

## Nya rön om NSAID och risken för gastrointestinal blödning

Gastrointestinala blödningar är en både vanlig och potentiellt allvarlig biverkning till behandling med NSAID. I Lancet presenteras en studie där man tittat på detta. Studien omfattar 4 484 individer med reumatoid artrit eller artros som behandlats vid 196 olika centra världen över. Samtliga deltagare hade bedömts löpa ökad risk för gastrointestinal blödning. Ingen av dem bar på en H pylori-infektion och ingen behandlades med ASA-preparat.

Deltagarna lottades till NSAID-behandling med diklofenak (75 mg dagligen) i kombination med protonpumpshämmare (omeprazol, 20 mg per dag) som blödningsskydd alternativt COX-2-hämmaren celecoxib i dosen 300 mg per dag utan protonpumpshämmare som skydd. Deltagarna följdes sedan under sex månader, en i sammanhanget ganska kort uppföljningstid, avseende bla kliniskt betydelsefull blödning i ventrikel, tunntarm och tjocktarm samt anemi, som definierats som en Hb-sänkning med minst 20 enheter.

Under perioden drabbades 81 patienter som behandlats med diklofenak i kombination med omeprazol av en gastrointestinal blödning och/eller anemi, vilket motsvarar 3,8 procent. Det ska jämföras med 20 patienter (0,9 procent) i gruppen som fick celecoxib. Det betyder således att det var 4,3 gånger vanligare med blödning/anemi i gruppen

som fått diklofenak och protonpumpshämmare än i gruppen som fått COX-2-hämmare (95 procents konfidensintervall 2,6–7,0;  $P < 0,0001$ ).

Även när det gäller andelen deltagare som avbröt studien till följd av biverkningar noterades skillnader till fördel för celecoxib, då 6 procent av patienterna i celecoxibgruppen avbröt studien på grund av gastrointestinala biverkningar mot 8 procent i diklofenak/protonpumpshämmargruppen. Man har även tittat på kardiovaskulära biverkningar men noterade inga skillnader mellan grupperna.

Författarna skriver att de anser att rönen medför att en översyn av NSAID-behandling är på sin plats. Studietiden är dock, som nämnts, relativt kort. Därtill konstaterar två forskare i en kommentar, som också den publiceras i Lancet, att det krävs ytterligare data och inte minst längre uppföljningstid innan risken för kardiovaskulära biverkningar till följd av de olika behandlingarna är utredd.

Viktigt att notera i övrigt är att undersökningen finansierats av läkemedelsbolaget Pfizer, som tillverkar celecoxib.

Anders Hansen  
läkare, frilansjournalist

Chan F, et al. Lancet. 2010;376:173-9.



Foto: Mark Thomas/SPL/IBL

En relativt stor grupp läkare i USA tror att anmälningar av inkompetenta kollegor inte gör någon nytta eller så är de rädda för följderna.

kollega, medan barnläkare var minst benägna. I övrigt noterades att läkare

som arbetar vid små kliniker med få läkare var mindre benägna att anmäla varandra. Likaså var läkare som tillhör etniska minoriteter mindre benägna att anmäla kollegor.

Författarna konstaterar att läkares anmälningar av inkompetenta kollegor och kollegor som av andra orsaker inte kan sköta sitt jobb är mycket viktig när det gäller att upprätthålla kvaliteten på sjukvården. Studien visar att en relativt stor grupp läkare i USA inte ställer sig bakom detta då de tror att anmälningarna inte gör någon nytta eller då de helt enkelt är rädda för följderna.

Anders Hansen  
läkare, frilansjournalist  
anders.hansen@sciencecap.se

DesRoches CM, et al. JAMA. 2010;304(2):187-93.

## Vanligare med svår sepsis hos svarta amerikaner

Forskare i USA har tittat på skillnader i förekomst av svår sepsis hos svarta och vita amerikaner. Studien, som publicerats i JAMA, har blivit mycket uppmärksammas och har gjorts mot bakgrund av att epidemiologiska undersökningar visat att svarta amerikaner i större utsträckning drabbas av svår sepsis med akut organsvikt än vita. Om detta beror på fler fall av infektioner hos svarta eller om det i stället beror på ökad risk för sepsis hos svarta individer med en infektion är dock inte klarlagt.

Data kommer från perioden 2003–2007 och omfattar patienter som sökt på akutmottagningar och lagts in på sjukhus i sju av landets delstater. Materialet omfattar totalt 8 661 227 inläggningar på sjukhus som inte var kopplade till förlossning. Av dessa var 2 261 857, dvs var fjärde, kopplade till infektion. Totalt drabbades 381 787 av dessa sjukhusinlagda individer av svår sepsis, vilket har definierats som en infektion som leder till akut organsvikt.

