



Sociala relationer har stor betydelse för våra beslut om hälsa.

Foto: SPL/IBL

Rökstopp smittar

Rökstopp »smittar« i bekantskapskretsen. Om en person slutar röka ökar sannolikheten för att individer i dennes omgivning också lyckas bryta nikotinberoendet. Det upplyftande rönet presenteras i New England Journal of Medicine. Andelen rökare faller stadigt i västvärlden. Ökad medicinsk kunskap om risker med rökning och rökförbud på offentliga lokaler har bidragit.

Författarna till studien har fokuserat på i vilken utsträckning människor i omgivningen, familj, vänner och kolleger, påverkas av att en individ slutar röka. De har utgått från data från 12 000 individer i åldern 21–70 år med ett stort socialt nätverk som ingått i Framingham Heart Study. Information om individernas inbördes koppling till varandra, om de var vänner, syskon, föräldrar eller kolleger, har varit känd. Individerna har följts under drygt 30 år. Rökare har definierats som en person som röker minst en cigarett per dag. Informationen har sedan analyserats statistiskt.

Resultaten visar att antalet rökare föll kraftigt under perioden. Rökstopp hade mycket positiv effekt på omgivningen i termer av att få andra att sluta röka. Sannolikheten att en individ var rökare var 67 procent lägre om personens make/maka slutat röka än om denne var rökare. Om ett syskon till en person slutat röka minskade sannolikheten att personen skulle röka med 25 procent. Rörde det sig om en kollega som slutat röka minskade sannolikheten med 34 procent. Om en granne slutade röka påverkade detta inte omgivningen, annat än om han/hon var vän, kollega eller släkting till övriga grannar. Värt att notera är att »smittsamheten« vad gäller rökstopp var kraftigare om den som slutade röka var högt utbildad.

Författarna noterade också att rökare blev alltmer socialt marginaliserade under den studerade perioden och konstaterar att sociala relationer har kraftig påverkan på våra beslut om hälsa. De betonar att även om utvecklingen går åt rätt håll, med färre och färre rökare, så är rökning fortfarande den största förebyggbara dödsorsaken i USA.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

N Engl J Med. 2008;358:2249-58.

Kontroversiellt larm om ezetimib

Hos 1 873 patienter med lindrig till måttlig asymtomatisk aortastenosen minskade inte kombinationen av de lipidsänkande läkemedlen ezetimib (Ezetrol) och simvastatin risken för det kombinerade primära effektmåttet kliniska händelser relaterade till aortastenosen och ateroskleros jämfört med placebo. Man såg heller ingen effekt på det sekundära effektmåttet kliniska händelser relaterade till aortastenosen, medan aktiv behandling signifikant minskade risken för det sekundära effektmåttet ischemiska kardiovaskulära händelser. Ett oväntat fynd var att aktiv behandling signifikant ökade antalet nyinsjuknanden i cancer. Det visar SEAS-studien (Simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis), som presenterades vid ESC-kongressen i München 2 september och som samtidigt publicerades i New England Journal of Medicine [1].

Generellt tolererades den aktiva behandlingen väl under minst fyra års uppföljningstid, men under studiens gång nyinsjuknade signifikant fler av de aktivt behandlade patienterna i cancer än av dem som fick placebo: 102 respektive 65 (P=0,01). Detta fynd ledde till att CTSU, en oberoende forskargrupp vid universitetet i Oxford med bl a epidemiologen och cancerexperten sir Richard Peto, utförde en metaanalys av ytterligare två pågående ezetimibstudier, SHARP och IMPROVE-IT. Denna publicerades också i New England Journal of Medicine den 2 september [2]. Analysen omfattade mer än 20 000 patienter (mer än tio gånger fler än i SEAS-studien) och hade, jämfört med SEAS-studien, betydligt fler patientårs uppföljning, mer än dubbelt så många patienter med uppföljningstid över tre år och fyra gånger fler cancerfall. Analysen visar något färre cancerfall i grupperna som behandlats med ezetimib än i kontrollgruppen. Man ser dock något fler dödsfall i cancer bland patienter som behandlas med ezetimib, vilket sannolikt är ett slumphynd, då man inte har fler cancerfall totalt.

