

Acetazolamide som profylaktisk behandling mot Acute Mountain Sickness?



Författare:
Jesper Eriksson, ST läkare
Skogslyckan VC
Rapport 2018:10

FoUU-centrum Fyrbodal

Rapport 2018:10

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/247841>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningssätt
FoUU-centrum Fyrbodal

Handledare:

Ninni Sernert, Professor
FoU-enheten, NU-sjukvården

Mattias Prytz, Överläkare, med dr
Kirurgkliniken, NU-sjukvården

Sammanfattning

Syftet med denna litteraturgenomgång ämnar att undersöka om evidens finns för att behandla profylaktiskt med Diamox (Acetazolamide) vid vistelse på hög höjd för att minska risken att utveckla Acute Mountain Sickness (AMS). Acute Mountain Sickness är ett vanligt symptom vid bergsklättring på höjder > 2500 meter över havet som flertalet turister kan uppleva. Litteraturgenomgången omfattade flertalet dubbel blindade randomiserade studier med evidens för att Diamox har god profylaktisk effekt för att minska risken att drabbas utav AMS. Således bör förskrivning övervägas till resenärer som skall vistas på hög höjd.

Nyckelord

Acetazolamide. Ams.

Innehållsförteckning

Introduktion	1
Syfte.....	2
Metod.....	2
Resultat.....	2
Diskussion.....	4
Konklusion/slutsats.....	5
Referenser	6

Introduktion

Höjdsjuka eller Acute Mountain Sickness (AMS). kan inträffa vid vistelse på höjd över 2500m och kan drabba alla vid otillräcklig acklimatisering som ses under snabb stigning till hög höjd och kan variera i svårighetsgrad från milda symptom med enbart huvudvärk och yrsel till livshotande tillstånd med hjärnödem(HACE, High Altitude Cerebral Edema) och lungödem(HAPE, High Altitude Pulmonary Edema).

Patofysiologin bakom AMS / hjärnödem är ej fullständigt kartlagd men en teori är att vid minskad PO₂ i luften tillstöter cerebral hypoxi vilket leder till ett ökat cerebrala blodflöde där en nedsatt cerebral autoregulation leder till ett ökat kapillärt hydrostatiskt tryck med skador på blod/hjärn barriären och utveckling av hjärnödem med symptom ifrån AMS och i svåra fall hjärnödem. Vid lungödem, sker komplexa patofysiologiska förändringar som leder till ett ödem där det sammanfattningsvis är ett ökat pulmonellt tryck som driver vätska ut i lungan.

För att diagnostisera och värdera svårighetsgrad utav AMS används Lake Louise Score, LLS (1) där man utöver huvudvärk skall ha symptom i varierad svårighetsgrad i form av sömnsvärigheter, yrsel, mag- och tarmbesvär såsom aptitlösa, illamående och kräkning som vardera skattas mellan 0-3 poäng beroende på svårighetsgrad. Vid 3 poäng ställs diagnosen AMS. Över 6 poäng innebär svår AMS och evakuering till lägre höjd skall ske omgående.

Man vet ej varför vissa har lättare att utveckla höjdsjuka gentemot andra men skyddande faktorer är att ej klättra mer än 300 höjdmeter dagligen för att acklimatisera sig och att vid symptom enligt Lake Louise Score börja nedstigning till lägre höjd. Hög ålder minskar risken att utveckla AMS men varken kön eller fysisk kapacitet har inverkan på utvecklandet utav AMS.

I USA är den verksamma substansen Acetazolamide(2) godkänd och registrerad med indikation att förebygga samt behandla AMS. I Fäss(3) har Diamox (som innehåller substansen Acetazolamide) indikation för behandling av Glaukom samt Epilepsi men ej för prevention eller behandling utav AMS.

Acetazolamide verkningsmekanism fungerar genom att bikarbonat utsöndras i urinen som leder till att pH värdet sjunker i blodomloppet vilket kroppen kompenserar med att andas mer frekvent och djupt som i sin tur leder till att mer syre som det finns brist på vid hög höjd inkommer till kroppen.

I takt med globaliseringens tillväxt har tillgängligheten till världens högsta bergstoppar ökat vilket medför att fler människor med begränsad erfarenhet kommer att försöka att bestiga höga berg runtomkring i världen. Ett av det vanligaste berget turister bestiger är Kilimanjaro, Afrikas högsta bergstopp som mäter 5895 meter över havet. Studier (4) har visat att risken att drabbas utav AMS där är ca 70 %.

