

Centraliserad pankreascancerkirurgi minskar sjukhusbunden mortalitet

Kurativt syftande resektion av tumör i pankreashuvudet eller papillregionen sker vanligen genom pankreatikoduodenektomi och anläggning av gastroenteroanastomos, pankreatikojejunostomi och koledokojejunostomi. Ingreppet är kirurgiskt komplext och historiskt sett förknippat med en betydande morbiditet och även en icke försumbar 30-dagarsmortalitet. Under åren har man förbättrat resultaten genom att angripa en rad faktorer; utvecklingen av avancerad postoperativ vård och icke-invasiv diagnostik har utan tvekan bidragit till minskad mortalitet. Avgörande är dock kirurgens erfarenhet av att hantera vävnaden och tidigt upptäcka postoperativa komplikationer. Detta ledde redan för 30 år sedan till tanken på koppling mellan sjukhusvolym och resultat.

Flera artiklar har påvisat förbättrade resultat på centra med stor volym. Den som nyligen publicerades i *British Journal of Surgery* är mest ambitiös hittills. Där redovisas ett landsomfattande holländskt material, som dessutom longitudinellt utvärderar en period före och efter en strukturerad nationell centralisering av pankreatikoduodenektomier perioden 2004–2009. Data har insamlats från ett nationellt oberoende

»Andelen som opererades på ett sjukhus med medelhög eller hög volym ökade från 52,9 till 91,2 procent, och samtidigt sjönk mortaliteten för hela materialet ...«

register, KiwaPrismant, med hög täckningsgrad och kompletterats för det större sjukhus som inte deltagit i registreringen. Studien syftade också till att utvärdera ålder som determinant för mortalitet då äldre patienter är känsliga för skillnader i vårdkvalitet.

Under femårsperioden registrerades 2155 fall från ett minskande antal sjukhus: 48 till 30. Sjukhusen grupperades efter årsvolym av pankreatikoduodenektomifall: mycket låg <5, låg 5–10, medelhög 11–19 och hög >20. Mortaliteten i grupperna var 14,7, 9,8, 6,3 respektive 3,3 procent. Andelen som opererades på ett sjukhus med medelhög eller hög volym ökade från 52,9 till 91,2 procent, och samtidigt sjönk mortaliteten för hela materialet signifikant från 9,8 till 5,1 procent. Grafiskt kan man visa ett inverst logaritmiskt samband mellan mortalitet och sjukhusvolym över hela tidsperioden. Patienter ≥ 70 år hade en mortalitet över 10,4 procent, att jämföra med 4,4 i den yngre gruppen.

Att ålder som signifikant riskfaktor eliminerades vid införande av volym som en parameter i multivariat analys tolkas som att reduktionen i mortalitet huvudsakligen beror på centralisering en per se.

Studien är välgjord och baseras på ett oberoende register, som dock inte har total täckning. Man antar på lite oklara grunder att de huvudsakligen små sjukhus som inte registrerar sina pankreatikoduodenektomier snarare hade ökat mortalitetsfrekvensen i denna grupp vid inklusion. Vidare har man inte kun-

na korrigera för komorbiditet eller jämföra inklusionskriterier, något författarna själva framhåller som svagheter. Inte desto mindre är det rimligt att, som författarna, konkludera att den nationella centralisering som pågår i Nederländerna redan medfört en minskad sjukhusbunden mortalitet. Man antar också att en ökning av rekommenderad minsta volym från 11 till 30 fall per år skulle ge 2–3 procent ytterligare mortalitetsreduktion samt att särskilt äldre patienter har nytta av att genomgå resektion på större centra.

Brittiska National Health Services konsensusriktlinjer rekommenderar att pankreascancerkirurgi utförs på centra med ett befolkningsunderlag på 2–4 miljoner. I analogi med detta finns i Västra Götalandsregionen, som betjänar 1,5 miljoner, sedan ett par år en väl fungerande telemedicinsk konferenskonferens som beslutande instans och endast ett sjukhus som utförande instans för all pankreascancerkirurgi.

Intressant är att vår egen erfarenhet visar att det krävs en volym på ca 80 fall per år för att statistiskt säkerställa mortalitetssiffror över tid, dvs att skilja slumpmässiga variationer från trender. Det är inte orimligt att anta att vidare centralisering av denna och annan komplex sjukvårdande behandling är långt ifrån avslutad.