Viktigt är också att notera att det inte finns någon indikation på ökande cancer risk med tiden, vilket man skulle ha förväntat sig om det funnits ett verkligt samband mellan ezetimib och cancer risk. Det är också av största vikt att det inte finns några indikationer på någon ökning av cancer i vissa organsystem. CTSUs slutsats är att data från SEAS-studien, tillsammans med data från SHARP och IMPROVE-IT, inte stöder tesen om att behandling med ezetimib

skulle orsaka cancer. Det finns i dag ingen känd mekanism genom vilken ezetimib teoretiskt skulle kunna orsaka cancer. Ezetimib utövar sin LDL-sänkande effekt genom att hämma upptaget av kolesterol i tarmen. Det är känt att även upptaget av vissa växtsteroler hämmas, vilket skulle kunna förklara en ökad cancer risk. I sammanhanget är det viktigt att komma ihåg att cancerlarm tidigare förekommit för statiner, då enstaka studier talat för en ökad cancer risk hos statinbehandlade patienter. Numera vet vi med mycket stor säkerhet att så inte är fallet, eftersom en metaanalys av nästan 100 000 patienter tydligt visar att statiner inte ger ökad cancer risk [3].

Sammantaget talar tillgängliga data således inte för att ezetimib leder till ökad risk för cancer. Det mest sannolika är att fyndet i SEAS-studien är ett slumphynd. Jag ansluter mig till amerikanska FDAs uppfattning att användningen av ezetimib i dagsläget inte ska påverkas av fynden i SEAS-studien eller fynden i Oxfordgruppens analys. De patienter som behandlas med ezetimib på korrekta indikationer bör generellt sett fortsätta med sin behandling, och det finns heller ingen anledning att avstå från nyinsättning om indikation för behandling finns. Givetvis bör fynden i SEAS-studien leda till extra observans avseende ett möjligt samband mellan ezetimib och cancer, och man kommer att vara särskilt uppmärksam vad gäller förekomst av cancer i pågående kliniska studier med ezetimib.

Ronnie Willenheimer

docent i kardiologi, medicinsk chef, Heart Health Group, Malmö; vice ordförande i styrkommittén och svensk koordinator för SEAS-studien

1. Rossebø AB, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med. Epub 2008 Sept 2.
2. Peto R, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. N Engl J Med. Epub 2008 Sept 2.
3. Alsheikh-Ali AA, et al. Statins, low-density lipoprotein cholesterol, and risk of cancer. J Am Coll Cardiol. Epub 2008 Aug 20.

Redaktionell kommentar: New England Journal of Medicine har också publicerat två ledarartiklar [4, 5] som menar att man ännu inte kan bortse från möjligheten att ezetimib ökar risken för cancer.

4. Drazen M, et al. Ezetimibe and cancer – an uncertain association. N Engl J Med. Epub 2008 Sept 2.
5. Fleming T. Identifying and addressing safety signals in clinical trials. N Engl J Med. Epub 2008 Sept 3.



Kaffe ökar inte risken för ökad dödlighet, snarare tvärtom.

Goda nyheter för kaffedrickare

Nu kommer en god nyhet för alla kaffedrickare. En studie från USA och Spanien, presenterad i *Annals of Internal Medicine*, visar nämligen att kaffedrickare lever minst lika länge som alla andra. Kanske något förvånande visar studien att kaffedrickare faktiskt löper mindre risk att avlida i hjärt-kärlsjukdom än individer som inte dricker kaffe.

