmärksamhetsstörning. Därtill är också en regleringsstörning av den noradrenalinförmedlade nervverksamheten av betydelse då den bl.a. påverkar vitaliteten. Metylfenidat- och dextroamfetaminbehandling anses även minska återupptagningen av både dopamin och noradrenalin till nervändarna. Dessutom ökar dextroamfetamin frigörandet av dopamin och noradrenalin (Solanto et al. 2001).

För behandlingen av uppmärksamhets- och aktivitetsstörning har man utvecklat olika psykosociala behandlingsformer som syftar till att minska de skador störningen ger upphov till i skolan och inom familjen (*Multimodal Treatment Study of Children with ADHD*, d.v.s. MTA cooperative group 1999a). Dessutom har man allt mer i medelsvåra och svåra fall använt behandling med psykofarmaka, stimulantia och delvis också antidepressiva (t.ex. desipramin och venlafaxin). Behandlingsresultaten har visat sig vara bättre om båda ovan nämnda behandlingsformer har använts samtidigt (MTA cooperative group 1999b). I detta nu används stimulantia, kortverkande metylfenidat och dextroamfetamin med specialtillstånd i Finland. I denna översikt granskas särskilt användningsmöjligheterna för stimulantia vid uppmärksamhets- och aktivitetsstörning, utgående från publicerade forskningsresultat. Andra indikationer för stimulantia, som narkolepsi, behandlingsresistent depression eller apati på grund av allmänsjukdom (AACAP 2002), behandlas inte.

Behandling av uppmärksamhetsstörning

Viktiga mål vid behandling av uppmärksamhetsstörning är att påverka störande beteende, kvaliteten på växelverkan mellan föräldrar och barn samt de sociala färdigheterna. Om man inverkar på kärnsymtomen för uppmärksamhetsstörningen lin-

drar det också ångest i samband med störningen (MTA cooperative group 1999b). I rådande europeisk behandlingspraxis är psykosociala behandlingsformer det primära behandlingsalternativet vid lindriga och medelsvåra fall medan läkemedelsbehandling används som tillägg vid svåra fall (Aronen 2000). Man kan emellertid utgående från MTA-forskningen använda läkemedelsbehandling för de patienter vars svar på beteendeterapi förblir dåligt eller om det i övrigt behövs för att effektivisera behandlingen. Samtidig användning av läkemedelsbehandling och beteendeterapi har visat sig vara effektivare än enbart beteendeterapi eller gruppbehandling (Taylor 1999, MTA cooperative group 1999a). De läkemedelsdoser som används vid kombinerad behandling har varit mindre än vid behandling med enbart läkemedel (MTA cooperative group 1999a).

De psykosociala behandlingsformerna för uppmärksamhetsstörning

Eftersom både stress och psykosociala belastningsfaktorer påverkar uppkomsten av uppmärksamhets- och aktivitetsstörningssymtom har man utvecklat olika psykosociala behandlingsformer, som t.ex. stöd och rådgivning för föräldrar, barn och skola. Förutom detta kan man använda belöning av önskat, lugnt beteende som baserar sig på beteendeterapi samt också, bland de mer specifika terapierna, kognitiv eller psykodynamisk individualterapi eller familjeterapi (MTA cooperative group 1999a, Aronen 2000). Familjerna godkänner psykosociala behandlingsformer och t.ex. i en amerikansk MTA-studie var mängden som avbröt behandlingen bara 3,5 procent (MTA cooperative group 1999a).

Läkemedelsbehandling

Läkemedelsbehandling av uppmärksamhets- och aktivitetsstörning med stimulantia (tabell 2) har i många studier visat sig vara märkbart mer effektiv än placebo. Antalet patienter som har deltagit i kliniska läkemedelsprövningar är betydligt större än på andra psykiatriska terapiområden och effekten av behandling med stimulantia kan anses vara obestridligen styrkt. Behandling med stimulantia rekommenderas i allmänhet först från sex års ålder och uppåt. De första symtomen på störningen kan emellertid uppträda redan före tre års ålder och ytterligare forskning behövs i synnerhet gällande behandling med stimulantia av patienter under skolåldern.

Läkemedelsmyndigheten i Förenta Staterna, FDA, har för drygt 20 år sedan godkänt användningen av stimulantia för behandling av uppmärksamhets- och aktivitetsstörning. Behandling med stimulantia uppvisar stor tids- och landmässig variation, i Förenta Staterna fördubblades t.ex. användningen av stimulantia på 1990-talet, och det förekommer betydande skillnader, hela 10 eller 30 gånger, mellan olika länder (Taylor 1999). I den diskussion som förs om behandling med stimulantia har man tagit upp oron för senare utvecklat rusmedelsberoende. Särskilt har man betonat att risken för beroende av kokain och nikotin ökar i samband med långvarig behandling med stimulantia. Forskningsresultaten gällande detta är emellertid motstridiga och man har också kunnat konstatera en minskning av rusmedelsberoendet. Likaså har man konstaterat att beroenderisken kan vara större för patienter som inte behandlats eller som reagerat dåligt på behandling (Solanto et al. 2001). Av konsumtionen av stimulantia i Förenta Staterna har ca en procent gått till rusmedelsanvändning, och rusmedelsanvändning har varit vanligast bland vuxna blandmissbrukare.

