

Cystisk fibros – urgammal sjukdom med ny aktualitet

Historik och klinik

Cystisk fibros (CF) är en generell exokrinopati med symtom framför allt från luftvägar och nutrition, men flera andra organsystem kan vara affekterade. Tack vare ett intensivt samarbete mellan kliniker och grundforskare har stora framgångar kommit, såsom ny slemlösande och slembortskaffande behandling, nya vägar att bekämpa infektioner samt förbättrad nutrition. Runt hörnet väntas nya mediciner för att direkt påverka mekanismen för den skadliga genmutationen och genterapi. Patienter med CF förväntas nå en medianlivslängd på över 40 år. CF är numera en angelägenhet för alla specialiteter.

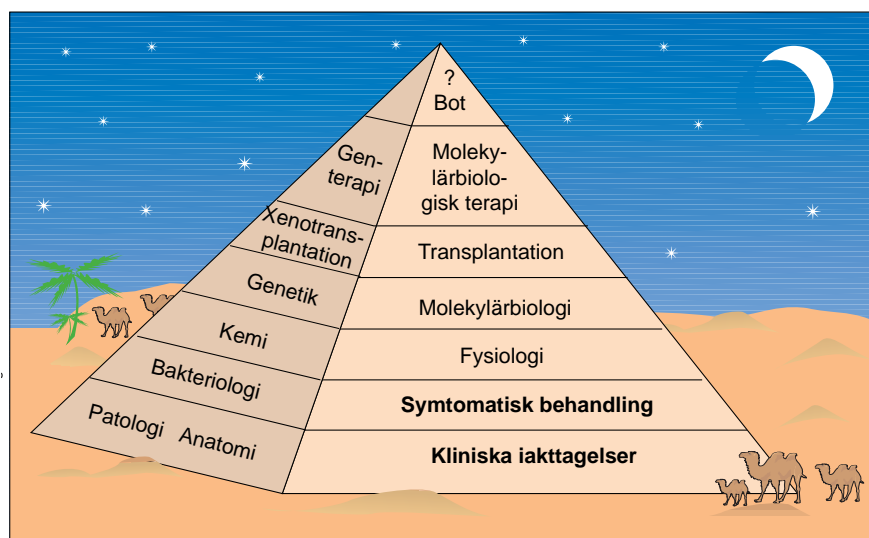
Prognosen för patienter med cystisk fibros (CF) har förbättrats markant. Detta har skett tack vare ett gott samarbete mellan kliniker och forskare inom de mest skilda fält – till mycket stor del genom initiativ av och stöd från Cystic Fibrosis Foundation i USA. Redigeringen och genomförandet av forskningen kring cystisk fibros kan liknas vid byggandet av en pyramid (Figur 1): Kliniker, anatomer och patologer har lagt grundstenarna genom att noggrant beskriva sjukdomens yttringar.

Med stöd av dessa kunskaper har en symptomatisk behandling vuxit fram. Bakteriologer kommer till hjälp mot de sekundära infektionerna. Kemister och fysiologer ökar kunskapen om sjukdomens patofysiologi och ger stöd för förfinade behandlingsmetoder. För att nå högre mot höjderna fordras genetiker, molekylärbioologer, immunologer. Transplantationer – eventuellt xenotransplantationer – kan ge hjälp åt de

Författare

HANS KOLLBERG

professor, överläkare, Cystisk fibroscenter, Akademiska barnsjukhuset, Uppsala.



Figur 1. Forskningen och utvecklingen kring cystisk fibros kan liknas vid byggandet av en pyramid.

svårast sjuka. Toppen på pyramiden, dvs en permanent bot, kan endast nås genom ett gediget samarbete mellan alla dessa kategorier.

Det är främst följande tre områden som gjort CF alltmer aktuell:

Förbättrade kliniska metoder har gjort att patienternas livslängd har ökat kraftigt [1, 2] (Figur 2), vilket gör att deras antal ökar samtidigt som de blir aktuella för allt fler specialiteter inom sjukvården (Faktaruta 1). De har härigenom blivit en ny utmaning för framför allt vuxenvården såväl medicinskt som socialt. Möjligheterna till en framgångsrik behandling [3] gör att alla CF-patienter måste få tillgång till kontakt såväl med specialister på CF som med konsulter inom så gott som alla medicinska områden. Särskilt måste betonas att enstaka patienter med CF kan gå odiaagnostiserade genom hela uppväxttiden – antingen på grund av ringa eller inga symtom eller på grund av dålig observans från läkarsidan. Vuxna med symptom måste få CF-diagnosen beaktad!