David Ljungman
specialistläkare,
VO kirurgi,
SU/Östra, Göteborg

de Wilde RF, et al. *Br J Surg*. 2012;99(3):404-10.

Snabbtest för gen vägleder i proppförebyggande behandling

Ett antal uppmärksammade studier har publicerats inom fältet individanpassad medicin, dvs att behandlingar kan skräddarsys efter en individs egenskaper. Exempelvis kan blodtrycksbehandling väljas utifrån en patientens genetiska uppsättning. Men trots att mycket spännande forskning har presenterats har vi ännu inte sett så mycket av kliniska implikationer inom fältet.

I *Lancet* presenteras nu en studie i vilken man använt ett genetiskt test för att

välja vilken typ av trombocythämmande preparat patienter ska behandlas med i proppförebyggande syfte inför perkutan koronarintervention (PCI). Man har tittat på genen CYP2C19, som kodar för enzymet cytokrom p450 2C19. En viss variant av genen (CYP2C19*2-allelen) innebär att bäraren svarar sämre på behandling med klopidoget, ett av de preparat som ofta används i proppförebyggande syfte inför PCI. För den genetiska analysen har man använt sig av vanlig patientnära



Gentestet togs på plats genom »topsning«, och resultatet fick man efter runt en timme.

Foto: SPL/IBL

Bättre överlevnad vid trauma med helikoptertransport

I JAMA presenteras en av de största undersökningar som gjorts kring hur traumapatienter bör transporteras. Resultaten kan sammanfattas med att helikoptertransport var förknippad med minskad risk att avlida till följd av skadan jämfört med transport med ambulans.

Studien bygger på amerikanska data från 2007–2009 och omfattar 223 475 patienter med svårt trauma (minst 15 poäng på skalan Injury severity score, både trubbigt och penetrerande våld) över 15 års ålder. Samtliga patienter transporterades till ett traumacentrum. Centren klassificerades som nivå I eller II, där nivå I har högst kapacitet. Det finns även traumacentrum av nivå III, som inte har inkluderats i studien. Totalt skedde 61 909 patienttransporter med helikopter, medan övriga 161 566 transporterades på marken, alltså med bil. Primärt effektmått var överlevnad, dvs utskrivning från sjukhuset efter behandling eller död till följd av skadorna. Uppgifterna inhämtades från registret American College of Surgeons (ACS) National Trauma Data Bank (NTDB), som i sin tur omfattar data från 900 olika traumacentrum över hela USA.

Det visade sig att 12,6 procent av dem som transporterats med helikopter avled jämfört med 11 procent av dem som transporterats med ambulans. Men de helikoptertransporterade tenderade att vara svårare skadade. När man justerade för skadans allvarlighetsgrad, patientens ålder och kön, vitalparametrar, transportens längd och vilken nivå traumacentret hade (I eller II) noterades ett annat resultat. Då visade det sig



En av de största studier någonsin om traumatransport visar helikopters fördelar.

Foto: SPL/IBL

att helikoptertransport var förknippad med 16 procent mindre risk att avlida vid nivå I-traumacentrum. För nivå II var siffrorna jämförbara: 15 procent lägre risk att avlida för helikoptertransporterade.

Tidigare studier har visat att helikoptertransport av svårt skadade räddar liv, men det har rört sig om ganska små undersökningar, där man bara i begränsad utsträckning kunnat kontrollera för orsaker som skadans allvarlighetsgrad, patientens ålder och transportens längd, vilket den aktuella studiens storlek möjliggjort. Att helikoptertransporter medför ökade kostnader är en viktig invändning men också ett bra skäl till att analysera effekten av helikoptertransporter av traumapatienter i termer av förbättrad prognos. I USA avlider årligen 169 000 människor till följd av trauma.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Galvagno S, et al. JAMA. 2012;307:1602-10.

diagnostik, dvs analysen sker på plats och skickas inte till ett labb på annan plats. Prov togs av sjuksköterskor genom »topsning«, och resultatet fick man efter cirka en timme.