Totalt noterades att 9,4 per 1000 invånare (95 procents konfidensintervall, KI, 9,3–9,5;  $P < 0,001$ ) drabbades av svår sepsis bland svarta, vilket ska jämföras med 5,6 per 1000 (95 procents KI 5,6–5,6;  $P < 0,001$ ) bland vita. Det innebär således att svår sepsis var 67 procent vanligare bland svarta. Studien visar att detta beror på att fler svarta drabbades av en infektion och på att fler svarta med infektion drabbades av sepsis. Bland svarta lades 47,3 per 1000 invånare in på sjukhus för infektion, vilket ska jämföras med 34,0 bland vita. Risken att drabbas av svår sepsis bland infektionsvårdade var 29 procent högre bland svarta (95 procents KI 1,27–1,30;  $P < 0,001$ ). Rönen står sig efter att man justerat för faktorer som kön och ålder.

Författarna har tittat på om skillnaderna kan bero på att svarta i högre grad lades in på sjukhus där fler individer med infektion och sepsis behandlas men konstaterar att så inte var fallet. I stället tros socioekonomiska skillnader i vaccinationsgrad och sjukvård vid kroniska sjukdomar bidra till de observerade skillnaderna.

Anders Hansen  
läkare, frilansjournalist

Mayr FB, et al. JAMA. 2010;303:2495-503.

## Serotonin tycks ha en central roll i produktionen av insulin vid graviditet

Vid graviditet minskar insulinkänsligheten, vilket medför ett ökat behov av insulin. Men mekanismerna som styr pankreas betaceller att proliferera och att producera samt släppa ifrån sig mer insulin under graviditeten är inte klarlagda i detalj. Nu visar en artikel som presenteras i tidskriften *Nature Medicine* att neurotransmittorn serotonin tycks spela en central roll.

Forskarna har tittat på gravida möss och analyserat genuttrycket i betacellerna. Det visade sig att uttrycket av enzymet tryptofanhydroxylas-1 (Tph1) steg kraftigt då djuren blivit gravida. Enzymet spelar en central roll vid syntesen av serotonin då det omvandlar aminosyran tryptofan till serotonin.

Men det var inte bara uttrycket av enzymet som steg kraftigt. Även halterna av serotonin steg med i storleksordningen 1000 gånger i betacellerna under den tidiga graviditeten. Att serotoninhaltarna i blodet stiger vid graviditet är känt sedan tidigare, men ökningen är i storleksordningen en fördubbling. Det som noterades i betacellerna var en

»En intressant konsekvens av de nya rönen är att preparat som påverkar serotonin, såsom SSRI, teoretisk skulle kunna påverka risken för diabetes.«

mycket kraftigare stegring av serotonnivåerna. Vad som också bidrar till misstanken om att serotonin kan spela en central roll när det gäller att påverka betacellerna till ökad insulinproduktion är att när forskarna blockerade Tph1 eller begränsade tillgången av tryptofan genom kosten resulterade detta i minskad glukostolerans hos djuren.

Studien visar även dels att betacellerna har serotoninreceptorer, dels att uttrycket av serotoninreceptorn 5-hydroxytryptaminreceptor-2b (Htr2b) ökar i betacellerna under graviditet och normaliseras strax före partum.

För serotoninreceptorn Htr1d noterades en tidsförskjutning då uttrycket ökade i slutet av graviditeten och vid

partum. Ett annat mycket intressant rön är att hormonet prolaktin kan aktivera genen som producerar Tph1. Därigenom skulle således en prolaktinstegring kunna resultera i ökad insulinutsöndring.

Slår man samman fynden tycks det således som att serotonin tycks ha en central roll när det gäller ökad insulinproduktion vid graviditet. Författarna spekulerar kring att neurotransmittorn även kan ha en roll vid utvecklingen av »vanlig« typ 1- och/eller typ 2-diabetes.

En intressant konsekvens av de nya rönen är att preparat som påverkar serotonin, såsom SSRI, teoretiskt skulle kunna påverka risken för diabetes. I dagsläget behövs dock mer forskning. Att gå ut med kostråd till gravida att sträva efter en tryptofanrik kost (det finns gott om aminosyran i bl.a kött, fisk och ägg) är också för tidigt i nuläget.

Anders Hansen  
läkare, frilansjournalist

Kim H, et al. *Nature Med.* doi:10.1038/nm.2173

## Antiviral behandling mot HIV bör sättas in tidigare

I tidskriften *Lancet* har en grupp forskare gjort en metaanalys och ställt samman 23 kohorter med HIV-patienter som inte behandlas med antiviral terapi. Forskarna konstaterar att resultaten visar att det kan vara förknippat med överlevnadsvinster att sätta in behandling tidigare än vad som ofta sker i dag.

