

Järntillskott bör ges till alla nyfödda med marginellt låg födelsevikt

avhandling. Barn med marginellt låg födelsevikt (2 000–2 500g) har ökad risk för järnbrist redan vid 6 månaders ålder. Tidig intervention med järntillskott i dosen 1–2 mg/kg per dygn från 6 veckors till 6 månaders ålder skyddar effektivt mot järnbrist och järnbristanemi. Dessutom minskas risken för senare beteendeproblem.

Järnbrist är det vanligaste bristtillståndet när det gäller mikronutrientier, och då en rad studier har föreslagit ett samband mellan tidig järnbrist och senare försämrad neurologisk utveckling bör preventionen av järnbrist hos små barn prioriteras högt. Samtidigt är vikten av kliniska studier stor eftersom även negativa effekter av järntillskott finns rapporterade. Barn med låg födelsevikt är en stor potentiell riskgrupp. På grund av låga depåer av järn vid födelsen och en proportionellt sett snabbare tillväxt kan dessa barn drabbas av uttömda järndepåer redan vid några månaders ålder. Men om detta även gäller den vanligaste gruppen av lågviktiga barn, dem med endast marginellt låg födelsevikt (2 000–2 500g), har länge varit oklart.

I en randomiserad, dubbelblindad studie undersöktes 285 barn med marginellt låg födelsevikt avseende effekter av järntillskott. Barnen randomiserades till att få placebo, 1 mg järn/kg per dygn eller 2 mg järn/kg per dygn i form av orala droppar från 6 veckors till 6 månaders ålder. Studien har genomförts i Umeå och Stockholm.



Foto: SPL/IBL

Alla barn med en födelsevikt under 2 500 g bör erbjudas järntillskott. En låg dos skyddar mot järnbrist och mot skador på hjärnan.

Resultaten visade att vid 6 månaders ålder var risken för järnbrist 36 procent hos barn som inte givits järntillskott jämfört med bara 4 procent hos dem som fått 2 mg/kg. Motsvarande risk för järnbristanemi var 10 procent (placebo) jämfört med 0 procent (2 mg/kg per dygn). Ingen ökad risk för biverkningar, såsom förstoppning eller ont i magen, rapporterades. Risken för järnbrist fanns både hos prematurfödda och hos dem med normal gestationsålder men med för åldern låg födelsevikt.

Vid 3,5 års ålder genomfördes en neurologisk uppföljning i form av ett kognitivt psykologtest (WPPSI-III) och en föräldraenkät för beteendeproblem (Child behavior checklist). Den kognitiva nivån hos barnen var lika mellan grupperna, däremot rapporterades en fyrfaldigt

ökad risk för beteendeproblem hos barnen som fått placebo under sitt första levnadshalvår. 13 procent av barnen i placebogruppen hamnade över gränsvärdet för subkliniska eller kliniska problem, jämfört med bara 3 procent bland dem som fått 1 eller 2 mg/kg.

Vi tolkar det som att en låg dos järn skyddar mot irreversibla skador på hjärnan under nyföddhetsperioden och att den ökade risken för beteendeproblem som tidigare rapporterats hos måttligt underburna och lågviktiga barn helt eller delvis kan förklaras av tidig järnbrist.

Sammanfattningsvis drar vi slutsatsen att alla barn med en födelsevikt under 2 500 g bör erbjudas järntillskott, oavsett om orsaken till den låga födelsevikten är förtidig födsel eller dålig foster-tillväxt. Det ger ett skydd mot tidig järnbrist, utan observerade biverkningar, och minskar även risken för beteendeproblem i förskoleåldern. Fyndet stärker också den tidigare misstanken om ett samband mellan tidig järnbrist och irreversibla neurologiska skador och understryker vikten av att förebygga järnbrist.

Staffan Berglund

leg läkare, med dr, enheten för pediatrik, institutionen för klinisk vetenskap, Umeå universitet

Berglund S. Effects of iron supplementation on iron status, health and neurological development in marginally low birth weight infants. Umeå: Umeå universitet; 2012. <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:umu:diva-52079>

Fler epilepsipatienter bör ges möjlighet till operation

Fler patienter med svårbehandlad epilepsi bör ges möjlighet till operation. Dessutom bör operation göras betydligt tidigare i sjukdomsförloppet än vad som sker i dag. Så kan man sammanfatta en amerikansk studie som presenteras i JAMA.

