

Bisfosfonater tycks förlänga protesöverlevnaden

Patienter som använder bisfosfonater verkar ha en dubbelt så lång livslängd på sina ledimplantat som patienter som inte använder dessa läkemedel. Denna observation publiceras i BMJ.

Den vanligaste orsaken till revisionskirurgi efter en primär protesoperation är att implantatet lossnat. Detta händer om benet som stödjer implantatet resorberas. Remodellering av benvävnaden kan leda till lokaliserad nedbrytning av benet, vilket också kan leda till behov av revision. Det har därför diskuterats huruvida bisfosfonater, genom att påverka osteoklasterna, kan ha positiv inverkan på implantatets livslängd.

Detta har nu studerats i en brittisk genomgång av ett representativt urval primära artroplastiker i antingen knä (n=18 726) eller höft (n=23 269) som gjorts i landet mellan åren 1986 och 2006. Patienter med tidigare höftfraktur, reumatoid artrit eller ålder under 40 år exkluderades. Däremot kunde protesindikationen vara såväl aktuell

»Bland de 41 995 patienterna identifierades 1 912 bisfosfonatanvändare. Färre av dessa användare hade fått revision vid 5 års uppföljning än av icke-användarna ...«

höftfraktur som artros. Patienterna följdes upp från plastik till revision eller upp till 15 år efter plastik om revision inte skett. För att definieras som bisfosfonatanvändare skulle patienterna ha förskrivits bisfosfonater åtminstone sex månader före primärplastiken, och haft en god följsamhet, eller ha gjort minst sex uttag före plastiken.

Bland de 41 995 patienterna identifierades 1 912 bisfosfonatanvändare. Färre av dessa användare hade fått revision vid 5 års uppföljning än av icke-användarna (0,93 procent; 95 procentens konfidensintervall, KI, 0,52–1,68) mot 1,96 procent (95 procentens KI 1,80–2,14). Tiden till revision var dubbelt så lång bland bisfosfonatanvändarna (tidskvot 1,96; 95 procentens KI 1,01–3,82). Författarna beräknade att number needed to treat med orala bisfosfonater var 107 för att undvika en revisionsoperation.

Äta fisk tidigt ger mindre astmabesvär hos barn

avhandling. Astmabesvär med pipande, väsende andning är mycket vanliga i de tidiga barnåren och kopplade till ökad risk för astma senare i livet.

Risken att drabbas av astmabesvär var mindre hos förskolebarn som fått äta fisk före 9 månaders ålder men större hos barn som behandlats med bredspektrumantibiotika under sin första levnadsvecka eller om mamman ätit paracetamol under graviditeten. Detta är huvudbudskapet i min avhandling om astmabesvär i barnåren, riskfaktorer och långtidsprognos.

Avhandlingen bygger på resultat från studien Västra Götalands barn, där förekomst av astmabesvär har undersökts hos över 4 000 barn i förskoleåldern. Föräldrarna har besvarat frågeformulär då barnen var 6 och 12 månader gamla samt vid 4,5 års ålder. Studien är gjord på ett representativt, slumpmässigt urval av barn födda i Västra Götaland år 2003.

Upprepade astmabesvär (tre eller fler episoder av pipande, väsende andning under det senaste året) förekom hos mer än 5 procent av barnen i förskoleåldern. Majoriteten hade besvär endast i samband med förkylningar, men över 40 procent fick besvär även mellan förkylningar, t ex vid ansträngning eller av tobaksrök eller allergener.

Att ha fått fisk att äta före 9 månaders ålder minskade risken för astmabesvär med 40 procent, medan behandling med antibiotika under första levnadsveckan mer än fördubblade risken. Om modern tagit paracetamol under graviditeten var risken för astmabesvär som krävt behandling med inhalationssteroider ökad med 60 procent. Riskökningen var tydligast hos barnen med besvär även mellan förkylningarna. Kän-

Observationsstudier av läkemedelsanvändning kan alltid ha risk för sk confounding by indication eftersom patienterna inte randomiserats till bisfosfonatbehandling eller icke-behandling. Fördelningen av störfaktorer kan därmed vara ojämn i grupperna, vilket i sin tur också skulle kunna förklara skillnaden i prognos. Även om en sk propensity score-analys användes här för att försö-



Foto: IBL

Att ha fått äta fisk före 9 månaders ålder minskade risken för astmabesvär med 40 procent.

da riskfaktorer för astmabesvär, som ärftlighet, allergi under spädbarnsåret samt manligt kön, bekräftades.

