

# MAGNESIUM ÄR INTE DET ENDA ALTERNATIVET

**Magnesiums värde, givet i optimal dos och tidsrelation, behöver värderas ytterligare innan definitiva slutsatser kan dras om dess betydelse vid behandling av hjärtinfarkt. I motsats till en tidigare artikel i Läkartidningen anser vi inte att det är etiskt otillfredsställande att behandla patienter med akut hjärtinfarkt med trombolytiska medel.**

**Beträffande frågeställningen trombolys och/eller magnesium behöver det inte vara frågan om antingen/eller utan kanske både/och.**

C G Nilsson och Henrik Lagerlöf har i Läkartidningen 3/97 framfört synpunkter på akut behandling vid hjärtinfarkt, »Forcerad fibrinolys skadar myokardiet» [1]. Artikeln är att betrakta som ett diskussionsinlägg där budskapet är att magnesium har en viktig plats vid infarktbehandling och att trombolytisk terapi är behäftad med så stora nackdelar att dess värde är tveksamt. Förhoppningsvis kommer inlägget att stimulera till en debatt kring dessa frågor.

Inledningsvis anser vi det viktigt att påpeka att frågan om optimalt omhändertagande av patienter med akut hjärtinfarkt inte bara handlar om trombolys och/eller magnesiumbehandling. Vi får inte glömma andra viktiga landvinningar inom infarktsjukvården som hjälpt

till att nedbringa dödligheten och sjukligheten såsom betablockad, nitroglycerin, acetylsalicylsyra, ACE-hämmare, allmänt förbättrat omhändertagande m m. Dessutom tillkommer akut perkutan transluminal koronar angioplastik (PTCA) vid infarkt, som i flera randomiserade studier visat sig vara minst lika effektivt som trombolytisk behandling, och som också är förstahandsalternativ vid tex kontraindikation mot trombolys och kardiogen chock. På senare tid har även mycket potenta trombocythämmare, s k GP IIb-IIIa-inhibitorer, visat sig vara av betydande tilläggsvärde vid PTCA respektive trombolytisk behandling.

## För- och nackdelar med trombolytisk behandling

Författarna Nilsson och Lagerlöf framför åsikten att även om förekomst av CNS-blödning är relativt låg (ca 0,5 procent), är det otillfredsställande att utsätta infarktpatienter för trombolys, eftersom 87,5 procent ändå överlever.

Detta synsätt delas dock inte av de flesta kliniskt verksamma kardiologer. Det finns inte många behandlingsmetoder inom medicinen över huvud taget där man i kontrollerade kliniska studier behandlat så stora patientmaterial, som med trombolytiska medel, och haft möjlighet att väga risker mot mortalitetsvinster. I tidskriften *European Heart Journal* framhålls att mer än 100 000 patienter randomiserats i studier där trombolys jämförts med placebo eller annat trombolytiskt medel. »The overall evidence for the benefit of treatment with thrombolysis (is) overwhelming» [2].

Det anses idag allmänt vara oetiskt att i vetenskapliga studier jämföra nya trombolytiska substanser med placebo-behandling. Samtidigt finns det således ett väl förankrat konsensus att vid en sjukdom med en så pass hög dödlighet som akut hjärtinfarkt är det etiskt försvarbart att ge en potentiellt livräddande behandling till priset av en kalkylerad allvarlig komplikationsrisk, givetvis beaktande gällande kontraindikationer.

Man bör i sammanhanget också påängtera vikten av tidsfaktorn. Tidigt in-

## DEBATT

”*Det finns inte många behandlingsmetoder inom medicinen över huvud taget där man i kontrollerade kliniska studier behandlat så stora patientmaterial, som med trombolytiska medel, och haft möjlighet att väga risker mot mortalitetsvinster.*”

satt trombolys medför begränsning av infarktstorlek, transmuralitet och grad av infarktexpansion. Påbörjad behandling redan i hemmet eller i ambulans har visat sig kunna förkorta tidsfördröjningen avsevärt med positiva kliniska effekter som följd [3].

Vi har svårt att instämma i författarnas påstående att infarktpatienter som överlever ofta har en »god bibehållen funktion». I själva verket har hälften av överlevande patienter efter infarkt tecken på hjärtsvikt i form av dyspné eller stasrassel. Man skulle tvärtom vilja framhålla att många patienter efter infarkt uppvisar tecken på dysfunktion och att reperfusionbehandling härvidlag spelar en central roll för att förebygga denna utveckling.

