

Färre psykiatriska vårdplatser, fler tvångsinläggningar

En årlig minskning av antalet psykiatriska vårdplatser i England kan kopplas till en ökning i antalet tvångsinläggningar påföljande år. Det rönet publiceras i BMJ.

I höginkomstländer har ambitionen länge varit att minska den institutionsbaserade psykiatriska vården och i stället introducera mer samhällsnära alternativ för psykiskt sjuka individer. Sådana alternativ kan inbegripa bla lokala grupper för mental hälsa, möjlighet till behandling i hemmet och interventions-team. Dessa initiativ kan troligen minska antalet frivilliga inläggningar på psykiatriska kliniker, men i vissa länder, inkluderande England, har antalet tvångsinläggningar paradoxalt nog ökat.

Genom att granska tidstrender vad gäller antalet psykiatriska vårdplatser för inläggande patienter och antalet tvångsinläggningar på psykiatrisk klinik har en brittisk forskargrupp kunnat undersöka om det finns någon relation mellan dessa variabler. Data kom från nationella register.

Mellan åren 1988 och 2008 minskade antalet vårdplatser inom den psykiat-



Foto: Colourbox

Under en tioårsperiod minskade antalet vårdplatser inom psykiatri i England med ca 64 procent. Samtidigt ökade antalet tvångsinläggningar med ca 60 procent.

riska vården med runt 64 procent (från 166,1 till 63,2 per 100 000 vuxna). Under samma tid ökade antalet tvångsinläggningar med runt 60 procent (från 40,2

till 65,7 per 100 000 vuxna). Forskargruppen använde korskorrelationsanalys, en metod som granskar om/hur ett tidsmönster i en variabel påverkas av ett tidsmönster i en annan. Denna metod kunde visa att minskningen i vårdplatser ett år var signifikant kopplad till ökat antal tvångsintagningar nästa år ($r = -0,60$; 95 procents konfidensintervall $-1,06$ till $-0,15$).

I analysen justerade man för sekulära tidstrender i variablerna, och därigenom sådana faktorer som antalet tvångsinläggningar föregående år. Sambandet med minskningen i vårdplatser tedde sig robust.

Bakgrunden till detta resultat kan dock vara mångfasetterad, och antalet frivilliga inläggningar granskades inte i analysen. Författarna drar ändå slutsatsen att det finns anledning att vara mer försiktig i minskningen av antalet vårdplatser inom psykiatri i England.

Karin Sundström

läkare, doktorand, Karolinska institutet, Stockholm

Keown P, et al. BMJ. 2011;343:d3736.

Nya modeller för att beräkna kardiovaskulär risk vid diabetes

autoreferat. Hittills tillgängliga riskmodeller för hjärt-kärlsjukdomar anses numera inte användbara vid diabetes på grund av dålig precision. Det gäller tex Framingham och SCORE, med endast en mindre andel diabetiker bland analyserade patienter, och diabetesspecifika UKPDS Risk Engine, baserad på äldre data från 1970-talet. Nya diabetesspecifika riskmodeller utvecklade med aktuella patientdata har därför efterfrågats.

Med patientdata i Nationella diabetesregistret (NDR) och länkade data från Slutenvårds- och Dödsorsaksregistren har två nya modeller för typ 1- och typ 2-diabetes skapats för beräkning av femårsrisken för icke-letal eller letal hjärt-kärlsjukdom (koronar hjärtsjukdom och/eller stroke) [1, 2]. De baseras på kliniska och modifierbara riskfaktorer som HbA_{1c}, blodtryck, blodfetter, BMI, rökning och albuminuri samt ka-

rakteristika som kön, debutålder och duration för diabetes, förmaksflimmer och tidigare hjärt-kärlsjukdom.

Den absoluta kardiovaskulära femårsrisken medelvärde var $5,4 \pm 7,9$ procent vid typ 1-diabetes och $11,9 \pm 8,4$ procent vid typ 2-diabetes. Båda modellerna beräknar dessutom modifierbar riskandel, dvs överrisken hos en individ jämfört med risken när modifierbara riskfaktorer har förutbestämda mål värden. Modellerna deriverades bland 3661 patienter med typ 1-diabetes (ålder 30–65 år) och 24 288 patienter med typ 2-diabetes (ålder 30–75 år), med basår 2002 och med 197 respektive 2 488 hjärt-kärlhändelser under fem års uppföljningstid. Såväl kalibreringen som diskrimineringen var god för båda modellerna.