Tabell 2. Läkemedelspreparat som används vid behandling av uppmärksamhetsstörning

	Dosområde/ dag	Antal administra- tionsgångar	Maximieffekt	Varaktighet av verkan
Metylfenidat	10–60 mg	3	1–3 timmar	2–4 timmar
Dextroamfetamin	10–40 mg	2–3	1–3 timmar	3–5 timmar

Antalet patienter som har haft nytta av behandling med stimulantia var i olika studier 65–95 procent, då man utgick från att minskad motorisk rastlöshet och minskat stört beteende samt förbättrade förhållanden utgjorde svar på behandlingen. I samma studier var svaret på placebo 4–30 procent. Läkemedelsbehandling förbättrar vitaliteten och reaktionstiden; svaret beror på dosen. Faktorer med bra prognos för svar på läkemedel är låg ålder, lindrig mängd ångest, högre svårighetsgrad på symtomen och hög intelligenskvot, men forskningsresultaten vad gäller prognosfaktorerna har varit varierande och man känner inte till några fungerande prognostiska faktorer på individnivå. Terapisvaret verkar inte visa på någon skillnad mellan könen (MTA cooperative group 1999). Att läkemedelsbehandlingen godkänns av familjen är viktigt för att den skall lyckas och bristfällig ordinationsföljksamheten har ansetts vara en kontraindikation för behandling med stimulantia (Läkemedelsverket, Sverige 2002). Man har tidigare framfört att svaret på behandling med stimulantia kan försvinna på grund av tolerans som uppstår vid långvarig behandling, men färskare studier stöder inte detta. Varierande åsikter har framförts om den nödvändiga längden på behandling med stimulantia, men uppmärksamhets- och aktivitetsstörningen är en långvarig störning och behovet av behandling varar år, även om svårighetsgraden på symtomen varierar. Mer forskning behövs om uppmärksamhets- och aktivitetsstörning eftersom de positiva effekterna av behandlingen med stimulantia verkar försvinna när läkemedlet sätts ut (Solanto et al. 2001).

Metylfenidat

Metylfenidat har varit det vanligaste läkemedlet vid behandling med stimulantia. I olika studier har dygnsdosen varierat mellan 0,3–1,2 mg/kg kroppsvikt och kortverkande läkemedelsformer har vanligtvis administrerats 3 gånger om dagen (cirka kl. 8, kl. 12 och på eftermiddagen ca kl. 16). Det skall gå ungefär fyra timmar mellan administreringarna för att man skall undvika försvagning av effekten och dosen på eftermiddagen rekommenderas för att

undvika rekyleffekt på grund av att läkemedlets verkan upphör.

Den viktigaste begränsningen för kortverkande metylfenidatpreparat har ansetts vara att läkemedlet måste tas också under skoldagen, vilket kan försvåra en regelbunden användning. Av denna anledning har man utvecklat mera långverkande läkemedelsformer som förenklar doseringen (Pelham et al. 2002). Det förekommer betydande individuella skillnader i dossvaret varför man har ansett att en kontroll av dosen en gång i månaden genom uppföljning av den individuella läkemedelstoleransen och en lindring av de besvärligaste symtomen bäst lämpar sig för klinisk användning.

De vanligaste biverkningarna av metylfenidatbehandling har varit sömnrubbingar, huvudvärk, ökad retlighet och uppkomst av ofrivilliga rörelser, d.v.s. tics. Tics beror av metylfenidatets dopaminagonismeffekt och förekomst av tics hos antingen patienten eller en nära anhörig har ansetts vara en kontraindikation för behandling med metylfenidat. Sällan förekommande, lindriga tics har emellertid inte ansetts vara ett hinder för fortsatt behandling. Stimulantia gör långdittillväxten långsammare, varför man rekommenderar pauser i läkemedelsbehandlingen på veckosluten. Psykos utvecklas mycket sällan men tidigare eller samtidiga psykosymtom anses vara kontraindikationer för behandling med stimulantia. Övriga kontraindikationer är glaukom, hypertyreos, blodtryckssjukdom eller annan hjärtsjukdom med symtom och graviditet (Läkemedelsverket, Sverige 2002, AACAP 2002). Man har konstaterat att stimulantia sänker tröskeln för spasmer, även om denna verkan är liten vid de doser som används vid uppmärksamhetsstörning. Användningen av stimulantia hos barn som tidigare har haft epileptiska anfall kräver emellertid samtidig epilepsimedicinering. Biverkningarna vid behandling med stimulantia (tabell 3) är dock i allmänhet lindriga och kan minskas genom en sänkning av dosen stimulantia. I cirka 4 procent av fallen har man varit tvungen att avbryta behandlingen med stimulantia på grund av biverkningar.

Övriga stimulantia

Bland övriga stimulantia används pemolin bara obetydligt på grund av dess levertoxicitet och läkemedlet står inte att få i Finland. Dextroamfetamin används i någon mån med dygnsdosen 0,15–1,0 mg/kg kroppsvikt fördelad på två administrationer. Tolerans utvecklas mot dextroamfetaminets kardiovaskulära, apptitsänkande och sinnesstämningshöjande verkan under de veckor som följer på inledningen av behandlingen. I enstaka prövningar har man använt två stimulantia (metylfenidat och dextroamfetamin) samtidigt, varvid de som inte haft nytta av behandlingen har stannat på 4 procent, även om samtidig användning av två stimulantia inte kan anses vara gängse behandlingspraxis.

Övriga läkemedelsbehandlingar

Vid behandling av uppmärksamhetsstörning har man förutom metylfenidat använt också andra läkemedelsbehandlingar. Av MAO-hämmarna har klogylin och tranylsypromin i en mindre prövning visat sig ha en effekt i samma klass som dextroamfetamin. Man skall emellertid inte samtidigt använda MAO-hämmare och stimulantia på grund av möjligheten för en hypertensiv kris. Av de tricykliska antidepressiva har klomipramin, imipramin och decipramin visat sig vara effektiva vid behandling av uppmärksamhetsstörning, även om effekten har varit mindre än med metylfenidatet (Wilens et al. 1996). De har samma biverkningar som tricykliska antidepressiva, var-

Tabell 3. Biverkningar i samband med behandling med stimulantia

Vanliga

- huvudvärk
- buksmärtor
- sömnproblem
- ökad aggressivitet
- ofrivilliga rörelser, d.v.s. tics

Sällsynta

- psykos
- håravfall
- eksem
- leverskada (pemolin)
- epileptiska anfall
- palpitation, förhöjt blodtryck

för man vid läkemedelsbehandling av depression vid uppmärksamhetsstörning har använt de nyare NaSSRI-antidepressiva, som t.ex. venlafaxin. Om patienten inte har visat sig tolerera behandlingen med stimulantia finns det vid sidan av antidepressiva även klonidin, som rekommenderat alternativ. Terapi-svaret framträder emellertid långsammare än med de ovan nämnda läkemedelsgrupperna. Också andra noradrenerga preparat som tomoxetin (ex atomoxetin) har i preliminära prövningar konstaterats vara effektiva vid behandling av uppmärksamhetsstörning (Spencer et al. 1998).