Framhållandet att trombolysbehandlade patienter har en högre frekvens angina pectoris förtjänar också en kommentar. En lyckad behandling med återställande av koronarcirkulation med delvis viabelt myokard måste rimligen medföra att ett antal patienter kommer att uppvisa residualischemi och angina pectoris motsvarande det drabbade kärlområdet jämfört med om ocklusjonen kvarstått och gett utbredd myokardnekros. Detta är således en förväntad effekt och behandlas idag rutinmässigt vid behov med revaskulariserande åtgärder i form av koronar angioplastik eller kranskärlsoperation.

## Liten överdödlighet vid trombolysbehandling

Det föreligger en liten överdödlighet

## Författare

HÅKAN EMANUELSSON

docent, kardiologsektionen, Regionsjukhuset, Örebro

LEIF ERHARDT

docent, hjärt-lungkliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

CHRISTER WETTERVIK

överläkare, medicinkliniken, Borås lasarett.

i tidigt skede efter insatt trombolytisk behandling (under de första sex timmarna) och anledningen till detta är inte enbart slaganfall. Andra orsaker är hjärtsvikt, ruptur och elektromekanisk dissociation och mycket talar för att detta är en reperfusions-effekt. Frågan om reperfusions-skadans betydelse vid trombolytisk behandling diskuteras också av Nilsson och Lagerlöf. Såsom nyligen har framförts i en artikel i Läkartidningen kan reperfusion efter trombolytisk behandling medföra negativa effekter [4].

Konklusionen var emellertid, att även om reperfusion i vissa fall kan vara ett tveeggat svärd, överväger de positiva effekterna så tydligt att det alltid är att föredra att öppna ett ockluderat kärl framför att låta infarkten utvecklas utan intervention. Däremot är det ytterst angeläget att finna en tilläggsbehandling till trombolytika som kan förhindra eller modifiera skadan efter reperfusion, precis som Nilsson och Lagerlöf anför i sin artikel. Huruvida magnesium i detta avseende är den idealiska substansen att använda kan idag inte med säkerhet fastslås.

Författarna uppger att de »med ledning av tillgängliga siffror» räknat ut att mortaliteten i ISIS-2 (international study of infarct survival) mellan ett och två år var signifikant högre hos de behandlade patienterna än hos de obehandlade. Detta är ett intressant påstående, och om det är korrekt, bör underlaget för beräkningen noggrant redovisas, förslagsvis i den tidskrift som publicerat originalartikeln (Lancet). Det är beklagligt att Nilsson och Lagerlöf inte tagit tillfället att i sin artikel specificera sin analys eftersom den slutsats de drar skulle få väsentlig betydelse för trombolysbehandlingens plats i fortsättningen.

### Magnesiumbehandling

När magnesiums effekter vid behandling av infarkt diskuteras, framförs påståendet att mortalitet är ett ensidigt sätt att mäta ett medels effektivitet. Detta är i och för sig korrekt, men det måste göras helt klart att ett läkemedel som inte har en gynnsam effekt även på mortalitet inte kan räknas till hörnstenarna i modern infarktbehandling.

Argumentet att behandling med magnesium initierades för sent i ISIS-4 och därför saknade signifikant effekt är inte nytt och är rimligen relevant. ISIS-4 skilde sig från ett antal andra studier med magnesium vid akut hjärtinfarkt, då protokollet var annorlunda utformat. Det visar på ett av problemen med att utföra meta-analyser när det inte finns en någorlunda homogen behandlingsstrategi i de olika studierna.

Mot denna bakgrund får det bedö-

mas som angeläget att utröna om magnesium har en genuin tilläggseffekt till trombolytisk behandling, om det ges i optimal tidsrelation. LIMIT-2-studien besvarar inte denna fråga, eftersom den utfördes huvudsakligen i den pre-trombolytiska eran [5]. De potentiellt positiva mekanismer som magnesium kan ha som Nilsson och Lagerlöf åberopar är förvisso intressanta, men behöver över sättas till kliniska effekter i nya studier. Hypotetiskt kan magnesium vara av värde för att begränsa en reperfusions-skada om det finns på plats vid tiden för reperfusion med trombolys. Man kan dock inte utesluta att denna effekt över-skuggas av själva trombolysbehandling.

Sammanfattningsvis anser vi initiativet att diskutera magnesium- och trombolysbehandlingens roll vid akut hjärtinfarkt som lovvärt. Vi vill med detta inlägg peka på komplexiteten hos dagens infarktbehandling, som i stor utsträckning blir allt mer individualiserad och innehåller inte minst en väsentlig grad av polyfarmaci, vilket ställer stora krav på kompetens hos behandlande läkare. Mekanisk revaskularisering med koronar angioplastik håller också på att etablera sig som ett viktigt behandlingsalternativ.

