

Primärvårdsstudie bekräftar: Hög dödlighet hos hypertoni-patienter med typ 2-diabetes

II Hypertoni-patienter har trots farmakologisk behandling en högre morbiditet och mortalitet än normotensiva individer. Det är mycket vanligt att hypertoni är kombinerad också med andra riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom. Även typ 2-diabetes är vanligt förekommande hos hypertoni-patienter.

Vid vårdcentralen i Skara har en särskild diabetesmottagning funnits sedan 1975 och en hypertoni-mottagning sedan 1977. I slutet av 1980-talet slogs de båda mottagningarna ihop till en kombinerad diabetes- och hypertoni-mottagning. Mottagningen bemannas av sjuksköterskor med specialutbildning i båda sjukdomarna. Eftersom det inte finns något sjukhus i Skara innebär ordningen att majoriteten av alla hypertoni- och diabetespatienter i kommunen är kända på mottagningen. Åren 1992–1993 inkluderades alla diabetes- och hypertoni-patienter som genomgick årskontroll vid den kombinerade mottagningen i en uppföljande studie.

Tidigare undersökning av denna population har visat att patienter med både hypertoni och typ 2-diabetes har en uttalad anhopning av riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom och att deras blodtryck dessutom var sämre kontrollerat.

En uppföljande mortalitetsanalys har gjorts av 894 patienter som – via Socialstyrelsens dödsorsaksregister – följts till och med december 1999.

Det viktigaste resultatet är att en kombination av hypertoni och typ 2-diabetes innebär en klart ökad mortalitetsrisk.

Studien påvisar även en ökad dödlighet hos manliga hypertoni-patienter utan känd diabetes. Däremot påvisades ingen signifikant skillnad i dödlighet mellan män och kvinnor med kombinerad hypertoni och diabetes.

Studien bekräftar resultat som påvisats i kliniska prövningar. Skarastudien är viktig på grund av sin förankring i en svensk primärvårdspopulation.

Författarna betonar vikten av att vara observant på störd glukosmetabolism hos hypertoniker och på den ökade mortalitetsrisk som finns hos kvinnor med hypertoni och diabetes.

Erik Bøg-Hansen

erik.bog-hansen@vregion.se

Bøg-Hansen E, et al. Survival in patients with hypertension treated in primary care. A population-based follow-up study in the Skaraborg Hypertension and Diabetes Project. Scand J Prim Health Care. 2004;22:222-7.

Fakta och råd om sputumprov från patienter i primärvård med samhällsförvärd pneumoni

II I samband med en prospektiv studie [1] angående etiologin bakom samhällsförvärd pneumoni – omhändertagen i primärvård – gjordes ökade insatser för erhålla sputumprov från berörda patienter [2]. De patienter som misstänktes ha pneumoni uppmanades att spontant hosta upp ett sputumprov.

I de fall där detta misslyckades fick patienten inhalera nebuliserad hypertont (3-procentig) koksaltlösning för att inducera sekretion och hosta.

Totalt inkluderades 177 patienter under de tre år som studien pågick vid Varberga vårdcentral i Örebro. Medelåldern i studiegruppen var 51 år, och 28 procent var rökare. Alla patienter som inkluderats i studien genomgick lungröntgen med resultat att 82 patienter (46 procent) hade röntgenfynd som tydde på pneumoni.

Sputumprov erhöles från totalt 125 patienter varav 91 var av acceptabel kvalitet (fler leukocyter än skivepitelceller vid Gram-färgning och mikroskopi).

48 av 91 prov erhöles med induktion. Övriga var spontant upphostade. Ett troligt etiologiskt agens hittades i 52 prov, (57 procent).

Studien visar att man med måttlig ansträngning kan erhålla sputumprov från cirka hälften av alla patienter med kliniskt diagnostiserad pneumoni.

Genom att vid behov inducera sputumproduktion skapas ökade möjligheter till bakteriell etiologisk diagnostik vid pneumoni samt vid epidemiologiska studier i primärvården.

Folke Lagerström

folke.lagerstrom@orebroll.se

- Lagerström et al. Microbiological etiology in clinically diagnosed community-acquired pneumonia in primary care in Sweden. Clin Microbiol Infect. 2003;9(7): 645-52.
- Lagerström F, et al. Sputum specimens can be obtained from patients with community-acquired pneumonia in primary care. Scand J Prim Health Care. 2004;22: 83-6.

När skall intensivvårdspatienter trakeotomeras?

