

Olämplig läkemedelsbehandling vanlig hos äldre patienter med Apodos

autoreferat. En ny registerstudie som publicerats i PLoS ONE i oktober 2011 visar att olämplig läkemedelsbehandling, enligt Socialstyrelsens kvalitetsindikatorer, är vanligare hos patienter som använder Apodos än hos patienter som får sina läkemedel utskrivna via traditionella recept.

I Sverige finns i dag 185 000 användare av Apodos. De flesta av dem är äldre. Kostnaden, som betalas av offentliga medel, är drygt 400 miljoner kronor per år utöver läkemedelskostnaden. Trots den utbredda användningen och den stora summa som prioriteras till detta system saknas vetenskapligt underlag för att dosextension förbättrar följsamhet eller patientsäkerhet. En tidigare studie har tvärtom påvisat samband mellan Apodos och olämplig läkemedelsbehandling [Scand J Prim Health Care. 2008;26(2):86-91]. I denna nya studie har sambandet mellan Apodos och kvaliteten på läkemedelsbehandlingen analyserats ytterligare genom att vi, förutom ålder och kön, tagit hänsyn till sjuklighet och boendeform, två faktorer som sannolikt påverkar hur läkemedel ordinerar.

I studien inkluderades alla personer i åldern 65 år och äldre bosatta i Västra Götalandsregionen 31 december 2007 som hade ≥ 1 läkemedel registrerat i Läkemedelsregistret 2005–2007 och som haft kontakt med sjukvården (öppen- eller slutenvård) vid ≥ 2 tillfällen 2005–2007 för ≥ 2 diagnoser inom ≥ 2 av diagnosgrupperna hjärt-kärlsjukdom, obstruktiv lungsjukdom och/eller diabetes mellitus (n=24 146).



Foto: Colourbox

För fem utvalda kvalitetsindikatorer var olämplig läkemedelsbehandling signifikant vanligare hos Apodos-patienter än hos patienter med vanliga recept.

Läkemedelsbehandlingen kvalitets bedömdes med hjälp av Socialstyrelsens kvalitetsindikatorer för äldres läkemedelsbehandling. När Apodos-patienterna (n=4 927) jämfördes med patienterna som använde vanliga recept (n=19 219) fann vi att Apodos-patienterna i genomsnitt var äldre (81 år jämfört med 76 år), oftare kvinnor (58 procent jämfört med 49 procent), använde fler läkemedel (10 jämfört med 7), hade fler diagnoser (17 jämfört med 13), oftare bodde i särskilt boende (28 procent jämfört med 0,6 procent) och oftare hade någon psykiatrisk diagnos (33 procent jämfört med 8,6 procent).

För de fem utvalda kvalitetsindikato-

terna var olämplig läkemedelsbehandling signifikant vanligare hos Apodos-patienter än hos patienter med vanliga recept (samtliga $P < 0,0001$): tio eller fler läkemedel (55 procent jämfört med 19 procent), tre eller fler psykofarmaka (16 procent jämfört med 2,6 procent), antikolinerga läkemedel (13 procent jämfört med 5,4 procent), långverkande bensodiazepiner (5,9 procent jämfört med 3,2 procent) och förekomst av D-interaktioner (8,1 procent jämfört med 5,7 procent).

I en regressionsanalys, där vi tog hänsyn till skillnader i ålder, kön, sjuklighet (antal ICD 10-diagnoser på treställig nivå) och boendeform, fann vi att det var större risk för patienter med Apodos att ha låg kvalitet på sin läkemedelsbehandling än för patienter som fick sina läkemedel via vanliga recept; oddskvot (95 procents konfidensintervall) för tio eller fler läkemedel: 3,88 (3,58–4,21), tre eller fler psykofarmaka: 5,48 (4,76–6,30), antikolinerga läkemedel: 2,32 (2,05–2,63), långverkande bensodiazepiner: 1,61 (1,36–1,91) och D-interaktioner: 1,36 (1,18–1,57). När vi dessutom inkluderade förekomst av psykiatrisk diagnos i analysen förändrades oddskvoterna endast marginellt.

Christina Sjöberg,
specialistläkare, doktorand, Geriatrik,
Mölnadal

Susanna M Wallerstedt
överläkare, docent, Klinisk farmakologi;
båda Sahlgrenska universitetssjukhuset,
Göteborg

Sjöberg C, et al. PLoS One. 2011;6(10):e26574.