Till sist

För att möjligheterna för läkemedelsterapi av uppmärksamhets- och aktivitetsstörning skall kunna utnyttjas behövs ett fungerande utvärderingssystem och behandlingsrekommendationer som lämpar sig för våra förhållanden. Funktionsprincipen för stimulantia är nämligen anorlunda än för de numera använda psykofarmaka och kräver kännedom om egenskaperna hos denna preparatgrupp (Erkolahti och Piha 1998, Taylor 1999, Aronen 2000). Den nya långverkande läkemedelsformen av metylfenidat kan förenkla läkemedelsbehandlingen för denna patientgrupp. De läkemedel som påverkar den noradrenalinförmedlade nervverksamheten och som håller på att utvecklas kan under de närmaste åren mångdubbla det till buds stående läkemedelsurvalet.

Litteratur

AACAP, American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: Practice parameters for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41(2 suppl):26S-49S.

Aronen E: Ylivilkas lapsi. *Duodecim* 2000;116:2468-2473.

Biederman J, Faraone SV, Spencer T et al. Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:1792-1798.

Biederman J, Faraone S, Milberger S ym: A prospective 4-year follow-up study of attention-deficit hyperactivity and related disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:437-446.

Erkolahti R, Piha J: Lasten ja nuorten hyperkineettisten häiriöiden ja kehityshäiriöiden lääkehoito. *Suom Lääkäril* 1998;53:2969-2975.

Läkemedelsverket: Centralstimulationbehandling vid hyperaktivitetssyndrom med uppmärksamhetsstörning (ADHD) hos barn och ungdomar. 2002. <http://www.mpa.se/observanda/obs99/adhd.shtml>.

The MTA Cooperative Group: A 14-month randomised clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999a;56:1073-1086.

The MTA Cooperative Group: Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999b;56:1088-1096.

Pelham WE, Gnagy EM, Burrows-Maclean L et al.: Once-a-day Concerta methylphenidate versus three-times-daily methylphenidate in laboratory and natural settings. *Pediatrics* 2001;107:6:1-15.

Puura K, Almqvist F, Tamminen T et al.: Psychiatric disturbances among prepubertal children in southern Finland. *Epidemiology Soc Psychiatry* 1998;33:310-318.

Räsänen E: Lapsuuden ja nuoruuden mielenterveyden häiriöt syrjäytymisen aiheuttajina. *Suom Lääkäril* 1999;54:197-200.

Solanto MV, Arnsten AFT, Castellanos FX: Stimulant drugs and ADHD. Basic and clinical neuroscience. Oxford University Press, Oxford 2001.

Spencer T, Biederman J, Wilens T et al. Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155:693-695.

Stakes: Psykiatrian luokituskäsikirja. Tautiluokitus ICD-10. Psykiatria liittyvät diagnoosit. Rauma 1997.

Taylor E: Development of clinical services for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1097-1099.

Wilens TE, Biederman J, Prince J et al. Six-week, double-blind, placebo-controlled study of desipramine for attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1996;153:1147-1153.

Sammandrag

Saara Kantola

OD, SJUKHUSTANDLÄKARE

Kliniken för tand- och munsjukdomar

Uleåborgs universitets sjukhus

Smärtsamma slemhinnor i munnen

Ett flertal faktorer kan ligga bakom ospecifik smärta i munnen och på tungan. I denna artikel koncentrerar jag mig på de vanligaste tillstånden som orsakar smärta samt på s.k. BMS (Burning Mouth Syndrome).

Variationer i den normala anatomin

Veckad tunga (*Lingua fissurata*)

Cirka fem procent av befolkningen har en tunga där man kan se fåror. Dessa kan vara av varierande antal och djup (bild 1). I vecken samlas lätt en mikrobmassa och då föreligger risk för att tungan inflammeras. En inflammerad tunga svider och kan t.o.m. vara något svullen. Behandling av en veckad tunga sker genom att vecken rengörs. Det gör man genom att borsta tungan med en tandborste eller genom att använda en plastskena avsedd för rengöring av tungan (1).



Bild 1. Veckad tunga. Mängden av veck och deras djup varierar mycket och en tunga som på bilden, som är genomgående veckad, ses sällan.

Geografisk tunga

Cirka två procent av befolkningen har geografisk tunga. Det är en till etiologi okänd förändring av tung-

ans slemhinnor. Man vet att geografisk tunga ibland har samband med bl.a. stress, svampinfektion i munnen, psoriasis och astma. Geografisk tunga står också ofta i samband med veckad tunga. Kliniskt ser man vid geografisk tunga röda, oregelbundna fläckar, med en ljusgulaktig kant (bild 2). Fläckarna byter i typiska fall plats på tungan (1, 2).

Geografisk tunga är ofta symptomlös, men vissa födoämnen kan ibland orsaka sveda (1). I allmänhet kräver geografisk tunga ingen behandling. För svidande lesioner kan man vid behov ordinera lokal, svag kortikosteroid.



Bild 2. Geografisk tunga. På en typisk geografisk tunga ser man flera oregelbundna förändringar, röda fläckar på tungans yta. Inte heller den enskilda fläcken på tungan på bilden är sällsynt.