II I en metaanalys [1] har frågan om tidig eller sen trakeotomi hos intensivvårdspatienter utvärderats. Tidig trakeotomi definierades som start inom sju dygn efter ankomst till intensivvårdsavdelning och påbörjad respiratorbehandling. Fem studier ingår i metaanalysen (totalt 406 patienter). Enligt analysen hade tidpunkt för trakeotomi ingen signifikant påverkan på vare sig mortalitet eller pneumonifrekvens. Däremot innebär tidig trakeotomi att såväl tiden för respiratorbehandling som vårdtiden på intensivvårdsavdelning minskade signifikant, med 8,5 respektive 15,3 dagar.

Metaanalysen är delvis svårtolkad. Ingående studier uppvisar en stor variation i antalet patienter, publikationsår, typ av intensivvårdsavdelning, orsaker till trakeotomi och mängden fullständiga data. Tidpunkterna för trakeotomi varierade från 0 till 7 dagar i grupper med tidig trakeotomi och från 8 till 16 dagar vid sen trakeotomi.

Mortaliteten är rimligen mer avhängig av grundsjukdomen än av tidpunkten för trakeotomi. Även andra riskfaktorer för pneumoni än tid i respirator finns hos intensivvårdspatienter.

Den största studien, likaså den modernaste [2] påvisar dock signifikanta skillnader i såväl mortalitet och pneumonifrekvens som respirator- och vårdtider, vilket skulle stärka författarnas tanke om fördel med tidig trakeotomi.

Tidig trakeotomi kan medföra ökat välbefinnande för patienten och mindre behov av sedering, en faktor som i sig på ett avgörande sätt påverkar respirator- och vårdtider. Tekniken för trakeotomi varierar i studierna. Ny perkutan teknik ingår i en studie, vilket kan tänkas vara en faktor av betydelse. En individuell bedömning av det enskilda fallet är säkert av störst betydelse – dvs tidpunkt för trakeotomi avgörs efter en samlad bedömning av förväntad respirator-tid, diagnos, eventuella tidiga problem med endotrakealtub, patientkomfort mm.

Hans Blomqvist

hans.blomqvist@capio.se

- Griffiths MJ et al. Systematic review and meta-analysis of studies of the timing of tracheostomy in adult patients undergoing artificial ventilation. BMJ. 2005;330:1243.
- Rumbak J, et al. A prospective, randomized, study comparing early percutaneous dilational tracheotomy to prolonged translaryngeal intubation (delayed tracheotomy) in critically ill medical patients Crit Care Med. 2004;32:1689-94.

Angiogeneshämmare vid neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration – lovande terapi eller risk för oönskade effekter?

Åldersrelaterad makuladegeneration (AMD) är ett betydande problem för de äldre i samhället med risk för svår synnedsättning, särskilt vid den neovaskulära formen av sjukdomen. Vid denna form växer koroidala kärlnybildningar (CNV) in under näthinnan eller dess pigmentepitel. Blodkärlen är sköra – med vätskeläckage och blödningar – och läker så småningom med ärrbildning.

När nybildade blodkärl är belägna på betryggande avstånd från fovea (extrafoveal CNV) är termisk fotokoagulation en etablerad behandlingsmetod.

Eftersom denna behandling emellertid också skadar överliggande näthinna, kan metoden inte användas för blodkärl belägna just under fovea (subfoveal CNV). Dessa fall behandlas numera med fotodynamisk terapi (PDT), som åstadkommer en selektiv trombotisering av neovaskulariserad vävnad.

Behandlingen, som fått FDA- respektive CE-godkännande, ger en signifikant säkerställd stabilisering av synskärpan jämfört med obehandlade fall.

På grund av rekanalisering måste behandlingen upprepas var tredje månad tills läkning skett. I medeltal krävs 4–5 behandlingar. PDT sluter kärnen i det inväxande membranet men hindrar inte nybildning av blodkärl. De senaste tio åren har därför stora ansträngningar gjorts för att finna lämpliga angiogeneshämmare mot okulära kärlnybildningar.

Tillväxtfaktorn VEGF (vascular endothelial growth factor) har identifierats i exciderade neovaskulära membran från patienter med AMD och är den viktigaste av flera tillväxtfaktorer vid neovaskulär AMD. När VEGF binds till sin receptor startas en kaskad som leder till proliferation, migration och rörbildning av vaskulära endotelceller samt ökad permeabilitet. Stort intresse har därför ägnats åt att finna vägar att hämma VEGF-produktionen i ögat och för att hämma bindning till VEGF-receptorer.

Två substanser av kliniskt intresse redovisas i en artikel i JAMA: pegaptanib och ranibizumab. Pegaptanib är en aptamer, som genom att binda till VEGF-isof orm 165 förhindrar aktivering av VEGF-receptorn. Detta är sannolikt viktigast vid okulär kärlnybildning.