Studien bygger på 38 patienter (18 män och 20 kvinnor, samtliga minst 12 år gamla) med svårbehandlad epilepsi som utgick från temporalloben. Trots behandlingsförsök med två olika farmaka hade samtliga patienter fortfarande anfall. Viktigt att notera är att patienterna

befann sig i relativt tidigt sjukdomsförlopp – det hade maximalt gått två år från insjuknande till att studien påbörjades. Man lottade 15 patienter till kirurgisk behandling med resektion av en del av temporalloben, medan resterande patienter utgjorde kontroller.

Primärt effektmått var andel patienter i respektive grupp som var anfallsfria efter två år. Det visade sig att efter denna tid var 11 av de 15 patienterna som opererats anfallsfria, medan ingen av de 23 patienterna i kontrollgruppen var det. Författarna tittade även på skillnader i livskvalitet enligt skalan Quality of

life in epilepsy men noterade inga statistiskt säkerställda skillnader mellan grupperna.

För fyra kirurgiskt behandlade patienter noterades minnespåverkan efter ingreppet, något man sett även i andra studier. Studien är dock för liten för att man ska kunna dra långtgående slutsatser av detta. Från början hade författarna planerat att inkludera 200 patienter med epilepsi, men då det visade sig svårt att rekrytera deltagare blev materialet betydligt mindre omfattande.

Författarna sammanfattar med att

Vanligt att opiater förskrivs till krigsveteraner med PTSD

I en amerikansk studie har man tittat på förskrivningen av opiater till krigsveteraner. Författarna har utgått från 141 029 amerikanska krigsveteraner från Irak och Afghanistan som ingått i hälsoprogrammet Veterans Affairs. Samtliga hade under perioden 2005–2010 fått en smärtdiagnos (cancerrelaterad smärta inkluderades).

Antalet som förskrevs opiater inom ett år efter smärtdiagnosen var 15 676. Det var betydligt vanligare att veteraner med psykiska problem och PTSD fick opiater utskrivna. Bland veteraner utan psykiatrisk diagnos fick 6,5 procent opiater för sin smärta. Bland dem med PTSD och smärta fick 17,8 procent opiater. För smärtpatienter med övriga psykiatriska diagnoser, PTSD undantaget, förskrevs opiater till 11,7 procent. Dessutom noterades att PTSD-patienterna överlag fick högre opiattdoser, fick pröva flera olika opiatpreparat och i ökad utsträckning sökte läkare igen inom kort för att få ett nytt recept. Oxikodon var det överlägset mest förskrivna preparatet. Författarna noterade även att opiatöverdoser, självskaðebeteende och skador till följd av olyckor eller slagsmål var vanligare bland veteraner med PTSD än bland dem utan PTSD.

Anmärkningsvärt är också att en stor andel, hela 41 procent, av PTSD-patienterna som fick opiater även fick samtidig behandling med sederande preparat, däribland bensodiazepiner. Författarna skriver att möjliga förklaringar till att PTSD-patienter i större utsträck-



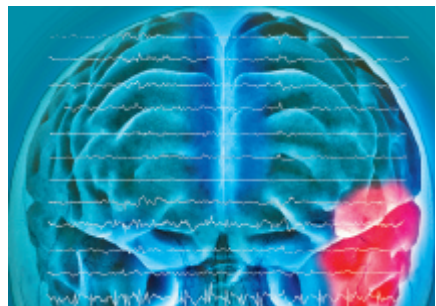
Opiatförskrivningen har ökat kraftigt i USA. Opiater beräknas orsaka fler dödsfall till följd av överdos än kokain och heroin tillsammans. Foto: SPL/IBL

ning förskrivs opiater för smärta är att de söker läkare oftare samt att de framställer sina symtom som allvarligare än de faktiskt är.

Siffrorna är naturligtvis intressanta, särskilt mot bakgrund av att opiatförskrivningen har ökat kraftigt i USA under de senaste två decennierna. Numera beräknas att opiater orsakar fler dödsfall till följd av överdos i USA än kokain och heroin sammanslaget. Vid just PTSD bör man vara särskilt försiktig med opiater och bensodiazepiner på grund av den stora beroenderisk som föreligger för dessa patienter. Författarna flaggar för att alternativa behandlingsmetoder vid sidan av opiater bör prövas, särskilt för denna patientgrupp. En uppenbar begränsning med den aktuella studien är att man inte inkluderat uppgifter om smärtans allvarlighetsgrad.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Seal KH, et al. JAMA. 2012;307:940-7.



