

Antibiotika lindrade IBS-symtom

Irriterade tarmens syndrom (IBS) är ofta svårbehandlat. Trots kostomläggning har många patienter fortsatta besvär. Behandlingsalternativen med dokumenterad klinisk effekt är få. Ibland används antidepressiva preparat, tex SSRI, delvis i smärtstillande syfte.

Det har framförts att den naturliga bakteriefloran i tarmen skulle kunna spela en avgörande roll, och det är mot den bakgrunden som det i New England Journal of Medicine presenteras en studie i vilken man givit antibiotika till patienter med IBS.

Undersökningen har gjorts i USA och Kanada. Deltagarna var över 18 år, diagnostiserade med IBS, dock utan förstoppning, och hade genomgått koloskopi. Drygt 1200 individer inkluderades i två olika studier (som sedan slogs samman). Undersökningen fullföljdes av över 90 procent av deltagarna. Dessa gavs rifaximin, ett bredspektrumpreparat som endast i liten utsträckning tas upp från tarmen och i stället stannar kvar i gastrointestinkanalen.

Studiedeltagarna tog under två veckor preparatet tre gånger per dag i dosen 550 mg. De följdes därefter totalt tio veckor efter att behandlingen avslutats. Primärt effektmått var om de upplevde symtomlindring under de fyra första veckorna efter att behandlingen avslutats, närmare bestämt om de vid minst två av fyra tillfällen under den fyra veckor långa perioden som följde behandlingen svarade ja på frågan om de upplevt »adekvat symtomlindring« den senaste veckan.

varje man som tack vare PSA-screening räddades från att dö i prostatacancer blev ytterligare fyra män impotenta eller sexuellt inaktiva, och färre än en man besvärades av urininkontinens. Dessa extra frekvenser av biverkningar är förhållandevis låga vid screening-upptäckt prostatacancer jämfört med vid kliniskt upptäckt cancer. Utfallet för en hel population kan dock skilja sig från utfallet för den enskilde mannen, vilket skapar ett etiskt dilemma.

Sammanfattningsvis är resultaten av screeningstudier, vid denna tidpunkt, lovande vad gäller att förhindra prostatacancerdöd i den manliga befolkningen. De negativa aspekterna av screening kan vara acceptabla, eftersom regelbunden PSA-testning samtidigt halverar

»Dessa gavs rifaximin, ett bredspektrumpreparat ...«

Sammantaget visar resultaten att bland deltagarna som fått rifaximin uppgav 40,7 procent symtomlindring under minst två av fyra veckor. Motsvarande andel i kontrollgruppen var 31,7 procent. Författarna lät dessutom deltagarna skatta sina besvär utifrån olika IBS-symtom. Resultaten visar att en högre andel antibiotikabehandlade deltagare angav symtomlindring vad gäller buksmärta, känsla av uppblåsthet och lös avföring veckorna efter att behandlingen avslutats.

Biverkningarna var jämförbara mellan grupperna, vilket således innebär att rifaximin inte gav mer biverkningar än placebo. Värt att nämna är att ingen av patienterna använde probiotiska preparat före eller i samband med studien.

New England Journal of Medicine understryker på ledarplats att rifaximin inte är godkänt för indikationen IBS av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA. Givet att IBS är vanligt finns risker med resistensutveckling om preparatet skulle få bred användning. Dessutom efterfrågar tidskriften data kring långtidseffekterna av behandlingen.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist
andershansen74@hotmail.com

Pimentel M, et al. N Engl J Med. 2011;364:22-32.

dödligheten i sjukdomen. Ännu är dock tiden inte mogen att rekommendera allmän PSA-screening, då kunskapen om skada visavi nytta inte är tillräcklig. Det behövs fler studier med längre uppföljningstid, hälsoekonomiska beräkningar och studier kring kostnadseffektivitet i kombination med mätningar av patienternas livskvalitet.

