

Cytostatika mot svår svininfluensa – ett lyckat fall

autoreferat. Antalet döda i den nya influensan A/H1N1 (svininfluensa) överstiger 15 000 individer, och vid dokumenterad fågelinfluensa är mortaliteten över 50 procent, enligt WHO. Också andra pandemier med hög mortalitet kan komma att utvecklas, så det finns behov av nya terapeutiska alternativ.

Hemofagocyterande lymfocytos (HLH) är ett livshotande tillstånd som karakteriseras av en kraftig cytokinstorm. HLH finns dels i en primär, autosomalt recessiv form, dels i en sekundär form, som kan triggas av bland annat infektioner, maligniteter och autoimmuna sjukdomar. Histologiskt ser man ofta hemofagocyter; makrofager som fagocyterar andra blodelement. Vid svår fågelinfluensa (A/H5N1) finns likheter med sekundär HLH, bland annat ses tydlig hemofagocytos. Svår sekundär virusassocierad HLH orsakad av ett annat virus, Epstein-Barr-virus (EBV), kan behandlas lyckosamt med HLH-terapi, som innefattar ett cytostatikum (etoposid) och kortison. Vi har tidigare föreslagit att denna cytostatikabehandling jämte kortison skulle kunna användas också vid svår influensaassocierad HLH, vilket vi nu prövat vid mycket svår svininfluensa.

Under november 2009 insjuknade en svensk 31-årig, tidigare frisk man med influensaliknande symtom, feber (40,3 °C) och svår andnöd. Bredspektrumantibiotikabehandling och antiviral terapi med oseltamivir påbörjades. Svininfluensa kunde senare verifieras med PCR. Respiratorbehandling inleddes på hemsjukhuset, och åtta dagar senare påbörjades venoarteriell ECMO-behandling (extrakorporel membran-

»Vi planerade därför att ge etoposid 75 mg/m² kroppsytareckovis och betametason 5 mg/m² dagligen. Redan inom några dagar förbättrades tillståndet avseende lungfunktion, hjärtfunktion och laboratoriestatus.«

oxygenering) på Karolinska universitetssjukhuset på grund av lung- och cirkulationssvikt. Han utvecklade multipla pneumatocele, pneumotorax vid flera tillfällen, mediastinalt emfysem samt sekundär njursvikt som föranledde dialys.

Tillståndet försämrades ytterligare efter 4 veckors ECMO-behandling, med försämrade blod- och levervärden. Dag 32 under ECMO-behandling uppfyllde han fem av åtta diagnostiska HLH-kriterier, vilket är tillfyllest för att ställa diagnosen HLH: mjältförstoring, hyperferritinemi (6 017 µg/l), hypertriglyceridemi (8,1 mmol/l), stegrade sCD25-nivåer (>7 500 U/ml) samt hemofagocytos i benmärgen. Kriterierna feber och bicytopeni var svårbedömda på grund av ECMO-behandlingen, och hans cytotoxiska kapacitet var normal.

Vi påbörjade då terapi enligt behandlingsprotokollet HLH-94 med etoposid och betametason (i stället för dexemetason, som inte var tillgängligt). Dosererna var lägre än i HLH-94-protokollet, som utvecklats för små barn, ty enligt vår erfarenhet tål vuxna inte lika höga doser som barn.

Vi planerade därför att ge etoposid 75 mg/m² kroppsytareckovis och betame-

tason 5 mg/m² dagligen. Redan inom några dagar förbättrades tillståndet avseende lungfunktion, hjärtfunktion och laboratoriestatus. Efter en vecka konverterades ECMO-behandlingen från venoarteriell till venovenös, och ytterligare en vecka senare kunde ECMO-behandlingen avslutas. Vi avstod från cytostatika dag 39 och framåt, och hans kortisonbehandling trappades ut. Efter lång konvalescens är han nu åter i arbete.