Det är viktigt med tidig behandling vid epilepsi.

studien ger stöd för att kirurgisk behandling bör ges i ett tidigare skede av sjukdomen vid svårbehandlad epilepsi

än vad som ofta sker. Som det är i dag väntar många patienter lång tid, inte sällan flera decennier, med kirurgisk behandling med de svåra konsekvenser detta kan innebära för individen. Många med svårbehandlad epilepsi får i dag inte komma till specialistklinik för ställningstagande till eventuell kirurgisk behandling, och detta bör ändras, skriver författarna, som härvidlag syftar på amerikanska förhållanden.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist
andershansen74@hotmail.com

Engel J Jr, et al. JAMA. 2012;307:922-30.

Starka data för melanompreparat

I New England Journal of Medicine presenteras en amerikansk studie där ett preparat visat sig förlänga överlevnaden i malignt melanom. Substansen går under namnet vemurafenib och blockerar ett enzym av typen tyrosinkinasa.

Vemurafenib har i den aktuella fas 2-studien prövats på 132 patienter med avancerat (stadium IV) malignt melanom, vilket innebär att tumören metastaserat, något som är förenligt med dålig prognos. Samtliga patienter hade före deltagandet i studien genomgått behandling för sin sjukdom. Deltagarna var alla positiva för BRAF V600-mutation, något som förekommer i drygt hälften av alla melanomfall.

Vemurafenib gavs i dosen 960 mg två gånger per dag. Resultaten kan sammanfattas med att medianöverlevnaden för de behandlade uppgick till 15,9 månader. Det ska jämföras med de 6–10 månader som normalt anges som överlevnad i metastaserat malignt melanom (siffrorna varierar något beroende på material men ligger normalt inom detta intervall). Progressionen av sjukdomen bromsades i median med 6,7 månader för behandlade patienter.

Totalt svarade 53 procent av patienterna på behandling (overall response). Hos 6 procent av dessa noterades ett komplett behandlingssvar och hos 47 procent ett partiellt. Hos 14 procent noterades primär progression av tumören, vilket innebär att preparatet inte gav någon effekt. Det sistnämnda ska ses mot bakgrund av att malignt melanom i sen fas är mycket svårbehandlat med en stor andel patienter som inte svarar på behandling för andra läkemedel. Författarna beskriver resultaten som »ett genombrott men ingen bot«. Cirka 100 000 människor diagnostiseras varje år världen över med metastaserat malignt melanom med BRAF V600-mutation. Studien har finansierats av läkemedelsbolaget Hoffmann-La Roche, som utvecklat preparatet.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Sosman JA, et al. N Engl J Med. 2012;366:707-14.

»Sjukdomsprogressionen bromsades i median med 6,7 månader för behandlade patienter.«

Få recidiv av bröstcancer efter sentinel node-biopsi

autoreferat. Stadieindelning vid bröstcancer genom sentinel node-biopsi introducerades i början av 1990-talet och har snabbt ersatt traditionell axillutrymning. Då majoriteten av patienterna inte har några axillmetastaser besparas många kvinnor större kirurgi.

Den största fördelen med metoden är att både förekomsten och svårighetsgraden av armmorbidity är lägre än vid axillutrymning [Acta Radiol. 2007;48(5):488-95]. Majoriteten av de uppföljningsstudier som har gjorts visar en låg axillrecidivfrekvens [Eur J Surg Oncol. 2008;34(12):1277-84]. Många studier har emellertid en ganska kort uppföljningstid, och de allra flesta kommer från högspecialiserade centra med stor operationsvolym.

Mellan september 2000 och januari 2004 inkluderades 3 501 patienter med 3 535 tumörer i Swedish sentinel node multicentre cohort-studien. Patienterna opererades enligt sentinel node-metoden av 131 kirurger vid 26 olika sjuk-

hus, och om biospin var negativ utfördes ingen efterföljande axillutrymning. Patienterna har sedan följts prospektivt.

Vi har nu publicerat en femårsuppföljning av denna kohortstudie. Vi identifierade 2 216 patienter som hade negativ biopsi och inte genomgick axillutrymning. Uppföljningstiden var 65 månader (median). Isolerade axillrecidiv diagnostiserades hos 1,0 procent av patienterna. Efter fem år var den sjukdomsfria överlevnaden 88,9 procent, den cancerspecifika överlevnaden 97,3 procent och den totala överlevnaden 93,2 procent.

Resultaten från vår studie visar en låg recidivfrekvens även vid mindre enheter, och det talar för att sentinel node-biopsi är en säker metod i den kliniska vardagen.

Yvette Andersson
överläkare, doktorand, kirurgkliniken,
Centrallasarettet,
Västerås

Andersson Y, et al. Br J Surg. 2012;99(2):226-31.

