

Nikotinplåster gav svag effekt hos gravida

Effekten av nikotinplåster hos gravida som vill sluta röka är svag – i alla fall enligt en studie i New England Journal of Medicine. Bakgrunden till undersökningen är att gravida bör motiveras till rökstopp, och författarna har tittat på effekten av nikotinplåster för att åstadkomma detta.

Studien har gjorts vid sju centra i Storbritannien och omfattar 1050 gravida kvinnor i graviditetsveckorna 12–24. Samtliga deltagare rökte minst fem cigaretter per dag och hade dessutom före graviditeten rökt minst tio cigaretter per dag. De lottades till två grupper. Behandlingsgruppen gavs nikotinplåster (i dosen 15 mg som satt på 16 timmar per dag) och rökavvänjningsstöd i form av löpande samtal med en barnmorska. En kontrollgrupp gavs stödsamtal hos barnmorska och placeboplåster. Studien pågick under åtta veckor.

Primärt effektmått var andelen kvinnor som slutat röka vid barnets födsel, vilket undersöktes genom att halterna av kotinin mättes. Det innebär således att uppgift om rökstopp inte baserades på deltagarnas egen utsägo. Andelen som lyckats sluta röka visade sig vara



Få gravida i denna brittiska studie slutade röka med hjälp av nikotinplåster.

Foto: SPL/IBL

knappt 10 procent i både behandlings- och kontrollgruppen, vilket således kan tolkas som att nikotinplåstren inte gav någon hjälp till rökstopp.

Ett observandum är det faktum att följsamheten var dålig, bara 7,2 procent av dem som fick nikotinplåster och 2,8 procent av kontrollerna rapporterade att de använt sina plåster mer än en månad. Inga skillnader noterades mellan grupperna vad gäller komplikationer kopplade till graviditet och förlösning, men avseende biverkningar bör man vara försiktig med att dra slutsatser, då endast ett fåtal fullföljde behandlingen.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist
andershansen74@hotmail.com

Coleman T, et al. N Engl J Med. 2012;366:808-18.

Bra resultat av akut migränbehandling

I Lancet Neurology presenteras en studie där en 5-HT_{1F}-receptoragonist prövats som akutbehandling mot migrän. Studien har gjorts vid 43 centra och omfattar 477 individer med migrän, med och utan aura. Ingen av deltagarna hade profylaktisk behandling för sin migrän.

Man lottade 391 deltagare till behandling med preparatet, som kallas lasmiditan. Det har till skillnad från liknande substanser ingen vasokonstringerande effekt. Lasmiditan gavs i ett antal olika doser: från 50 mg upp till 400 mg. Responderande 86 deltagare gavs placebo. Preparatet gavs som akutbehandling vid ett måttligt till svårt migränanfall, och primärt effektmått var om attackens intensitet lindrades från måttlig/svår till lindrig/obefintlig inom två timmar.

Resultaten kan sammanfattas med att preparatet gav effekt och att den var dosberoende. Man fann ett tydligt linjärt samband mellan given dos och pro-

centuell andel av patienterna som fick tillräcklig symtomlindring.

När det gäller biverkningar noterades också en dosberoende effekt. Mest rörde det sig om CNS-relaterade biverkningar, som yrsel, illamående och somnolens. I vilken utsträckning dessa biverkningar begränsar möjligheten att använda preparatet återstår att se. Författarna tror dock att det faktum att preparatet inte har en vasokonstringerande effekt kan innebära att det har en annan biverkningsprofil än andra preparat med samma indikation. Mer omfattande studier med fler deltagare krävs emellertid innan lasmiditan kan godkännas för användning.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Färkkilä M, et al. Lancet Neurol. 2012;11:405-13.
doi: 10.1016/S1474-4422(12)70047-9

Antikropp mot psoriasis prövad

I New England Journal of Medicine presenteras en studie i vilken en monoklonal antikropp riktad mot receptorn för interleukin 17 (IL-17) prövats mot psoriasis. IL-17 produceras av bla T-celler och upptäcktes för närmare 20 år sedan. Den har visat sig spela en roll vid produktion av cytokiner och rekrytering av neutrofiler vid inflammation. Möss med IL-17-genen utslagen har visats vara mer känsliga för infektioner, bla med Klebsiella pneumoniae. Det har spekulerats över om IL-17 kan spela en roll vid autoimmuna sjukdomar.

I den nu aktuella studien har man utgått från antikroppar riktade mot IL-17:s receptor och prövat läkemedlet, som går under namnet brodalumab eller AMG 827. Totalt har 198 individer ingått i undersökningen, alla med måttlig till svår psoriasis, definierat som att sjukdomen täcker minst 10 procent av kroppen samt att patienten uppnår minst tolv poäng på psoriasis-skalan Psoriasis area and severity index (PASI).

