

# Mer om stärkelseslösning och njurskador

Hydroxyetylstärkelse (HES) är en typ av infusionsvätska för expansion av plasmavolymen som sedan 20 år dominerat kolloidmarknaden.

**Redan 2001** kom dock en studie som visade att patienter med sepsis i högre grad fick förhöjt serumkreatinin om de erhöill HES med molekylvikten 200 kDa än patienter som givits gelatinlösning [Lancet. 2001;357:911-6]. I den senare VISEP-studien befanns mängden infunderad HES (200 kDa) jämfört med Ringer-laktat vara en oberoende riskfaktor för uppkomst av njursvikt och död [N Engl J Med. 2008;358:125-38].

Läkartidningen refererade nyligen en tredje studie, kallad 6S. Där prövades HES med den mest aktuella molekylvikten (130 kDa). Drygt 800 svårt septiska patienter i Skandinavien erhöill antingen HES (Tetraspan) eller Ringeracetat som plasmavolymexpander [N Engl J Med. 2012;367:124-34]. Efter tre månader befanns dödligheten hos de patienter som erhöill HES vara 17 procent högre än hos dem som fått Ringeracetat (51 versus 43 procent). Under vårdförloppet behövde 22 procent av HES-patienterna få dialys, medan motsvarande siffra för Ringer-patienterna endast var 16 procent.

**Det senaste bidraget** om HES och njurskador är CHEST-studien från Austra-

lien. Hela 7000 patienter som blivit föremål för intensivvård randomiserades till att få HES med molekylvikten 130 kDa i isoton natriumklorid (Voluven) eller enbart isoton natriumklorid [1].

Resultaten visar att det inte förelåg någon skillnad i mortalitet mellan grupperna. Serumkreatinin ökade mer tydligt i HES-gruppen trots att urinvolymerna var nästan identiska. Andelen patienter som uppfyllde kriterierna för njurdysfunktion (RIFLE-R) och njurskada (RIFLE-I) var visserligen större bland dem som fått isoton koksaltlösning, men kriterierna för njursvikt (RIFLE-F) uppfylldes oftare i HES-gruppen (10,5 jämfört med 9,2 procent). Fler HES-patienter fick också behandling för att ersätta njurfunktionen (7,0 mot 5,8 procent). Biverkningarna var nästan dubbelt så vanliga efter HES-tillförsel (5,3 mot 2,8 procent), vilket dock är mer förväntat eftersom alla kolloider har en allergisk potential.

**Redan de tidigare** studierna visade att HES-lösningar bör undvikas vid sepsis, vilket också är vad Europeiska intensivvårdsföreningen (ESICM) kommit fram till [2]. CHEST-studien skapar tyvärr frågetecken kring HES-lösningarnas användning inom all intensivvård. Flera anestesikliniker i Stockholm har därför redan tagit bort HES från läkemedelshyllorna.



Foto: SPL/BL

**CHEST-studien skapar tyvärr frågetecken kring HES-lösningarnas användning inom all intensivvård.**

Mekanismen bakom den beskrivna njurpåverkan efterlyses. Trots att de numeriska skillnaderna mellan grupperna i CHEST-studien var tämligen små finns det risk för att vår vanligaste kolloida infusionsvätska helt hamnar i vanrykte om inte denna biverkan på njurarna kan behärskas. Sedan länge är det känt att hyperonkotiska kolloida infusionsvätskor skadar njurarna om de ges till intorkade patienter. Det kan vara en lämplig ånde att börja i. En annan infallsvinkel är att HES-molekylerna delvis fagocyteras i kroppen, vilket inte är fallet med andra kolloider.

**Robert Hahn**

forskningschef, Södertälje sjukhus

1. Myburgh JA, et al. N Engl J Med. 2012;367(20):1901-11. doi:10.1056/NEJMoa1209759
2. Reinhart K, et al. Intensive Care Med. 2012;38:368-83.