Det finns ingen tillgänglig statistik i hur utsträckning som Acetazolamide förskrivs till personer som skall till hög höjd. Man kan spekulera i om underförskrivning sker och om ökad kunskap hos hälso- och sjukvården om Diamox positiva effekt att minska risken för AMS kan bidra till att fler får läkemedlet förskrivet.

Syfte

Syftet är att undersöka om det finns evidens för förskrivning av Acetazolamide som prevention eller behandling av AMS till personer som planerar att vistas på hög höjd.

Metod

Litteratursökningen utfördes i PubMed i februari, 2018. Sökorden Acetazolamide AMS gav 119 träffar utan begränsningar där studier utförda som Dubbel blindade randomiserade studier fokuserades på att hitta och som utvaldes för granskning. Fyra relevanta artiklar valdes sedan ut. Ytterligare en artikel inkluderades via referenslista.

Resultat

Primary outcome för studierna var i första hand incidensen utav AMS vid intag utav Acetazolamide kontra placebo.

I en dubbel blindad randomiserad kontrollerad studie ifrån Nepal International Clinic(5) studerade man Acetazolamids effekt utav behandling med 125 mg två gånger dagligen för att förhindra utvecklingen utav AMS. Inklusionskriterier för studien var friska personer utan hjärt- och kärl sjukdom eller Diabetes Mellitus och som inte vistats på hög höjd de senaste två veckorna eller intagit läkemedel som innehåller Acetazolamide inom två veckor. I studien ingick 197 deltagare varav 155 fullföljde studien som slumpmässigt blivit tilldelade antingen en kapsel innehållande Acetazolamide eller en kapsel utan verksam substans som ej visuellt skiljde sig ifrån varandra. Av deltagarna var 104 män och 51 kvinnor.

Medelåldern var 35 år med en spridning mellan 18-70 år. Studien utfördes vid Mount Everest basläger där deltagarna antingen intog Acetazolamide eller placebo med start i Pheriche (4243m) fram till Lobuje (4937m) där skattning med LLS utfördes. Resultatet utav studien påvisade en statistisk signifikant reduktion utav AMS vid intag utav Acetazolamid där enbart 9 utav 74(12,2%) personer ådrog sig AMS jämfört med placebo där 20 personer utav 81 (24,7%) fick diagnosen AMS.

Profylax med Acetazolamide innebar således en relativ riskreduktion med 50.6% och number needed to treat att förhindra AMS hos en person var 8.

Parestesier som är den vanligaste beskrivna biverkan noterades i 48,6 % i gruppen som intog Acetazolamide jämfört med 3,7 % i placebogruppen.

Samma forskargrupp gjorde ytterligare en randomiserad dubbel blindad placebo kontrollerad studie (6) vid Mount Everest basläger som inkluderade 614 vandrare varav 487 fullföljde studien med start ifrån Pheriche till Lobuje. Personer som redan hade symptom av AMS samt om man spenderat en natt över 4500m eller redan intagit läkemedel som innehåller Acetazolamide / Ginko Bilbo inom två veckor samt deltagare med känd hjärt- och kärl sjukdom eller Diabetes Mellitus exkluderades. Utav dessa deltagare var 69 % män. Medelåldern var 37 år. I denna studie fick deltagarna antingen Acetazolamide i dosen 250 mg två gånger dagligen eller placebo samt två ytterligare grupper där den ena intog Acetazolamide tillsammans med Ginko och en grupp med bara Ginko. Resultatet visade att 40 (34 %) drabbades av AMS i placebo gruppen(n = 119) jämfört med Acetazolamide gruppen (n=118) där 14 (12 %) erhöll diagnosen AMS. I Acetazolamide med Ginko (n=126) fick 18 (14 %) AMS och i Ginko gruppen(n=124) fick 43(35%) AMS. I Acetazolamide gruppen fick 85 (72 %) biverkningar i form av parestesier jämfört med placebo gruppen där 12st (10 %).