Sigrid Carlsson

leg läkare, med dr,
institutionen för kliniska vetenskaper,
enheten för urologi, Sahlgrenska
akademien, Göteborgs universitet

Carlsson S. Prostate cancer screening with PSA – a study of potential negative consequences. Göteborg: Institutionen för kliniska vetenskaper, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet; 2010.
http://hdl.handle.net/2077/21922



Bevisen för att ekonomiska incitament har effekt är knapphändiga. Foto: IBL

Högre bonus gav inte bättre blodtryckskontroll

En stor satsning på prestationsbaserade bonusar åt allmänläkare verkar inte ha resulterat i några mätbara effekter på brittiska patienters blodtryck. Vården höll god kvalitet redan före satsningen och verkar ha fortsatt i samma spår, konstateras i en studie i BMJ.

I Storbritannien har sedan år 2004 upp till 25 procent av allmänläkares ersättning kommit från prestationsbaserade bonusar, som delas ut efter hur väl mottagningens patienter uppfyller vissa kvalitetsmål. Sammanlagt 136 kvalitetsindikatorer har definierats, varav fem rör blodtryckskontroll, t ex proportionen patienter som når blodtrycksmålet 150/90 mm Hg eller lägre. Bevisen för effekterna av ekonomiska incitament av detta slag är dock knapphändiga.

I en studie på 470 000 brittiska patienter granskades blodtrycksmål och kvalitetsindikatorer under perioden 2000–2007, dvs från fyra år innan bonusarna infördes och tre år framåt. Efter att ha tagit hänsyn till den trend av förbättrad blodtryckskontroll som förekom redan under perioden 2000–2003 bland patienter kunde ingen signifikant förbättring visas efter att bonusar infördes. Införandet kunde heller inte visas ha någon effekt på den sammanlagda incidensen av stroke, hjärtinfarkt m fl kliniska utfall av förhöjt blodtryck.

Kanske sattes bonusmålen för lågt, så att läkare i princip redan hade uppnått dem i takt med en generell förbättring av blodtrycksbehandlingen under 2000-talet. Å andra sidan kan det vara så att allmänläkare, åtminstone i England, är mindre mottagliga för förändringar än vad vissa policybeslut förutsätter. Författarna spekulerar över om pengarna som går till bonusen kanske i stället bör gå till alternativa satsningar. Studien visar i vilket fall på det stora behovet av att följa upp policyförändringar.

Karin Sundström

läkare, doktorand, Karolinska institutet,
Stockholm

Serumaga B, et al. BMJ. 2011;342:d108.
doi:10.1136/bmj.d108

Kardiovaskulär risk med samtliga NSAID

Knappast något NSAID-preparat kan anses säkert i kardiovaskulära sammanhang, även om naproxen verkar vara förknippat med lägst risk, enligt en stor metaanalys i BMJ. Efter tillbakadragandet av Vioxx har debatten gått hög kring huruvida det bara är de nya COX-2-hämmarna som innebär ökad risk för hjärt-kärlsjukdom eller om det också gäller de äldre, traditionella NSAID-läkemedlen. Det senare har misstänkts vara fallet men oftast grundat på observationsstudier.

I en metaanalys kombinerade en forskargrupp från Schweiz data från 31 randomiserade kliniska prövningar, totalt inkluderande runt 116 000 patienter, som berörde något eller flera av preparaten naproxen, ibuprofen, diklofenak, celecoxib, etoricoxib, rofecoxib och lumiracoxib. Kontrollbehandling var annat NSAID-preparat, placebo eller paracetamol, och studierna identifierades genom en systematisk litteratursökning.

Säkerhetsprofilerna för de olika med-



Foto: SPL/IBL

Receptfri tillgång?

len varierade beroende på utfall. Inte överraskande var rofecoxib (nu tillbakadragna Vioxx) associerat med den högsta risken för hjärtinfarkt i analysen (riskkvot 2,12; 95 percenta konfidensintervall, KI, 1,26–3,56). Därefter kom lumiracoxib (riskkvot 2,00). Ibuprofen var dock associerat med den högsta risken för stroke (riskkvot 3,36; 95 per-

cents KI 1,00–11,6), tätt följt av diklofenak. Etoricoxib och diklofenak var kopplade till den högsta risken för kardiovaskulär död. Naproxen hade bland de lägre riskskattningarna i de flesta kategorier.