Validering av modellerna har utförts tillfredsställande under fyra års upp-

följning i separata dataset: 4 484 patienter med typ 1-diabetes respektive 4 906 med typ 2-diabetes i samma åldersintervall, basår 2003, och 201 respektive 522 hjärt-kärlhändelser under uppföljningstiden.

Kalibreringen (viktigaste måttet på klinisk användbarhet) var god enligt Hosmer-Lemeshows test per deciler av predicerad risk mot observerad incidens, och hos samtliga patienter var kvoten predicerad risk/observerad incidens 0,94 respektive 0,97. Även diskrimineringen var god: sensitiviteten för högsta riskkvartilen 62 procent vid typ 1-diabetes och för risk ovan medianen 76 procent vid typ 2-diabetes, med motsvarande specificitet 77 respektive 53

»Modellerna bör även kunna användas för kliniska prövningar av nya diabetesläkemedel ...«

Rättelse: Nedanstående artikel är rättad i denna pdf efter att tidningen gick i tryck. Det är alltså korrekt att PPI modifierar (inte sänker) pH.

ASA plus protonpumpshämmare tycks öka kardiovaskulära risken

Kombinationen av acetylsalicylsyra (ASA) och protonpumpshämmare (PPI) efter hjärtinfarkt kan kopplas till ökad risk för negativa kardiovaskulära utfall. Möjliga interaktioner bör undersökas närmare. Det visar en analys i BMJ.

På senare tid har potentiella interaktioner mellan PPI och antitrombotiska läkemedel alltmer uppmärksammats. Kombinationen klopidogrel och PPI har beskrivits som särskilt problematisk, men nu har även kombinationen ASA och PPI ifrågasatts. Eftersom PPI modifierar pH i magsäcken förskrivs de ofta som skydd mot magsår i samband med ASA-förskrivning. Detta modifierade pH har dock också misstänkts minska biotillgängligheten av andra läkemedel, teoretiskt sett inkluderande ASA. Studier kring huruvida PPI hindrar ASA-inducerad trombocythämning har visat blandade resultat.

I en nationell kohortstudie har en grupp danska forskare granskat medicineringen hos alla patienter över 30 år med en första hjärtinfarkt åren 1997–2006. Alla patienter skulle ha överlevt de första 30 dagarna efter hjärtinfarkten, och de följdes upp i ett år. Patienter som behandlats med klopidogrel exkluderades. Kohorten bestod då av runt 20 000 pa-

tienter. Av dessa förskrevs runt 4 300 (22 procent) PPI, och runt 660 (3 procent) fick H₂-antagonister.

I en riskanalys visades att de som fått PPI hade en ökad relativ risk för ny hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död (hazard-kvot för kombinerat utfallsmått 1,46; 95 procents konfidensintervall 1,33–1,61; P < 0,001). Eftersom de patienter som fick PPI oftare var äldre, kvinnor och hade fler samtidiga sjukdomar utfördes även sk propensity score-analys. Denna metod är ett sätt att försöka kontrollera för sådana ojämlikheter mellan grupperna.

Analysen stärkte dock riskassociationen med PPI i stället (P < 0,0001). En sensitivitetsanalys visade att de patienter som förskrivits H₂-antagonister inte hade någon ökad risk (P = 0,78). Detta minskar risken för att störfaktorer kan förklara kopplingen mellan just PPI och negativa kardiovaskulära händelser. Att det finns en kliniskt relevant interaktion mellan ASA och PPI kan inte utslutas.

Karin Sundström
läkare, doktorand

Charlot M, et al. BMJ. 2011;342:d2690. doi: 10.1136/bmj.d2690

typ 1 och typ 2

procent, och med C-statistic 0,80 respektive 0,72 som summerat mått på sensitivitet och specificitet över skalan av predicerade risker.

Publicering av riskmodellerna planeras nu online via NDR:s webbplats för att kunna användas individuellt för svenska patienter med diabetes i klinisk praxis. Fortlöpande utvärdering av förebyggande insatser hos patientgrupper med förhöjd kardiovaskulär risk kan utföras via NDR och av andra forskargrupper.

Modellerna bör även kunna användas för kliniska prövningar av nya diabetesläkemedel, där kardiovaskulär risk kan användas för urval av patienter. Validering bör dock göras i andra länder innan modellerna kan anses internationellt användbara, vilket underlättas av att de modifierbara riskfaktorerna är väletablerade i klinisk praxis.