Afte

Afte är, näst trauman, den vanligaste orsaken till smärta i munnen. Enligt olika studier förekommer afte hos

20–60 % av befolkningen. Aftenas etiologi är fortfarande okänd trots att man har studerat många eventuella faktorer (Tabell 1).

Tabell 1. Faktorer som kan stå bakom förekomsten av afte (3)

Bristillstånd
B 1, 2, 6, 12-vitamin, järn
Folat
Genetisk benägenhet
Behcets syndrom
GI-sjukdomar
Crohns sjukdom
Inflammation i tjocktarmen
Vissa läkemedel
Antiinflammatoriska anestetika
Kemoterapi
Överkänsligheter
t.ex. mot bensoesyra
Virus, (herpes, mässling)
Hematologiska störningar
Förändringar i de röda blodkropparna
Hormonella faktorer
Menstruationscykeln
Trauma
Immunbrist
HIV, leukemi
Stress

Kliniskt förekommer afte i tre olika former (2). *Afta minor* är den vanligaste formen av afta. Även förändringar orsakade av recidiverande aftös stomatit har denna form. Det typiska är en smärtsam, ovalformad sårnad mindre än en centimeter, som täcks av en gulaktig fibrinbeläggning (bild 3). Ibland kan lesionerna vara flera på en och samma gång. Förändringarna kan förekomma nästan var som helst på munnens slemhinnor, men aldrig på det fasta tandkötet eller i gommen. Patienten tillfrisknar från afta minor på ungefär en vecka utan att få ärr.

Lesionerna vid *afta major* (1. Sut-



Bild 3. En enstaka *afta minor* lesion på övre läppen.

tons sjukdom) är större än vid afta minor, från en till två centimeter i diameter. Sårnaderna kan vara enstaka eller kan uppträda i tiotal samtidigt. Dessa lesioner är mycket smärtsamma och de helas långsamt, ibland kan förbättringen ta upp till sex veckor. Afta major-lesionerna efterlämnar ärr.

Herpetiform afta är en term som används för små (till diametern en till två millimeter) aftasårnader som förekommer i grupper. Herpetiform afta kan förekomma överallt över munnens slemhinnor, alltså också på tandköttet och i gommen. Sårnaderna helas av sig själva inom cirka en vecka och lämnar inga ärr.

Om patienten upprepade gånger lider av aftösa stomatiter skall man reda ut om det finns en eventuell systemisk sjukdom i bakgrunden. Man skall fråga patienten om andra eventuella symtom, som t.ex. symtom i matspjälkningskanalen, födoämnesallergier, diet samt övriga systemiska symtom som feber. Om patienten har något av ovan nämnda symtom skall han eller hon sändas till en specialist på området för fortsatta undersökningar. Särskilt då det gäller äldre patienter skall man också undersöka serumets B-vitamin-, järn- och folatvärden för att utesluta anemier. Om inget avvikande framkommer vid läkarens/tandläkarens undersökningar kan man pröva på läkemedelsbehandling vid afta. (3)

Eftersom aftenas etiologi fortfarande är okänd finns det ingen kurativ behandling för dem. Behandlingen syftar således till att lindra smärta och förkorta sårnadernas varaktighet. Många läkemedel har prövats på afta men ingen av de prövade behandlingarna har visat sig klart bättre än de andra. I första hand används lokal behandling för afta. De mest prövade lokala behandlingsformerna är lokal triamsinolonaceto-

nid, bedövande salvor och sköljning med klorhexidinmunvatten. Efter som natriumlaurylsulfat som ingår i de flesta tandkrämer kan denaturera munnens slemhinnor och sålunda främja uppkomsten av sårnader skall aftapatienter undvika att använda tandkrämer som innehåller denna förening. För särskilt besvärliga aftösa muninflammationer har man också prövat systemiska glukokortikoider, pentoxifyllin, talidomid samt tetracyklin- eller kefalexin-sköljningar. Märkas bör att systemiska behandlingar av afta inte i något fall är rutinbehandlingar! (3, 4)

Bristtillstånd

Bland bristtillstånden är bristen på järn och vitamin B₁₂ de vanligaste tillstånd som orsakar slemhinneförändringar och -symtom. Järnbrist inverkar på utvecklingen och tillväxten av alla celler. I munnen visar sig järnbrist som atrofi av slemhinneepitelet. Vanligtvis tar sig detta uttryck som atrofi av tungans papiller samt stomatit i mungipan. Anemi orsakad av järnbrist behandlas med järn som tas oralt under fyra till sex veckor. Organismens järnlager fylls på drygt två månader, men förbättringen av slemhinnorna sker långsammare (1, 2).

Brist på vitamin B₁₂ och/eller folat leder till en störning i DNA-syntesen. I munnen tar sig detta uttryck som makrocytos på slemhinnornas epitelceller. Kliniskt ser man vanligtvis en rodnande och slät tunga som är smärtsam. Bristen på vitamin B₁₂ behandlas med vitamintillägg, antingen i injektions- eller tablettform. Man skall förvissa sig om bristtillståndet genom blodprov. Bristtillståndets etiologi skall också klargöras och t.ex. möjligheten av celiaki eller pernicios anemi uteslutas (1, 2).

Allmänna sjukdomar

Många allmänna sjukdomar kan orsaka smärta på munnens slemhinnor. Tabell 2 innehåller en förteckning över dessa sjukdomar. Bland de allmänna sjukdomarna behandlas endast lichen planus mer ingående i denna artikel.