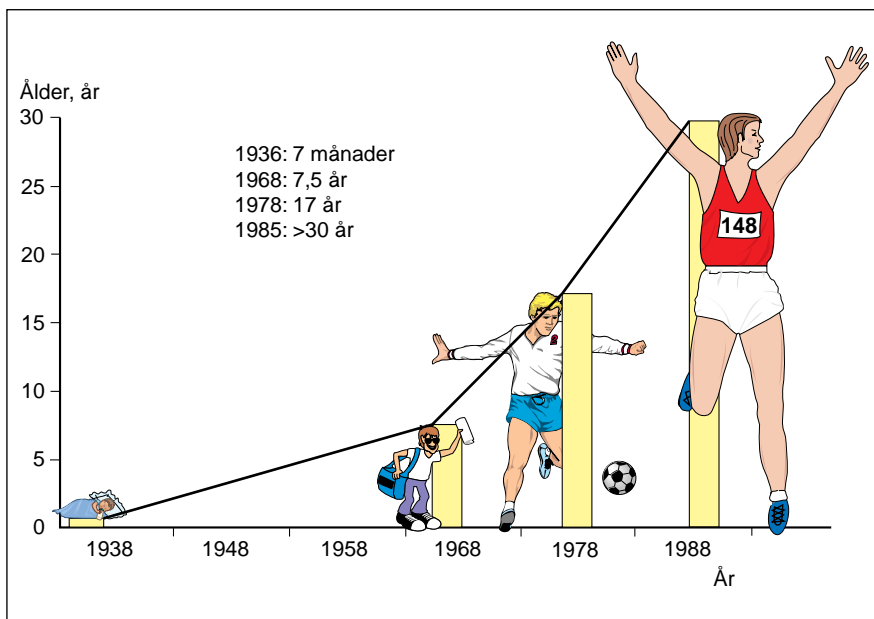
Kartläggning av sjukdomens patofysiologi. Fyndet av förhöjda saltkoncentrationer i svett [4] ledde till studier av elektrolyttransporten över cellmembranen, och Paul Quinton kunde redan 1983 påvisa att det primära felet var att finna i en minskad kloridtransport [5]. Fortsatt forskning har visat att detta

medför en rad sekundära följder för bl a natrium- och vattentransporten, den intra- och extracellulära miljön (elektrolytkoncentrationer; pH) och olika enzymaktiviteter [6]. CF är en modellsjukdom för vad som kan hända vid rubbad transmembran jontransport. Forskare inom framför allt molekylärbioologi, -kemi och -fysiologi finner allt fler pusselbitar som förklarar skeenden som är sekundära till den störda kloridtransporten. Därmed kan man också finna farmaka som är riktade mot den basala defekten. Den tidigare rent symptomatiska behandlingen kan kompletteras med en kausal terapi.

De genetiska framstegen har kanske tilldragit sig den största uppmärksamheten. Kartläggningen av CF-genen, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR [7-9], på kromosom 7 har dels lett till en ökad förståelse för patofysiologin vid CF, dels givit möjlighet till nya diagnosmetoder och nya behandlingsvägar – inklusive genterapi. Det senare har redan startats i fas I-studier på människa [10].

DEFINITION

Cystisk fibros är en autosomalt, recessivt ärftlig sjukdom. Den genetiska



Figur 2. Överlevnaden för patienter med cystisk fibros har stadigt förbättrats. När sjukdomen först beskrevs 1936 beräknades medianöverlevnaden till ca 7 månader. Ännu 1968 – när »modern» CF-behandling infördes till Sverige – var den beräknade medianöverlevnaden här endast 7 år. Sedan dess har dock överlevnaden stadigt förbättrats, och 1985 var den mer än 30 år. Preliminära siffror visar att medianöverlevnaden fortsätter att förbättras i ungefär samma takt.

bakgrunden är mutationer i CFTR-genen [7-9]. CFTR kodar för en kloridkanal och styr kloridtransporten över cellmembranen. En mutation i CFTR ger därför förändringar av jon- och vattentransporten. CFTR finns i alla celler men är framför allt uttryckt i epiteliala celler, vilket ger symtom särskilt från lungor, pankreas, mag-tarmkanal, lever och galla, fortplantningsorgan och svettkörtlar. De svåraste symtomen härrör från luftvägar och nutrition [6].

Hittills har mer än 900 olika mutationer beskrivits inom CFTR-genen [11]. En del av dessa mutationer ger endast ringa eller inga kliniska besvär. CF-patienter kan därför ha mycket skiftande klinisk bild.

En särställning inom förändringar i CFTR-genen intar syndromet »kongenital bilateral avsaknad av vas deferens (CBAVD)» [12]. Män med detta syndrom saknar vas deferens och har därmed inga spermier i sina ejakulat. De har dock fungerande spermier i testiklarna. De flesta av dessa män har en mutation i den ena CFTR-genen – ofta i kombination med en förändring i ett intron i den andra CFTR-genen.

HISTORIK

Den vanligaste mutationen, $\Delta F 508$, bör ha uppstått för 65 000–200 000 år

sedan och kan därmed vara lika gammal som människosläktet. Genen har spritts från Mindre Asien över Europa i två från varandra skilda vågor [13].

Att sjukdomen och en del av dess yttre ringar – ökad salthalt i svett och tidig död – var kända redan på 1400-talet kan man finna belägg för i en medeltida ramsa, som finns i ett flertal versioner från centrala Europa [14]:

»Ve det barn,
som smakar salt
vid kyss på pannan,
det är förhäxat
och skall snart dö.»