Pegaptanib ges som intravitreal injektioner var sjätte vecka och har – i randomiserade, kontrollerade fas 3-multicenterstudier – visat signifikant säkerställd effekt beträffande stabilisering av

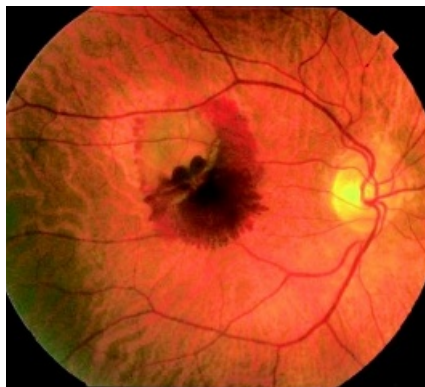
synskärpan vid uppföljning efter 2 år. Pegaptanib (Macugen) är sedan december år 2004 godkänt i USA som läkemedel vid neovaskulär AMD.

Ranibizumab (Lucentis) är ett fragment av en monoklonal antikropp mot humant VEGF – bevacizumab (Avastin) – litet nog att penetrera retinas alla lager från glaskroppen till subretinala rummet.

Ranibizumab ges i intravitreal injektion var fjärde vecka. Substansen binder alla VEGF-isoformer och har i fas 2-studier visat goda resultat med signifikant säkerställd effekt beträffande stabilisering av synskärpan.

Kliniska fas 3-studier pågår.

Båda dessa behandlingar kräver upprepa intravitreal injektioner med viss åtföljande risk för allvarliga komplikationer som endoftalmit och näthinneavlossning.



Ögonbottenfotografi av neovaskulär AMD där nybildade koroidala blodkärl vuxit in under makula och givit en subretinal blödning

Även om risken vid varje enskild injektion är relativt liten innebär upprepade injektioner under flera år (möjligen livslång behandling) en kumulativt ökad risk.

Författarna diskuterar också risker med systemisk påverkan. Vid neovaskulär ögonsjukdom är den normalt täta blod-retinabarriären nedbruten.

Farmakokinetiska undersökningar efter intravitreal injektion av pegaptanib och ranibizumab har påvisat låga halter av preparaten i plasma. Om dessa låga halter har betydelse på sikt är inte känt.

VEGF spelar en viktig biologisk roll både normalt sett och vid olika sjukdomstillstånd.

VEGF behövs – under normala förhållanden – vid t ex sårhäkning, bentill-

växt, i endometriecykeln och vid vaskularisering av placenta.

Vid ischemisk kardiovaskulär och perifer vaskulär sjukdom behövs VEGF för bildning av nödvändiga kollateraler.

Kan en långsiktig systemisk men svag inhibition av VEGF ha betydelse vid sådana sjukdomstillstånd? Funderingar i den vägen har aktualiserats efter rapporter från behandling av patienter med metastaserande koloncancer. Patienter med koloncancer som behandlades med intravenös injektion av en VEGF-antikropp (Avastin) i kombination med cytostatika uppvisade dubbelt så hög risk för tromboembolisk sjukdom som patienter som erhöll standardbehandling.

Utöver effekter på kärlsystemet förefaller VEGF spela en viktig roll för neuronala funktioner. En ALS-liknande symtombild har påvisats hos försöksdjur med VEGF-brist.

Försök in vitro tyder på att VEGF har betydelse för differentiering och överlevnad av fotoreceptorer. Kan VEGF-inhibition vid behandling av AMD påverka fotoreceptorerna på lång sikt?

En uppföljning efter ett års behandling med pegaptanib är lugnande. Uppföljningen visade att det inte förelåg någon skillnad mellan behandlingsgrupp och kontrollgrupp beträffande kardiovaskulära biverkningar och dödlighet. Eftersom högriskpatienter inte tilläts delta i studien återstår emellertid att se om liknande resultat kan uppnås i klinisk vardag.

Även flera andra preparat för intravenös eller intravitreal tillförsel mot CNV vid AMD är under klinisk prövning.

Antiangiogenesbehandling vid neovaskulär AMD synes lovande, men – påpekar författarna till artikeln i JAMA – entusiasmen bör balanseras mot risken för såväl lokala som systemiska biverkningar. Det är viktigt att utveckla preparat som kan administreras till målorganet på ett säkrare och mer precist sätt.

Christina Frennesson

Christina.Frennesson@lio.se

Sven Erik Nilsson

van Wijngaarden P, et al. Inhibitors of ocular neovascularization. Promises and potential problems. JAMA. 2005;293:1509-13.

*Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Christina Frennesson är medlem i advisory board AMD, Pfizer AB. Båda författarna har medverkat i undervisningsaktiviteter för Novartis Ophthalmics.