Lichen planus (röd, platt lichen) är en relativt vanlig mun- och slemhinnesjukdom vars etiologi fortfa-

Tabell 2. Allmänna sjukdomar som kan orsaka smärta på slemhinnorna

Diabetes
Erythema multiforme
Blåsor (t.ex. HSV)
Sjukdomar i bindvävnaderna (t.ex. SLE)
Lichen planus
Sjukdomar i tarmkanalen (Crohns sjukdom, celiaki)
Neurologiska störningar
Maligna växter

rande är okänd. Man utgår emellertid från att den orsakas av cellmediat immunsvaret antingen på en extern eller en allogen antigen. Cirka 2/3 av patienterna är kvinnor och sjukdomen förekommer huvudsakligen hos 40–60-åringar. 20 till 60 % av lichenpatienterna har hudförändringar förutom symtom på slemhinnorna och cirka hälften av de patienter som lider av lichen planus har en sekundär oral svampinfektion. I typiska fall kommer hudförändringarna periodiskt men förändringarna på munnens slemhinnor är långvariga. Den kliniska bilden av lichen på munnens slemhinnor är mycket mångfacetterad och den delas in i sex huvudtyper: papillär, retikulär, plackformad, atrofisk, erosiv och bullös. (5) Den retikulära typen är den vanligaste, och ofta ser man drag på flera lichentyper vid orala förändringar (bild 4). Beaktas bör



Bild 4. En *lichen planus* -lesion på vänstra kindens slemhinnor. Förändringarna på bilden uppvisar drag av både retikulära, erosiva och bullösa lichenformer.

att en säker lichendiagnos aldrig kan ges utgående från enbart en klinisk anblick utan diagnosen måste fastställas genom biopsi.

Symtom på lichen planus är ofta periodisk sveda på munnens slemhinnor. I typiska fall provoceras svedan av vissa födoämnen, som tomat och citrusfrukter. Det är bra att komma ihåg att lichens kliniska bild inte alltid korrelerar med patientens symtom utan att också en lesion som ser relativt obetydlig ut kan orsaka svår smärta. Dessutom skall man beakta att en oral svampinfektion förvärrar lichenpatientens symtom.

Läkemedelsbehandling av lichen planus är besvärlig eftersom sjukdomens etiologi till stor del fortfarande är höljdd i dunkel. Det är närmast fråga om att behandla symtomen och inflammationen. Av denna anledning behandlas inte lichen planus utan symtom eller lesioner. I litteraturen presenteras ett flertal olika sätt att behandla oral lichen planus. Den vanligaste aktuella läkemedelsbehandlingen är lokal kortikosteroidbehandling. Behandlingen ges i form av kurer (5). En obehandlad oral svampinflammation är en kontraindikation till att börja behandla lichen med kortikosteroid. Eftersom det finns väldigt få placebokontrollerade prövningar av läkemedelsbehandling av lichen är det svårt att jämföra olika läkemedelsbehandlingar (6).

BMS (Burning Mouth Syndrome)

Och vad gör man när man trots noggranna undersökningar inte påträffar någon förklarande faktor till patientens smärta i munnen? Då kan det vara fråga om en patient som lider av Burning Mouth Syndrome, BMS. BMS-patienterna är i typiska fall postmenopausala kvinnor. Enligt litteraturen är majoriteten av patienterna ångestladdade, depressiva eller lider t.o.m. av personlighetsstörningar. Symtomet är en brännande, symmetrisk smärta som i allmänhet lokaliserar till tungan. Smärtan förvärras mot kvällen, men lindras då patienten dricker eller äter (7).

I litteraturen ansågs BMS tidigare vara närmast en psykosomatisk sjukdom eftersom psykiska symtom ofta förknippas med den. Undersök-

ningar har emellertid på senare tid tagit fram eventuella somatiska tillstånd som kunde orsaka BMS. Man har föreslagit att en riklig mängd papillae fungiformes i spetsen av tungan kan utsätta en person för BMS. Ju fler papillae, desto kraftigare känns smakretningen. Förändringar i smaksinnet kan ske under menopausen. Enkelt uttryckt kan dessa förändringar påverka verksamheten i chorda tympani så att dess dämpande effekt på verksamheten i nervus trigeminus försvagas och den information som trigeminusnerven förmedlar betonas. Nervus trigeminus förmedlar berörings- och smärtförmåelser i munområdet varför dessa sinnesförmåelser accentueras. Naturligtvis kan vilket trauma som helst i chorda tympani ge upphov till en försvagning av inhibitionen (7). Smärtans neuropatiska etiologi antyds också av att smärtan lättar när området bedövas (8). Dessutom har man konstaterat att BMS-patienter ofta har en låg nivå vitamin B₁₂. Det är således möjligt att den ångest och depression som ofta hör ihop med sjukdomen är en följd av smärtan, inte orsak till den.

BMS är mycket svårt att behandla. Man forskar aktivt i läkemedelsbehandlingar, men tillsvidare har man inte funnit något läkemedel som skulle ha gett ett tillfredsställande terapivar för en stor del av patienterna (7). Man har fått bra resultat vid BMS-behandlingen med vitaminsubstitut, i synnerhet tillägg av vitamin B (9). Även psykoterapi har prövats vid BMS på grund av de psykiska komponenter som eventuellt hänför sig till sjukdomen.

Sammandrag

Smärta i munnens slemhinnor är ett relativt vanligt bekymmer. Orsaken till smärtan kan lätt upptäckas genom att man tittar in i munnen. Ofta krävs emellertid mera omfattande undersökningar för att reda ut sjukdomstillståndet. Dessutom är det skäl att komma ihåg att smärta kan vara det första symtomet på muncancer.

Behandlingen av de vanligaste förändringarna i munnens slemhinnor sker naturligt i enlighet med en tandläkares föreskrifter, men de besvärligaste smärttillstånden i mun-

området behandlas koncentrerat på centralsjukhusen, vanligtvis på klinikerna för munsjukdomar. Behandlingen av besvärliga smärttillstånd kräver ofta samarbete mellan många specialister och/eller tandläkare.

Jag tackar professor Tuula Salo för värdefulla kommentarer.