## Melatonin hade ingen effekt på sömnstörningar hos barn med neuropsykiatriska funktionshinder

Melatonin är inte effektivt för att förbättra sömnen hos barn med neuropsykiatriska funktionshinder, visar en klinisk studie i BMJ. Melatonin kan skifta faserna i sömncykeln, och på flera håll internationellt rekommenderas det som sömnmedel till barn med autismspektrumstörning, då dessa barn i snitt sover sämre än barn utan sådan diagnos. Man har dock efterlyst ytterligare kliniska prövningar för att utvärdera om denna behandling är effektiv.

**I en brittisk studie** randomiserades 146 barn med neuropsykiatriska störningar av varierande slag (tex autismspektrumstörning med och utan epilepsi) till intag av antingen melatonin 0,5 mg 45 minuter före sänggående eller placebo dagligen i tolv veckor. För dem som tole-

rerade melatonin 0,5 mg titrerades sedan dosen upp gradvis under studiens gång till 12 mg. För att inkluderas i studien skulle barnen haft sömnstörningar i minst fem månader, definierat som oförmåga att somna inom en timme efter sänggåendet, eller en sömntid på mindre än sex timmar i sträck. De skulle heller inte ha svarat kliniskt på försök med sömnundersövning till föräldrarna.

**Total sömntid** beräknades och justerades för sömntid före studiens början. Resultaten blev att melatonin förbättrade insomningen; sömnlåten minskade signifikant med mellan 38 minuter (mätt via sömndagböcker) och 45 minuter (mätt via aktigrafi, en variant av accelerometer buren runt handleden som kan registrera sömn-vakenhetsmön-

ter). Melatonin var dock även kopplat till en kompensatorisk grad av tidigare uppvaknande (ca 30 minuter), och effekten på total sömntid var alltså inte särskilt stark. Sekundärutfall, såsom barnets uppförande och familjefunktion, förändrades inte påtagligt. Några större biverkningar förekom inte.

Sammanfattningsvis verkade melatonin tolereras väl i denna population men åstadkom inga större effekter på sömnen. Författarna spekulerar över om melatonin med långsam frisättning kunde vara ett alternativ, men detta utvärderas inte i denna studie.

**Karin Sundström**

läkare, doktorand, Karolinska institutet, Stockholm

Gringras P, et al. BMJ. 2012;345:e6664.

## Fästingburen viral hemorragisk feber via flyttfåglar

**AUTOREFERAT.** Krim-Kongo hemorragisk feber (CCHF) är en virussjukdom som sprids huvudsakligen av Hyalomma-fästingar i tropiska och subtropiska delar av Afrika, Asien och sydöstra Europa. Det är framför allt mindre däggdjur som är reservoar för viruset. Människor kan smittas via fästingbett eller kontakt med smittade djur. Influensaliknande symtom uppträder oftast först och kan utvecklas till blödarfeber, med en dödlighet kring 30 procent.

På grund av ett ökande antal fall och ökad spridning av infekterade fästingar till nya områden, bla i sydöstra Europa och Spanien, undersökte vi spridningsmekanismerna för CCHF. Över 14 000 flyttfåglar på väg från övervintringsområden i Afrika till Europa infångades på fågelstationer på Capri och Antikythera i Medelhavet. Flyttfågeln undersöktes, och drygt 700 fästingar plockades och analyserades för CCHF-smitta med PCR. CCHF-virus påvisades i Hyalomma-fästingar insamlade från en rödhuvad törnskata (*Lanius senator*). Detta är första gången flyttfåglar visats kunna transportera infekterade fästingar från endemiska områden till områden där smittan kan etablera sig. Rödhuvad törnskata övervintrar i CCHF-endemiska områden i Afrika söder om Sahara och häckar i mellersta och södra Europa där nya fall uppdagats.

Fyndet av infekterade fästingar på flyttfåglar ger en helt ny förklaring till spridningen av denna sjukdom till nya områden norr om Medelhavet. Införande av infekterade fästingar kan leda till att nya däggdjurspopulationer smittas och att nya transmissionscykler uppstår.