De 23 kohorterna kommer från USA och Europa och omfattar 40830 HIV-smittade mellan 20 och 59 års ålder. Ingen av dessa individer stod, som nämnts, under antiviral behandling. Samtliga hade vid minst ett tillfälle haft ett CD4-tal som översteg 350 celler/ $\mu$ l. Ett CD4-tal på just 350/ $\mu$ l anges ofta som ett gränsvärde då antiviral behandling bör sättas in vid HIV-infektion; exempelvis rekommenderar WHO 350/ $\mu$ l som gränsvärde.

Bland deltagarna avled 401 personer under en genomsnittlig uppföljningstid på närmare två år. Forskarna har tittat på korrelationen mellan mortalitet och CD4-tal. Man konstaterar att mortaliteten var 23 procent lägre bland individer med ett CD4-tal mellan 500 och

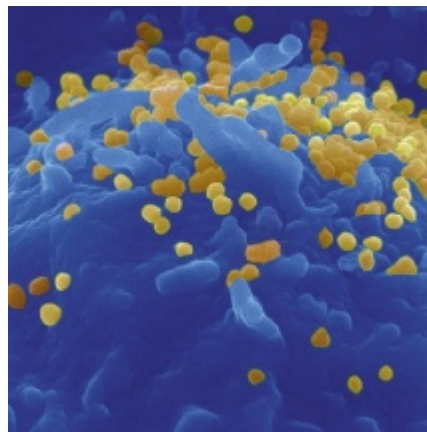


Foto: SPL/IBL

Gränsvärdet för CD4-talet, dvs 350/ $\mu$ l, bör eventuellt höjas, enligt denna metaanalys.

699/ $\mu$ l jämfört med ett CD4-tal mellan 350 och 499/ $\mu$ l (justerad incidenskvot = 0,77; 95 procenta konfidensintervall 0,61–0,95).

Man har även undergrupperat deltagarna och konstaterar att bland män som har sex med män var mortaliteten 30 procent högre bland individer med CD4

mellan 350 och 499/ $\mu$ l än bland dem med mellan 500 och 699/ $\mu$ l. Tittar man på intravenösa missbrukare var skillnaderna betydligt större, då dödligheten var 4,57 gånger högre bland HIV-smittade med CD4 mellan 350 och 499/ $\mu$ l än bland dem med CD4 mellan 500 och 699/ $\mu$ l. Bland heterosexuella var skillnaden hela 9,37 gånger (alltså 837 procent högre).

Författarna understryker att samtliga HIV-smittade stod i kontakt med sjukvården. Dessutom bor de i västländer, vilket gör att man bör vara försiktig med att applicera resultaten på u-länder. Forskarna flaggar dessutom för att man inte per automatik bör dra slutsatsen att alla HIV-smittade ska få antiviral behandling vid högre CD4-tal än 350/ $\mu$ l och skriver att de vill se mer forskning inom fältet innan man kan rekommendera att gränsvärdet höjs.

Anders Hansen  
läkare, frilansjournalist

*Lancet.* 2010;376:340-5.

## Huntingtons sjukdom vanligare än man trott

Prevalensen av Huntingtons sjukdom anges normalt till kring 4–7 per 100 000 individer. Men det intervallet kan vara för lågt. Det hävdas i en artikel som presenteras i Lancet.

Artikeln är skriven av författaren Michael Rawlins, ordförande i Storbritanniens National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Den tar avstamp i en sammanställning av den ideella organisationen Huntington's Disease Association (HDA) som hjälper patienter med Huntingtons sjukdom i Storbritannien och Wales. Totalt finns det 6 702 individer med sjukdomen knutna till organisationen. Samtliga av dessa har fått sin diagnos av en specialist i neurologi. Baserat på antalet invånare i Storbritannien och Wales betyder detta att prevalensen uppgår till minst 12,4 per 100 000 personer. Organisationen HDA omfattar dessutom inte hela Storbritannien och Wales, så den verkliga prevalensen kan vara högre än 12,4.

Vad beror då underdiagnostiken på? Det sannolikt viktigaste skälet är att många drabbade känner sig stigmatiserade och försöker dölja sin sjukdom för anhöriga och sjukvården och struntar i att låta sig utredas och diagnostiseras. Bidragande är sannolikt också att vissa försäkringsbolag kräver att försäkringstagare ska uppge om han eller hon har Huntingtons sjukdom vid tecknande av sjukvårds- och livförsäkringar. Dessutom är den genetiska analys som numera görs för att diagnostisera sjukdomen relativt ny; tidigare har diagnostiken helt byggts på den kliniska bilden.