Gen som ökar strokerisken identifierad

Ärftlighet spelar en roll för risken att utveckla stroke, men genetiken bakom detta är långt ifrån klarlagd. I Nature Genetics presenteras en studie från forskare i Storbritannien kring genetiska riskfaktorer för ischemisk stroke. Man har tittat på tre kohorter. I den första hade man tillgång till en komplett genetisk analys för 3 548 strokedrabbade och 5 972 friska kontroller, samtliga från Europa. Den andra och tredje kohorten, som använts för att verifiera resultaten, omfattade 5 859 patienter med stroke och 6 281 friska kontroller respektive 735 strokepatienter och 28 583 kontroller.

Forskarna identifierade två gener på kromosom 9 som sedan tidigare kopplats till stroke. Därtill fann man att genen HDAC9 (histondeacetylase 9) på kromosom 7, som inte tidigare kopplats till stroke, tycks påverka risken för ischemisk stroke med genes i stora artärer. Genen finns i »ofördelaktig« form hos 10 procent av befolkningen. Enligt studien innebär varje ofördelaktig kopia som en individ bär på att strokerisken ökar med 42 procent. Är man homo-

zygot för den ofördelaktiga varianten innebär det således att risken för ischemisk stroke med genes i en stor artär är ungefär fördubblad jämfört att inte ha den ofördelaktiga varianten av genen på någon kromosom. Viktigt att understryka är att genen inte påverkar risken att drabbas av hemorragisk stroke.

HDAC9 har tidigare visats vara central för reglering av transkription och påverkar utvecklingen av muskelceller och kardiomyocyter. Genom vilken mekanism genen påverkar risken för ischemisk stroke är inte klarlagt. Studien är intressant då man lyckats koppla en gen till risk för en viss typ av stroke, i detta fall ischemisk stroke med genes i stora artärer. Enligt WHO orsakar stroke årligen sex miljoner dödsfall världen över. Siffran spås öka i takt med att befolkningen blir äldre. Ischemisk stroke är betydligt vanligare än hemorragisk och beräknas svara för 75–80 procent av alla strokefall.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Bellenguez C, et al. Nat Genet. 2012;44:328-33.
doi:10.1038/ng.1081

E-vitamin aktiverar osteoklasten

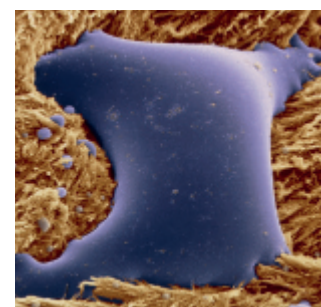
E-vitamin aktiverar den bennedbrytande osteoklasten, vilket betyder att tillskott av det fettlösliga vitaminet skulle kunna innebära ökad risk för osteoporos, enligt en japansk studie i Nature Medicine. Att D-vitamin spelar en viktig roll för skelettet är välkänt, däremot är E-vitaminets effekt på skelettet inte lika känd trots att tillskott av E-vitamin är mycket vanligt. Bland annat beräknas att upp mot var tionde amerikan dagligen använder sig av E-vitamintillskott.

Författarna har använt sig av en känd djurmodell för E-vitaminbrist, nämligen möss som saknar α -tokoferoltransferprotein (sk Ttpa^{-/-}-möss). Dessa djur visade sig ha hög bentäthet, vilket tycks bero på långsam nedbrytning av benet snarare än på ökad uppbyggnad. Man visar att α -tokoferol (den vanligaste formen av E-vitamin) har en stimulerande effekt på osteoklasten och att effekten är oberoende av ämnets antioxiderande egenskaper. Viktigt att notera är att kopplingen mellan vitamin E-tillskott och bentäthet noterades bara för α -tokoferol och inte för δ -tokoferol.

Därtill såg forskarna att när djuren gavs tillskott av vitamin E i doser motsvarande vad som rekommenderas för människor minskade benmassan med ca 20 procent på två månader och lade sig på en nivå som var normal för djuren. Författarna tittade även på vad som händer när normala möss gavs E-vitamintillskott i åtta veckor (även här gavs fysiologiska doser av tillskotten) och kunde då konstatera att djurens benmassa minskade. Författarna efterfrågar humanstudier kring hur E-vitamin påverkar skelettet, inte minst mot bakgrund av att så många använder tillskott.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Fujita K, et al. Nat Med. Epub 4 mars 2012.
doi:10.1038/nm.2659



Benmassan minskade hos de djur som fick tillskott av E-vitamin. Bilden = osteoklast hos människa.

Foto: SPL/IBL