I sina »Underrättelser om barnsjukdomar och deras botemedel» 1764 [15] skrev »pediatrikens fader», Nils Rosén von Rosenstein: »Et annat slag af Diarrhée äro Barn egentligen underkastade, som Medici behagat kalla Fluxus Coeliacus [observera initialerna!], wid hwilken de ej eller få nytta af det de njuta, emedan det går sin väg, antingen til

FAKTARUTA 1

Olika specialisters kontakt med CF

Allmänspecialist Distriktsläkare	Diagnos! Alla barn med »failure to thrive», dålig viktökning, oroliga magar, ständiga luftrörsbesvär, nasala polyper, oklara leverbesvär, analprolaps m m. Alla vuxna med liknande besvär – framför allt bronkiektasier med pseudomonas-infektioner!
Barnläkare	Diagnos! Som ovan. Uppföljning i samband med CF-specialist
Lungläkare	Diagnos! Allt flera diagnostiseras i vuxen ålder! Uppföljning i samband med CF-specialist. Konsult vid bronkoskopier, hemoptyser, pneumotorax.
Infektionsläkare	Konsult framför allt kring antibiotikabehandling: isolering vid svårbehandlade infektioner.
Genetiker	Diagnos. Genetisk rådgivning.
Gynekolog	Diagnos! Kvinnor och män som har svårt få barn. Preventionsrådgivning. Stöd under graviditet. In vitro-fertilisering för män med CBAVD.
ÖNH-läkare	Diagnos! Övre luftvägsbesvär, nasala polyper, sinuiter.
Audiolog	Hörselskador av aminoglykosider.
(Barn)kirurg	Diagnos! Operation: Mekoniumileus; analprolaps; invaginationer, DIOS; esofagusvaricer; mjältförstoring; mukocoele, m m.
Ortoped	Konsult vid ledbesvär, m m.
Idrottsläkare	Konsult för den krävande fysiska aktiviteten.
Medicinare	Konsult vid diabetes, m m.
Röntgenolog	Diagnos! Påpeka diagnosmöjligheten vid specifika lung-röntgenfynd. Uppföljning.
Bakteriolog	Diagnos! Påpeka diagnosmöjligheten framför allt vid P aeruginosa. Uppföljning med upprepade sputumodlingar, antibiotikakoncentrationer.
Fysiolog	Uppföljning: lungfunktionsprov, arbetsprov m m.
Transplantationskirurg	Operation: Lungtransplantation. Levertransplantation.
Specialsjuksköterska Dietist, Sjukgymnast Kurator, Psykolog.	} Ingår i det primära CF-teamet.

FAKTARUTA 2

Milstolpar i CF-historien

1936	Fanconi	Patologanatomisk beskrivning av CF	[16]
1938	Andersen	Klinisk beskrivning av CF	[17]
1941	Schwachman	Klinisk beskrivning av CF	[18]
1943	Farber	Segt slem i mukösa körtlar – mukoviscidos	[19]
1953	diSant' Agnese	Ökad salthalt i svett – generell exocrinopati	[4]
1966	Matthews, Doershuk	Allomfattande vård och behandling av CF	[20]
1983	Quinton	Abnorm kloridtransport i CF-svettkörtlar	[5]
1983	Knowles	Abnorm salt- och vattentransport i epitelet	[21]
1989	Tsui, Collins, Riordan	CF-genen – CFTR – kartlagd	[7-9]
1993	Crystal	Första humanförsöket med genterapi	[22]

någon del förvandlad, så att det ser ut som en grå eller gulaktig Wälling [Chymus]... Sjukdomen är lätt igenkänd; men orsakerna ej så lätt häfna. Öfvervinnas de ej, så är Trån-Sjuka och Döden en nödvändig påföljd....Diarrhaea chylosa kan antingen härröra af mycken slem, som öfverdrager och tilltapper mynningarna af mjölk ådrorna och Sug-rören, eller af förstoppelse och hårdnad uti körtlarna i Tarmkäxet.»

Guido Fanconi beskrev CF som en patologanatomisk enhet 1936 [16]. Kort därefter gjorde Dorothy Andersen en utomordentlig och i stort sett uttömmande klinisk beskrivning av cystisk fibros [17] (Faktaruta 2).

SYMPTOM

Dorothy Andersens beskrivning av CF inkluderade: Dålig viktökning trots god aptit, stor buk, fettriiga avföringar, benägenhet för att få tidiga och svåra lunginfektioner, biliär cirros, cystiskt fibrotiserad pankreas, frånvaro av trypsin och lipas i duodenalvätskan, låg glykosterolerans och vitamin A-brist. Hon påvisade också att patienter med mekoniumileus hade samma pankreasförändringar som CF-patienter. Fanconi visade på förekomsten av hypoproteinemier och ödem i tidig ålder hos en del CF-patienter. Den kliniska bilden fullständiggades successivt av Farber – segt sekret i de flesta mukösa körtlarna (mukoviscidos); Lowe och May [23] – recessivt ärftlig sjukdom; Schwachman – nasala polyper, fyllda bihålor, svåra sekundära förändringar i lungorna med hemoptyser, pneumotorax, lunginsufficiens och cor pulmonale som följd, »mekoniumileusekvivalenter» (numera: distalt intestinalt obstruktionssyndrom, DIOS), invaginationstendens, analprolaps, manlig infertilitet, segt sekret i kvinnliga genitalia, m m; diSant' Agnese – förhöjda svettelektrolyter, samt ett flertal bakteriologer [24],

som pekat på den specifika bakteriefloora som förhärskar i de nedre luftvägarna hos CF-patienter – Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa och nu senast Burkholderia cepacia.

