

Postoperativ förvirring – underskattad komplikation med allvarliga följder

Postoperativt delirium (POD), dvs postoperativ förvirring/konfusion, är en av de vanligaste postoperativa komplikationerna, men förvånansvärt nog en av de minst rapporterade. Med tanke på att tillståndet för med sig ökade krav på omvårdnad, förlängd vårdtid och ökad mortalitet borde det vara en vetenskaplig »kioskvältare».

De kunskaper som finns baseras till stor del på studier vid kardiovaskulär och ortopedisk kirurgi. I denna italienska fall-kontrollstudie undersöktes incidensen av POD hos äldre (>65 år) som lades in för allmänkirurgi. Syftet var också att identifiera perioperativa riskfaktorer.

Patienterna var omsorgsfullt kartlagda vad gäller demografi, medicinering, komorbiditet och hälsorelaterade variabler. Omfattande fysisk och biokemisk undersökning ingick, liksom skattning med väl validerade mätinstrument för kognitiva funktioner inklusive Confusion assessment method för detektering av POD. Såväl den intraoperativa som den postoperativa datasamlingen var omfattande.

Alltför kognitivt komprometterade



Foto: SPL/IBL

Postoperativ förvirring dubblade antalet vård dagar och sjukhusmortaliteten, enligt den aktuella studien.

patienter exkluderades från testning. Av 351 inkluderade patienter kom 13,2 procent att utveckla POD. Incidensen var högre vid akut kirurgi än vid elektiv, 17,9 vs 6,7 procent. Debuten skedde dag 2 och 3 i två tredjedelar av fallen. Drygt hälften av patienterna uppvisade hyperaktiv symtomatologi, en fjärdedel

var hypoaktiva och resterande hade blandade symtom.

Från en univariat analys togs till logistisk regression de perioperativa variabler som uppvisade signifikanta skillnader mellan dem som drabbats respektive inte drabbats av POD. Följande variabler föll ut som prediktorer för POD: hög ålder (>75 år), komorbiditet, preoperativt nedsatt kognitiv förmåga, förekomst av psykiatriska symtom såsom ångest eller depression samt abnorm glukosreglering.

POD medförde mer än dubblat antal vård dagar: 21 vs 8. Sjukhusmortaliteten var också mer än dubblad: 19,0 vs 8,4 procent. Sannolikt var resultaten än värre, eftersom de med minst av kognitiv reservkapacitet exkluderades.

Denna välgjorda studie motiverar oss att identifiera påverkbara prediktorer för att förhindra eller lindra POD.

Mats Enlund

docent, överläkare, Centrum för klinisk forskning och operationskliniken, Centrallasarettet, Västerås

Ansiloni L, et al. Br J Surg. 2009;97:273-80.

Amerikansk fetmaepidemi bromsar in

Den amerikanska fetmaepidemin tycks ha bromsat in något men ligger fortfarande på en skyhögt nivå. Det visar en studie som presenteras i JAMA.

Den kraftiga ökningen av amerikanernas vikt började i slutet av 1970-talet efter att dessförinnan ha legat på en ganska jämn nivå under ett par decennier. Alltsedan slutet av 1970-talet har utvecklingen varit närmast explosionsartad med en ständigt stigande viktkurva. Men nu tycks alltså ökningen ha bromsat in något. Den tycks ha parkerat sig på en hög nivå, någon markant viktminskning är det inte fråga om.

Studien bygger på uppgifter från 5 555 män och kvinnor över 20 års ålder som ingår i National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), vilket utgör ett representativt urval av alla amerikaner. Med hjälp av NHANES har man alltsedan början av 1960-talet följt amerikanernas eskalerande problem

med övervikt. Den nu aktuella undersökningen gjordes under 2007 och 2008, och det noteras att 33,8 procent av individerna, 32,5 procent av männen och 35,5 procent av kvinnorna, uppfyllde kriterierna för fetma, alltså BMI ≥ 30 . Slår man samman fetma med övervikt, vilket således inkluderar alla med ett BMI ≥ 25 , så uppfyller 68,0 procent detta, 72,3 procent av männen och 64,1 procent av kvinnorna.