Litteratur

1. Cawson RA, Odell EW: Essentials of oral pathology and oral medicine. Sixth Edition, Churchill Livingstone 1998, pp. 202-204 & pp. 278-279.
2. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE: Oral & Maxillofacial Pathology. W. B. Saunders Company 1995, pp. 11-12, pp. 236-239 & pp. 602-605.
3. Casiglia JM: Recurrent aphthous stomatitis: etiology, diagnosis, and treatment. Gen Dent 2002; 50: 157-166.
4. Eisen D, Lynch DP: Selecting topical and systemic agents for recurrent aphthous stomatitis. Cutis 2001; 68: 201-206.
5. Scully C, Beyli M, Ferreiro MC et al: Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. Crit Rev Oral Biol Med 1998; 9: 86-122.
6. Chan ES, Thornhill M, Zakrzewska J: Interventions for treating oral lichen planus. Cochrane Database Syst Rev 2000; CD001168.
7. Grushka M, Bartoshuk LM: Burning mouth syndrome and oral dysesthesias. Canad J Diag 2000; June: 99-109.
8. Formaker BK, Mott AE, Frank ME: The effects of topical anesthesia on oral burning in burning mouth syndrome. Ann N Y Acad Sci 1998; 30: 776-780.
9. Femiano F, Scully C: Burning mouth syndrome (BMS): double blind controlled study of alpha-lipoic acid (thioctic acid) therapy. J Oral Pathol Med 2002; 31: 267-269.

Sammandrag

Petri Kivinen

SPECIALISERANDE LÄKARE

Kliniken för hudsjukdomar

KYS

Insulindiabetiker, blodkärlskirurgi och protamin – en följd som kan förutses?

Vad är protamin?

Protamin är en allmän term för kraftigt basiska proteiner med 4–7 kDa molekylvikt som innehåller ca 60 % arginin och som dessutom har bundit sig som s.k. nucleoprotamin till DNA i könscellerna hos nästan alla vertebrater. I däggdjursceller förekommer protamin bara tillfälligt vid dekondensering av spermies cellkärna (Shimada et al. 2000). Ämnet finns särskilt i romfiskar, som lax, öring, sill, torsk, stör, makrill. Hos män finns protamin således i spermies cellkärna (Samuel et al. 1978).

Och protaminsulfat?

I insulinerna används sulfonerat protamin för att effekten skall förlängas; insulinet binder sig tätt vid protaminet och frigörs långsamt så att man åstadkommer långverkande insulin, särskilt NPH-insulinerna (*Neutral Protamine Hagedorn*). I ett visst NPH-insulin finns det till exempel 0,348 mg protaminsulfat motsvarande 0,270 mg protaminbas/100 IE insulin. Protamin används också som bolusinjektioner för att neutralisera en heparinisering vid kirurgiska ingrepp, varvid dosen i allmänhet är 1 mg protamin/100 IE heparin.

Vilka biverkningar orsakar protaminsulfat?

Anafylaktisk chock var en av protamins första rapporterade biverkningar hos människa (Nordström L

et al. 1978). Senare har mer än 100 protamin dödsfall beskrivits i litteraturen (Tsui et al. 2001). Man har konstaterat att protaminerna är kraftigt immunogena; vid subkutana insulininjektioner som innehåller protamin och redan vid små intravenösa injektionsdoser inleds en protaminspecifik produktion av IgE- och IgG-antikroppar (Weiss 1989, Nyhan 1996). Injicerat i en blodådra beskrivs biverkningarna av protamin som rodnad hud, urtikaria, bronkospasmer, pulmonal hypertension, systemisk hypotension, lungödem och – någon gång – död (Horror 1985, Weiler et al. 1985). Biverkningarna överförs genom många olika mekanismer, t.ex. via allergi typ 1, komplementaktivering och direkt frigöring av histamin (Horror 1985, Weiler et al. 1985).

Hos diabetiker som använt NPH-insuliner har man konstaterat en 10–30-faldig risk för anafylax då heparinisering neutraliseras (Lewy 1992). Förekomsten av anafylax hos diabetiker är i klassen 0,7–2 % och mortaliteten hela 40 % (Lewy et al. 1986). Vid hyposensibilisering av insulinallergi kan man också i misslag få en IgE-medierad protaminallergi (Bollinger et al. 1999). Hos infertila män och män som genomgått vaskektomi kan antiprotaminaktivitet öka risken för anafylax (Samuel et al. 1978), liksom hos jod-, skaldjurs- och fiskallergiker (Kimmel et al. 1998). Personer som tidigare genomgått en blodkärlsoperation har också en förhöjd risk för anafylax, men en anafylaktisk reaktion utan tidigare sensibilisering är också

möjlig (Peng et al. 2000). Vid operationer är emellertid trombocyt- och blodtransfusioner oftare orsak till biverkningar än samtidigt givet protamin (Lewy 1992).

Ett patientfall

En 65-årig fru som i 20 år hade lidit av diabetes typ LADA och som dessutom hade en lindrig nefropati, hypertoni, kranskärlsjukdom och hjärtinsufficiens.

Cirka 3 månader före ankomsten till sjukhuset hade små, blåaktiga fläckiga sårnader uppträtt på båda benen. De omgavs av en stark rodnad och hade en kraftig beläggning. Såren hade blivit större trots ändamålsenlig lokal behandling. Patienten togs in på avdelning för att man skulle effektivisera lokalbehandlingen och ställa diagnos på sårens etiologi. Innan patientens laboratorieprov och biopsi var färdiga behandlades hon för misstänkt vaskulit och efter provtagningarna administrerades prednisolon 20 mg x 1 med beaktande av diabetesen. Provbiterna visade inte tecken på vaskulit och dosen prednisolon minskades långsamt. På avdelningen försämrades sår situationen trots den effektiva behandlingen och vid benangiografi märktes i båda nedre extremiteterna en diffus, svår artärförträngning distalt på lårnivå. Sårens etiologi konstaterades vara arterioskleros med den långvariga diabetes som en bidragande faktor. Tillräckligt resultat nåddes inte genom PTA, varför man beslutade utföra omfattande bypassoperationer av blodkärlen i

båda nedre extremiteterna.