Artikeln omfattar data från drygt 120 000 män och kvinnor utan hjärt-kärlsjukdom eller cancer vid studiens början. Studiedeltagarna följdes under närmare två decennier, från 1986 till 2004, och fick löpande fylla i ett formulär med frågor kring bl a kaffekonsumtion, övrig kosthållning, rökning och om de drabbades av sjukdom. Under perioden avled drygt 4 300 individer till följd av hjärt-kärlsjukdom och drygt 7 500 på grund av cancer. Resultaten visar att de som drack kaffe löpte lägre risk att avlida än de som avstod. Ett dosrelaterat samband har noterats, då storkonsumenter löpte lägre risk att avlida än de som drack bara enstaka koppar per dag. Resultatet står sig även efter att författarna justerat för bl a ålder och rökning.

Riskminskningen var starkare för kvinnor och beror främst på sänkt kardiovaskulär dödlighet. De kvinnor som drack två till tre koppar kaffe per dag löpte 25 procent lägre risk att avlida till följd av kardiovaskulära orsaker än kvinnor som avstod från kaffe. För dödlighet i cancer noterades ingen koppling till kaffekonsumtion för vare sig män eller kvinnor. Risken att avlida till följd av andra orsaker än cancer och hjärt-kärlsjukdom sjönk hos kaffedrickarna; även här var sambandet starkast hos kvinnor. Kvinnliga kaffedrickare som drack två till tre koppar per dag löpte sammantaget 18 procent lägre risk att avlida i andra orsaker än cancer och hjärt-kärlsjukdom än kvinnor som avstod från kaffe.

Varför kaffedrickare löpte lägre risk att avlida är inte känt, konstaterar författarna, som vill se fler studier inom fäl-

Låga D-vitaminhalter kopplat till ökad dödlighet

Individer med låga halter av D-vitamin löper ökad risk att avlida. Det visar en studie från Tyskland och Österrike som presenteras i *Archives of Internal Medicine*. Författarna har tittat på drygt 3 200 män och kvinnor med en genomsnittsalder på 62 år när studien inleddes. Dessa följdes under närmare åtta år. Samtliga studiedeltagare hade under perioden 1997–2000 genomgått koronarangiografi. Vid studiens början mättes halterna av D-vitamin (25-hydroxivitamin D och 1,25-dihydroxivitamin D) i blodet. Effektmått var bl a dödlighet till följd av kardiovaskulära och andra orsaker.

Totalt avled 737 av studiedeltagarna under den studerade perioden. Av dessa dog 463 av kardiovaskulära orsaker. Det visade sig att individer som vid studiens början hade halter av 25-hydroxivitamin D i serum under genomsnittet (definierat som under studiedeltagarnas uppmätta genomsnitt) löpte ökad risk att avlida jämfört med den fjärdedel som hade högst serumnivåer.

Det rör sig om ett starkt samband, då risken att avlida av såväl kardiovaskulära som andra orsaker var ungefär fördubblad. Korrelationen kvarstod även efter att författarna rensat för kardiovaskulära riskfaktorer, känd koronarsjukdom och annan sjukdom, såsom hjärtsvikt. Intressant nog var låga halter av 25-hydroxivitamin D också korrelerade med inflammation (mätt som höjt CRP och IL-6 i serum) och oxidativ skada (mätt som halter i serum av fosfolipid och glutatjon). Även för serumnivåerna av 1,25-

dihydroxivitamin D, som är den biologiskt aktiva formen av D-vitamin, noterades en koppling mellan låga nivåer och ökad risk att avlida. Kopplingen var dock inte lika stark som för 25-hydroxivitamin D.

Författarna konstaterar att de funnit en koppling mellan låga halter av D-vitamin och ökad mortalitet. Kausalsambandet behöver dock utredas ytterligare i interventionsstudier där deltagare ges D-vitamin. På global basis är D-vitaminbrist ett stort problem, och beräkningar visar att upp mot hälften av jordens befolkning lider av brist på D-vitamin. Låga halter av D-vitamin har som bekant tidigare kopplats till bl a ökad risk för frakturer och hypertoni.