Riskskattningarna i studien är inte särskilt precisa, och riskökningarna kan anses begränsade. Forskargruppen menar dock att incidensen av allvarliga biverkningar i verkliga livet är högre än i kliniska studier, vilket torde innebära att effekterna är att räkna med. Man fann heller inga bevis för att COX-2-selektivitet gjorde någon åtskillnad och förkastar idén att detta skulle kunna förutsäga risk. Naproxen verkade i denna analys något säkrare men är behäftat med gastrointestinala biverkningar, och författarna ifrågasätter om receptfri tillgång till något NSAID-preparat verkligen är lämplig.

Karin Sundström
läkare, doktorand

Trelle S, et al. BMJ. 2011;342:c7086.

Återställd telomerasaktivitet gav minskad vävnadsdegeneration

Telomerer finns i kromosomerna och är DNA-dubbelspiralernas slutstycken, bestående av upprepningar på upp till 15 000 baspar av nukleinsyrasekvensen TTAGGG. De är viktiga för kromosomernas integritet. Liksom hylsorna på skosnöret hindrar att det fransas upp hindrar telomererna att kromosomändarna klibbar samman. Telomererna förkortas vid varje celledelning och när till slut en kritisk längd, där cellen inte längre kan dela sig. Elizabeth Blackburn fick sin del av 2009 års Nobelpris i fysiologi eller medicin för sitt arbete på detta fält.

Förkortning av telomerer sker emellertid inte i alla celler. Kön-, cancer- och stamceller har ett enzym, telomeras, som återställer telomererna till ursprunglig längd. För sitt arbete med telomeras fick Carol Greider sin del av 2009 års Nobelpris. Att telomeras är en förutsättning för fortplantningen från generation till generation och för cancercellernas »eviga liv« är oomtvistat, men många har spekulerat över telomerernas och telomerasets roll för åldrandet och åldersrelaterade sjukdomar.

Jag skrev i en medicinsk kommentar om huruvida förkortningen av telome-

rer vid sjukdom var orsak till eller verkan av sjukdomen [Läkartidningen. 2003;100:3286-7]. Sambandet var det ingen tvekan om. Några år senare kunde von Zglinicki och medarbetare i en prospektiv studie visa att telomerernas längd i mononukleära celler i perifert blod hos patienter med apoplexi förutsade risken för kognitiv försämring och utveckling av demens inom två år och död inom fem år [Ann Neurol. 2006; 60:174-80].

Nu har Ronald DePinhos forskargrupp vid Harvard Medical School kommit ett stort stycke närmare gätans lösning. Man har lyckats utveckla en musmodell, i vilken man kan stänga av och återställa telomerasaktiviteten. Nyckeln är det omvända transkriptaset TERT, som med hjälp av en »mall« kan återställa TTAGGG-sekvenser till telomeren.

Harvardgruppens mus har en TERT-ER (ER = östrogenreceptor) som utan tillförsel av 4-OHT (4-hydroxitamoxifen) ger upphov till korta och dåligt fungerande telomerer hos TERT-ER-homozygota möss. Dessa möss uppvisar också tecken på för tidigt åldrande, tex nedsatt delningsförmåga hos bindvävs-celler och försämrat luktsinne. Telome-

rasaktiviteten försvann också. Tillförsel av 4-OHT under fyra veckor förlängde telomererna till den hos unga möss, och luktsinnet förbättrades liksom en rad andra parametrar. Ingen tendens till utveckling av cancer kunde påvisas, men härtill var observationstiden för kort.

DePinhos arbete visar tydligt betydelsen av telomerer och telomeras för degenerativa förändringar hos musen och antyder att det också kan vara fallet hos andra däggdjur. Extrapolation till människa försvåras av att musen har mycket längre telomerer än människan, och telomerasaktivitet finns i fler vävnader än hos människa. Detta visades av Carol Greider redan 1995 [Proc Natl Acad Sci USA. 1995;92:4818-22]. Betydelsen av DePinhos och medarbetarens artikel är att de har visat att en rad degenerativa förändringar är reversibla och att telomerförkortningen inte enbart beror på påverkan från andra processer.

Andrus Viidik
professor emeritus,
Wien, Österrike

Jaskelioff M, et al. Nature. 2011;469:102-6.
doi:10.1038/nature09603