Men trots de oerhörda siffrorna har ökningen, som nämnts, faktiskt bromsat in jämfört med mätningar gjorda kring sekelskiftet. Tittar man på kvinnor noteras ingen statistiskt säkerställd skillnad vad gäller övervikt under perioden 1999–2008. För män noteras en något stigande trend sett över hela tioårsperioden, men ser man på tidsperioden 2003–2008 noteras inga statistiskt säkerställda skillnader – således en liten ljuspunkt inom ett område där vi under decennier överösts med larmrap-



Två av tre amerikaner faller fortfarande inom definitionen för övervikt även om viktkurvan bromsat något.

Foto: SPL/IBL

porter. Värt att understryka är dock att studien visar att det ännu inte går att tala om någon minskning av amerikanernas medelvikt. Det faktum att två av tre amerikaner fortfarande faller inom definitionen för övervikt är givetvis anmärkningsvärt. Att övervikts- och fetmarelaterade komplikationer kommer att ställa enorma krav på amerikansk sjukvård kommande decennier står utom allt tvivel.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Flegal K. JAMA. 2010;303(3):235-41.
doi:10.1001/jama.2009.2014

Många läkemedelsorsakade dödsfall kan förhindras

autoreferat. Flera studier visar att läkemedelsbiverkningar som leder till döden är relativt vanliga. Dock saknas kunskap om hur stor andel som är möjlig att förebygga. Syftet med denna studie var att beskriva andelen undvikbara letala läkemedelsbiverkningar och förgiftningar i en svensk population.

I en tidigare studie identifierades läkemedelsbiverkningar och förgiftningar bland 1574 slumpmässigt utvalda personen som avlidit i den sydöstra sjukvårdsregionen under 2001. Detta gjordes genom att granska dödsbevis, sjukhus- och vårdcentralsjournaler och resultat av genomförda rättsmedicinska obduktioner. Man fann då 49 fall (3 procent) av läkemedelsbiverkningar och 9 fall (0,6 procent) av förgiftningar hos 57 personer.

I den aktuella studien värderades om de identifierade letala läkemedelsbiverkningarna och förgiftningarna hade kunnat förhindras. Detta gjordes stegvis av kliniska experter (klinisk farmakologi, rättsmedicin, farmaci) med hjälp av fördefinierade väletablerade kriterier för prevention.

Av de 49 läkemedelsbiverkningarna var 14 procent (sju fall) säkert eller möjligt undvikbara. Fyra av dessa berodde på att läkemedlet var kontraindicerat för dessa patienter. Alla nio förgiftningsdödsfall bedömdes vara möjliga

»... cirka 1 procent av alla dödsfall i Sverige beror på misstänkta läkemedelsbiverkningar eller förgiftningar som skulle kunna förebyggas.«

att förebygga. Hos en person bidrog både en läkemedelsbiverkan och en förgiftning till dödsfallet, därför bedömdes totalt 15 personer (26 procent) ha en förebyggbar läkemedelsbiverkan eller förgiftning.

Detta innebär att cirka 1 procent av alla dödsfall i Sverige beror på misstänkta läkemedelsbiverkningar eller förgiftningar som skulle kunna förebyggas. Att arbeta mer aktivt för att reducera antalet biverkningar som går att förebygga bedöms angeläget. Det är dock fortfarande oklart vilka interventioner som har bäst möjlighet att förhindra biverkningar.

Anna K Jönsson
med dr
Staffan Hägg

docent; båda avdelningen för klinisk farmakologi, Universitetssjukhuset i Linköping, och Nordiska högskolan för folkhälsovetenskap, Göteborg

Jönsson AK, et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19:211-5.

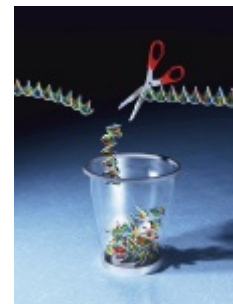
Skräp-DNA:s roll vid hjärt-kärlsjukdom

Under 2007 presenterades en studie i *Science* i vilken ett område i genomet på kromosom 9 vid namn 9p21 visades vara kopplat till ökad risk för hjärt-kärlsjukdom. Det intressanta var att denna region, som är kring 58 000 baspar lång, inte kodar för något protein utan utgörs av skräp-DNA (junk DNA). Genom vilken mekanism regionen, som inte kan kopplas till någon känd riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom, såsom diabetes, hypertoni eller hyperlipidemi, påverkar risken för hjärt-kärlsjukdom var därför ett mysterium.