Avhandlingen omfattar även en studie där 100 barn som vårdats på sjukhus för astmabesvär före 2 års ålder följts till tidig vuxen ålder. Studien startades i mitten av 1980-talet. Över 40 procent hade kvarstående astma vid 17–20 års ålder. Risken för astma var fyra gånger större än i en kontrollgrupp. Risken för kvarstående besvär var ökad hos dem med aktuell allergi och hos dem som varit utsatta för tobaksrök under graviditeten och spädbarnstiden. Dessutom hade kvinnorna i större utsträckning kvarstående astma än männen. Pojkarna, som dominerar bland dem med astmabesvär i tidiga barnåren, tillfrisknar i högre grad än flickorna.

Emma Goksör

med dr, avdelningen för pediatrik, Sahlgrenska akademien, Göteborg

Goksör E. Epidemiological studies of childhood wheeze – risk factors and long-term outcome. Göteborg: Sahlgrenska akademien; 2012. <http://hdl.handle.net/2077/26272>

ka minska risken för störfaktorer behöver resultaten bekräftas (eller motbevisas) i randomiserade studier.

Karin Sundström

läkare, doktorand, Karolinska institutet, Stockholm

Prieto-Alhambra D, et al. BMJ. 2011;343:d7222. doi:10.1136/bmj.d7222

Psykisk ohälsa vanlig bland studenter vid prestigeutbildningar med höga studiekra

autoreferat. Depression och stressrelaterad ohälsa förekommer ofta bland läkarstudenter, och de anses – precis som läkare – vara mindre benägna att söka professionell hjälp när de drabbas. Jämförande studier med andra studentgrupper är dock ovanliga.

I den aktuella enkätbaserade studien ingick 500 läkarstuderande vid Karolinska institutet och lika många studenter vid Handelshögskolan. Syftet var att kunna jämföra två grupper av studenter vid utbildningar med höga studiekra och likartat prestigevärde.

Handelshögskolestudenterna hade högre värden på flera studiestressorer och var mindre engagerade i sina studier. De hade oftare depressiva besvär och skadliga alkoholvanor. Depression var vanligare bland kvinnor på båda lärosätena, medan skadliga alkoholvanor var vanligare bland män. Av Handelshögskolans studenter hade 12 procent depression jämfört med 9 procent av läkarstudenterna, därtill hade en fjärdedel av kvinnliga och en tredjedel av manliga handelsstudenter skadligt alkoholbruk. Motsvarande nivå bland läkarstudenter var drygt var fjärde man och var tionde kvinna. Grupperna skilde sig inte åt avseende benägenhet att



Foto: Camilla Svensk och Lasse Lychnell

Stressrelaterad ohälsa, depressiva besvär och skadliga alkoholvanor var vanligare bland studenter på Handelshögskolan än bland läkarstudenter.

söka vård, men läkarstudenter vände sig oftare till Studenthälsan.

Vår grupp har tidigare visat att självskattad depression är vanligare bland läkarstuderande än bland åldersmatchade befolkningskontroller. Det är sannolikt vanligt med nedsatt psykisk hälsa bland högskolestuderande, däremot är det oklart om just läkarstudenter utmärker sig bland högpresterande. Snarare kan det tänkas att den långa utbildningen med sammanhållna klasser och

avsaknad av graderade betyg kan vara skyddande faktorer. Också en större medvetenhet om hälsosamma livsstilsfaktorer kan förklara att läkarstudenterna mår bättre.

Marie Dahlin

psykiater, universitetslektor,
Norra Stockholms Psykiatri/institutionen
för klinisk neurovetenskap,
Karolinska institutet, Stockholm

Dahlin M, et al. BMC Med Educ. 2011;11:92.

Mitokondriell priming kan förklara tumörers cytostatikakänslighet

En konkret mekanism för hur cytostatika kan inverka selektivt på tumörceller publiceras i en artikel i Science.