Vad gäller frågan om trombolys och/eller magnesium behöver det inte

vara frågan om antingen/eller utan kanske både/och. Magnesiums värde, givet i optimal dos och tidsrelation, behöver dock värderas ytterligare innan definitiva slutsatser kan dras i detta avseende. I motsats till författarna anser vi inte att det är etiskt otillfredsställande att behandla patienter med akut hjärtinfarkt med trombolytiska medel. Däremot tror vi att vi i framtiden kommer att väsentligt kunna effektivisera denna behandling på olika sätt, t ex med potenta trombocythämmande medel och skoxxygen radical scavengers.

### Referenser

1. Nilsson CG, Lagerlöf H. Forcerad fibrinolytisk skadar myokardiet. Läkartidningen 1997; 94: 148-50.
2. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Acute myocardial infarction: pre-hospital and in-hospital management. Eur Heart J 1996; 17: 43-63.
3. Vahanian A. Thrombolytic therapy in Europe: current status. Eur Heart J 1996; 17 (suppl E): 21-7.
4. Emanuelsson H, Währborg P. Reperfusion vid akut hjärtinfarkt – en pyrrhusseger? Läkartidningen 1996; 93: 1112-5.
5. Woods K, Fletcher S, Roffe C, Haider Y. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results from the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). Lancet 1992; 339: 1553-8.

## Precisering av våra ståndpunkter

# Mindre mortalitet efter magnesiumbehandling

Vi instämmer i kommentatorernas uppfattning vad gäller tidig behandling och övriga åtgärder som redovisas i moderna läroböcker. Men den konsensus om behandlingen av hjärtinfarkt som undertecknats av 20 svenska experter 1995 ger en ofullständig och delvis felaktig bild av våra behandlingsmöjligheter. Man har förbisett betydelsen av och omfattningen av blödning och reperfusions-skada i myokardiet i anslutning till fibrinolytisk behandling. Vi har koncentrerat oss på dessa och visat hur mortaliteten kan nedbringas i storleksordningen 20 procent genom införande av initial magnesiumbehandling.

Våra slutsatser överensstämmer med en purfärsk sammanställning av experimentella och kliniska studier i Lancet [1]. Tvärt emot vad kommentatorerna antyt är mortalitetsminskningen en månad efter magnesiumbehandling lika stor som efter streptokinas. De första

dagarna är den mycket större och efter två år betydligt större. Den kan inte »överskuggas» av någon fibrinolyseffekt eftersom den är additiv.

Vi anser att det tidigare var etiskt försvarligt att i svåra fall initialt ge den potentiellt livräddande fibrinolytiska behandlingen till priset av en allvarlig komplikationsrisk. Men det var innan Woods och medarbetare visat effekten av magnesium och vi observerat den efter gängse fibrinolytiska bestående myokardskadan. Emanuelsson, Erhardt och Wettervik anser att det är en naturlig följd av ett lyckat återställande av koronarcirkulationen efter fibrinolytisk behandling att patienterna får mera angina pectoris. Detta är möjligen riktigt, men det visar att behandlingen är meningslös. Mortaliteten efter tre månader är oförändrad, efter ett år högre med ett 2P-värde på omkring 0,026 (ej 0,001 som vi angav i vår artikel i Läkartidningen 3/97). Detta är

lätt att räkna ut eftersom standardfelen är angivna i ISIS-2.

Större infarkter har i regel högre mortalitet än mindre. Därför är, som vi visat, mortaliteten hos fibrinolytbehandlade efter ett år större än hos icke behandlade. Magnesiuminfusion minskar infarktutbredningen genom hämning av reperfusionsskadan [1]. Därför är mortaliteten, som vi också visat, hos magnesiumbehandlade efter ett år mindre än hos obehandlade. Magnesium är ett ofarligt, billigt, effektivt och lättstyrkt (antidot kalcium) medel för rutinmässig tidig användning vid hjärtinfarkt.

Om fibrinolyt skall anslutas till behandlingen med magnesium bör man påminna sig att det inte visats att fibrinolyt minskar mortaliteten i låtta fall. »Cases with low risk of cardiac death» uteslöts ur materialet i ISIS-2.

*Carl G Nilsson*

överläkare, enheten för tillämpad biokemi, kliniskt forskningscentrum, Novum, Huddinge sjukhus

*Henrik Lagerlöf*

professor emeritus (internmedicin), Karolinska institutet, Stockholm

## Referens

1. Baxter GF, Sumeray MS, Walker JM. Infarct size and magnesium: Insights into LTIMIT-2 and ISIS-4 from experimental studies. *Lancet* 1996; 348: 1424-6.