Studien har gjorts under 2010–2011, och 187 deltagare ingick. En grupp lottades till gentest. Av dessa fick de med en intakt gen klopidrogel, medan de med en muterad gen fick ett annat trombocythämmande preparat (prasugrel), vars effekt inte påverkas av genen. Kontrollgruppen fick standardbehandling, vilket innebär att alla fick klopidrogel

och att inget genetiskt test gjordes. Primärt effektmått var antal patienter i respektive grupp där tillräcklig trombocythämning åstadkommits, definierat utifrån ett sk PRU-värde (mått på trombocytaktivitet) under 234 efter en veckas behandling.

Det visade sig att 30 procent av patienterna i kontrollgruppen (där alla fått klopidrogel) inte uppnådde tillräcklig trombocythämning, medan det inte fanns någon patient i behandlingsgruppen som gentestats som inte hade uppnått tillräcklig trombocythämning. Författarna konstaterar att det genetis-

Opioidreceptorers struktur kartlagd

I Nature presenteras två studier där två opioidreceptorers struktur har kartlagts. Det rör sig om opioidreceptorerna kappa och my. Opioidreceptorn är en sk G-proteinkopplad receptor, och dess struktur har visat sig vara svår att analysera med traditionell röntgenkristallografi. I Nature News rapporteras att de nu aktuella rönen har möjliggjorts av ett tekniskt framsteg som gjordes under 2007 då man började använda ett protein, T4L, för att bestämma strukturen hos G-proteinkopplade receptorer. Detta har resulterat i att man i dag har betydligt bättre möjligheter att analysera dessa receptorers struktur.

När man nu studerar opioidreceptorernas struktur (både my och kappa) slås man av att den aktiva ytan på receptorn som liganden binder till är relativt stor och öppen, vilket bla kan förklara varför olika ligander kan binda till receptorn och varför antagonister som naltrexon kan ha en så snabbt insättande effekt.

Det är välkänt att eufori och sedering förmedlas främst genom my-receptorn, men opiater binder normalt inte bara till my- utan till alla opioidreceptorer. Även detta kan förklaras av receptorernas struktur. Författarna hoppas att rönen ska göra det möjligt att skraddarsy framtida farmakologiska opiatbaserade behandlingar så att de kan riktas mot en specifik opioidreceptor och därigenom minska risken för biverkningar.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Wu H, et al. Nature. Epub 21 mars 2012.

doi:10.1038/nature10939

Manglik A, et al. Nature. Epub 21 mars 2012.

doi:10.1038/nature10954

ka testet hade en sensitivitet på 100 procent och en specificitet på 99,3 procent. Om provet blir klinisk praxis återstår naturligtvis att se, men då det kan tas på plats och svar ges snabbt i kombination med att resultatet är kliniskt relevant finns det förutsättningar för att detta kan bli ett av de första exemplen på klinisk applikation av individanpassad medicin.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist
andershansen74@hotmail.com

Roberts JD, et al. Lancet. 2012;379:1705-11.

Vaccination mot influensa A/H1N1 2009 under graviditet ökade inte risken för fetal död

autoreferat. Graviditet är en riskfaktor för komplikationer till följd av influensa. Under såväl tidigare pandemier som 2009 års influensa A/H1N1-pandemi noterades ökad risk för mortalitet bland gravida kvinnor. H1N1-infektion under graviditet var dessutom förbunden med ökad risk för dödfödsel, förtidig födsel och låg födelsevikt. Det adjuvanta vaccin man använde i Sverige, Pandemrix, var också det vanligast använda vaccinet i Europa. Tidigare säkerhetsdata beträffande H1N1-vaccination under graviditet har baserats på spontanrapporter och små studier utan tillförlitliga kontrollgrupper.

I en stor registerbaserad kohortstudie, publicerad i BMJ, fann vi ingen association mellan vaccination mot influensa A/H1N1 2009 under graviditet och ökad risk för fetal död. I en landsomfattande kohort av gravida kvinnor i Danmark länkade vi registeruppgifter om H1N1-



Foto: SPL/IBL

Av totalt 50 585 kvinnor i kohorten hade 7 062 vaccinerats mot influensa någon gång under graviditeten.

vaccination, graviditetsutfall och en rad kovariater, såsom moderns ålder, graviditetshistoria, rökning, diabetes och ett flertal andra sjukdomar och därtill läkemedel. Av totalt 50 585 kvinnor i kohorten hade 7 062 (13 procent) vaccinerats med Pandemrix någon gång under graviditeten.