Läkarutvandring från Afrika ger påtaglig förlust av humankapital

Trots att 24 procent av den globala HIV-/aidsbördan är lokaliserad till Afrika finns bara 2 procent av den globala läkarkåren där. Situationen förvärras av att en andel av den inhemska läkarkåren emigrerar till utlandet för att försöka få ett bättre liv.

I en studie i BMJ försöker man nu beräkna vilken förlust av humankapital som ursprungsländerna haft i samband med denna migration. Nio länder i Afrika sö-

der om Sahara granskades, och uppgifter om kostnad för en läkarutbildning samt antal migrerade läkare insamlades. Från fyra stora mottagarländer (USA, Storbritannien, Kanada och Australien) inhämtades uppgifter om antal praktiserande läkare och ursprungsland. I analysen förutsatte man att läkarna migrerade direkt efter sin läkarutbildning. Data kring kostnader togs från officiell statistik kring regeringssubventionerade skolavgifter (privata

avgifter drogs av), läkartäthet i Afrika (WHO-data), BNP, pensionsavgångar m m.

I de nio ursprungsländerna beräknades totalkostnaden för att utbilda en läkare variera mellan 21 000 dollar i Uganda och 58 700 dollar i Sydafrika. Sydafrika hade den högsta läkartätheten (8 per 10 000 innevånare), och Nigeria hade flest medicinska lärosäten (21).

Migreringen av ca 20 000 läkare från

Schema för inläring på molekylärbiologisk grund förbättrade minnet

I Nature Neuroscience presenteras en studie i vilken författarna lyckats förbättra inläringen i en känd djurmodell genom att optimera inläringstillfällena utifrån en matematisk modell. Undersökningen har gjorts på havssnegeln *Aplysia californica*, en inom minnesforskningskretsar mycket välkänd organism som länge använts för att studera långtidspotentiering, dvs långvarig facilitering av synapser mellan neuron.

Aplysia californica är särskilt lämpad för just minnesforskning då den bara har i storleksordningen 20 000 nervceller. Vissa av dessa neuron är dessutom extremt stora, upp mot 1 mm i diameter. De senaste decennierna har mycket forskning skett kring de molekylärbiologiska grunderna för minne. Bland annat har proteinkinase A (PKA) och en signalkaskad som börjar med ett annat kinas, extracellulär signalregulerad kinase (ERK), visat sig vara centrala vid långtidspotentiering.

Författarna har skapat en matematisk modell för att tidsmässigt modellera enzymernas reaktioner och utifrån detta optimera tidpunkterna då inläring bör ske. Frågan man ställt sig är vilka tidsintervall som bör passera mellan olika inläringstillfällen, givet durationen av de reaktioner som PKA och ERK faciliterar.

Sniglarna delades in i två grupper som vardera gavs fem inläringstillfällen. För den ena gruppen (kontrollerna) skedde inläringstillfällena (ett slags stötar som djuren blev känsliga för) med 20 minuters mellanrum. För den andra gruppen gavs tillfällena efter ett schema som datorn räknat fram. Detta sche-

ma var tre inläringar med tio minuters mellanrum, därefter en inläring efter fem minuter. För det sista tillfället väntade man 30 minuter.

Minnet, dvs långtidspotentieringen, bedömdes utifrån nivån av fosforylering av transkriptionsfaktorn (CREB1) i neuronerna fem dagar efter inläringen. Denna visade sig sammantaget vara högre för djur som följt det framräknade schemat för inläringstillfällen än för kontrollerna. Forskarna gjorde även beteendeförsök, djuren gavs en elstöt, som bland annat resulterade i att de drog in (retracted) sina gälar. Vid upprepade stötar blir djuret alltmer känsligt för att dra in gälarna. Denna känslighet var efter fem dagar fortfarande ökad hos djur som genomgått det »optimerade inlärningsprogrammet«, medan den återgått till det normala hos kontrollerna.

Författarna sammanfattar resultaten med att man tycks kunna påverka inläring och minne med hjälp av en matematisk modell för optimering av tidsintervallen mellan inläringstillfällena.