Sammanfattningsvis hade HLH-behandlingen med etoposid och kortison dramatisk effekt, men det är svårt att dra säkra slutsatser av ett enstaka komplicerat fall. Behandlingen bör tills vidare ges endast till patienter som uppfyller kriterierna för HLH. Vid en svår influensapandemi vore mer specifik terapi värdefull, men här använda läkemedel är väl utprövade, billiga och lätt-tillgängliga. Ytterligare studier erfordras, och möjligen kan andra svårt sjuka, intensivvårdskrävande patienter med sekundär HLH vara betjänta av liknande terapi.

Jan-Inge Henter

professor, överläkare, barncancerforskningsenheten, institutionen för kvinnors och barns hälsa, Karolinska institutet; Astrid Lindgrens barnsjukhus, Stockholm

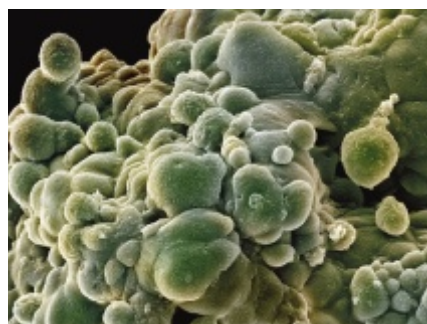
Kenneth Palmér

överläkare, ECMO Center Karolinska, sektionen för anestesiologi och intensivvård, institutionen för fysiologi och farmakologi, Karolinska institutet; barnintensivvårdsavdelningen, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Stockholm

Henter JI, et al. Lancet. 2010;376:2116.

levnad, man har även inkluderat livskvaliteten. Det sammanslagna måttet är kvalitetsjusterade levnadsår, sk QALY. Här har man tagit hänsyn till vilka konsekvenser i termer av påverkad livskvalitet som en given behandling innebär. Enligt modellen ger aktiv övervakning 11,07 QALY. Motsvarande resultat för brakyterapi och IMRT är 10,57 respektive 10,51 QALY. Sämst resultat noterades för att redan vid diagnos operera bort prostatan, det alternativet gav enligt beräkningarna 10,23 QALY.

Den aktuella studien är givetvis en teoretisk exercis, som bygger på ett an-



Prostatacancer-celler.

tal antaganden, sannolikheter och på en hypotetisk patient. Icke desto mindre

belyser den problematiken inom fältet och visar de olika beslutsvägar som står till buds vid en given tidpunkt. Författarna understryker noga att det inte finns en metod som är optimal för alla patienter. Den enskilde patientens egna preferenser och inställning till olika former av behandling spelar givetvis en avgörande roll i valet av behandlingsstrategi.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist andershansen74@hotmail.com

Hayes JH, et al. JAMA. 2010;304(21):2373-80.

Misslyckad engelsk hälsoresurs på nätet

En stor kampanj i England för att lansera patientsidor på nätet har visat sig vara ett misslyckande. Av 2,5 miljoner inbjudna registrerade sig bara runt 0,1 procent för de mer avancerade funktionerna, enligt en studie publicerad i BMJ.

Med inspiration från en framgångsrik amerikansk modell med personliga hälsoportaler på nätet, där patienter får tillgång till sin journal och sina recept och kan ta kontakt med sin läkare, introducerades år 2007 ett liknande system i England. Initiativet kallades HealthSpace, och tanken var att patienter skulle delta mer aktivt i sin egen vård och därigenom bli mer hälsomedvetna. Dessutom skulle förfarandet spara pengar åt sjukvården.

En oberoende grupp tillsattes för att utvärdera systemet och har nu avlagt en vetenskaplig rapport. Man har granskat över 3000 dokument från planeringen och genomförandet av HealthSpace samt gjort djupintervjuer med 56 patientanvändare. Mellan 2007 och oktober 2010 inbjöds via brev runt 2,4 miljoner engelska personer att öppna ett eget HealthSpace-konto, där man bla skulle få tillgång till ett sammandrag av sin patientjournal. Av dessa 2,4 miljoner hade till slut endast 2 913 (0,13 procent) aktiverat ett sådant konto – mot förväntade 5–10 procent. Bland annat var registreringen mycket byråkratisk; personen var tvungen att gå till ett speciellt kontor för att få tillgång till sitt konto.