Deltagarna har lottats till behandling med antikroppen i olika doser alternativt placebo. Behandlingen pågick i tolv veckor, varefter patientens psoriasis åter skattades enligt PASI-skalan. För patienter som gavs antikroppen i de två högsta doserna noterades en förbättring på PASI-skalan på runt 75–85 procent jämfört med utgångsläget. Det ska jämföras med 16 procent förbättring för placebogruppen. Biverkningarna var begränsade och rörde sig främst om luftvägsinfektioner.

Artikeln kommenteras i New England Journal of Medicine med att den ökade kunskapen kring IL-17 och även kring ett annat interleukin som IL-17 kan påverka, nämligen IL-22, kan vara viktig för flera olika sjukdomar förutom psoriasis. Studien har gjorts av det amerikanska forskningsföretaget Amgen. Ytterligare undersökningar av antikroppen på indikationen psoriasis planeras framöver av företaget.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Papp K, et al. N Engl J Med. 2012;366:1181-9.

»Totalt har 198 individer ingått i undersökningen, alla med måttlig till svår psoriasis ...«

ASA förebygger cancer

Acetylsalicylsyra (ASA) som skydd mot malignitet är ett intressant fält inom vilket vi sett flera studier under senare år. I Lancet presenteras inte mindre än tre studier kring ASA och malignitet.

Den första studien är en metaanalys, som omfattar 51 undersökningar där ASA använts i kardiologiskt skyddande syfte men där man också haft uppgifter om huruvida deltagarna drabbats av malignitet. Totalt var ASA-användning (samtliga doser) kopplad till 15 procent lägre risk att avlida i en malignitet. Ju längre tid ASA användes, desto mer minskade cancerrisken. Om man inkluderar endast patienter som tagit ASA-preparat i minst fem år löpte de 37 procent mindre risk att avlida i en malignitet. För ASA i doser över 300 mg per dag såg man ett skydd mot att avlida i cancer redan efter tre år. För lägre doser krävdes fem år. Sex studier i metaanalysen omfattade endast tre års behandling, och för de drygt 35 000 deltagare som ingick noterades att ASA-behandling minskade risken att drabbas av cancer (således insjuknande, inte mortalitet) med 24 procent för kvinnor och 25 procent för män. ASA-behandling medför som bekant risk för blödning, men analysen visar att denna tycks klinga av efter tre års behandling,

och då återstår cancerskyddet. Vad som är intressant med artikeln är att man tittat på relativt korta tidsperioder, i flera studier i metaanalysen såg man redan efter två till tre år att risken för cancer sjönk hos ASA-behandlade, medan tidigare studier har omfattat längre behandlingsperioder.

Den andra studien har gjorts av samma forskargrupp och är även den publicerad i Lancet. Där har man tittat specifikt på ASA och risk för cancer med metastasering. Fem studier som belyser detta har ingått där deltagarna fått minst 75 mg ASA per dag. Studierna omfattar över 17 000 deltagare och har en genomsnittlig uppföljningstid på 6,5 år. Det visade sig att ASA-behandlade löpte ca 36 procent lägre risk för metastaserad cancer. Särskilt markerad var riskminskningen för adenokarcinom.

Den tredje studien presenteras i Lancet Oncology och visar i princip att effekten med ett cancerskydd av ASA sågs inte bara i framåtblickande studier utan också i observationsstudier.

Genom vilken eller vilka mekanismer ASA skyddar mot malignitet och metastasering återstår att visa. En potentiell förklaring är att trombocyterna spelar en roll vid metastasering och att det så-

I Lancet presenteras inte mindre än tre studier kring ASA och malignitet.

ledes är ASA:s effekt på dessa som påverkar malignitetsrisken. Att ASA-preparat skulle kunna ha en malignitetsförebyggande effekt, särskilt vad gäller koloncancer, har det kommit flera studier kring under senare år. Så sent som i höstas presenterades tex en undersökning i Lancet, i vilken det visades att ASA tycks ge visst skydd mot just koloncancer.

