

Rimonabant bra även vid metabola syndromet



Rimonabant är en selektiv kannabinoid 1-receptor-blockerare som ger vikt-nedgång och förbättrar kardiovaskulära riskfaktorer hos feta patienter. I tidigare sk RIO-studier har man visat effekter på metabola variabler utöver vikt-nedgång. I denna undersökning koncentrerar man sig på patienter med dyslipidemi eller en kolesterol/HDL-kolesterolkvot >4,5 hos kvinnor och >5 hos män. Patienterna behandlades under ett års tid med 5 eller 20 mg utöver en gängse balanserad hypokalorisk diet.

Redan tidigare rimonabantstudier har dock visat att 5 mg-dosen är ointressant. 20 mg/dag gav en medelvikt-nedgång på 6,7 kg, ett minskat midjeomfång på 6 cm, en HDL-kolesterolökning på 10 procent och en sänkning av triglycerider med 13 procent. Blodtrycks-nedgången för hypertoni-patienter var för systoliskt tryck 13 mm Hg och för diastoliskt tryck 6 mm Hg jämfört med placebo.

Intressant är vidare att rimonabant ökar adiponektinnivån med 58 procent. Denna RIO-studie utvidgar alltså det tidigare kunskapsfältet och antyder att ri-

monabant utöver de gynnsamma metabola förändringar som följer med vikt-nedgång i allmänhet dessutom kan ha specifika effekter, som är gynnsamma för delar av metabola syndromet. Rimonabant hade dock ingen effekt på LDL-kolesterol, men förhöjt LDL är ingen vanlig del av det metabola syndromet i sig.

Resultaten vad avser adiponektin är intressanta: Hög adiponektinnivå tycks utgöra ett skydd mot kardiovaskulära komplikationer. Vid bukfeta är adiponektinnivån sänkt, vilket delvis anses förklara den låga HDL-nivån. Biverkningarna i denna studie liknade dem som har setts vid behandling med rimonabant tidigare och var mycket måttliga.

Fynden styrker alltså uppfattningen att rimonabant kan komma att bli ett viktigt hjälpmedel i arsenalen för att behandla inte bara fetmaepidemin utan också den specifika komplikation som metabola syndromet utgör.

Stephan Rössner
stephan.rossner@ki.se

Despres JP, et al. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med.* 2005;353:2121-34.

Föräldrar bör följa med sjuka barn i ambulansen

Föräldrar till svårt sjuka barn bör få följa med i ambulansen i de fall då barnen måste till sjukhus. Det visar en studie från Storbritannien. Forskarna har i två omgångar, under 2002 och 2004, låtit föräldrarna åka med sjukvårdspersonal i ambulansen när deras svårt sjuka barn åkt in på sjukhus. Totalt har man undersökt 279 fall. Resultatet är mycket positivt. Personalen tyckte i 98 till 100 procent av fallen att föräldrarna inte hindrade eller störde dem i det medicinska arbetet.

Den för personalen upplevda stressen ökade inte i och med att föräldrarna fanns närvarande i ambulansen. Majoriteten av föräldrarna tyckte att den egna stressen minskade då man fick följa med barnet. I något enstaka fall stördes dock personalen av föräldrarna då dessa blev illamående eller svimmade i ambulansen. Författarna konstaterar att många farhågor kring föräldrars närvaro i en ambulans, som att det medicinska arbetet skulle påverkas, inte besannats i studien.

Anders Hansen
anders.hansen@sciencecap.se

Arch Dis Child. 2005;90:1270-3.

Fysisk aktivitet ökar överlevnaden vid bröstcancer

Kvinnor som är fysiskt aktiva har minskad risk att drabbas av bröstcancer. Den biologiska mekanismen kan vara effekter på den hormonella miljön, t ex lägre androgen- och östrogennivåer. Om fysisk aktivitet även minskar risken för återfall i sjukdomen är oklart.

I slutet av 1970-talet startade en stor amerikansk kohortstudie med över 120 000 sjuksköterskor i åldern 30–55 år (»Nurses' Health Study«). De besvarade en postenkät med frågor beträffande riskfaktorer för cancer och hjärt-kärlsjukdom. Uppföljande frågeformulär har skickats ut vartannat år. Studien har även kunnat belysa effekten av fysisk aktivitet under fritiden på risken för återfall och död i sjukdomen hos de ca 3 000 sköterskor som utvecklat bröstcancer under uppföljningsperioden.

