

Samband mellan långa arbetsdagar och ökad risk för kranskärlssjukdom

Information om antalet arbetstimmar kan förbättra riskprediktionen vid användning av Framinghammodellen. Det visar en analys publicerad i *Annals of Internal Medicine*. Förutom välkända riskfaktorer, som höga lipidnivåer, hypertoni och rökning, har psykosociala faktorer i större utsträckning fått uppmärksamhet i kardiovaskulära sammanhang. Arbetsrelaterad stress är en sådan faktor, och långa arbetsdagar har kunnat kopplas till högre risk för kranskärlssjukdom.

I denna studie lades information om arbetsdagens längd till övriga riskfaktorer i Framinghammodellen för att undersöka om modellen bättre kunde förutsäga vilka som hade högre risk att utveckla kranskärlssjukdom, mätt som icke-letal hjärtinfarkt eller död i kranskärlssjukdom. Data kom från den engelska Whitehallstudien, som inkluderat ett stort antal tjänstemän under början av 1990-talet och följt dem fram till 2004. De med tecken på prevalent kranskärlssjukdom vid baslinjen exkluderades och antalet arbetstimmar självrapporterades i frågeformulär. Av 7095 inkluderade personer (ålder 39–62 år, 70 procent män) drabbades 192 av kranskärlssjukdom. Runt 54 procent arbetade 7–8 timmar/dag och runt 10 procent 11 timmar eller mer.



Foto: Colourbox

Riskvärdering i fråga om kranskärlssjukdom bör inbegripa arbetstider.

derades och antalet arbetstimmar självrapporterades i frågeformulär. Av 7095 inkluderade personer (ålder 39–62 år, 70 procent män) drabbades 192 av kranskärlssjukdom. Runt 54 procent arbetade 7–8 timmar/dag och runt 10 procent 11 timmar eller mer.

Efter att ha justerat för Framinghammodellens riskpoäng hade deltagare

som arbetade 11 timmar eller mer per dag högre risk för att utveckla kranskärlssjukdom än de som arbetade 7–8 timmar per dag (hazard-kvot 1,67; 95 procentns konfidensintervall 1,10–2,55). Genom att lägga till information om antalet arbetstimmar förbättrades modellens förmåga att förutsäga framtida kranskärlssjukdom med ca 5 procent ($P = 0,034$).

Då de som ingick i studien var tjänstemän hade de en relativt låg risk vid baslinjen, och riskökningen som sågs var måttlig. Studien kan inte heller bevisa en direkt orsakseffekt, dvs huruvida neddragning av antalet arbetstimmar skulle minska risken. Ändå identifierades en signifikant riskökning, och studien stärker tanken att riskvärdering i fråga om kranskärlssjukdom kan inbegripa arbetstider.

Karin Sundström

läkare, doktorand, Karolinska institutet, Stockholm

Kivimäki M, et al. *Ann Intern Med*. 2011;154:457-63.

Svår RSV-bronkiolit hos spädbarn associerad med framtida astma

AUTOREFERAT. Det är väletablerat att svåra nedre luftvägsinfektioner med respiratorisk syncytial virus (RSV) i tidig ålder ofta följs av obstruktiva luftvägs-symtom, som kan kvarstå i flera år. Det är dock omdiskuterat om de efterföljande symtomen utgörs av allergisk astma eller är icke-allergiska och övergående. Likaså är det oklart vilken betydelse virusinfektionen i sig har för symtomutvecklingen.