Det finns mängder med teorier för hur vi människor bör göra för att förbättra vårt minne, de flesta dåligt eller obefintligt vetenskapligt underbyggda. Den aktuella studien ger ingen ytterligare information om vilka slutsatser



Foto: Nature Picture Library/IBL

Det går att optimera minnet. Det visar en aktuell studie på havssnegeln *Aplysia californica* – välkänd i minnesforskningen och särskilt lämpad då den bara har ca 20 000 nervceller.

som kan dras av rönen avseende människors inläring.

Många av de banbrytande försöken inom minnesforskningen som belönades med Nobelpriset i medicin och fysiologi år 2000 gjordes på just *Aplysia californica*. De försöken avsåg de grundläggande molekylära mekanismerna för långtidspotentiering, medan den nu aktuella studien visar att det går att optimera minnet utifrån en matematisk modell baserad på den molekylärbiologiska kunskap som växt fram. Författarna hoppas att rönen i förlängningen ska kunna bidra till ökad kunskap om hur vi människor kan optimera vår inläring.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist
andershansen74@hotmail.com

Zhang Y, et al. Nat Neurosci. Epub 25 dec 2011.
doi: 10.1038/nn.2990

de nio länderna beräknas ha resulterat i en förlust på ca 2,1 miljarder dollar för dessa länder i form av utebliven avkastning på investeringen i deras utbildningar. Mottagarländerna, däremot, beräknades ha fått fördelar motsvarande runt 2,7 miljarder dollar (Storbritannien) och 846 miljoner dollar (USA) av att ha mottagit färdigutbildad arbetskraft.

Läkarutbildningar i afrikanska länder är typiskt sett gratis eller åtminstone högt subventionerade av staten. Kostnaden för länderna om läkare försvin-

Mottagarländerna, däremot, beräknades ha fått fördelar motsvarande runt 2,7 miljarder dollar (Storbritannien) och 846 miljoner dollar (USA) av att ha mottagit färdigutbildad arbetskraft.

ner är därför påtaglig. En ny etisk kod har tagits fram för att försöka balansera de ekonomiska och hälsomässiga konsekvenser som läkarutvandringen in-

nebär. Koden kräver att mer resurser från mottagarländerna läggs på att på ett fokuserat sätt bygga ut hälso- och sjukvård och utbildning i ursprungsländerna. Länder som drar fördel av invandrade läkare från Afrika bör ansluta sig till denna kod, avslutar författarna.

Karin Sundström
läkare, doktorand,
Karolinska institutet,
Stockholm

Mills EJ, et al. BMJ. 2011;343:d7031.

Hormonbehandling ökar inte risken för hjärt-kärlöd

Patienter som genomgår hormonbehandling för prostatacancer löper inte ökad risk att avlida i kardiovaskulär sjukdom. Det visar en studie som presenteras i JAMA. Den är en metaanalys där man slagit samman data från åtta olika studier. I dessa ingår sammanlagt 4 141 män med icke-metastaserad prostatacancer. Drygt hälften, 2 200, hade hormonbehandlats med en GnRH-agonist (gonadotropin-releasing hormone). Författarna har tittat på mortalitet av kardiovaskulära orsaker bland patienterna. Studiernas medianuppföljningstid varierade mellan 7,2 och 13,2 år.

Bland de 2 200 männen som hormonbehandlats avled 255 (11,0 procent) till följd av kardiovaskulär sjukdom under uppföljningstiden. Bland de 1 941 männen med prostatacancer som inte hormonbehandlats avled 242 (11,2 procent) av samma orsak. Resultaten kan således sammanfattas med att patienter som hormonbehandlats inte löpte ökad risk att avlida till följd av kardiovaskulär sjukdom. Detta gällde för övrigt både på lång (minst tre år) och kort sikt (mindre än sex månader). När författarna däremot tittade på samtliga dödsorsaker noterades att hormonbehandlade löpte minskad risk att dö. Detta noterades även när man tittade på mortalitet enbart till följd av prostatacancer.

Författarna understryker att man inte noterat någon ökad risk för just kardiovaskulär dödlighet men att data slagits samman för samtliga patienter. Det går inte att utesluta att det kan finnas kategorier av patienter med prostatacancer och kardiovaskulär sjukdom som löper ökad risk att avlida av kardiovaskulära orsaker om de genomgår hormonbehandling, och att man bör vara försiktig med behandlingen för dessa subgrupper.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Nguyen PL, et al. JAMA. 2011;306:2359-66.



Eftersom studien bygger på data sammanslagna för samtliga patienter med prostatacancer kan man inte utesluta att det kan finnas subgrupper med annan risk.