Dessa riskmodeller kan med fördel användas för att för att identifiera pa-

tienter med diabetes som löper ökad risk att utveckla hjärt-kärlsjukdom, där optimerad multifaktoriell behandling av modifierbara riskfaktorer som HbA_{1c}, blodtryck, blodfetter, BMI och rökning kan förbättra den individuella prognosen. Komplettering med modifierbar riskandel torde medföra förbättrad grund för diskussionen mellan läkare och patient om risksituationen.

Björn Zethelius
docent

Jan Cederholm
docent; båda institutionen för folkhälsa och vårdvetenskap/geriatrik respektive allmänmedicin och klinisk epidemiologi, Uppsala universitet

1. Cederholm J, et al. Diabet Med. Epub 31 maj 2011. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03342.x
2. Zethelius B, et al. Diabetes Res Clin Pract. Epub 14 juni 2011. doi: 10.1016/j.diabres.2011.05.037

Risk för benartärsjukdom kvarstår efter rökstopp

Rökning är en potent riskfaktor för benartärsjukdom hos initialt friska kvinnor, och en viss risk kvarstår även bland dem som slutat, enligt en artikel i *Annals of Internal Medicine*.

Det har tidigare visats att rökare med mer än 25 paketår (1 paket om dagen per år) har högre risk för benartärsjukdom än den som aldrig har rökt. Dock är effekten av rökstopp okänd, och begränsade data finns för kvinnor.

I den aktuella studien användes den stora prospektiva kohortstudien *Women's health study*, där runt 40 000 kvinnor (rökare och icke-rökare, samtliga utan kardiovaskulär sjukdom vid baslinjen) följdes upp med avseende på risk för (symtomatisk) benartärsjukdom.

Snittuppföljningen var ca 13 år, och deltagarna besvarade varje år formulär kring sina sjukdomar. Benartärsjukdom definierades som diagnos av claudicatio intermittens eller genomförd perifer artärkirurgi inkluderande kate-terinterventioner.

178 fall av benartärsjukdom bekräftades under studietiden. Bland de fyra kategorierna (aldrig rökt, tidigare rökt, rökare av <15 cigaretter/dag och rökare av ≥15 cigaretter per dag) var den åldersjusterade incidensen 0,12, 0,34, 0,95 och 1,63 fall per 1 000 personår. Tidigare rökare hade runt tre gånger högre risk för benartärsjukdom än de som aldrig rökt.

Multivariat justering för exempelvis hormonell terapi påverkade knappt resultaten, men ytterligare justering för bla högsensitivt CRP (hs-CRP) bland nuvarande rökare justerade riskestimaten något neråt. En del av riskökningen verkar alltså kunna förklaras av kärlinflammation, men mycket kvarstår som oförklarad.

Den högsta risken uppmättes bland kvinnor som rökt mer än 10 år, som tidigare visats i litteraturen. Att ha slutat röka minskade risken, men en förhöjd risk kvarstod tyvärr, jämfört med dem som aldrig rökt. Studien stödjer förstås trots detta vikten av rökprevention och rökstopp.

Karin Sundström
läkare, doktorand

Conen D, et al. Ann Intern Med. 2011;154:719-26.

Rökning ökar dödligheten i prostatacancer

En amerikansk studie som presenteras i JAMA visar att rökning försämrar prognosen för män som drabbats av prostatacancer. Studien har gjorts vid Harvarduniversitetet och omfattar 5 366 män som fick diagnosen prostatacancer under perioden 1986 till 2006. Under denna period avled totalt 1 630 individer i gruppen. Av dessa dog 524 på grund av sin malignitet i prostata medan 416 avled till följd av kardiovaskulär sjukdom. Därtill noterades ökad PSA-nivå hos 878 individer (definierat som återfall, «biochemical recurrence»).

Tittar man på dödligheten i prostatacancer för rökarna så var den 15,3 per 1 000 personår, vilket ska jämföras med 9,6 per 1 000 personår för individer som inte rökt. Det innebär att risken att avlida var ökad med 61 procent bland rökarna (hazard-kvot, HR, 1,61; 95 procents konfidensintervall, CI, 1,11–2,32). När man tittade på mortalitet till följd av kardiovaskulär sjukdom var denna ökad med 113 procent (HR 2,23; 95 procents CI 1,39–3,26) hos rökarna.

Om man slår samman samtliga dödsor-saker uppgick mortaliteten till 53,0 per 1 000 personår bland rökarna jämfört

med 27,3 bland individer som inte rökt, vilket innebär att den var ökad med 128 procent (HR 2,28; 95 procents CI 1,87–2,80).