Operationen lyckades tekniskt, men i slutet av operationen fick patienten 1 mg protaminsulfat för att neutralisera hepariniseringen, varefter patienten snabbt blev kraftigt hypoton. Som förstahjälpen för den antagna allergiska reaktionen fick patienten 250 mg i.v. hydrokortison. Fenylefrin sattes in för att motverka hypotonin, men trots det sjönk patientens puls och patienten förlorade snabbt medvetandet. Patienten intuberades, återupplivning inleddes och patienten fick ad 2 mg adrenalin. Som resultat av adrenalinet fick patienten kammarflimmer, som sköttes med defibrillering. Patienten fick i början också en dopamininfusion, som ändrades till dobutamin vid övergången till intensiven. Före följande morgon fick patienten ännu en gång ett kort kammarflimmer, som sköttes med defibrillation. Före morgonen fick patienten upprepade adrenalindoser, totalt 11 ampuller, 13 l klara ersätande vätskor, 5 l blod, 0,5 l trombocyter och 1 l färsk frusen plasma.

När patienten efter en intensivvårdsperiod på 5 dygn flyttades till en bäddavdelning byttes det blandinsulin som hon använt till protaminlösa produkter som gavs i många injektioner: ett protaminlöst kortverkande insulin (biosyntetiskt, humant) 10+10+10 IE och på kvällarna en långverkande protaminlös zink-humaninsulinsuspension (kombinations-DNA-ursprung) 20 IE. Man planerade också behandling med insulinglargin som man inte hann genomföra på grund av svårigheter med leveransen av produkten. På lesionerna gjordes hudtransplantationer och patienten skrevs ut från sjukhuset cirka två månader efter ankomstdagen. En rapport över det skedda lämnades in till Läkemedelsverket som anmälan om biverkning. Ungefär två veckor efter utskrivningen från sjukhuset insjuknade patienten i en akut omfattande hjärtinfarkt och avled.

Eftersom reaktionen var ovanligt kraftig, försökte man efter det som hade hänt finna tidigare hänvisningar till allergier. Man kunde inte iaktta några förvarnande tecken hos patienten, och patienten själv kunde inte berätta om sådana, varför situationen kom som en överraskning för

alla. Först efter händelsen kom patienten ihåg problem i samband med användningen av insulin. Dessutom ingick i diabetespoliklinikens anteckningar från år 1984 ett omnämnande om en kliande stor svullnad där insulinet hade injiserats, som inte enbart orsakades av injektionen. Insulinsorterna hade tidigare bytts ut periodvis under åren tills man hade hittat ett lämpligt blandinsulin som passade för patienten och som inte orsakade svullnadsreaktioner.

Hur vanliga är allergiska reaktioner?

Allergiska reaktioner är sällsynta i samband med operationer, även om patienten i allmänhet får en stor mängd läkemedelssubstanser under en kort tid. Man har i olika rapporter uppskattat att reaktioner förekommer i 5–250 fall per 100 000 anestesier (Langerh et al. 1982, Fisher et al. 1984) och mortaliteten har beräknats till 4–6 % (Langerh et al. 1982, Charpin et al. 1988). Reaktionen kan emellertid vara allvarliga och orsakas av allergier. Patienterna kan senare utsättas för nya åtgärder, varför man för att undvika risksituationer skall reda ut tidigare reaktioner och vad som orsakat dem. I vårt fall var orsaken uppenbar – eller var den det? Patienten hade undvikit fisk och skaldjur på grund av smaken, allergi hade inte konstaterats. Någon betydande insulinresistens hade inte konstaterats hos patienten och den terapeutiska balansen var god. Det protamin-RAST som togs cirka en månad efter händelsen var rätt lågt, 0,6 IE/l, och S-IgE var tidigare normal. Eftersom patienten avled strax efter vistelsen på avdelningen blev de slutliga bekräftelserna ojorda, men utgående från gjorda iakttagelser skulle reaktionen bäst ha passat in på en kraftig anafylaktoid reaktion. Å andra sidan talar reaktionerna på injektionsställen och reaktionens snabbhet också för en reaktion typ 1.

Hur ställer man diagnos?

Anafylax är definierad som en plötslig, svår IgE-medierad allergisk reaktion vars symtom framskrider på några minuter. Den anafylaktoida reaktionen är å sin sida oberoende

av en specifik sensibilisering och dess symtom beror på de många transmittorer utan antikroppsreaktion som frigörs från mastcellerna. Att skilja anafylax och anafylaktoid reaktion från varandra är omöjligt i praktiken, men man kan genom senare allergologiska undersökningar försöka reda ut vilkendera reaktionen det var fråga om.

Man har ännu inte utvecklat test som prognostiserar livshotande reaktioner och en anamnes är fortfarande det enda sättet att få en uppfattning i frågan i förväg. Därvid måste anestesiologygen och den opererande kirurgen överväga om man skall ge någon ersättning för heparin eller vänta på heparinets normala metabolism. Vad diabetiker gäller är det fortsättningsvis skäl att vara extra försiktig och vid behov löna sig att överväga ett protaminallergitest före stora blodkärlskirurgiska operationer.

Vad göra om protaminallergi konstateras?