Vi har prospektivt följt 47 individer som sjukhusvårdades för svår RSV-bronkiolit under första levnadsåret (43 var ≤ 6 månader vid sjukdomstillfället) och 93 kontroller, matchade för kön, ålder och bostadsområde. Vid den senaste uppföljningen vid 18 års ålder gjordes bla klinisk undersökning, hudpricktest, S-IgE-test mot inhalationsallergener, spirometri och undersökning av små luftvägar med inertgasutsköljning. RSV-gruppen uppvisade signifikant ökad förekomst av astma (39 vs 9 procent), sensibilisering mot perenna luftvägsallergener (41 vs 14 procent) och klinisk allergi mot luftvägsallergener (43 vs 17

procent). Undersökning av luftrörsfunktionen visade i RSV-gruppen sänkt funktion i de grövre bronkerna både vid aktuell och vid avsaknad av astma. Reducerad funktion i de små luftvägarna fanns vid aktuell astma i både RSV- och kontrollgruppen. Analys av hela förloppet visade att den ökade förekomsten av allergi och astma i RSV-gruppen berodde på en hög andel individer med tidigt debuterande allergisk astma. Inga signifikanta skillnader avseende hereditet för allergi/astma eller undersökta omgivningsfaktorer påvisades mellan grupperna. Från 3 års ålder och framåt var genomgången RSV-infektion den enskilt kraftigaste markören för aktuell astma och en enskild kraftig markör för sensibilisering och klinisk allergi.

Vår deskriptiva studie kan inte svara på frågan om det finns ett kausalt eller genetiskt samband mellan tidig och svår RSV-infektion och framtida allergi/astma. I 18-årsåldern var frekvensen av sensibilisering, allergi och astma högst hos RSV-individer med astmahereditet, näst högst hos RSV-individer utan så-

dan och lägst hos kontroller med eller utan astmahereditet. Detta kan tala för både genetiskt och kausalt samband. Två nyligen publicerade stora registerstudier avseende RSV-infektion och framtida astma redovisar sinsemellan motstridiga resultat avseende virusinfektionens effekt i sig versus genetiska faktorer hos individen [*Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:1123-9; *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:7.e1].

Vi har tidigare framhållit att bekräftelse på de olika faktorernas betydelse kan fås enbart genom interventionsstudier, vilket också förordas i två redaktionella inlägg i anslutning till vår artikel. Klart är emellertid att svår, tidig RSV-bronkiolit är associerad med framtida allergisk astma upp till vuxen ålder.

Nele Sigurs, överläkare, barn- och ungdomskliniken,

Södra Älvsborg sjukhus, Borås

Bengt Kjellman, docent, konsulterande överläkare, barn- och ungdomskliniken, Kärn sjukhuset, Skövde

Sigurs N, et al. *Thorax*. 2010;65 (12):1045-52.

LifeGene – kohort av global betydelse

LifeGene syftar till att kartlägga sambandet mellan hälsa, vårt sätt att leva, vår omgivning och våra gener. Genom att systematiskt följa en halv miljon svenskar under en lång följd av år är målet att skapa en resurs som ger forskare och på sikt övriga aktörer inom hälso- och sjukvården tillgång till nya data om vad som orsakar våra vanligaste sjukdomar och hur dessa kan förebyggas.

Unikt för studien är att målgruppen är i åldersspannet 0–45 år och att rekrytering av hela hushåll kommer att göras. Detta möjliggör forskning kring viktiga hushålls- och familjeaspekter, exempelvis spridning av infektioner och exponeringar rörande astma. Familjeaspekten är särskilt viktig när det gäller ärftlighetens inverkan vid komplexa sjukdomar. Kohorten kommer att möjliggöra studier av hur genetiska faktorer samspelar med våra levnadsvanor och vår miljö vad gäller de vanliga sjukdomar som drabbar yngre individer mitt i livet. Exempel är olika infektioner, allergier, förslitningsskador, depression, utbrändhet eller stress, som kan orsaka stort lidande för drabbade och stora kostnader för samhället. Studiens utsträckning i tid gör det också möjligt att besvara de svåra frågorna om livsstilens och genernas betydelse vid sjukdomar som debuterar senare i livet.