**Erik Salaneck**

med dr, avdelningsläkare, infektionskliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Lindeborg M, et al. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(20):2095-7.



Fynd av infekterade fästingar på rödhuvad törnskata ger en ny förklaring till spridningen av Krim-Kongo hemorragisk feber till nya områden

Foto: Nature PL/IBL

## Föräldrar underskattar ofta sina barns övervikt

**AUTOREFERAT.** Att föräldrar ofta underskattar sina barns vikt framkommer i en studie som publicerats i *Pediatric Obesity*. Studien bedrevs i åtta europeiska länder och omfattade 16 220 barn i åldrarna 2-9 år och deras föräldrar. Samtliga barn i studien vägdes och mättes, och föräldrarna fick besvara tre frågor angående hur de uppfattade sitt barns viktstatus och hälsa samt om de var oroliga för att deras barn skulle utveckla undervikt eller övervikt.

Varannan förälder till ett barn med övervikt i Nord- och Centraleuropa uppfattade sitt barn som normalviktigt. Motsvarande siffra i Sydeuropa var 75 procent. Bland de drygt 1 000 barn som hade fetma (BMI motsvarande >30 för vuxna) angav, beroende på land, 57-85 procent av föräldrarna barnens viktstatus som »aningens överviktigt«. Cirka 300 barn hade uttalad undervikt (BMI motsvarande <17 för vuxna); trots det uppskattade 30-51 procent av föräldrarna till dessa barn sina barn som normalviktiga. 81 procent av föräldrarna till alla normalviktiga barn i studien bedömde sina barns vikt korrekt, medan 17 procent uppfattade barnen som underviktiga och 2 procent uppfattade

sina barn som »aningens överviktiga«. Föräldrarna uppfattade sina barn som friska, oberoende av deras viktstatus.

Ett oväntat resultat var dock att en stor grupp föräldrar var oroliga för att barnen skulle kunna utveckla undervikt. Denna oro sågs i högre grad hos föräldrar i Sydeuropa; i 51-75 procent jämfört med 2-25 procent i Nord- och Centraleuropa. Även bland barn med fetma var 20 procent av föräldrarna oroliga för att barnen skulle utveckla undervikt.

**Skillnaden mellan föräldrarnas uppfattning om och barnets riktiga viktstatus kan ha betydelse för såväl behandling som preventiva åtgärder. Det är inte troligt att föräldrar själva tar initiativ till eller aktivt deltar i livsstilsförändringar om de uppfattar sitt barn som normalviktigt. Därför behöver objektiv information om ett barns BMI-utveckling tydligt förmedlas till föräldrarna, gärna i kombination med förslag till livsstilsförändringar.**

**Susann Regber**

doktorand, MPH, barnsjuksköterska, Nordic School of Public Health, Göteborg

Regber S, et al. *Pediatric Obesity.* Epub 21 sept 2012.

## Fas 3-data om nytt preparat mot MS

I *New England Journal of Medicine* presenteras två studier kring ett nytt preparat mot multipel skleros (MS). Preparatet tas oralt och kallas BG-12 (dimefylfumarat). Båda studierna är fas 3-undersökningar och omfattar patienter med skovvis förlöpande MS, som är den vanligaste formen av sjukdomen.

I den ena studien jämfördes preparatet med placebo vad gäller att förebygga skov. Deltagarna följdes under två års tid, och det visade sig att obehandlade kontroller i genomsnitt drabbades av 0,40 skov per år, mot 0,20-0,22 skov för behandlade beroende på hur ofta medicinen gavs. Bäst effekt (dvs 0,20 skov per år) noterades då BG-12 togs tre gånger per dag. Biverkningar, främst i form av hudrodnad och diarré och kräkningar, var vanligare bland patienter som fått läkemedlet än bland kontrollerna.