DEMOGRAFI – INCIDENS OCH PROGNOSEN

Sjukdomen förekommer huvudsakligen i vit kaukasisk befolkning. Incidensen i vissa delar av denna befolkning är kring 1:2 000 nyfödda [6]; i Sverige [25], Norge [26] och Danmark [27] är den kring 1:4 500 och i Finland är endast enstaka fall kända [28]. Det totala antalet CF-patienter i Sverige har stadigt ökat från 118 när observationerna startade 1968 till nära 500 idag (1999). Antalet nydiagnostiserade patienter per år hade en liten topp i mitten av 1970-talet då nyföddhetscreening förekom i delar av landet, men har i övrigt legat tämligen oförändrat genom åren. De senaste åren kan dock en viss minskning skönjas. Detta är alarmerande och tyder på att observansen för sjukdomen kan ha minskat. Det är således viktigt att påminna om att Svenska barnläkarförbundet vid ett symposium om screening för CF fastslog att svetttest skall användas som riktad screening på alla som har för CF misstänkta symtom. Åldern vid diagnos har hållit sig tämligen konstant över åren med hälften diagnostiserade före 1 års ålder och ca 80 procent före 3 års ålder. Den största skillnaden är att det är först från mitten av 1970-talet som patienter diagnostiserats i vuxen ålder. Eftersom det således är både nytt, ovanligt och mycket dåligt känt att CF-patienter kan gå odiagnostiserade genom barn- och ungdomsåren kan det inte nog kraftigt understrykas att man måste ha diagnosen cystisk fibros aktuell i alla åldrar!

Livslängden för CF-patienter har stadigt ökat. År 1968 var den förvänta-

de medianöverlevnaden i Sverige 7,5 år [1], och 1985 förväntades mer än hälften leva längre än 30 år [2] (Figur 2). Mycket talar för att barn som idag föds med CF kommer att leva i över 40 år med nuvarande behandlingsarsenal – och kanske långt mer om genterapi och nya kausala behandlingsmetoder utvecklas. Parallellt med livslängden ökar medianåldern hos de kända CF-patienterna. 1968 var den 5 år, och endast fyra patienter var äldre än 18 år. 1993 var den 14 år, och 151 patienter var äldre än 18 år. Kring år 2000 beräknar vi att det finns lika många vuxna över 18 år som barn med CF!