Utformningen gällande provtagning, fysiska test, enkätfrågor och olika metodologiska frågeställningar har tagits fram i elva arbetsgrupper med specialistkunskaper inom olika forskningsområden, sammansatta av nationell och internationell expertis. Kombinationen av moderna statistiska analysmetoder, effektiva IT-system och en provinsamling skraddarsydd för modern »omics-forskning« ger förutsättningar för spjutspetsatsningar.

LifeGenes styrelse utgörs av fakultetsrepresentanter från Lund, Göteborg, Linköping, Stockholm, Uppsala och Umeå. LifeGene är en öppen resurs som ska kunna utnyttjas av forskare från samtliga medicinska discipliner samt möjliggöra effektiv translationell forskning. Mer information finns på <www.lifegene.se>.

Jens G Mattsson

docent, institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, Karolinska institutet, Stockholm

Almqvist C, et al. Eur J Epidemiol. 2011;26(1):67-77. doi: 10.1007/s10654-010-9521-x

Övervikt hos äldre behandlas bäst med både kost och motion

En kombination av kost och motion ger bäst effekt hos individer över 65 års ålder med övervikt. Det visar en studie som presenteras i New England Journal of Medicine.

Författarna har tittat på 93 individer ≥ 65 års ålder (snittålder 70 år) som alla hade ett BMI ≥ 30 då studien påbörjades. Studien pågick under ett år, och deltagarna lottades till en av fyra grupper: en som fick lågkaloridiet, en som fick motion tre gånger i veckan, en som fick både motion och diet (kombinationsgruppen) och en fjärde som utgjorde obehandlade kontroller.

Deltagarna utvärderades primärt enligt testet Physical performance test (PPT), som inkluderar dagliga uppgifter som att klara av att gå 15 meter, lyfta upp en bok, ställa sig på en stol, gå uppför en trappa och liknande. Testet tar ungefär en timme att genomföra, och hög poäng indikerar hög fysisk förmåga.

I kontrollgruppen var PPT-poängen i princip oförändrad (den steg 1 procent) efter ett år. I dietgruppen steg poängen med i genomsnitt 12 procent jämfört med ursprungsvärdet. I motionsgruppen var ökningen 15 procent och i kom-

binationsgruppen 21 procent jämfört med ursprungsvärdet. Författarna har därtill undersökt faktorer som aerob kapacitet och livskvalitet och noterade att även för dessa parametrar var den positiva utvecklingen tydligast i kombinationsgruppen. När man tittade på viktne- dgång noterades att kombinationsgruppen tappade i genomsnitt 9 procent av kroppsvikten mot 10 procent i dietgruppen. För övriga grupper noterades ingen förändring av deltagarnas vikt under studien.

Det förs ofta fram att äldre överviktiga som går ned alltför mycket i vikt riskerar att tappa muskel- och benmassa. För äldre kan i stället faktorer som fysisk förmåga och livskvalitet vara viktigare än viktne- dgång och inverkan på kardio- vaskulära riskfaktorer. Om man tittar på just fysisk förmåga och livskvalitet tycks kombinationen av kost och motion vara den effektivaste metoden visar studien.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist
andershansen74@hotmail.com

Villareal DT, et al. N Engl J Med. 2011;364:1218-29.

Bensjukdom kopplad till mutation i NOTCH

Hajdu-Cheneys syndrom kallas en mycket ovanlig autosomal sjukdom som innebär kraftig förlust av benmassa genom omfattande osteoporos, vilket i sin tur leder till bla tidig tandlossning och missbildning av fingrar, ansikte och skalle.

I Nature Genetics visar forskare från Storbritannien att mutationer i genen NOTCH2 (neurogenic locus notch homolog protein 2) kan kopplas till sjukdomen. Forskarna har haft tillgång till sex patienter med Hajdu-Cheneys syndrom. I fem av fallen har man identifierat mutationer i NOTCH2. I samtliga fem fall ligger mutationen i det »sista« kodande exonet (delsekvensen inom genen som kodar för proteinet i fråga).