Men kanske är gåtan löst nu då en grupp amerikanska forskare visar att området i genomet inte alls saknar funktion utan i stället kan påverka två gener, som i sin tur skulle kunna påverka risken för hjärt-kärlsjukdom. Rönen presenteras i

tidskriften *Nature* och bygger på en djurstudie i vilken det aktuella området på kromosom 9 har slagits ut (knock-out) på möss. Det visade sig då att uttrycket av generna *Cdkn2a* (cyklin-dependent kinase inhibitor 2a) och *Cdkn2b* föll med upp mot 90 procent hos djuren trots att generna ligger belägna i storleksordningen 100 000 baspar från området som slagits ut. *Cdkn2a* och *Cdkn2b* påverkar cellcykeln och har tidigare kopplats till proliferation av celler och cancer men inte till kardiovaskulär sjukdom.

Författarna noterade även flera intressanta saker när man jämförde de muterade djuren med normala djur. Det visade sig att muterade djur levde kortare tid. Dessutom utvecklade många av dem tumörer. Man såg också att glatt muskulatur i aorta tycktes proliferera



En region på kromosom 9 som inte kodar för något protein saknar kanske inte funktion utan tycks påverka två gener, som i sin tur påverkar risken för hjärt-kärlsjukdom.

Foto: SPL/IBL

snabbare hos muterade djur, vilket skulle kunna leda till obstruktion i kärlen och förhindrat blodflöde. Muterade djur drabbades dock inte av plack i sina koronarkärl, vilket är lite förvånande; i studien i *Science* från 2007 visades att människor med mutationer i 9p21 drabbades av just detta.

Författarna konstaterar att rönen skulle kunna innebära att det finns en okänd mekanism genom vilken risken för kardiovaskulär sjukdom påverkas. I nuläget är detta dock närmast att betrakta som spekulation. Ännu återstår att visa hur *Cdkn2a* och *Cdkn2b* påverkar risken för kardiovaskulär sjukdom.

Vid sidan av de kardiovaskulära implikationerna är studien intressant även på en mer principiell nivå. Så kallat skräp-DNA utgör över 95 procent av vår arvs massa, och det är givetvis märkligt att evolutionen skulle »besvära sig« med att låta meningslös arvs massa följa oss genom vår utveckling, med de energiförluster det innebär varje gång en cell och dess arvs massa dupliceras.

Många teorier har framlagts kring vilken roll skräp-DNA har (själva namnet har för övrigt ansetts som missvisande av många). Det har hävdats att skräp-DNA kan skydda de delar av genomet som faktiskt uttrycks. En annan teori som presenterades i en uppmärksam artikel i *Nature* (se *Läkartidningen* 35/2007, sidan 2417) bygger på att skräp-DNA kan utgöra en slags genetik reserv, som kan tas i bruk i takt med att en art blir alltmer komplicerad genetiskt.

Utän att spekulera kan man konstatera att den aktuella studien är ett konkret exempel på att områden som hittills betraktats som skräp-DNA faktiskt kan ha en roll när det gäller att reglera genuttryck, trots att de gener som påverkas ligger relativt långt bort från skräp-DNA:t.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Visel A, et al. *Nature*. doi:10.1038/nature08801

Paroxetin olämpligt vid bröstcancerbehandling

Kvinnor med bröstcancer som behandlas med tamoxifen och som samtidigt behandlas med det antidepressiva preparatet paroxetin löper ökad risk att avlida i sin cancersjukdom. Det rönet presenteras i BMJ.

Studien bygger på 2 430 kvinnor från Kanada med bröstcancer som under perioden 1993–2005 behandlades med tamoxifen. Cirka en tredjedel av dessa kvinnor tog också ett SSRI-preparat under hela eller delar av perioden då de genomgick sin cancerbehandling. Deltagarna följdes under i genomsnitt 2,4 år, och under den perioden avled 374 kvinnor, motsvarande 15,4 procent av samtliga studiedeltagare, på grund av sin malignitet.

Bland de kvinnor som behandlats med paroxetin parallellt med bröstcancerbehandlingen var dödligheten i bröstcancer ökad. Ju längre period kvinnorna åt både tamoxifen och paroxetin, desto större var risken att avlida. Kvinnor som åt paroxetin under 25 procent av den totala tamoxifenperioden löpte 24 procents ökad risk att avlida. Kvinnor som åt paroxetin under 75 procent av den totala tamoxifenperioden löpte hela 91 procent högre risk att avlida i sin

cancer. För övriga SSRI-preparat, fluoxetin, sertralin, citalopram, fluvoxamin och venlafaxin, noterades ingen koppling till ökad eller minskad risk att avlida i bröstcancer jämfört med kvinnor som inte behandlades antidepressivt.