Rönen indikerar således att Huntingtons sjukdom kan vara dubbelt så vanlig som tidigare beräknats. Rawlins efterfrågar mer forskning inom fältet och riktar dessutom mycket skarp kritik mot försäkringsindustrin. Den farmakologiska arsenalen vid Huntingtons sjukdom är begränsad, men flera preparat befinner sig i sen utvecklingsfas, däribland en dopamin-2-receptorantagonist för vilken fas 3-studier nyligen avslutats och som utvecklats av den svenska Nobelpristagaren i medicin Arvid Carlsson.

Anders Hansen  
läkare, frilansjournalist

Rawlins M. Lancet.  
doi: 10.1016/S0140-6736(10)60974-9

## God effekt av terapisaamtal för unga på akuten

I tidskriften JAMA presenteras en amerikansk studie i vilken man låtit barn och ungdomar i åldrarna 12–18 år som sökt akutmottagningen träffa en kurator för ett kortare samtal. Resultaten visar att efter tre månader hamnade de mer sällan i bråk och upplevde mindre alkoholrelaterade konsekvenser.

Studien bedrevs under åren 2006 och 2009 i staden Flint i delstaten Michigan. Författarna har utgått från 3 338 patienter mellan 14 och 18 år som av olika anledningar sökte akutmottagningen. Individer som inkommit med påverkade vitalparametrar, alternativt för suicidalitet eller sexuella övergrepp, har inte inkluderats. Deltagarna fick svara på ett kort formulär i samband med besöket på akuten. De som uppgav att de druckit alkohol minst två gånger det senaste året och dessutom uppgav att de hade ett aggressivt beteende, tex hade varit i slagsmål eller burit vapen, erbjöds delta i studien. För deltagandet gavs de en mindre ekonomisk kompensation (totalt 50 dollar, motsvarande 360 kronor).

Totalt inkluderas 726 individer som uppfyllde dessa kriterier i studien. Dessa lottades till tre grupper: en kontrollgrupp som gavs en broschyr med information om riskbeteende kring alkohol, narkotika och våld, en grupp (terapeutgruppen) som fick träffa en terapeut för ett kortare interventionssamtal under ca 30 minuter och en tredje grupp som informerades kring alkohol, missbruk och våld genom ett interaktivt datorprogram. Såväl terapisaftet som datorprogrammet fokuserade på riskbeteende vad gäller alkohol och våld och hur detta kan undvikas. Författarna understryker att terapisaftet och datorprogrammet bygger på interaktion med deltagaren utifrån dennes förutsättningar och att det inte rörde sig om en ren »föreläsning» eller instruktionsfilm.

Uppföljningar skedde efter tre respektive sex månader då deltagarna fick svara på ett formulär med frågor kring våldsbeteende samt alkoholkonsumtion och konsekvenser av denna, såsom att de missat skolan eller bråkat med familj eller vänner på grund av alkohol. Svaren graderades numeriskt utifrån kategorier som alkoholkonsumtion, konsekvenser av alkoholkonsumtion och ag-



Foto: SPL/IBL

Akutmottagningen är en viktig kontaktyta mellan sjukvården och unga människor när det gäller våld och alkohol.

gressivt beteende mot kamrater och/eller familjemedlemmar. Deltagarna genomgick dessutom en formulärundersökning då studien påbörjades, vilken jämfördes med resultaten efter tre respektive sex månader.

Som väntat var samtal med terapeut mer effektivt än datorprogram när det gällde att påverka beteende kring våld och alkohol. Vid tremånadersuppföljningen noterades att deltagare som träffat terapeut rapporterade minskat aggressivt beteende. Jämfört med ursprungsundersökningen hade poänggraderingen minskat med 34,4 procent i terapeutgruppen jämfört med 16,4 procent i kontrollgruppen. När det gäller upplevda konsekvenser till följd av våld var minskningen 30,4 procent i terapeutgruppen jämfört med 13,0 procent i kontrollgruppen. Skillnaderna mellan grupperna klingade dock av över tid och hade minskat vid sexmånadersuppföljningen. Alkoholrelaterade konsekvenser var bättre/lindrigare i terapeutgruppen vid både tre- och sexmånadersuppföljningen. När det gäller alkoholkonsumtion per se noterades dock inte några skillnader vid vare sig tre- eller sexmånadersuppföljningen.

Författarna konstaterar att akutmottagningen är en viktig kontaktyta mellan sjukvården och unga människor. Med en relativt begränsad insats i form av ett samtal med en terapeut kan man åstadkomma positiva effekter vad gäller alkohol och våldsbeteende, båda mycket viktiga faktorer för morbiditet och mortalitet i denna åldersgrupp. Det är givetvis viktigt att notera att graderingen av våld, alkoholkonsumtion och alkoholrelaterade konsekvenser bygger helt på vad deltagarna själva rapporterat.

Anders Hansen  
läkare, frilansjournalist

Maureen WA, et al. JAMA. 2010;304 (5):527-35.