Vaccination under graviditet var inte

kopplad till ökad risk för fetal död: i justerade analyser var hazardkvoten 0,79 (95 procents konfidensintervall 0,53–1,16), vilket således innebar att en 17-procentig riskökning kunde uteslutas. Inte heller i separata analyser av spontan abort och dödfödsel, som tillsammans utgjorde det sammansatta utfallet fetal död, kunde ökad risk påvisas. Riskestimaten för fetal död var likartade i subgrupper av kvinnor med och utan samsjuklighet. En av begränsningarna var att vi inte kunde undersöka risken för mycket tidiga missfall (föresjunde graviditetsveckan).

Björn Pasternak

leg läkare, med dr, forskare

Anders Hviid

MSc, dr med sci, seniorforskare;

båda afdeling för epidemiologisk forskning, Statens Serum Institut, Köpenhamn

Pasternak B, et al. BMJ. 2012;344:e2794.

Regenerativ medicin – forskningen ännu i sin linda

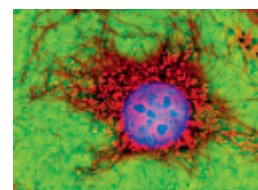
I Nature presenteras två studier inom området regenerativ medicin. I princip bygger forskningen på att man på konstgjord väg återskapar olika typer av celler, vävnader eller till och med hela organ, tex kardiomyocyter som dött eller skadats vid hjärtinfarkt eller hud som förstörts vid brännskada. Utgångspunkten för de celler som tillförs varierar: ibland använder man sig av embryonala stamceller som induceras att bli olika typer av celler, ibland av adulta celler som påverkas att ombildas till önskad celltyp.

Den ena av de två nu aktuella studierna har gjorts vid University of California och bygger på att man utgått från kardiella fibroblaster som inducerats att ombildas till celler med liknande egenskaper som kardiomyocyter (cardiomyocyte-like). En fördel med att använda vuxna celler, i det här fallet fibroblaster, som utgångspunkt är att man inte i samma utsträckning riskerar att de ska mutera och ge upphov till en malignitet. Tekniken man använt bygger på tre transkriptionsfaktorer (Gata4, Mef2c och Tbx5) som tillförts cellerna med hjälp av ett retrovirus. Tidigare publicerade studier har kopplat dessa tran-

s-kriptionsfaktorer till hjärtinfarkt. In vitro-försök har också visat att man med hjälp av dem kan inducera fibroblaster, som utgör ungefär hälften av alla celler i hjärtat, att bli kardiomyocyter. Nu går man således ett steg längre och visar detta även i in vivo-försök.

Djurmodellen för hjärtinfarkt bygger på att man »stängt av« ett av kranskärlen på möss genom suturering, med infarktutveckling som följd. Därefter har man ombildat fibroblaster till kardiomyocyter med hjälp av transkriptionsfaktorerna. Man visar att de nya cellerna tycks kunna fungera som kardiomyocyter, bland annat svarar de på elektrisk stimulering. Dessutom visas att infarktområdet var mindre för behandlade djur än för kontrollerna när djuren undersöktes tre månader efter behandlingen.

Den andra studien rör ögat och bygger på möss som fått genen för alfa-transducin utslagen, vilket påverkar djurens möjlighet till mörkerseende. Författarna har opererat in en prekursorcell till de ljuskänsliga stavarna som normalt finns i ögat. Runt 26 000 celler har opererats in i respektive ögas retina. Trots att bara en liten del av dessa celler verk-



Fibroblaster (bilden) ombildades till kardiomyocyter i ett in vivo-försök på möss.

Foto: SPL/IBL

ligen integrerades med retinas övriga celler märkte man att djuren såg bättre i olika test, tex tog de sig ut snabbare simmande ur en labyrint där visuella märken gav djuren vägledning om hur de kunde ta sig ut. Författarna hoppas att rönen ska kunna ge nya möjligheter att behandla makuladegeneration.

De båda studierna kommenteras i sektionen Nature News med att mycket händer inom området regenerativ medicin, men forskningen är ännu i sin linda. Innan vi ser kliniska metoder som används på människa, tex vad gäller att återskapa kardiomyocyter som dött eller skadats vid en hjärtinfarkt, återstår mycket forskning.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Qian L, et al. Nature. Epub 18 apr 2012.

doi:10.1038/nature11044

Pearson RA, et al. Nature. Epub 18 apr 2012.

doi:10.1038/nature10997