## KORTKLIPPT



## Markör för metastasrisk vid prostatacancer

Forskare i Boston har identifierat en ny medlem av tymosin  $\beta$ -familjen,  $\beta 15$ , som de tror kan bli en värdefull markör för att bedöma risken för metastasering vid prostatacancer. Sådana markörer är efterlängttade eftersom den diagnostik som utnyttjar prostataspecifikt antigen (PSA) fångar upp många benigna fall och cancerformer som inte kräver behandling.

I en råttmodell visas nu att uttrycket av tymosin  $\beta 15$  korrelerar med motiliteten och metastaseringspotentialen för prostatacancer. I försöken motverkades metastasering när man med antisenssteknik nedreglerade tymosin  $\beta 15$ . Denna molekyl uttrycks sannolikt inte i normala och benigna prostataceller, endast i cancerceller.

Tymosin  $\beta 15$  tycks alltså främja cancercellers rörlighet. Motsatt effekt har ett nyligen identifierat protein, som uttrycks av KAI-1, en suppressorgen som lokaliserats till människans kromosom 11.

*Nature Medicine* 1996; 2:1305-6, 1322-8.

## Prostatacancer missas lätt vid låga testosteronnivåer

Normala fynd vid rektumpalpation och analys av prostataspecifikt antigen (PSA) är ingen garanti för att män med låga testosteronnivåer inte har prostatacancer. Det visar en undersökning av 77 män som remitterats till urologklinik på grund av sexuell dysfunktion. Ultraljudsledd biopsi avslöjade att elva av dem (14 procent) hade prostatacancer, tio av dem var över 60 år.

Eftersom nivån av testosteron sjunker vid stigande ålder hos män kan allt fler män bli aktuella för testosteronbehandling. Eftersom frekvensen av prostatacancer också stiger med åldern kan sådan substitution påskynda utvecklingen av cancer.

*JAMA* 1996; 276: 1904-6.

## Blod-hjärnbarriären försvagas vid stress?

Blod-hjärnbarriären, som skyddar hjärnan mot en rad olika skadliga substanser, tycks bli mer genomsläpplig vid stress. Det visar försök på möss, försök som inleddes efter oväntade symptom hos 213 israeliska soldater under Kuwaitkriget. Som skydd mot nervgasförgiftning fick soldaterna pyridostig-

min, en substans som inte förväntades tränga igenom blod-hjärnbarriären. Trots detta ökade frekvensen av CNS-symtom trefaldigt!

Nu har israeliska forskare följt upp observationen genom att ge stressade och ostressade möss pyridostigmin, som hämmar acetylkolinesteras. För att hämma acetylkolinesteras i hjärnan med 50 procent hos stressade möss behövdes det bara en hundradel så hög dos som hos icke stressade. Fyndet stöds av studier på frivilliga under fredstid.

*Nature Medicine* 1996; 2: 1307-8, 1382-5.

## »Patientcentrera debatten om läkarhjälp till suicid»

Två ledare i *New England Journal of Medicine* analyserar klart argumenten för och emot läkarassistans till självmord, en fråga som Högsta domstolen i USA kommer att ta ställning till senare i år. Marcia Angell, verkställande redaktör för tidskriften, pläderar för frivillig läkarmedverkan till självmord, medan en expert på smärtlindring och palliativ vård talar emot.

Marcia Angell fokuserar på patientens autonomi och anser att synen på distinktionen mellan aktiva och passiva åtgärder, mellan att döda eller medverka till självmord respektive att avbryta eller avstå från livsuppehållande behandling, är alltför läkarcentrerad. Om man frågar sig om patienten, inte läkaren, är aktiv eller passiv är det lätt att motivera läkarassistans till självmord men säga nej till eutanasi.

Hennes uppfattning stärktes av att hennes far, som var 81 år och hade metastaserande prostatacancer, begick självmord genom att skjuta sig. Samma slut fick Nobelpristagaren Percy Bridgman, som i avskedsbrevet skrev: »It is not decent for Society to make a man do this for himself.» Om de fått läkarhjälp att välja andra metoder hade de sannolikt gjort det, och kanske levt längre.

*N Engl J Med* 1997; 336: 50-8.

## Stor studie stöder ej hypotes att abort ökar bröstcancer risk

Tidigare studier av risken för bröstcancer efter abort har gett motsägelsefulla resultat, i några har en ökad risk noterats. Detta bekräftas inte i en nyligen redovisad dansk studie. Den bygger på riksregisterdata om mer än 370 000 aborter och 10 000 bröstcancerfall i en kohort på 1,5 miljoner kvinnor.

*N Engl J Med* 1997; 336: 81-5.