Att det är kopplat till en substansiell riskökning att äta paroxetin under tamoxifenbehandling ser man av följande räkneexempel som forskarna gjort: Om 20 kvinnor som behandlas med tamoxifen också får paroxetin under 40 procent av behandlingstiden med tamoxifen resulterar detta statistiskt i ytterligare ett dödsfall om man ser under en femårsperiod och jämför med kvinnor som endast får tamoxifen.

Det är inte första gången som ett samband mellan SSRI och bröstcancerbehandling föreslås. Paroxetin hämmar, i likhet med andra SSRI-preparat, enzymet CYP2D6 som gör att tamoxifen metaboliseras till den aktiva formen endoxifen, som har hög affinitet till östrogenreceptorn.

Just paroxetin har en kraftigt hämmande effekt på CYP2D6. Det finns dock andra SSRI, såsom venlafaxin och citalopram, som inte lika kraftigt hämmar CYP2D6. Det finns anledning att



SSRI-preparatet paroxetin har en kraftigt hämmande effekt på ett enzym som gör att tamoxifen metaboliseras till den aktiva formen endoxifen, som har hög affinitet till östrogenreceptorn. Bilden: molekylär modell av östrogenreceptorn. Foto: SPL/IBL

överväga dessa antidepressiva preparat för tamoxifenbehandlade kvinnor som också behöver farmakologisk antidepressiv behandling, konstateras i en kommentar till artikeln, som även den presenteras i BMJ.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Kelly C, et al. BMJ. 2010;340:c693.

Infektion vid glutenintroduktionen ingen riskfaktor för celiaki

autoreferat. Celiaki är en immunmedierad sjukdom som drabbar ca 1 procent av befolkningen. Individer med celiaki är HLA-DQ2- eller HLA-DQ8-positiva. I tvillingstudier har man dock kunnat konstatera att förekomst respektive avsaknad av DQ2/DQ8 inte helt kan förklara varför vissa individer drabbas av celiaki. Pågående amning vid glutenintroduktionen skyddar mot utveckling av celiaki. Få studier belyser dock vikten av andra miljöfaktorer.

Vi studerade om infektioner i samband med glutenintroduktionen påverkar risken för celiaki. Nutritions- och infektionsdata hämtades från den så kallade ABIS-studien (Alla barn i sydöstra Sverige), i vilken föräldrar till barn födda 1997–1999 fört dagbok över bla barnens diet och infektionssymtom under första levnadsåret. Celiakidata (biopsiverifierad diagnos) inhämtades från åtta barnkliniker i sydöstra Sverige. Kontrollgruppen utgjordes av »ABIS-barn« utan celiakidiagnos.

Studien omfattade 9 408 barn, varav



Ingen association kunde hittas mellan infektion och framtida celiakidiagnos i denna svenska studie, omfattande drygt 9 000 barn. Foto: Colourbox

44 erhöll celiakidiagnos efter 1 års ålder och under uppföljningstiden (till och med december 2006). Hos 18 barn med celiaki (40,9 procent) rapporterades nå-

gon infektion vid glutenintroduktionen, jämfört med 2 510 referensindivider (26,8 procent, $P=0,035$). När vi i en slutlig analys justerade för ålder vid glutenintroduktion och amningsstopp fann vi ingen association mellan infektion och framtida celiakidiagnos (justerad hazard-kvot 1,8; 95 procents konfidensintervall 0,9–3,6).

Detta är den första populationsbaserade prospektiva studien av infektioners roll för celiakirisken. Vi kunde i vårt material inte klarlägga infektionernas etiologi och kan därför inte utesluta att enskilda patogener ökar risken för celiaki. Sammanfattningsvis drar vi slutsatsen att infektion i samband med glutenintroduktionen inte är någon betydande riskfaktor för framtida celiaki.

Adina Welander
läkare, doktorand, enheten för klinisk epidemiologi, Karolinska institutet, Solna

Welander A, et al. Pediatrics.
doi:10.1542/peds.2009.1200