Den andra studien hade ett liknande upplägg, men där tittade man främst på hur stor andel av patienterna i respektive grupp som över huvud taget hade ett

skov under tvåårsperioden. Denna andel var 46 procent bland obehandlade kontroller mot 26 respektive 27 procent i behandlingsgrupperna. Det genomsnittliga antalet årliga skov uppgick till 0,36 i kontrollgruppen och till 0,17 respektive 0,19 i behandlingsgrupperna, vilket innebär 48 respektive 53 procents skydd jämfört med kontrollerna. Bäst effekt, 53 procents skydd, noterades i denna studie för patienter som tog preparatet två gånger per dag.

Författarna tittade även på antalet lesioner i hjärnan vid MR-undersökning efter två år och fann att det var lägre i behandlingsgrupperna. Båda studierna har finansierats av läkemedelsbolaget Biogen, som utvecklar preparatet. Studierna kommer att ligga till grund för om läkemedlet ska godkännas av regulatoriska myndigheter.

**Anders Hansen**

leg läkare, frilansjournalist andershansen74@hotmail.com

Fox R, et al. *N Engl J Med.* 2012;367:1087-97.  
Gold R, et al. *N Engl J Med.* 2012;367:1098-107.

# Kreativitet och psykisk sjukdom har samband

**AUTOREFERAT.** Varför är det så att alla som blivit framstående inom filosofi, politik, poesi eller konst är melankoliker, några av dem i en sådan utsträckning att de lider av sjukdomar orsakade av den svarta gallan? Det frågar sig Aristoteles i »Problemata XXX«. Shakespeare konstaterar senare i »En mid-sommarnattsdröm»: »The lunatic, the lover, and the poet, are of imagination all compact.» Myten om den subtila gränsen mellan genialitet och galenskap är lika gammal som vår västerländska civilisation.

I en svensk registerstudie som samlat 1,2 miljoner patienter med psykisk sjukdom har vi presenterat nya data som stödjer idén om ett samband mellan kreativitet och psykisk sjukdom. Studien är den största i sitt slag och identifierade patienter som erhållit psykiatrisk slutenvård och/eller öppenvård 1973–2009 för någon av diagnoserna schizofreni, schizoaftaktiv sjukdom, bipolär sjukdom, unipolär depression, ångestsyndrom, alkohol- och drogmissbruk, autism, ADHD och anorexia nervosa eller som begått självmord. Patienternas friska släktingar (första, andra och tredje gradens) hämtades från Flergenerationsregistret med data från svenska medborgare sedan 1932.

För att definiera kreativitet användes information om kreativa yrken (konstnärer och forskare) insamlade via Folk- och bostadsräkningar sedan 1960 och

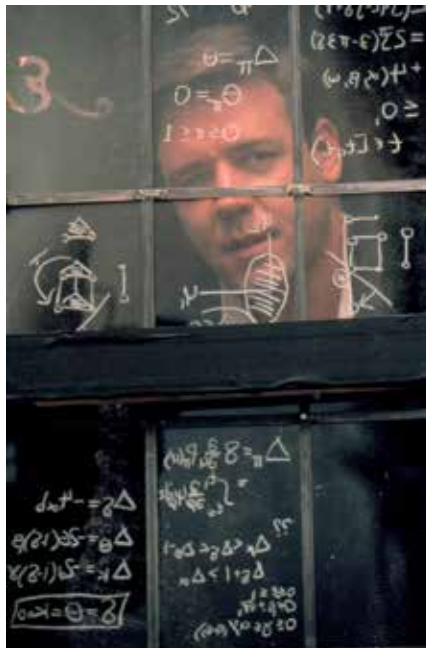


Foto: Everett Collection/BL

Russell Crowe i filmen »A beautiful mind« baserad på matematikern John Nashs liv. Nash fick diagnosen paranoid schizofreni 1958 och Ekonomipriset 1994. Han har kallats en av världens främsta matematiker.

via årlig yrkesstatistik (LISA). Patienter och släktingar jämfördes med matchade friska kontroller avseende förekomst av kreativa yrken. Data justerades även för uppgifter om IQ från Värnpliktsregistret (endast män).