Analysen visade att de fysiskt aktiva hade en signifikant minskad risk för död i bröstcancer. Riskestimaten hade justerats för alla de faktorer som i tidigare analyser visat sig samvariera med bröst-



Ännu en studie visar att måttlig motion har god effekt på hälsan och till och med förbättrar bröstcancerprognosen.

canceröverlevnad. Den bästa överlevnaden observerades bland dem som hade rapporterat måttlig fysisk aktivitet motsvarande promenader i normal takt under 3–5 timmar per vecka. Deras relativa risk för död i bröstcancer i förhållande till kontrollgruppen (som rapporterat inga eller mycket begränsade fysiska fritidsaktiviteter) var 0,50 (95 procents konfidensintervall 0,31–0,82). Det fanns

ingen tendens till ytterligare förbättrad prognos hos de sjuksköterskor som var mer fysiskt aktiva.

Studien antyder att fysisk aktivitet, som har så många andra dokumenterat positiva hälsoeffekter, även kan förbättra prognosen för kvinnor med bröstcancer. Fysisk aktivitet är något individen själv råder över. Det kan därför vara ett viktigt inslag i patienters »egenvård«. Som ofta i observationella studier finns dock en osäkerhet beträffande validiteten i de rapporterade resultaten. Man kan undra om det bara var bristen på fysisk aktivitet som skilde ut kontrollgruppen från de övriga.

Fler undersökningar i andra populationer krävs för att frågan om fysisk aktivitet och bröstcancerprognos skall anses tillförlitligt besvarad.

Lars Erik Rutqvist
lars-erik.rutqvist@karolinska.se

Holmes MD, et al. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005;293:2479-86.

Tvätta dig om händerna så håller du dej frisk!

WHO har i sin kampanj för global patientsäkerhet, som lanserades hösten 2005, som viktigaste inslag »Clean hands are safer hands«. En artikel i Lancet ger förnyad evidens för att detta är riktigt. Den åtföljs av en kommentar av Didier Pittet, ledare för kampanjen.

Det amerikanska Centers for Disease Control and Prevention har sedan länge ett samarbete med Pakistan, där man driver flera folkhälsoprojekt. Nu har man studerat inverkan av handtvätt och bad på hälsan hos barn under 5 år. I byar runt Karachi följdes tre grupper om vardera 300 hushåll med minst ett barn under 5 år. I snitt hade varje familj fem barn under 15 år. En grupp fick vanlig tvål, en fick triklokarbantvål och den tredje var kontrollgrupp. Först hade familjerna fått undervisning om hälsoproblem i samband med smutsiga händer. Observatörer besökte varje hushåll en gång i veckan under ett års tid. När man försåg barnfamiljerna med tvål minskade nedre luftvägsinfektioner och diarré till hälften, för diarré från fyra till två episoder/100 personveckor, dvs från två till en episod per barn och år, grovt räknat. Detta är av stor betydelse i en befolkning där 25–30 pro-



Foto: Pressens Bild

Det är viktigt att barn lär sig att tvätta händerna i tvål och vatten.

cent av barnen under 5 år är måttligt till gravt undernärda, enligt studien. Barn som tvättade händer klarade sig också betydligt bättre undan vintersäsongens nedre luftvägsinfektioner.

Vad som inte framgår av sammanfattningen är att den desinfekterande tvålen inte hade bättre effekt än vanlig tvål. I inledningen påstår man att handtvätt och dagliga bad förhindrar impetigo. För detta finns föga stöd i artikeln: handtvätt reducerade impetigoincidensen från 0,9 till 0,6/100 personveckor, och längden av varje impetigoinsjuknande var oförändrat runt tre veckor. Man uppmanade barnen att bada dagligen, men det nämns

inte om de faktiskt gjorde det, inte heller om det fanns tillgången till rent vatten. Artikeln ger förnyat stöd till den gamla kunskapen att handtvätt med vanlig tvål och vatten skyddar barn från de vanligaste infektionerna. Det är också glädjande att desinfektionsmedel i tvålen inte gav något ytterligare.

I Skandinavien vill vi undvika desinfektionsmedel i tvålar och andra hållsartiklar för att bevara ekologin i samhället och i hudens mikroflora. För att få barn att tvätta sig ordentligt krävs att vuxna tar sitt ansvar och hjälper barnen. När tiden inte räcker till för detta, som i nutida svensk barnomsorg, kanske handdesinfektion med alkohol kan vara en genväg till skydd. Finska och amerikanska studier pekar på detta (Pediatrics. 2005;115:852-60). Studier av handsprit på daghem pågår även i Sverige.

Ulrika Ransjö

ulrika.ransjo@akademiska.se

Luby SP, et al. Effect of handwashing on child health: a randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:225-33.

Pittet D. Clean hands reduce the burden of disease. Lancet. 2005;366:185-7.