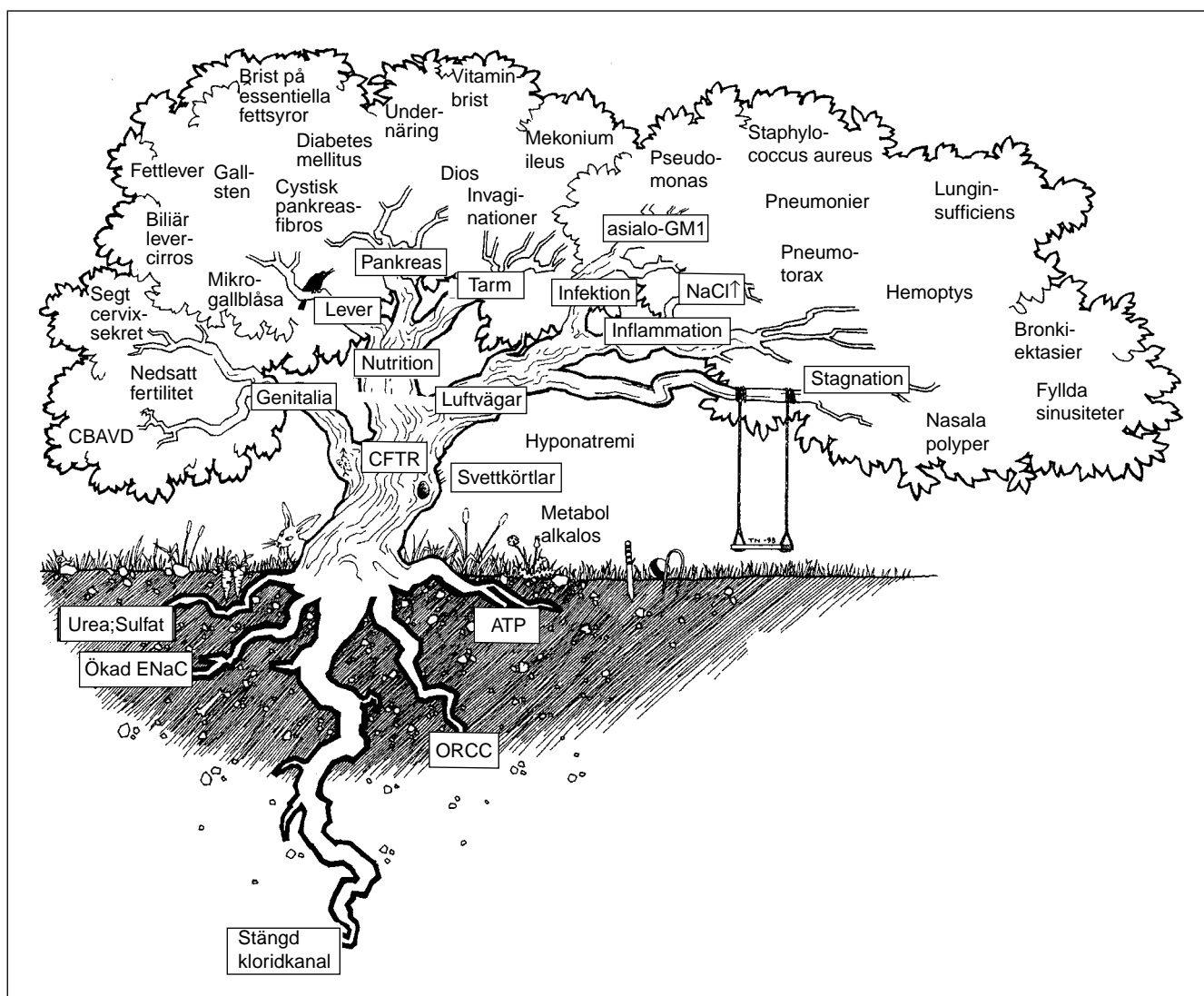
GENETIK OCH PATOLOGI

Den hetaste forskningen och den största framtidsoptimismen kring CF är förbunden med framstegen inom genetik och patofysiologi, vartill jag återkommer. Här ges en kortfattad information som underlag för förståelsen av kliniska symtom och för resonemangen kring nuvarande behandlingsformer. Vid de vanligaste mutationerna i CFTR fungerar inte kloridtransporten över cellmembranet. Detta medför sekundära förändringar i Na- och vätsketransporten. I submukösa körtlar i lungorna leder detta till att sekretet blir segt och täpper till luftvägarna. Följderna blir svårbehandlade pneumonier och en successiv utveckling mot lunginsufficiens. Segt sekret täpper också till pankreas utförsångar med pankreasinsufficiens, maldigestion och malabsorption som följd. Patienterna får stora, voluminösa, illaluktande avföringar och blir undernärda, ofta med vitaminbrist. Andra symtom som är direkt relaterade till den störda elektrolyttransporten i exokrina körtlar är förändrad galla som leder till biliär cirros, segt cervixsekret som leder till nedsatt fertilitet hos kvinnor och tilltäppta vas deferens hos män, försämrad återresorption av salt i svettkörtlarnas utförsångar som ger ett saltare svett och saltförluster vid excessiv svettning [6]. CF kan liknas vid ett stort träd (Figur 3).

BEHANDLING

All behandling måste provas ut individuellt för varje enskild patient och kan se helt olika ut under olika faser av sjukdomen. Behandlingen skall sättas in från det diagnosen ställts. Den är i stort sett profylaktisk och går ut på att förhindra att svårare lungförändringar, undernäring m m uppstår. Behandlingen är än så länge helt symptomatisk [3, 6]:

- Göra slemmet lösare.
- Skaffa bort slemmet.
- Bekämpa infektioner.



Figur 3. Cystisk fibros kan liknas vid ett stort träd. Mutationen i CF-genen är roten till det onda. Stammen är det genetiskt förändrade proteinet CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Den stänger kloridkanalen och förändrar även andra jonkanaler och transport av olika partiklar, vilket leder till ett förändrat sekret i alla sekretoriska celler. Grenarna och kronan är symtomen och sjukdomsytringarna från de tre huvudområdena: luftvägar, nutrition och genitalia. Även svettkörtlarna är affekterade och kan ge symtom.

- Stödja nutritionen.
- Aktivt bekämpa alla komplikationer, både medicinska och psykosociala.

Denna behandlingsstrategi fanns i den »Guide to diagnosis and management of cystic fibrosis», som togs fram av National Cystic Fibrosis Research Foundation 1963 [29] och som i praktisk utvärdering beskrevs av Matthews och medarbetare 1966 [20]. Det var dessa idéer som jag 1967 tog med mig hem från USA efter att ha studerat CF-vården där. Speciellt för den »svenska modellen» [30] var att betona den fysiska aktivitetens stora betydelse [31, 32].

Som framgår av överlevnadskurvorna (Figur 2) har dessa behandlingsprinciper betytt mycket för patienternas prognos.

Rekommendationer för terapi och behandling finns i dag i »Vårdprogram för cystisk fibros i Sverige» [3]. Behandlingen är mycket krävande både för patienterna, deras anhöriga och för samhället.

Slemlösande behandling

Slemlösande behandling – peroral, som inhalation och/eller i form av dimtält – insätts alltid vid diagnosens ställande. Alla CF-patienter bör få pröva om humant rekombinerat DNAs är effektivt för dem. Patienterna måste bli upplärda i god inhalationsteknik av erfaren sjukgymnast.