De upptäckta mutationerna tros leda till att aktiviteten av NOTCH2 ökar. Tekniken man använt sig av för att upptäcka mutationerna går under namnet »exome sequencing«. NOTCH2 hör till NOTCH-familjen, en grupp gener som visats vara inblandade i ett stort antal

olika biologiska mekanismer, däribland cellulär differentiering, neuronal utveckling och angiogenes. Generna är högt konserverade genom utvecklingen. Vårt att nämna är också att felreglerad NOTCH-signalering visats vara kopplad till MS och ett flertal malignitetsformer. Nu kan således ännu en sjukdom läggas till den listan.

Författarna konstaterar att rönen inte bara ökar förståelsen för Hajdu-Cheneys syndrom utan också ger ny kunskap kring de molekylära mekanismerna bakom osteoporos generellt. Den som händelsevis inte känner till Hajdu-Cheneys syndrom behöver inte skämmas. Sjukdomen beskrevs första gången i slutet av 1940-talet och är högst ovanlig. Bara ett 50-tal fall finns beskrivna globalt.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Simpson MA, et al. Nat Genet. 2011;43:303-5. doi: 10.1038/ng.779

Trippelterapi minskar överföring av HIV från mor till barn

Antiviral behandling med tre preparat, trippelbehandling, till gravida och ammande HIV-positiva kvinnor minskar risken för att barnet ska smittas med HIV. Det visar en studie i *Lancet Infectious Diseases*.

Studien har gjorts vid fem centra i Kenya, Sydafrika och Burkina Faso och omfattar 805 HIV-positiva gravida kvinnor som vid studiens början hade ett CD4-tal på 200–500 celler per µl. För CD4-tal över 500 bedöms risken att överföra HIV vara så pass begränsad att biverkningar förknippade med antiviral behandling gör att dess fördelar inte överväger nackdelarna. Kvinnorna var i graviditetsvecka 28–36 och hade inte någon antiviral medicinerings då studien påbörjades. Hälften av deltagarna lottades till antiviral terapi med tre preparat (behandlingsgruppen). Behandlingen omfattade zidovudin (300 mg), lamivudin (150 mg) och lopinavir (400 mg). Dessutom gavs ritonavir två gånger per dag fram till dess att amningen upphört, dock maximalt 6,5 månader efter partum. En kontrollgrupp gavs standardprofylax, dvs zidovudin (300 mg två

gångar per dag) fram till och med veckan efter förlossning samt en engångsdos med nevirapin (200 mg) och zidovudin (600 mg) då värkarbetet påbörjades. Samtliga barn gavs en engångsdos med nevirapin (0,6 ml) vid födseln. Kvinnorna besökte löpande och minst en gång i månaden centra där studien genomfördes och fick sina mediciner.

Kvinnorna i behandlingsgruppen hade då studien påbörjades ett genomsnittligt CD4-tal på 336, medan kontrollernas genomsnitt låg på 339. Vid undersökningen sex veckor efter förlossningen noterades att den kumulativa andelen barn som smittats med HIV var 3,3 procent i behandlingsgruppen och 5,0 procent i kontrollgruppen. Vid undersökningen efter tolv månader var andelen HIV-smittade barn i behandlingsgruppen 5,4 procent jämfört med 9,5 procent i kontrollgruppen. Tittar man på den kumulativa andelen barn som avlidit eller smittats med HIV tolv månader efter förlossningen uppgick denna till 10,2 procent i behandlingsgruppen och 16,0 procent i kontrollgruppen. Den största riskreduktionen



Antiviral trippelterapi är ett säkert sätt att minska HIV-spridningen, enligt studien.

Foto: SPL/IBL

för behandlingsgruppen noterades för kvinnor med ett CD4-tal mellan 200 och 350. På biverkningssidan noterades inga större skillnader mellan grupperna. Resultatet i fråga om »aidsfri överlevnad« för mödrarna 18 månader efter förlossning kommer att presenteras separat, meddelar författarna.