Foto: SPL/IBL

Ingen ökad genetisk risk hos barn till barncanceröverlevare

Alkylerande cytostatika och strålterapi mot gonaderna är inte tydligt kopplade till genetiska defekter bland barn till canceröverlevare, enligt en artikel i Journal of Clinical Oncology.

Då överlevnaden i barncancer tack vare bättre behandling har ökat de senaste årtiondena har fler överlevare också kunnat skaffa egna barn. Vissa behandlingar, såsom strålterapi och cytostatika, kan ha potential att inducera könsellsmutationer. Det har därför diskuterats om barn till överlevare har ökad risk för genetiska sjukdomar, även om studier så här långt tyder på att en sådan behandlingsinducerad risk verkar vara liten.

I en dansk registerbaserad studie granskades 472 danskar som överlevt barn-/ungdomscancer och deras 1 037 graviditeter i vuxen ålder. Data från Medicinska födelseregistret och journalutdrag inklusive uppgifter om stråldoser inhämtades. Genetisk sjukdom definierades som förekomst av medfödda missbildningar (159 identifierades bland de 1 037 graviditeterna), kromosomstörningar (6 fall), dödfödda barn (7 fall) och neonatala dödsfall (9).

Inga statistiskt signifikanta koppling-

ar återfanns mellan genetisk sjukdom bland barnen och deras föräldrars behandling med alkylerande läkemedel eller strålterapi mot ovarier eller testiklar. Risken för genetisk sjukdom var jämförbar hos barn till strålbehandlade och hos barn till icke-strålbehandlade (relativ risk, RR, 1,02; 95 procents konfidensintervall, KI, 0,59–1,44; P=0,94). Det fanns en tendens till ökad risk för genetisk sjukdom bland dem med högst stråldos mot uterus (≥50 gray), men denna koppling nådde inte statistisk signifikans (RR 2,30; 95 procents KI 0,95–5,56). Inga klara cancermonster återfanns bland barnen, och inga fall av leukemi kunde ses.

Sammantaget fanns inga klara bevis för ett samband mellan strålterapi, cytostatika och risk för genetisk sjukdom bland dessa barn till canceröverlevare. Dock hade studien låg styrka i vissa kategorier, och författarna konstaterar själva att större studier av abdominell/uterin högdosstrålning behövs.

Karin Sundström
läkare, doktorand

Winther JF, et al. J Clin Oncol. Epub 28 nov 2011.
doi:10.1200/JCO.2011.35.0504

Glutamatsignalering kopplad till ADHD

Att det finns en ärftlig komponent i ADHD är välkänt. Mycket tyder på att den genetiska bakgrunden är komplex med många gener inblandade. Nu presenteras en studie i Nature Genetics där författarna letat efter gener som kan kopplas till ADHD. Studien bygger på 1 013 barn med ADHD som jämförts med 4 105 barn utan ADHD. Studien är av sk CNV-typ (copy number variation), dvs man har letat i hela genomet efter segment som finns i för många eller för få kopior. Författarna har letat efter enbaspolymorfier (SNP) och gått igenom en halv miljon sådana i arvsmassan.

Resultaten visar sammantaget att barn med ADHD i ökad utsträckning uppvisade förändringar i form av deletioner (delar av arvsmassan saknas) i gener kopplade till receptorer för glutamat (metabotropisk glutamat receptor, GRM). Deletioner har upptäckts i generna för GRM1 (glutamat receptor, metabotropisk 1), GRM5, GRM7 och GRM8.

Resultaten har verifierats i ännu ett material, 2 493 barn med ADHD och 9 222 barn utan ADHD.

Att neurotransmittorn glutamat skulle kunna spela en roll i patogenesen bakom ADHD har indikerats tidigare. Det den aktuella studien bidrar med är att ge en genetisk grund för detta. Viktigt att notera är att deletionerna i generna för glutamatreceptorn noterades bara för en del av ADHD-patienterna, långt ifrån alla. Detta är förenligt med att ADHD är heterogent och att den genetiska bakgrunden är komplex. Icke desto mindre kan det finnas subgrupper av ADHD-patienter som skulle kunna ha nytta av farmakologisk behandling som riktas specifikt mot att stabilisera glutamatsignaleringen, konstaterar författarna.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Elia J, et al. Nat Genet. 2011;44:78-84.
doi:10.1038/ng.1013