Slembortskaffande behandling

Hög fysisk aktivitet är det bästa sättet att bli av med slem. Någon form av andningsövningar med slemavlägsning måste patienterna utföra varje dag.

Även här är sjukgymnasternas insats av största betydelse.

Infektionsbekämpning

Avgörande för CF-patienternas sjukdomsförlopp är att deras luftvägsinfektioner bekämpas snabbt och effektivt. Alla CF-patienter skall vaccinerats mot mässling, kikhosta och influensa. Rekommendabelt är också att vaccinera mot tbc och pneumokocker. Antibiotika skall sättas in redan vid diskreta tecken till infektion (low grade infection) såsom aptitlös, trötthet, försämrad kondition, fulare upphostningar, ökad andningsfrekvens, försämrade auskultationsfynd eller feber. Det är viktigt att vara observant på vart och ett av dessa symtom, och inte gå och vänta för länge på en fullt utvecklad försämringsfas. Infektionsparametrar och antikroppar mot S aureus och P aeruginosa är goda indikatorer. Sputumodlingar skall utföras regelbundet och med speciella substrat. Antibiotika ges alltefter odlings-svar. Efersom CF-patienter ständigt har bakterier i sina nedre luftvägar skall de få antibiotika även vid virusangrepp för

att förhindra sekundära bakteriella infektioner.

Nutritionsbehandling

CF-patienter har behov av ett mycket högt energiintag, som regel 120–150 procent av referensgenomsnittet och med tonvikt på stort intag av fleromättade fettsyror. Extra vitaminer, framför allt de fettlösliga, ges alltid i hög dos. Substitution av pankreaszymer ges efter behov. För enstaka patienter kan extra-ordinära åtgärder behövas, såsom intravenös nutrition eller sondmatning.

Behandling av övriga komplikationer

Svåra sjukdomsyttringar och komplikationer skall alltid handhas tillsammans med CF-expertis.

Luftvägar. Nasala polyper behandlas i första hand med nasala steroider, men ofta behövs operation. Bihålorna är så gott som alltid sekretfyllda men behöver endast behandlas vid besvär av infektionstyp.

Svåra lungkomplikationer – bronkiectasier, hemoptyser, pneumotorax, lunginsufficiens med syrgasberoende och cor pulmonale – handläggs i samarbete med CF-expertis och lungläkare. Astma är minst lika vanlig hos CF-patienter som hos referenser och behandlas enligt allergologiska principer i kombination med CF-behandlingen! Allergisk bronkopulmonell aspergillos (ABPA) kan ge svår bronkokonstriktion och hyperreaktivitet och behandlas med steroider. Tbc eller atypiska mykobakterier skall ihågkommas vid terapiresistens!

Buksamrör och bukbesvär. Detta förekommer i ökad omfattning hos CF-patienter. Gastroesofagal reflux och duodeniter avhjälps ofta med hämmare av syraproduktionen. Dessa kan i vissa fall också förbättra fettresorptionen. Distalt intestinalt obstruktionssyndrom (DIOS) beror på att segt tarminnehåll klibbar igen tarmlumen och kan behandlas med lavemang av gastrografin, laxermedel, acetylcystein, dietföreskrifter och ändringar i dosering av pankreaszymer. Invaginationer förekommer hos CF-patienter i alla åldrar. Analprolaps förekommer numera i västerlandet mycket sällan vid andra tillstånd än CF, varför CF alltid bör uteslutas när sådan inträffar. Strikturer i tarmen har på senare tid rapporterats hos flera CF-patienter i samband med att pankreaszymer givits i högdosberedningar. Cancer i gastrointestinaltrakten är vanligare hos CF-vuxna än hos ett åldersmatchat klientel. Mukocele i caecumappendix förekommer i enstaka fall. Ett stort mukocele kan perforera

eller bli torkverat, varför det bör opereras.

Bakteriefloran kan förändras dels på grund av malabsorption, dels på grund av upprepade antibiotikakurer. CF-patienter kan vara okänsliga för bakterier som verkar via kloridkanaler – såsom *Clostridium difficile*, vilken har påvisats hos ett stort antal asymtomatiska CF-patienter.

Leverförändringar kan förekomma. I sådana fall skall leverstorlek, transaminaser och K-vitaminstatus kontrolleras regelbundet. Redan vid tidiga förändringar bör ursodeoxycholsyra insättas. Vid levercirros med portahypertension kan kirurgiska ingrepp bli nödvändiga. Enstaka CF-patienter har genomgått levertransplantation.

CF-patienter har ofta en mycket liten gallblåsa, och gallsten förekommer i ökad frekvens.

Pankreatit kan förekomma hos patienter med kvarvarande pankreasfunktion.

Diabetes mellitus. Diabetes mellitus drabbar ca 10 procent av äldre CF-patienter. Tidig upptäckt är väsentlig och behandling med insulin bör startas tidigt. Kosten skall liksom tidigare hållas kaloririk.

Graviditet. CF-kvinnor har svårt att bli gravida på grund av ett segt cervixsekret. Många har dock genomfört en eller flera graviditeter. Patienten måste kontrolleras noga under havandeskapet.