I en kommentar till de aktuella artiklarna som publiceras i Lancet konstateras att de data som nu presenterats innebär att man tagit ett kliv mot att bredda indikationerna för ASA till att inkludera en malignitetsskyddande effekt. Mer data kring bland annat biverkningar efterfrågas dock. Vårt att notera är att ytterligare studier pågår inom fältet, vilka förhoppningsvis kommer att ge ytterligare kunskap kring både effekt och biverkningar.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

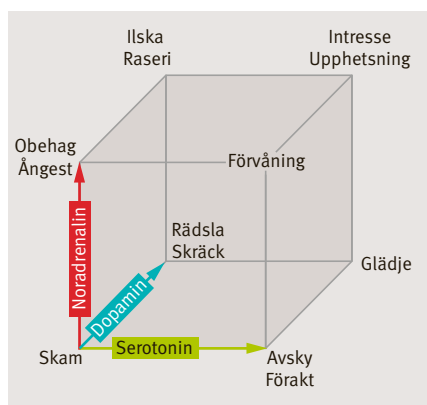
Rothwell P, et al. Lancet. 2012;379:1602-12.
doi: 10.1016/S0140-6736(11)61720-0
Rothwell P, et al. Lancet. 2012;379:1591-601.
doi: 10.1016/S0140-6736(12)60209-8
Rothwell P, et al. Lancet Oncol. 2012;13:518-27.
doi: 10.1016/S1470-2045(12)70112-2

Modell för sambandet mellan signalsubstanser och känslor

AUTOREFERAT. Signalsubstanserna serotonin, dopamin och noradrenalin har stor betydelse för regleringen av känslor och beteenden. Många läkemedel mot psykiska sjukdomar, tex antidepressiva läkemedel, påverkar också dessa signalsubstanser.

Serotonin, dopamin och noradrenalin produceras av grupper av nervceller i hjärnstammen och sprids sedan över hela hjärnan. Dessa tre signalsubstanser verkar förmedla olika aspekter av känslans kvalitet. Kraftigt förenklat kan man säga att dopamin är hjärnans belöningssystem, att serotonin förmedlar en känsla av tillfredsställelse och inre styrka och att noradrenalin är aktiverande. Det finns åtta olika möjliga kombinationer av antingen hög eller låg nivå av de tre signalsubstanserna.

I en nyligen publicerad artikel framläggs hypotesen att olika känslor framkallas av olika kombinationer av nivåer av de tre signalsubstanserna och att de



Modell som visar åtta möjliga kombinationer av hög eller låg nivå av signalsubstanserna noradrenalin, dopamin och serotonin som svarar mot åtta grundkänslor.

åtta extremvärdena direkt svarar mot de åtta grundkänslorna. I en modell (se figur) avbildas de tre signalsubstanserna på axlarna i ett koordinatsystem och bildar en kub. I kubens åtta hörn, som

alltså motsvarar de åtta möjliga extremvärdena, är de åtta grundkänslorna (enligt Silvan Tomkins) placerade. Enligt hypotesen framkallas till exempel grundkänslan ilska av kombinationen av lågt serotonin, högt dopamin och högt noradrenalin.

Jämfört med tidigare sätt att organisera grundkänslorna har denna modell en stor fördel i och med kopplingen till de signalsubstanser som styr känslor och beteenden. Modellen skulle kunna bidra till ökad förståelse för känsloregleringen hos både psykiskt friska och dem som drabbas av psykiska sjukdomar samt till att förstå hur de tre signalsubstanserna serotonin, dopamin och noradrenalin verkar.

Hugo Lövheim
ST-läkare, med dr,
Norrlands universitetssjukhus,
Umeå

Lövheim H. Med Hypotheses. 2012;78:341-8.

Bromsmedicin av nytta vid svår alzheimer

Behandling med preparat av typen kolinesterashämmare, sk bromsmedicin, vid alzheimer ges ofta när sjukdomen är i lindrig till måttlig fas, medan man i svårare fall av avancerad alzheimer ibland avbryter behandlingen eller avvaktar med att sätta in den. Men nu visar en studie från Storbritannien, som presenteras i *New England Journal of Medicine*, att även patienter med svår alzheimer har nytta av sådan behandling.

Studien omfattar 295 patienter med måttlig till svår alzheimer, definierat som mellan 5 och 13 poäng på den välkända skalan Standardized Mini-Mental State Examination (SMMSE), som är graderad från 0 till 30 poäng. Samtliga

deltagare bodde fortfarande hemma och hade sedan minst tre månader behandlats med kolinesterashämmare (preparatet donepezil). De lottades till fyra olika grupper: en som fortsatte med preparatet, en som avslutade behandlingen, en som avslutade behandlingen men som i stället fick preparatet memantin och en grupp som fick memantin och donepezil i kombination.

Behandlingen pågick under tolv månader, och det visade sig vid en uppföljning efter ett år att patienter som fortsatt med donepezil i genomsnitt hade 1,9 poäng högre på SMMSE-skalan än patienter för vilka behandlingen avbrutits. Skillnaden bedöms som kliniskt relevant. Memantin gav i storleksordningen

samma effekt som donepezil. För patienter som fick båda preparaten noterades ungefär samma effekt som om bara ett av preparaten gavs.