Vid Colorado Universitet, USA utförde man en dubbel blindad randomiserad placebo kontrollerad studie (7) med hypotesen att minska AMS genom att behandla profylaktiskt med Acetazolamide 125 mg två gånger dagligen jämfört med placebo tre dagar före snabb transport under två timmar med bil ifrån 1600m till 4300m. I studien ingick 44 personer varav 57 % var kvinnor i placebogruppen respektive 42 % i behandlingsgruppen. Man exkluderade gravida kvinnor, om man hade aktuell viros, hjärt- och kärl sjukdom samt om man intagit alkohol inom 24h innan studien skulle utföras. Deltagarna blev slumpmässigt utvalda att få en tablett innehållande Acetazolamide eller placebo tablett som enbart innehöll laktos men som visuellt ej skiljde sig ifrån varandra. Data insamlades efter 24h vistelse på 4300m. Resultatet visade 3/22 deltagare i behandlingsgruppen fick AMS jämfört med 10/22 deltagare i placebogruppen. Skillnaden var statistisk signifikant (p 0,021) jämfört med placebogruppen

I en annan studie som utfördes vid Kilimanjaro, 5895m av Manchester Medical School (4) jämförde man intag med acetazolamide mot inget intag av acetazolamide vid bestigning av två leder varav den ena på 4 dagar och den andra på 5 dagar. Deltagarna i studien rekryterades vid första hyttan, 2700m där man exkluderade deltagare som varit över 3000m de senaste två veckorna och vars engelska inte var tillräckligt bra. Initialt var 350 personer tillfrågade, varav 181 vandrare hade komplett data som kunde analyseras. Deltagarna följdes upp vid tre olika hytter under bestigningen där symptom enligt LLS registrerades. Resultatet visade att chansen att nå toppen vid intag av Acetazolamide(27/31 = 87 %) vid 5

dagars bestigning jämfört utan intag (43/86 = 50 %). Vid 4 dagars bestigning sågs ej denna effekt. Utan Acetazolamide nådde 27/41 toppen (66 %) jämfört med Acetazolamide 14/23 (61 %).

Carsten et al genomförde en dubbel blindad randomiserad studie vid Washington School of Medicine (8) där man jämförde intag utav Acetazolamide i dosen 125 mg två gånger dagligen mot 250 två gånger dagligen versus placebo hos deltagare som flugit direkt ifrån Miami, USA till La Paz (ca 3640m), Bolivia. Deltagarna blev tillfrågade vid landning om man ville delta i studien. Man exkluderade deltagare som var yngre än 18 år eller äldre än 60 år. Vägde över 90 kg eller under 45 kg, Gravida eller ammande kvinnor. Likaså exkluderades man om man var boende över 1600 meter över havet. Totalt ingick 32 st deltagare (Kön, Ålder inte specificerat) som randomiserades till 3 grupper, 125mg tabletter, 250 mg tabletter eller placebo läkemedel innehållande Vitamin C. LLS score insamlades efter 0h, 6h samt 24h. Totalt uppfyllde 9/32 (28 %) kriterium for AMS enligt LLS vid ankomsten. Vid 0 respektive 24h var medelpoäng for LLS 1.73 och 1.09 for placebo gruppen(n= 11), för 125mg två gånger dagligen(n=11) 1.45 samt 1.36 samt för 250mg två gånger dagligen gruppen 2,7 respektive 0,6 som där är statistik signifikant sänkning utav LLS poäng (p = 0,008). Det var även statistik signifikant skillnad (p=0,002) mellan LLS poäng vid jämförelse av placebo gruppen värde vid 0 samt 24h jämfört mot 250 mg gruppen.

Diskussion

Denna litteraturstudie innefattade fem artiklar varav tre stycken dubbel blindade kontrollerade studier.

De vetenskapliga studierna som bäst påvisade diamox positiva effekt på diamox var två studier ifrån Nepal International Clinic (3) samt (4) . Dessa två studier utgick dock ifrån personer som redan befann sig på hög höjd (drygt 4000m) och utan symptom ifrån AMS och således torde de som inkluderades vara väl acklimatiserade, ha god kännedom hur att undvika AMS med acklimatisering eller individuell god anpassningsförmåga till hög höjd. Det framgår inte om resultatet blivit annorlunda om man började studien med samma deltagare ifrån lägre höjd och ej under acklimatiseringsprocessen där deltagare redan visat god anpassningsförmåga till hög höjd En stor andel var även män, i artikel (3) var 67.1 % män och i artikel (4) var 69 % män.