Infertilitet. Infertilitet förekommer hos mer än 95 procent av CF-männen på grund av obliteration i sädesledarna. Spermiogenesen är dock normal, och spermerna kan tas ut medelst punktion för in vitro-fertilisering.

Kirurgi och narkos medför särskild risk för CF-patienten

CF-patienten skall alltid betraktas som en högriskpatient vid kirurgiska ingrepp. Specifika ingrepp skall helst göras i elektiv fas och med patienten så väl förberedd som möjligt. K-vitaminstatus skall kontrolleras och extra K-vitamin ges vid behov. Fullnarkos undviks om möjligt. Före och efter operativa ingrepp skall patienterna ha extra andningsgymnastik; även under narkos och före extubering skall patienten erhålla noggrann andningsgymnastik.

Psykologiskt och socialt stöd är av vikt

En god kontakt med psykolog skall finnas för att hjälpa såväl CF-patienten som hans familj, framför allt vid förändringar i vården eller vid svårare situationer i det sociala livet.

CF-behandlingen är både kostsam och mycket tidsödande. Social isolering och ekonomiska påfrestningar är hotande realiteter. Patienten och anhöriga

måste få en kompetent vägledning av en kurator.

RESULTAT

Dagens CF-vård har kommit en bra bit på väg. Patienterna förväntas nu leva upp i 40–50-årsåldern, och inom kort har vi lika många vuxna som barn med CF. Trots att deras behandling är arbetssam och tidskrävande lever de flesta ett gott och aktivt liv. I en stor nordisk studie visas att de också har en god livskvalitet [33].

Dessa resultat har uppnåtts dels genom en intensiv forskning kring sjukdomen – dess genetik, patogenes, symptomatologi och behandling, dels och framför allt genom ett gott samarbete mellan CF-patienterna, deras familjer och deras vårdare. Exempel på åtgärder som vidtagits och som haft god effekt är följande:

- Införandet av en mångsidig, allomfattande vård med successiv anpassning till nya rön och svenska förhållanden.
 - En utförlig, detaljerad information och utbildning till CF-patienter och deras anhöriga, så att de förstått sjukdomen och dess behandling och därmed kunnat samarbeta och bli följ samma i behandlingen (Figur 4).
 - Bildandet av en riksförening (RfCF) för bevakande av patienternas intressen och påtryckning för bättre villkor.
 - Skapande av expertgrupper för CF vid CF-centra, vilka sprider kunskap och information om sjukdomen till patienterna och till deras vårdnadshavare i hemorten.
- Visionen att kunna bota alla patienter med CF så att de kan leva ett normalt liv lika länge som alla andra är ännu inte nådd. Men den lever fortfarande hos både forskare, patienter och anhöriga. Hur frågorna kring detta tacklas av forskare av alla kategorier, molekylärbioologer, kemister, fysiologer, kliniker m fl återkommer jag till i en andra artikel.

Referenser

- Arbetsgruppen för cystisk fibros, Barnläkarföreningen. I: Hjelte L, Kollberg H, eds. Cystisk fibros. Vårdprogram för Sverige. Uppsala: Riksförbundet cystisk fibros, 1994.
- Di Sant'Agnes PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas, its clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics* 1953; 12: 549-63.
- Quinton PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature* 1983; 301: 421-2.
- Kerem BS, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1073-80.
- Coutelle C, Caplen NJ, Hart SL, Middleton

- PG, Williamson R. Towards gene therapy for cystic fibrosis. In: Dodge JA, Brock DJH, Widdicombe JH, eds. Cystic fibrosis, current topics. Chichester: John Wiley and sons, 1994: 33-54.
16. Fanconi G, Uehlinger E, Knauer C. Das Coeliakisyndrom bei angeborenen zystischer Pancreasfibromatose und Bronchiektasien. Wien Med Wochenschr 1936; 74: 85-92.
 17. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: A clinical and pathological study. Am J Dis Child, 1938; 56: 344-99.
 18. Schwachman H. Progress in study of mucoviscidosis (pancreatic fibrosis) with illustrative case presentations. Pediatrics 1951; 7: 153-63.
 20. Matthews LW, Doershuk CF, Wise M, Eddy G, Nydelman H, Spector S. A therapeutic regimen for patients with cystic fibrosis. J pediatr 1964; 65: 558-75.
 25. Kollberg H. Incidence and survival curves of cystic fibrosis in Sweden. Acta Paediatr Scand 1982; 71: 197-202.
 29. National Cystic Fibrosis Research Foundation Professional Education Committee (Chairman H Schwachman). Guide to diagnosis and management of cystic fibrosis. New York: National cystic fibrosis research foundation, 1963.
 30. Kollberg H. Cystisk fibros. Synpunkter på klinik och behandling. Södertälje: Astra Läkemedel AB, 1969.
 32. Kollberg H. Cystic fibrosis and physical activity. An introduction. Int J Sports Med 1988; 9 (suppl 1): 2-5.
 33. Lindström B. The essence of existence. On the quality of life of children in the Nordic countries. Göteborg: The Nordic School of Public Health, 1994.