Ett alternativ är att undvika protamin – att använda protaminfria insulin, varav det finns några alternativ på marknaden; t.ex. vid behandling med många injektioner skulle närmast insulinglargin komma i fråga bland de långverkande insulinerna. Vid operationer kommer inte alltid en lägre antikoaguleringsmedel i fråga t.ex. vid blodkärlskirurgiska åtgärder och därför har man utomlands bl.a. utvecklat apparater som avlägsnar heparin, och olika filter som gör detsamma, m.m. (von Segesser et al. 2001, Jegger et al. 2000). Det höga priset och den ringa användningserfarenheten är gemensamma för alla dessa apparater. Som nyare behandlingsalternativ har man provat anti-TNF- α -antikroppar, som hämmar frigörandet av protamininducerade TNF- α och sålunda också protaminets kardiotoxicitet (Pevni et al. 2001). Heparinase I som bryter ner heparin är ett lovande alternativ som redan har hunnit till provningar i fas 3 (Heres et al. 2001). Lågmolekylärt protamin (LMWP-analogt) är också ett lovande forskningsobjekt (Tsui et al. 2001). Även de alternativ som användes t.ex. vid behandling av antikroppsmedierade heparintrom-

bocytopenipatienter kan komma i fråga beroende på anesthesiologen och kirurgen. Exempel är lepirudin, danaparoid, tirofiban, iloprost, epo-prostenol – användningen av alla dessa har diskuterats förtjänstfullt på annat håll (von Segesser et al. 2001, Kropsu 2002). Visserligen har allvarliga anafylaktiska reaktioner nyligen anmälts för lepirudin. Det torde emellertid vara enklast, om situationen tillåter det, att invänta heparinets normala metabolism: plasmans halveringstid är (beroende på dos – tiden förlängs när dosen höjs) vanligtvis 90 min ± 30 min. Märkas bör att tiden är märkbart längre för heparinderivat än för heparin.

Till sist

En anmälan om biverkningar skall sändas in om alla allvarliga reaktioner, också då det gäller preparat vars reaktioner är tidigare kända. Sedan år 1973 har vid sidan av vårt eget fall bara 3 fall anmälts till Läkemedelsverkets biverkningsregister (en pulmonal hypertension, två anafylaktiska chocker). Emellertid har enligt litteraturen (Räsänen et al. 1995, Hakala och Suojaranta-Ylinen 2000) åtminstone två patienter avlidit i Finland under samma tidsperiod och sannolikt har en del av de övriga fallen inte rapporterats.

Det är skäl att komma ihåg den sensibilisering för protamin som uppkommer vid insulintoleransbehandling, även om fallen är sällsynta. Likaså bör man i öppen vård minnas patienternas reaktioner på injektionsstället: om sådana förekommer och man överväger ett blodkärlskirurgiskt ingrepp är det bra att utreda kvaliteten på reaktionerna genom allergitest eller åtminstone foga informationen om eventuella misstankar om allergi till remisserna. Vid eventuella operationer kan man t.ex. använda något ersättande medel i stället för heparin för att undvika sällsynta men desto svårare reaktioner.

Litteratur

Bollinger ME et al. Protamine allergy as a complication of insulin hypersensitivity: a case report. *J Allergy Clin Immunol* 104: 462-465, 1999

Charpin D et al. Atopy and anaphylactic reactions to suxametonium. *J Allergy Clin Immunol* 82: 356-360, 1988

Fisher MM, Baldo BA. Anaphylactoid reactions during anaesthesia. *Clin Anaesthesiology* 2: 677-692, 1984

Hakala T, Suojaranta-Ylinen R. Fatal anaphylactic reaction to protamine after femoropopliteal by-pass surgery. *Ann Chir Gynaecol.* 89(2): 150-152, 2000

Heres EK et al. A dose-determining trial of heparinase-I (Neutralase) for heparin neutralization in coronary artery surgery. *Anesth Analg.* 93(6): 1446-1452, 2001

Horrorw JC. Protamine: a review of its toxicity. *Anesth Analg* 64: 348-361, 1985

Jegger D et al. Assembly of the Heparin Removal Device for patients with suspected adverse reaction to protamine sulphate. *Perfusion* 15(5): 453-456, 2000

Kimmel SE et al. Risk factors for clinically important adverse events after protamine administration following cardiopulmonary bypass. *J Am Coll Cardiol* 32(7): 1916-1922, 1998

Kropsu H. Hepariniin indusoima trombosytopenia ja tromboosi (tyyppi II) ja antikoaguloiminen sydänkeuhkokoneen käyttöä varten. *Finnanest* 35 (4): 307-311, 2002

Langerh D et al. Epidemiology of adverse reactions in anaesthesia in Germany and the Netherlands. *Klin Wochenschr* 60: 1010-1016, 1982

Levy JH. Anaphylactic reactions in anesthesia and intensive care, 2nd edition. Stoneham, Butterworth-Heinemann, 1992

Nordstrom L et al. Shock of anaphylactoid type induced by protamine: a continuous cardiorespiratory record. *Acta Anaesthesiol Scand* 22(3):195-201, 1978

Nyhan DP et al. Single doses of intravenous protamine result in the formation of protamine specific IgE and IgG antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 97: 991-997, 1996

Peng et al. Fatal anaphylactoid shock associated with protamine for heparin reversal during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Sin* 38: 97-102, 2000

Pevni D et al. Protamine-induced cardiotoxicity is prevented by anti-TNF-alpha antibodies and heparin. *Anesthesiology* 95: 1389-1395, 2001

Räsänen L et al. Herkistyminen protamiinia sisältävälle insuliinivalmisteille. *Duodecim* 111(10):914-918, 1995

Samuel T et al. Post-vasectomy autoimmunity to protamines in relation to the formation of granulomas and sperm agglutinating antibodies. *Clin Exp Immunol* 33(2): 261-269, 1978

von Segesser LK et al. Alternatives to unfractionated heparin for anticoagulation in cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 16(5): 411-416, 2001

Shimada A et al. Protamine dissociation before decondensation of sperm nuclei during in vitro fertilization of pig oocytes. *J Reprod Fertil* 120: 247-256, 2000

Tsui B. et al. Reduced reactivity towards anti-protamine antibodies of a low molecular weight protamine analogue. *Thrombosis Research* 101: 417-420, 2001

Weiler JM et al. Serious adverse reactions to protamine sulfate: are alternatives needed? *J Allergy Clin Immunol* 75: 297-303, 1985

Weiss ME et al. Association of protamine IgE and IgG antibodies with life-threatening reactions to intravenous protamine. *N Engl J Med* 320: 886-892, 1989