Resultaten visar genomgående mins-

kad förekomst av kreativa yrken bland patienter och släktingar, med undantag av en signifikant ökning bland patienter med bipolär sjukdom och friska släktingar till patienter med schizofreni, bipolär sjukdom, anorexia nervosa och i viss mån autism. Justering för IQ påverkade inte dessa resultat. I en särskild subgruppsanalys undersökte vi författare specifikt. Denna grupp hade en generell ökning av de flesta psykiska sjukdomar, inklusive en signifikant, ungefär 50-procentigt ökad risk för suicid.

**Sammanfattningsvis** har vi demonstrerat ett samband mellan kreativitet och specifika psykiska sjukdomar som är mest uttalat bland friska släktingar till patienter. Författare skilde ut sig genom en generellt ökad förekomst av psykisk sjukdom. I ett evolutionärt sammanhang har sambandet mellan kreativitet och psykopatologi ibland anförts som en förklaring till den fortsatta förekomsten av allvarlig psykisk sjukdom trots en påtaglig genetisk komponent och minskad fertilitet bland drabbade patienter.

**Simon Kyaga**

doktorand, leg läkare, specialist i psykiatri, institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, Karolinska institutet, Stockholm; Lidingö Affektiva mottagning

Kyaga S, Landen M, Boman M, et al. J Psychiatr Res. 2013;47(1):83-90.

## Gen påverkar ASA:s cancerskyddande effekt

Flera studier, däribland ett större material publicerat i JAMA 2009, har indikerat att acetylsalicylsyra skulle kunna ha en skyddande effekt mot koloncancer.

I **New England Journal of Medicine** presenteras en undersökning i vilken man tittat på 974 patienter med kolorektalcancer från två prospektiva kohorter. Författarna har analyserat mutationer i genen PIK3CA (fosfatidylinositol-4,5-bisfosfonat-3-kinas, katalytisk subenhet alfapolypeptid) som 17 procent av patienterna visade sig ha.

Vissa av dessa, både de med och utan mutation, behandlades med ASA (325 mg) efter diagnos. Totalt avled 395 av patienterna under uppföljningstiden, som i median uppgick till 153 månader. Av dödsfallen berodde 190 på koloncancer.

**När man tittade** på patienter med muterad PIK3CA visade sig stora skillnader i

överlevnad mellan dem som tog och dem som inte tog ASA: 23 av 90 patienter (26 procent) som inte tog ASA efter diagnos avled inom fem år mot 2 av 62 (3 procent) som behandlades med ASA.

För patienter utan en muterad gen var femårsöverlevnaden däremot densamma både för dem som tog och dem som inte tog ASA (15 procent avled i båda grupperna). Resultaten sammanfattas med att ASA för patienter med mutation i PIK3CA gav en 46-procentig minskning av mortaliteten av samtliga orsaker och en 82-procentig minskning av mortaliteten till följd av koloncancer.

**PIK3CA kan** således komma att bli en genetisk markör för om en patient med ko-

loncancer har nytta av behandling med ASA. Då mutationen är relativt vanlig, var femte till var sjätte individ har den, och ASA är billigt och ger substantiell effekt hos denna patientgrupp, kan genetisk screening och behandling med ASA komma att inkluderas i den terapeutiska arsenalen för koloncancer.

**En möjlig** mekanism genom vilken ASA skulle kunna skydda mot koloncancer är påverkan på enzymet Cox-2, som i sin tur påverkar i vilken utsträckning tumörcellerna går i apoptos. Det bör dock noteras att den aktuella undersökningen är begränsad; bara 66 patienter som behandlades med ASA hade mutation i genen. Det innebär således att resultaten ska ses som preliminära.

**»Författarna har analyserat mutationer i genen PIK3CA ...«**

**Anders Hansen**

leg läkare, frilansjournalist

Liau Z, et al. N Engl J Med. 2012;367:1596-606.