Studien (5) där man under snabb tid gick ifrån låg höjd (1600 m) till hög höjd (4300 m) fanns det även där statistisk signifikans att Acetazolamide minskade risken att utveckla AMS. Det var få deltagare inkluderade, 22 st, vilket är en svaghet. Det vore även intressant att jämföra utvecklande utav AMS med adekvat acklimatisering under ex. 3 dagar innan man befann sig på 4300 m.

I Studie (6) där deltagarna flögs ifrån Miami till La Paz påvisades statistisk signifikant lägre LLS poäng vid intag utav Acetazolamide. Enbart 32 deltagare deltog. Kön fördelning och ålder var ej specificerat. Man bör ifrågasätta LLS poäng vid 0h. Studien redogör inte om det rörde sig om LLS poäng ifrån AMS eller ifrån exempelvis lång flygresor med allmän trötthet, sömnbrist etc.

Vid Kilimanjaro studien fick deltagarna själva välja om man skall klättra under 4 respektive 5 dagar, Man fick även välja om man ville bli behandlad med Acetazolamide eller ej likaså vilken dosering man föredrog och man följde ej heller upp med compliance av läkemedelsintag. Detta kan antyda att personlighetsdrag samt placebo har påverkat resultatet.

Dessa artiklar påvisar således statistisk signifikant minskad incidens utav AMS vid intag av Acetazolamide både vid förflyttning under vistelse vid hög höjd (3,4) samt snabbt stigning till hög höjd (5,6). De innefattar dock enbart höjder mellan 4000 – 6000 m.o.h. och intag under en relativ kort period. Ingen av dessa studier innefattar profylaktisk behandling vid höjder ovanför 7000 m.ö.h. Artiklarna har fokuserat på profylaktisk behandling och ej strikt behandling utav AMS symptom.

Konklusion/slutsats

Genomgången litteraturstudie visade på vetenskaplig evidens att förskriva Acetazolamid att behandla profylaktiskt under vistelse vid hög höjd och bör således övervägas till personer som planerar höghöjdsvistelse på sin agenda. Frågan om Acetazolamide minskar risken att utveckla AMS eller mer allvarliga symptom ifrån HAPE / HACE mellan 7000 - 8000 m är obesvarad.

Referenser

1. Lake Louise Score
http://www.adventuremedicalconsulting.co.uk/images/LakeLouisescore_001.pdf [Åtkomst 2018-04-20]
2. U.S Food And Drug Administration
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&applno=012945> [Åtkomst 2018-04-20]
3. www.fass.se[Åtkomst 2018-04-20]
4. Determinants of summiting success and acute mountain sickness on Mt Kilimanjaro (5895 m). *Wilderness Environ Med.* 2009 Winter;20(4):311-7. doi: 10.1580/1080-6032-020.004.0311.PMID:20030437
5. Basnyat B, Gertsch JH, Johnson EW, Castro-Marin F, Inoue Y, Yeh C.High Alt Med Biol. Efficacy of low-dose acetazolamide (125 mg BID) for the prophylaxis of acute mountain sickness: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. 2003 Spring;4(1):45-52.PMID:12713711
6. Gertsch JH1, Basnyat B, Johnson EW, Onopa J, Holck PS.Randomised, double blind, placebo controlled comparison of ginkgo biloba and acetazolamide for prevention of acute mountain sickness among Himalayan trekkers: the prevention of high altitude illness trial (PHAIT). PMID:15070635
7. van Patot MC, Leadbetter G 3rd, Keyes LE, Maakestad KM, Olson S, Hackett PH.Prophylactic low-dose acetazolamide reduces the incidence and severity of acute mountain sickness. *High Alt Med Biol.* 2008 Winter;9(4):289-93. doi: 10.1089/ham.2008.1029.PMID:19115912
8. Carlsten C, Swenson ER, Ruoss S.High Alt Med Biol.A dose-response study of acetazolamide for acute mountain sickness prophylaxis in vacationing tourists at 12,000 feet (3630 m). 2004 Spring;5(1):33-9. PMID:15072715

Närhälsan



FoUU-centrum Fyrbodal, Vänerparken 15, 462 35 Vänersborg
Hemsida: www.narhalsan.se/fou-fyrbodal