Även risken för återfall (alltså att PSA skulle stiga) var ökad bland rökarna. Sambandet var dessutom dosberoende: ju mer en man med prostatacancer rökte, desto högre var mortaliteten. Storrökande individer med minst 40 paketår (tex ett paket om dagen i 40 år eller två paket om dagen i 20 år) löpte 82 procent högre risk att dö i prostatacancer än icke-rökare.

Att det alltid lönar sig att sluta röka illustreras av att deltagare som hade slutat röka minst tio år innan de fick sin prostatacancerdiagnos i princip hade samma prognos för sin cancersjukdom som individer som inte rökt. Författarna tror inte att skillnaderna kan förklaras av skillnader i screening mellan rökare och icke-rökare. Snarare tycks rökning påskynda sjukdomsprogressionen. För detta talar att man noterat att canceren överlag var mer avancerad hos rökarna.

Forskarna har dock funnit att även efter justering för kliniskt stadium och tumörgrad var mortaliteten ökad hos



Foto: Colourbox

Storrökare, de som rökte tex ett paket om dagen i 40 år eller två paket om dagen i 20 år, hade 82 procent högre risk att dö i prostatacancer än icke-rökare.

rökarna (med 38 procent, HR 1,38; 95 procents CI 0,94–2,03). Mekanismen bakom sambandet mellan rökning och försämrad prognos vid prostatacancer är ofullständigt känd. En möjlighet är att rökning påverkar nivåerna av testosteron, vilket i sin tur påverkar utvecklingen av tumören.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Kenfield SA, et al. JAMA. 2011;305(24):2548-55.

Stamceller i hjärtat skapar kardiomyocyter

I tidskriften Nature presenteras en studie i vilken forskare från Storbritannien lyckats inducera stamceller i hjärtat till att bli kardiomyocyter.

Att det finns stamceller i hjärtats epikardium hos fullvuxna (EPDC, epicardium-derived progenitor cells) är känt sedan tidigare. Den nu aktuella studien har gjorts på möss. För att aktivera EPDC-cellerna och få dessa att utvecklas till kardiomyocyter har en grupp djur givits proteinet Tβ4 (tymosin beta 4). Proteinet förekommer i många olika typer av vävnad, och tidigare forskning har visat att det kan påverka utvecklingen av blodkärl. Att proteinet skulle kunna påverka stamceller till att bli hjärtmuskelceller har inte visats tidigare.

Proteinet gavs dagligen i injektionsform under en vecka till en grupp möss, medan en kontrollgrupp djur inte fick proteinet. Därefter »skapades« en hjärtinfarkt hos djuren genom att ett av kranskärlen ligerades. Man har sedan undersökt djuren veckorna efter ska-

dan, och det visade sig då att bland djur som fått injektioner av proteinet aktiverades EPDC-cellerna och migrerade från epikardiet till de skadade delarna av myokardiet, där de utvecklades till kardiomyocyter. Detta skedde inte hos obehandlade möss. Intressant nog visar studien också att hjärtats funktion förbättrades hos behandlade djur, och ejektionsfraktionen var högre hos behandlade djur.

Att EPDC-cellerna aktiverats kopplas till att de började uttrycka genen Wt1 (Wilms' tumour suppressor gene) ett par dagar efter skadan hos djur som fått injektioner av Tβ4. Denna gen är normalt inaktiverad hos vuxna människor och djur men har visats spela en roll då embryonala stamceller utvecklas till

»Att proteinet skulle kunna påverka stamceller till att bli hjärtmuskelceller har inte visats tidigare.«

kardiomyocyter. Mekanismen genom vilken EPDC-cellerna aktiveras, migrerar och bildar en ny typ av celler återstår dock fortfarande att utreda. Forskning pågår dessutom kring andra vägar att aktivera EPDC-cellerna vid sidan av proteinet Tβ4 då detta måste ges i injektionsform.

Författarna spekulerar över om aktivering av EPDC-celler skulle kunna bli en metod för behandling av hjärtinfarkt i akutskedet men också en preventiv behandling för individer som löper ökad risk för kardiovaskulär sjukdom. Även om rönen är principiellt intressanta är det viktigt att poängtera att det rör sig om mycket tidiga resultat. I USA pågår försök där man ger Tβ4 till människa, men några resultat från de studierna har ännu inte presenterats.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Smart N, et al. Nature. 2011;474:640-4. doi:10.1038/nature10188