En fullständig referensförteckning kan erhållas från Hans Kollberg, Akademiska barnsjukhuset, 751 85 Uppsala.

Summary

History and clinical practice. Cystic fibrosis (an ancient disease with renewed topicality

Hans Kollberg

Läkartidningen 1999; 96: 3324-9

Cystic fibrosis (CF) is a general exocrinopathy chiefly characterised by airway and nutritional symptoms, though several other organ systems may also be affected. Intensive collaboration between clinicians and research scientists has enabled great advances to be made in our understanding and treatment of the disease. New mucolytic treatment, new approaches to combating infections, and improvements in nutrition have already appeared. Just around the corner await gene therapy and new drugs impinging directly on the mechanisms whereby the gene mutations exert their harmful effects. The median life expectancy of CF patients is now over 40 years. CF is currently the concern of multiple disciplines.

Correspondence: Professor Hans Kollberg, Akademiska barnsjukhuset, SE-751 85 Uppsala, Sweden.

Biverkningar från dentala material

Angeläget att även läkare rapporterar

Att även läkare rapporterar biverkningar av dentala material är angeläget bland annat med tanke på tillkomsten av nya material och att huvuddelen av befolkningen är exponerad.

Rapportering av biverkningar från tandfyllningsmaterial har i Sverige pågått sedan 1996. Socialstyrelsen har på regeringens uppdrag inrättat ett biverkningsregister för dentala material. Driften av registret är förlagd till odontologiska fakulteten, Umeå universitet. Rapporteringen gäller både patienter och tandvårdspersonal.

Data om patienter och personal

Totalt hade under 1998 kommit in 129 biverkningsrapporter, varav sju från läkare. Detta är en minskning från 1997 då 179 rapporter kom in, varav 20 från läkare. Den vanligaste åldersgruppen har sedan rapporteringen startade 1996 varit 50-59 år, och andelen kvinnor utgör omkring 75 procent. I årsrapporten från 1998 redovisades objektiva fynd från munhålan i drygt hälften av fallen, vanligen likenoïda reaktioner, erytem, erosioner och svullnad. För vävnader utanför munhålan fanns få rapporterade iakttagelser men bland dessa var bettfysiologiska besvär vanligast.

De besvär från munhålan som patienterna själva uppgav dominerades, i likhet med föregående år, av svidande, brännande känsla samt smärta och ömhet. Liknande besvär var vanliga även från läppar, ansikte och käkar. Såsom under tidigare år fanns 1998 rapporterade allmänna symtom med framför allt muskel-ledsmärter, trötthet, yrsel, huvudvärk, koncentrationssvårighet samt besvär från hud, ögon och öron.

I omkring 60 procent av fallen relaterades de rapporterade biverkningarna till fyllningar och till dessa associerade material och åtgärder. När därvid sym-

tom som var lokaliserade till munhålan förelåg ansåg såväl patient som rapportör att symtomen kunde relateras till amalgam i omkring 75 procent av fallen, i övrigt till kompositmaterial, dvs plastbaserade fyllningar. En sambandsbedömning har gjorts av en biverkningsgrupp i Umeå, i vilken medicinsk expertis ingår. I 44 procent av fallen ansåg gruppen att ett samband var osäkert eller inte bedömbart. I övriga fall bedömdes ett samband som troligt eller möjligt.

Antalet rapporter rörande personal hade 1998 minskat till totalt 16 stycken jämfört med 44 respektive 103 rapporter under de två föregående åren. Den vanligaste åldersgruppen 1998 var 40-49 år, och i de flesta fallen hade symtomen debuterat före 1998. Flertalet symtom relaterades, liksom under tidigare år, till kompositmaterial och latexhandskar men inga till amalgam. Den kraftiga minskningen av rapporterade biverkningar hos personal skulle kunna bero på att tandvårdspersonalen fått en intensiv information de senaste åren om såväl härdplaster som handskar.

Angeläget fortsätta rapportera

Det föreligger sannolikt en underrapportering av biverkningar som är orsakade eller misstänks vara orsakade av dentala material. Tillkomsten av nya material gör det angeläget att även rapportera sådana fall där ett samband mellan material och önskad reaktion endast uppfattas som tveksamt. Dessa fall kan komma att utgöra ett viktigt observandum inför kommande rapporter om biverkningar. Mot bakgrund av att huvuddelen av befolkningen exponeras för dentala material är det angeläget att rapporteringen av biverkningar blir så fullständig som möjligt.

När en biverkan av ett dentalt material konstateras eller misstänks bör den tandläkare, läkare eller tandhygienist till vilken patienten först vänder sig sända in en rapport till biverkningsregistret.

Blankett kan rekvideras från Odontologisk materialvetenskap, Umeå universitet, 901 87 Umeå, fax 090-77 51 23, eller från Socialstyrelsen, Hälso- och sjukvårdsavdelningen, Allmänna enheten, 106 30 Stockholm. Blanketten finns även i pdf-format på internet: www.sos.se/hs/hsAe/dentreg.htm •

Författare

PER G SWARTLING
medicinalråd, Socialstyrelsen, Stockholm.