En nyligen presenterad studie visar att höga halter av D-vitamin i blodet även är kopplat till minskad dödlighet till följd av koloncancer. En i västvärlden ovanlig sjukdom som beror på brist på D-vitamin är rakit (engelska sjukan). BMJ belyser ämnet D-vitaminbrist på global basis och skriver på ledarplats att rakit var mycket vanligt i industrialiserade länder i början av 1900-talet, och därefter har sjukdomen i det närmaste utrotats. I flera fattiga länder är sjukdomen dock fortfarande vanlig trots att den är enkel att förebygga, konstaterar BMJ.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Arch Intern Med. 2008;168:1340-9.
BMJ. 2008;336:1371-4.

tet. Att det skulle bero uteslutande på effekter av koffein verkar inte sannolikt, då även konsumtion av koffeinfritt kaffe var korrelerat med en liten minskning av total mortalitetsrisk i studien. Forskarna anser dock att man inte bör dra alltför stora växlar på det faktum att lägre risk att avlida, främst i kardiovaskulär sjukdom, noterats hos kaffedrickarna. De anser i stället att det viktiga resultatet är att man inte funnit belägg för att kaffe skulle leda till ökad risk att avlida i kardiovaskulär eller annan sjukdom.

Forskarna flaggar för att det faktum att data endast kommer från vad studiedeltagarna rapporterat in själva är en potentiell felkälla. De aktuella rönen är trots det sannolikt lugnande för läkare och annan vårdpersonal som är »bero-

ende« av kaffe för att hålla koncentrationen på topp under långa jourpass.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Ann Intern Med. 2008;148:904-14.

■ FÖRTYDLIGANDE

Angående artikeln »Betablockad hellre än steroider vid hemangiom hos barn« i nr 37.

Redaktionen vill förtydliga att bilden som illustrerar artikeln visar ett hemangiom – dock inte ett hemangiom som behöver behandlas. Det är viktigt att understryka att endast hemangiom som stör för barnets vitala funktioner (såsom det uttrycks i artikeln) ska behandlas.

Färdighet i bräckkirurgi tycks inte bero på operationsvolym

Vanligtvis används mortalitet som effektmått när sambandet mellan volym och resultat studeras inom kirurgi. Därför har dessa studier hittills varit begränsade till större operationer med mätbar mortalitet. Oklarhet råder om huruvida resultaten kan extrapoleras till mindre kirurgi. Vid medelstora och smärre ingrepp är mortaliteten för låg för tillförlitliga jämförelser. För bräckkirurgi finns det emellertid en annan dominerande måttstock för operationsresultat, nämligen reoperation på grund av recidiv, och liksom mortalitet är denna variabel såväl dikotom som pålitligt fastställbar och kan utnyttjas för studier rörande sambandet volym-resultat (volume-outcome). Operation för ljumskbräck är ett av de vanligaste kirurgiska ingreppen hos vuxna, och det utförs ca 18 000 operationer årligen i Sverige.

Med Svenskt bräckregister som bas studerades relationen mellan kirurgers årliga operationsvolym och recidivfrekvens på näst intill 100 000 prospektivt registrerade ljumskbräckoperationer. Kirurgerna delades upp i nio olika volymgrupper. Då volymen varierade genom åren omklassificerades kirurgen årligen. Nästan hälften av Sveriges ljumskbräckkirurger är lågvolumoperatörer, med mindre än sex operationer

årligen. De utför dock endast drygt 8 procent av alla operationerna. Dessa kirurger har signifikant högre relativ risk (RR) för reoperation på grund av recidiv än referensgruppen, kirurger med en årlig volym på mer än 75 operationer. Redan vid en volym på 6–10 operationer gick RR ned till referensgruppens värde. Kurvan visade sedan en signifikant svacka följt av en gradvis återgång till referensvärdet.