Av de 56 patienter som fick testa HealthSpace under övervakning ansågs sidan också vara svår att använda. Antalet funktioner var lågt, och intervjupersonerna uttryckte besvikelse över hur begränsad sidan var. Av dokumenten från planeringsfasen framgick ingen uppenbar analys av hur patienterna skulle hantera konceptet i fråga. Där emot uttrycktes oro över att systemet kunde bli överbelastat av alla ansökningar för registrering.

Författarna kallar HealthSpace för ett felaktigt och feldesignat koncept som implementerats på ett felaktigt sätt och med felaktig tajmning. De efterlyser fler uppgraderingar av systemet och betonar vikten av att ta hänsyn till funktionaliteten för patienten när liknande initiativ planeras.

Karin Sundström

läkare, doktorand, Karolinska institutet, Stockholm

Greenhalgh T, et al. BMJ. 2010; 341:c5814.

Passiv rökning orsakar stor sjukdomsörda

I Lancet presenteras en omfattande sammanställning kring de globala hälsokonsekvenserna av passiv rökning. Författarna har ställt samman data från 192 länder. Studien avser situationen 2004, och data har inhämtas genom att författarna sammanställt ett flertal olika studier. För att bedöma i vilken utsträckning barn utsätts för passiv rökning har man främst använt sig av undersökningen Global youth tobacco survey (GYTS). Totalt visar undersökningen att 40 procent av alla barn världen över utsätts för passiv rökning. Motsvarande siffra för icke-rökande kvinnor och män uppgår till 35 respektive 33 procent. Man har utifrån dessa siffror beräknat vilka konsekvenser passiv rökning har i termer av för tidig död och sjukdom.

Enligt beräkningarna orsakade passiv rökning totalt 603 000 dödsfall under år 2004 världen över. Majoriteten av dessa, 379 000 dödsfall (motsvarande 62,8 procent), berodde på hjärt-kärlsjukdom. Luftvägsinfektioner orsakade 165 000 dödsfall (27,3 procent), medan astma och lungcancer orsakade 36 900 respektive 21 400 dödsfall. Tittar man på fördelningen av dödsfallen noteras att 47 procent gällde kvinnor, 26 procent män och hela 28 procent barn. Könsskillnaderna är sannolikt en återspeglning av det faktum att kvinnor utsätts för passiv rökning i större utsträckning än män. De 603 000 dödsfallen orsakade av passiv rökning innebär att 1 procent av all mortalitet världen över är orsakad av passiv rökning. Viktigt att nämna i sammanhanget är att aktiv rökning beräknas orsaka 5,1 miljoner dödsfall globalt, alltså åtta gånger så många dödsfall som passiv rökning.

Författarna har även tittat på vilken påverkan på livskvaliteten som passiv rökning resulterar i enligt mättet DALY (disability adjusted life years), som anger hur många livskvalitetsjusterade levnadsår som förloras. Enligt beräkningarna rör det sig globalt om en förlust på 10,9 miljoner DALY till följd av passiv rökning. Detta motsvarar i storleksordningen 0,7 procent av den totala globala sjukdomsördan räknat som DALY. Luftvägsinfektioner hos barn och kardiovaskulär sjukdom hos vuxna är de sjukdomskategorier där passiv rökning orsakar störst livskvalitetsskada i DALY räknat.



Foto: SPL/IBL

Passiv rökning beräknas globalt stå för drygt 600 000 dödsfall, varav 28 procent gäller barn.