Resultaten sammanfattas med att antiviral trippelterapi är ett säkert sätt att minska risken för spridning av HIV från mor till barn. Det senaste decenniet har antalet HIV-smittade i fattiga länder som ges tillgång till antiviral medicinerings ökat kraftigt. Många menar dock att alltför lite görs för att begränsa spridningen från just mor till barn. Under 2010 beräknas att det globalt föddes 350 000–400 000 HIV-positiva barn.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Kesho Bora Study Group. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:171-50. doi:10.1016/S1473-3099(10)70288-7

Datortomografisk utredning av misstänkt kranskärlssjukdom

SBU har sammanställt evidensen kring kranskärlsröntgen med hjälp av datortomografi. Att med datortomografens hjälp diagnostisera kranskärlssjukdom är ett område som tekniskt utvecklats snabbt under senare år. Dessutom är området högaktuellt forskningsmässigt. Ett flertal omfattande studier har presenterats under de senaste två åren.

Kranskärlsröntgen med DT är icke-invasiv, till skillnad från traditionell koronarangiografi, som är invasiv. SBU har utgått från 13 olika studier och fokuserat på metodens roll som verktyg för triage, dvs för att utesluta kliniskt viktiga stenoser och för att undvika onödiga utredningar. När metoden däremot visar att kranskärlssjukdom kan förekomma kan patienten utredas vidare med traditionell invasiv koronarangiografi. SBU:s rapport fokuserar på patienter med stabil kranskärlssjukdom.

Myndigheten konstaterar att kranskärlsröntgen med DT är känslig vad gäller att upptäcka kranskärlssjukdom hos individer med intermediär sannolikhet för sjukdomen. Sensitiviteten är genomgående mycket hög, 94–100 procent, och

varierar mycket lite mellan de olika studierna. Specificiteten är dock sämre: mellan 63 och 94 procent i de olika materialen. Detta innebär således att det finns risk för falskt positiva fynd (»falsklarm«).

Datortomografi innebär att patienten utsätts för strålning. Den tekniska utvecklingen har dock gått snabbt, och i dag motsvarar den stråldos en patient ges vid kranskärlsröntgen ungefär den naturliga bakgrundsstrålning vi utsätts för under ett års tid, vilken uppgår till ca 2–5 mSv. Givet att det bara är nyare datortomografer som ger den lägre stråldosen (äldre datortomografer kan innebära doser som är flera gånger högre) skulle många kliniker och sjukhus behöva satsa resurser på dels nya datortomografer, dels utbildning av personal om användningen av kranskärlsröntgen med DT ska öka.

När det gäller hälsoekonomiska aspekter skriver SBU att en kranskärlsundersökning med DT kostar ungefär hälften så mycket som en koronarangiografi. Om det är hälsoekonomiskt lönsamt beror på hur stor andel av patienterna som

måste genomgå båda undersökningarna, dvs då kranskärlsröntgen med DT visar att en stenos kan föreligga, varefter patienten utreds vidare med invasiv koronarangiografi. Givet antagandet att 55 procent av patienterna har kliniskt betydelsefulla stenoser är kranskärlsröntgen med DT (som sedan följs av invasiv koronarangiografi) något dyrare än om bara invasiv koronarangiografi används. Generellt gäller att om en lägre andel patienter visas ha signifikant stenos med hjälp av datortomografisk koronarangiografi innebär det att användningen av denna metod blir billigare.

Som nämnts har SBU fokuserat på hur man med datortomografins hjälp kan utreda misstänkt kranskärlssjukdom. När det däremot gäller metodens roll för att styra behandlingen av en patient med kranskärlssjukdom och metodens rent prognostiska värde krävs fler studier, konstaterar SBU.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

SBU. 2011. Alert-rapport 2011-03. www.sbu.se