Lågvolumoperatörernas sämre resultat kunde inte kopplas till sjukhuskategori. Universitetsklinikerna med sina nära 70 procent operatörer med låg volym hade trots det bättre resultat än små kliniker, där endast en tredjedel av operatörerna tillhörde lågvolumgruppen. Inte heller förelåg det ett samband med operationsmetod. Lichtenstein, den numera dominerande metoden, som i Sverige rapporterats ha lägst reoperationsfrekvens, användes oftare av operatörer med låg volym än av dem med större volym.

Lågvolumoperatörernas negativa effekt på den nationella reoperationsfrekvensen visade sig dock vara obetydlig, då dessa operatörer trots sitt stora antal endast utför en mycket ringa del av operationerna (ca 8 procent av alla bräckoperationer). Erfarenhet har av gammal hävd betraktats som en av de viktigaste



Med Svenskt bräckregister som bas har relationen mellan kirurgers årliga operationsvolym och recidivfrekvens studerats.

faktorerna för kirurgiskt kunnande. Denna registerstudie kunde ange ett ungefärligt önskvärt minimivärde för bräckkirurgens årliga volym. Dock avviker studiens kurva för volym-resultat från den vid större ingrepp, där man funnit en genomgående och jämn effekt av volym på resultat. Antalet årligen utförda operationer befanns därför vara en bristfällig indikator på en kirurgs färdigheter. Ovanför ett visst minimiantal torde andra egenskaper än erfarenhet ta över som källa för färdighet i ljumskbräckkirurgi.

Pär Nordin

överläkare, kirurgkliniken,
Östersunds sjukhus

Nordin P, et al. Surgeon volume and risk of recurrence after groin hernia repair; a study based on a national register. *BMJ*. 2008;336(7650):934-7.

Amyloid beta-peptid och neurologisk funktion efter hjärnskada

Forskare från USA och Italien har visat att de extracellulära halterna av amyloid beta-peptid stiger i hjärnan efter en hjärnskada. Rönen, som skulle kunna förklara varför hjärnskadade löper ökad risk att drabbas av alzheimer, presenteras i tidskriften *Science*. Den 42 aminosyror långa peptiden kan som bekant klumpas ihop till plack, något som är centralt i sjukdomsutvecklingen vid alzheimer.

Författarna har utgått från 18 individer som vårdats för hjärnskada (efter trauma eller subaraknoidalblödning) och mätt de extracellulära halterna av amyloid beta-peptid i hjärnan genom intracerebral mikrodialys. Mätningen har gjorts kontinuerligt varje timme efter att patienten inkommit till sjukhus för att följa hur halterna utvecklas över tid.

Det visar sig att höga halter var signifikant kopplade till ett förbättrat neurolo-



Foto: Gustoimages/SPL/IBL

Skador kopplade till proffsboxning är ett område där den aktuella studien kan öka förståelsen.

giskt tillstånd för patienten; i takt med att neurologstatus förbättrades ökade halterna av peptiden extracellulärt. Initialt hade författarna väntat sig höga halter av peptiden direkt efter olyckan och att halterna sedan skulle sjunka, men det mönstret såg man alltså inte.

Författarna konstaterar att neuronal

aktivitet tycks reglera de extracellulära halterna av amyloid beta-peptid, vilket innebär att peptiden skulle kunna användas som markör för neurologisk funktion. Forskarna understryker dock att man inte mätt halterna av peptiden intracellulärt och anser sammantaget att den aktuella studien väcker fler frågor än den besvarar.

Skador kopplade till proffsboxning är till exempel ett uppenbart intressant fält, där den aktuella studien kan komma att bidra till ökad förståelse. Studier har som bekant visat att proffsboxare löper ökad risk för inte bara traumatiska hjärnskador utan också bestående neurologiska skador och sjukdomar såsom alzheimer och parkinson.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

Science. 2008;29:1221-4.