Tittar man geografiskt noteras att Europa, delar av sydöstra Asien som Indonesien, Sri Lanka och Thailand samt Kina, Korea, Filippinerna och Vietnam är områden i världen där särskilt många utsätts för passiv rökning. Att passiv rökning är farligt har varit känt sedan 1928, men det var först på 1970-talet som forskningen kring riskerna kom igång ordentligt. Under senare år har som bekant många länder i västvärlden infört förbud mot rökning på offentliga platser såsom i restauranger och på arbetsplatser. Studien visar att trots detta utsätts många människor fortfarande för passiv rökning, tex i hemmet eller i bilen.

Sammanfattningsvis visar studien att passiv rökning orsakar en mycket stor sjukdomsörda globalt och att stora hälsovinster sannolikt kan göras om passiv rökning kan begränsas ytterligare. När det gäller det sistnämnda pekar författarna på behovet av utbildningsinsatser för att informera invånarna i utvecklingsländer om riskerna med rökning, både aktiv och passiv. Forskarna konstaterar också att utvecklingsländerna måste ta tag i tobaksproblemet omgående. Att skjuta det på framtiden med hänvisning till att uteslutande fokusera på att begränsa spridningen av infektionssjukdomar är inte en hållbar strategi.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Öberg M, et al. Lancet. 2010;377:139-46.

Ökad mortalitet vid högt BMI

Högt BMI är kopplat till ökad risk att avlida, samtliga dödsorsaker sammanräknade. Det visar en studie presenterad i *New England Journal of Medicine*.

Det rör sig om en metaanalys som omfattar totalt 1,46 miljoner individer mellan 19 och 84 år (medianålder 58 år), samtliga av europeiskt ursprung och icke-rökare. Deltagarna har följts under 5–28 år beroende på studie (median 10 år). Majoriteten av studierna var relaterade till olika cancersjukdomar. I flertalet studier rapporterades uppgifterna om längd och vikt av deltagarna. Genomsnittligt BMI då studierna påbörjades var 26,2. Författarna har justerat för faktorer som alkoholkonsumtion, motion och socioekonomisk status.

Totalt omfattar materialet 160 087 dödsfall. Resultaten visar att högt BMI var kopplat till ökad risk att avlida. Lägst risk att avlida, alla dödsorsaker sammanräknade, noterades hos individer med ett BMI mellan 22,5 och 24,9. Deltagare som hade ett BMI i detta spann då studierna startade har fungerat som referensgrupp. Tittar man på kvinnor med BMI mellan 30 och 34,9 var mortaliteten ökad med 44 procent (95 procentens konfidensintervall, KI, 1,38–1,50)

jämfört med kvinnor med BMI mellan 22,5 och 24,9. För BMI mellan 35 och 39,9 var mortaliteten ökad med 88 procent (95 procentens KI 1,77–2,00). För BMI mellan 40 och 49,9 var mortaliteten ökad med 151 procent (95 procentens KI 2,30–2,73). Liknande siffror noterades för män. Tittar man på deltagarnas ålder noteras att den ökade mortaliteten för individer med ett BMI ≥ 25 noterades i samtliga ålderskategorier men var mest markerad för deltagare under 50 års ålder.

Även hos underviktiga var risken att avlida ökad. Hos kvinnor med BMI mellan 18,5 och 19,9 var tex risken att dö ökad med 14 procent, medan ett BMI mellan 15,0 och 18,4 var förknippat med 47 procentens ökad mortalitet. Viktigt att notera är dock att risken att dö vid lägre BMI var ökad vid kortare uppföljningstider. I de studier där deltagarna följdes under längre perioder tenderade skillnaderna i mortalitet att minska mellan individer med lågt och normalt BMI.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

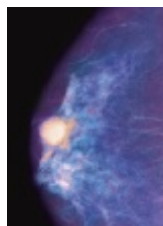
Berrington de Gonzalez A, et al. *N Engl J Med*. 2010; 363:2211-9.

Övervikt skadlig för bröstcancerprognos

Övervikt är en oberoende prognosfaktor för risken för fjärrmetastaser och död i bröstcancer. Dessutom verkar effekterna av adjuvant kemoterapi minska tidigare hos överviktiga, enligt en dansk studie publicerad i *Journal of Clinical Oncology*.