Författarna tittade även på den 60-gradiga skalan Bristol activities of daily living scale (BADLS), som mäter hur väl patienter fungerar hemma. Totalt var skillnaden mellan grupperna som fick donepezil och kontrollerna 3,0 poäng på BADLS-skalan, vilket indikerar att behandlade klarade sig bättre hemma även om skillnaderna inte var särskilt markerade.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Howard R, et al. *N Engl J Med*. 2012;366:893-903.

Framsteg för kinesisk sjukvård – men många kineser är oförsäkrade

Kinas rekordsnabba ekonomiska tillväxt på senare år kan inte ha undgått någon. Nu har *Lancet* i ett temanummer tittat närmare på hur kinesisk sjukvård utvecklats under det senaste decenniet. Kina har gjort stora ansträngningar för att ge landets invånare bättre tillgång till offentligt finansierad sjukvård. Utvecklingen har sammanställts i en studie gjord av WHO. Den kan sammanfattas med att satsningarna givit resultat men att många kineser fortfarande är dåligt försäkrade.

Författarna har använt sig av undersökningen National health services survey, som sedan 1993 görs vart femte år av kinesiska myndigheter. Den omfattar ett stort antal intervjuer med slumpvis utvalda kineser i olika åldrar och olika delar av landet. Deltagarna har svarat på ett standardiserat formulär om bl a tillgång till vård och vem som betalar vården. Forskarna har tittat på data från 2003 som omfattar 193 000 individer, 2008 (omfattar 177 000) och 2011 (omfattar 59 000). Bland resultaten noteras att andelen vars sjukvårdskostnader helt eller delvis täcks av försäkringar (dvs de behöver inte stå för allt själva) har ökat från 29,7 till 95,7 procent under perioden, vilket innebär att 1,28 miljarder kineser har sina sjukvårdskostnader täckta av försäkringar.

Detta innebär dock inte att hela sjukvårdskostnaden finansieras av samhället, det kan vara så att bara delar av kostnaden täcks. Dessa 1,28 miljarder kineser har dessutom inte nödvän-



173 miljoner kineser riskerar fattigdom på grund av höga sjukvårdskostnader.

Foto: Kamerapress/IBL

digtvis tillgång till sjukvård, tex på grund av att de bor för långt från kliniker och sjukhus. Enligt undersökningen har i dag 83,3 procent av kineserna vad man kallar »fysisk tillgång« till vård.

Inläggningar på sjukhus ökade med 2,5 gånger under 2003–2011, vilket är anmärkningsvärt. Särskilt kraftig var ökningen på landsbygden. Detta kan ses som en indikation på att utbyggnaden av primärvården, som varit ett högprioriterat område, inte fungerat ordentligt. Antalet sjukhus i landet ökade med 30 procent under perioden 2000–2010, vilket kan indikera överutnyttjande av vård, enligt författarna, som jämför med OECD-länderna, där den genomsnittliga längden på en sjukhusvistelse är 6,5 dagar, medan kineserna i genomsnitt stannar på sjukhus nästan dubbelt så lång tid (12 dagar).

Man har också tittat på hur stor del av den totala kostnaden för vård på sjukhus som samhället står för och hur mycket individen själv betalar. Samhällets »del av notan« för sjukhusvård uppgick i genomsnitt till 14,4 procent under 2003 för att stiga till 46,9 procent 2011.

Här noteras bl a att år 2007 var det maximala belopp som offentliga medel bekostade för en sjukhusvistelse 3 600 dollar (ca 25 000 kronor), resten fick patienten stå för. Nu är beloppet höjt till 7 692 dollar (ca 50 000 kronor). De regionala skillnaderna i Kina avseende tillgång till vård, fall av inläggning på sjukhus och andel av befolkningen som är försäkrad har minskat markant under perioden 2003–2011. Skillnaderna i tillgång till vård mellan rika och fattiga har också minskat under perioden.

Men 173 miljoner kineser riskerar att själva få stå för så stora utgifter relaterade till sjukvård att kostnaderna definieras som »katastrofala« då de hotar att döma människor till fattigdom. Dessa människor utgör totalt 12,9 procent av landets invånare, och den andelen har inte förändrats det senaste decenniet. Kinesiska myndigheter presenterade under 2009 en plan för att snabbt öka andelen som täcks av offentlig vård fram till år 2020. Resultaten i den aktuella studien tyder på att utvecklingen går åt rätt håll och att detta sker i snabb takt. Men rönen måste naturligtvis ses mot bakgrund av att data kommer från kinesiska myndigheter och att landet i grund och botten är totalitært med allt vad detta innebär.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Meng Q, et al. *Lancet*. 2012;379:805-14.
doi:10.1016/S0140-6736(12)60278-5