Kemoterapi med cytostatika har länge varit en framgångsrik huvuddel av klinisk cancerbehandling trots att vi endast delvis vet varför cytostatika är mer toxiska mot tumörceller än mot normala celler. Skillnader i proliferation kan vara en förklaring eftersom benmärgen – en av våra snabbast prolifererande vävnader – också är känslig för cytostatika. Det finns dock tumörformer som prolifererar relativt långsamt och ändå svarar väl på cytostatika.

En amerikansk forskargrupp hypotetiserade om att andra generella karaktäristika hos tumörceller också kan förklara känslighet för cytostatika. En laboriemetod utvecklades som exponerade normala celler och tumörceller

för proapoptotiska signaler (dvs signaler som främjar programmerad celledöd). Man använde sk BH3-profilering, där mitokondrier i tumörceller och normala celler exponeras för proapoptotiska peptider, för att studera hur sårbara de är för sådana signaler. Påbörjad celledöd bedömdes genom att mäta membranpermeabiliteten i cellerna. Denna BH3-profilering gav alltså ett mått på hur nära tröskeln för apoptos cellerna var – en egenskap som forskargruppen kallar mitokondriell priming.

Genom att studera tumörceller i prov från olika cancerformer (tagna före behandling) visar forskargruppen att graden av mitokondriell priming kan kopplas till kliniskt svar på cytostatikabehandling. Bland 17 patienter med multipelt myelom var reduktionen av M-komponent i serum nära korrelerad med graden av mitokondriell priming i

benmärgsceller ($P=0,0001$). Bland 18 patienter med ovarialcancer kunde priming i tumörvävnad kopplas till normalisering av CA125 ($P=0,033$). Bland 8 patienter med akut lymfatisk leukemi (ALL) hade färre recidiv av sjukdomen om deras tumörceller hade hög grad av priming ($P=0,0012$).

Resultaten öppnar i teorin för två lovande nya möjligheter: att kunna diagnostisera vilka tumörer som mer sannolikt svarar på cytostatika och att kunna ta fram en substans som selektivt kan öka mitokondriell priming i tumörer och därigenom öka chansen till kliniskt svar.

Karin Sundström

läkare, doktorand, Karolinska institutet,
Stockholm

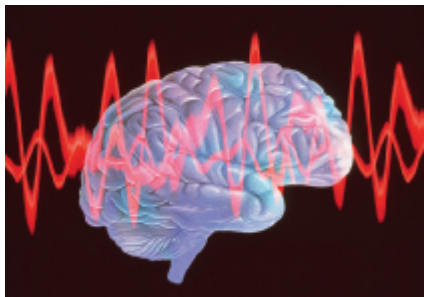
Ni Chonghaile T, et al. Science. 2011;334:1129-33.
doi:10.1126/science.1206727

EEG-tecken på medvetande vid så kallat vegetativt tillstånd

I Lancet presenteras en uppmärksam studie där man med hjälp av EEG (elektroencefalografi) funnit tecken på medvetande hos patienter i så kallat vegetativt tillstånd (vegetative state), dvs de saknar medvetande men organen förutom hjärnan fungerar. Svår skallskada är en anledning till detta tillstånd.

Författarna har tittat på 16 patienter i vegetativt tillstånd orsakat av traumatisk skallskada (5 patienter) eller icke-traumatisk skallskada (resterande 11). Samtliga patienter uppfyllde kriterierna för vegetativt tillstånd, enligt skalan Coma recovery scale. Författarna använde sig av EEG och undersökte aktiviteten i hjärnan samtidigt som patienterna uppmanades att röra på högra handens fingrar och högra fotens tår. Man upptäckte då att för 3 av de 16 patienterna noterades aktivitet i hjärnan, liknande den hos friska kontrollpersoner som gavs samma uppmaning. Att det skulle röra sig om en slumpmässig aktivitet tror inte författarna. Bland annat uppmanades samma patienter att inte följa kommande instruktioner, varefter man bad dem att vicka på fingrar och tår, men då noterades ingen EEG-aktivitet.

Författarna sammanfattar studien med att trots att diagnostiken är rigorös



Vid svår skallskada bör EEG-undersökning vara rutin för att undvika att diagnosen vegetativt tillstånd felaktigt ställs.