Övervikt/fetma har länge verkat vara associerad med sämre överlevnad i bröstcancer, bla för att kvinnor med mer kroppsfett kan få senare diagnos. Dock har resultaten från kliniska studier varit blandade, även om vissa analyser kunnat visa på BMI som en oberoende riskfaktor för död, även när man justerat för ålder och sjukdomsstadium.

I den hittills största studien på området studerades nästan 54 000 danska kvinnor som fått diagnosen bröstcancer i tidigt stadium åren 1977–2006. BMI fanns tillgängligt för ca 19 000 av kvinnorna (ca 35 procent). Patienterna följdes upp i 10 år med avseende på regional- eller fjärrmetastaser och i 30 år med avseende på död. Information om



Bevisen för att övervikt efter bröstcancer är skadlig växer.

Foto: SPL/IBL

prognostiska faktorer och adjuvans fanns tillgänglig för alla kvinnor. Efter justering för ålder och sjukdomsstadium hade patienter med BMI ≥ 30 kg 46 procent högre risk att utveckla fjärrmetastaser inom 10 år ($P=0,007$) och 38 procent högre risk att dö i bröstcancer inom 30 år ($P=0,003$). BMI hade dock ingen betydelse för regionala metastaser. Både cytostatika och endokrinterapi verkade mindre effektivt efter 10 år för patienter med BMI ≥ 30 .

På ledarplats konstateras att bevisen växer för att övervikt är skadlig efter bröstcancer och att råd om livsstilsförändringar är viktiga. Samtidigt återstår det att visa om patienter som går ner i vikt faktiskt förbättrar sin prognos.

Karin Sundström
läkare, doktorand

Ewertz M, et al. *J Clin Oncol*. 2011;29(1):25-31.

Neonatala dödsfall vanligare bland fattiga

Neonatal död är vanligare bland de fattigaste, en skillnad som till största del beror på fler prematurfödda och barn med medfödda missbildningar. Det visar en kohortstudie publicerad i *BMJ*.

Socioekonomiska skillnader i barnadödlighet finns även i välmående industriländer såsom England. Trots försök från den engelska regeringen att minska dessa skillnader kvarstår de. Det finns därför ett stort behov av att identifiera modifierbara riskfaktorer för barn- och neonataldödligheten som kan förklara vad dessa ojämlikheter orsakas av.

Genom en genomgång av alla neonatala dödsfall i England 1997–2007 (18 524), kopplad till ett index över socioekonomisk status (mätt på bostadsorts-nivå), kunde antalet dödsfall per socioekonomisk klass beskrivas. Flerbördsfödselar uteslöts. Den neonatala dödligheten (död före 28 dagars ålder) föll under studieperioden, från 31 till 25 födselar per 10 000. Kvoten dödlighet mellan den lägsta och högsta socioekonomiska gruppen ökade något fram till 2006–2007: från 2,08 till 2,35.

Den vanligaste orsaken var prematurbörd före 24 veckor, och denna dödsorsak drev den största delen av skillnaden mellan socioekonomiska grupper (kvoten av dödlighet i den fattigaste gruppen var 3–4 gånger högre under studietiden). En annan dödsorsak som var vanligare bland mindre välbärgade var medfödda missbildningar. För dödsfall i samband med förlossningen och plötslig spädbarnsdöd var dock skillnaderna mellan de socioekonomiska grupperna mindre.

Författarna diskuterar det positiva i att den engelska sjukvården verkar kunna erbjuda tämligen jämställd förlossningsvård men konstaterar att skillnaderna i framför allt prematurfödsel är påtagliga. Det kan alltså finnas en stor hälsovinst i att identifiera vad som ligger bakom detta fenomen och hur effekterna kan mildras genom hälsopolitik.

Karin Sundström
läkare, doktorand

Smith LK, et al. *BMJ*. 2010;341:c6654.

»Den vanligaste orsaken var prematurbörd före 24 veckor ...«