Foto: SPL/IBL

indikerar resultaten att diagnosen vegetativt tillstånd felaktigt ställts när det i själva verket funnits någon form av medvetande. EEG bör därför ingå i diagnostiken, skriver forskarna och understryker att metoden är både billig och flexibel till skillnad från exempelvis funktionell magnetkameraundersökning. Att studien är mycket begränsad vad gäller deltagarantal behöver knappast påpekas.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist
andershansen74@hotmail.com

Cruse D, et al. Lancet. 2011;378:2088-94.
doi: 10.1016/S0140-6736(11)61224-5

Varje år får 90 miljoner små barn influensa

Akut nedre luftvägsinfektion är en av de största anledningarna till mortalitet och morbiditet hos små barn. Årligen beräknas att 156 miljoner barn världen över drabbas av detta, medan 1,56 miljoner barn avlider. Men hur många av dessa sjukdomsfall och avlidna beror på influensa? Det är den centrala frågeställningen i en metaanalys som presenteras i Lancet.

Studien har finansierats av Bill och Melinda Gates' stiftelse och omfattar totalt 43 studier som publicerats under perioden 1995–2010. Totalt omfattar dessa 43 studier data från åtta miljoner barn. Författarna beräknar med utgångspunkt från studierna att under 2008 drabbades globalt 90 miljoner barn under 5 år av influensa.

Detta resulterade i 20 miljoner fall av influensaorsakad nedre luftvägsinfektion, vilket i sin tur utgjorde 13 procent av samtliga fall av akut nedre luftvägs-

infektion hos barn under 5 år. En miljon av dessa influensaorsakade luftvägsinfektioner betecknas som svåra (severe). Därtill beräknar man att 28 000–111 500 barn avled till följd av sin influensainfektion under 2008, varav 99 procent i utvecklingsländer.

En anledning till varför kunskap om sjukdomsörskadan orsakad av influensa är viktig är det faktum att det går att vaccinera mot sjukdomen. Författarna understryker att kunskapen är för dålig vad gäller luftvägsinfektioner hos barn som orsakas av andra patogener än influensa, däribland RS-virus, streptokocker och Haemophilus influenzae.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Nair H, et al. Lancet. 2011;378:1917-30.
doi: 10.1016/S0140-6736(11)61051-09

Dåligt resultat för nytt läkemedel vid Huntington

En ny typ av dopaminstabiliserande läkemedel går under benämningen dopidiner (dopidines). De har flera olika verkningsmekanismer, bla en antagonistisk effekt på D2-receptorn samtidigt som de påverkar glutaminerg och dopaminerg transmission. Försök med dessa läkemedel har gjorts på patienter med Huntingtons respektive Parkinsons sjukdom.

Nu presenteras en omfattande fas 3-studie i Lancet Neurology, där ett preparat prövats mot Huntingtons sjukdom.

Studien har bedrivits vid 32 olika centra i Europa och pågått under sex månader. Substansen kallas pridopidin. Studien omfattar 437 patienter över 30 års ålder med Huntingtons sjukdom. Samtliga hade en symtomoäng enligt skalan mMs (modified motor score) på minst 10 då studien påbörjades. Deltagarna delades in i tre lika stora grupper. En grupp gavs preparatet i dosen 45 mg, en grupp fick 90 mg och en grupp var obehandlade kontroller. Primärt effektmått var skillnad i mMs-poäng efter 26 veckors behandling jämfört med utgångsvärdet.

Resultaten kan sammanfattas med att inga statistiskt signifikanta skillnader noterades mellan grupperna, vilket innebär att studien inte uppnådde målsättningen. En positiv effekt noterades dock då substansen gavs i hög dos (90 mg), enligt en annan skala för motoriska symtom vid namn Unified HD rating scale (UHDRS). Denna skala var dock inte primärt effektmått.

Preparatet har varit uppmärksammat då en mindre, klinisk studie (fas 2-studie) som föregick den nu aktuella undersökningen visade lovande resultat. Det ska också ses mot bakgrund av att det, som bekant, finns ett stort behov av farmakologisk behandling vid Huntingtons sjukdom. Vårt att notera är att det danska läkemedelsbolaget Neurosearch både utvecklar substansen och har finansierat studien.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Garcia de Yébenes J, et al. Lancet Neurol. 2011;10:1049-57.
doi: 10.1016/S1474-4422(11)70233-2