Viktigt för barn att gå till skolan

Barn som går till skolan i stället för att färdas med t ex buss eller bil är mer aktiva även utanför skolan. Det visar en studie som genomförts av forskare vid Edinburgh-universitetet. Studien bygger på data från 103 elever mellan 13 och 14 års ålder som har fått bära accelerometer vid höften, ett instrument som mäter vilka sträckor man rör sig i vertikalled. Barnen har även svarat på hur de tar sig till och från skolan.

Studien visar att barn som går både till och från skolan rör på sig betydligt mer även utanför skolan. Liknande resultat har visats vid studier på 10-åriga barn. Forskarna konstaterar att man genom att uppmuntra ett barn att gå till skolan kan få barnet att uppskatta att vara fysiskt aktiv. Det kan dock också vara så att de barn som väljer att gå till skolan tycker mer om att röra på sig i allmänhet, vilket är förklaringen till att de är mer aktiva utanför skolan, enligt forskarna.

Anders Hansen

anders.hansen@sciencecap.se

BMJ. 2005;331:1061-2.

En naturalistisk studie av fem antipsykotiska läkemedel



Den sedan länge väntade första delen av CATIE-studien (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness), som utförts av National Institute of

Mental Health vid 57 kliniker i USA åren 1999–2004, har rapporterats i New England Journal of Medicine. I en 18-månaders, dubbelblind, naturalistisk multicenterstudie deltog 1 493 patienter med schizofreni, där man undersökte effekten av ett första generationens neuroleptikum, perfenazin, och fyra atypiska antipsykotika: olanzapin, quetiapin, risperidon och ziprasidon. Patienter som behandlades med olanzapin var minst benägna att sätta ut sin tilldelade medicin (64 procent mot 74–82 för de andra) och fortsatte medicineringen längre än andra (9,2 månader mot 3,5–5,6). Det mest slående resultatet är att endast en fjärdedel av patienterna behöll sin tilldelade medicin hela 18-månadersperioden.

Liksom i alla andra studier finns det oklarheter, t ex om dosering, att alla patienter med tardiv dyskinesi tilldelades

andra generationens läkemedel, att en del patienter fick samma medicin två gånger om dagen och andra fick hela dosen till natten. Studien visar att alla fem farmaka belastades med biverkningar av olika slag. Klozapin ingick inte i studien, då preparatet redan visats ha den bästa antipsykotiska effekten och dessutom sparades till fas 2 för de patienter som lämnat fas 1 på grund av bristande terapeutisk effekt.

Också från svenskt perspektiv är studien viktig. Schizofreni drabbar omkring 1 procent av den svenska befolkningen. De fyra atypiska läkemedlen och det klassiska perfenazin som studerades används alla i Sverige. Nyare antipsykotika, som också börjat användas i Sverige, kommer att ingå i den fortsatta studiens fas 2 och fas 3, vars resultat avvaktas med stort intresse.

Lennart Wetterberg

lennart.wetterberg@ki.se

Lieberman JA, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med. 2005;353:1209-23.

De flesta adopterade barn mår bra

JAMA Internationell adoption ska enligt Haag-konventionen om internationell adoption från 1993 övervägas bara då det inte går att hitta en tillfredsställande placering för ett övergivet barn inom det egna landet genom inhemsk adoption. Men att få svar på frågan »hur det går« för de barn som adopterats över landgränser är viktigt för att bedöma om placeringarna varit »för barnets bästa«, som motivet för adoption alltid ska vara. Forskning som gjorts hittills har entydigt visat att adopterade är överrepresenterade i kliniska studier, medan epidemiologiska studier givit varierande resultat.

Därför är det mycket glädjande att en metaanalys av forskning om inhemsk och internationell adoption nu gjorts av holländarna Juffer och van Ijzendoorn. De har sammanställt studier där adopterade jämförts med jämnåriga kontroller. De 101 epidemiologiska studierna omfattade 25 281 inhemskt och internationellt adopterade och 80 260 kontroller. Man redovisade totalpoäng för beteendeproblem. Dessutom redovisades externaliseringssymtom (aggressivitet, trots, sociala anpassningsavvikelse) och internaliseringssymtom (ängest, depression, psykosomatik) för ca 22 400 adopterade och deras kontroller. De flesta studierna omfattade barn i åldern 4–12 och 13–18 år. Bara 7 procent rörde yngre barn, och 4 procent rörde vuxna.

Forskarna reanalyserade materialet så att effektstorleken av adoptionssituationen kunde beräknas. (Cohens d = standardiserad skillnad mellan medelvärden för adoptiv- och icke-adoptivgruppen. Enligt Cohens kriterier motsvarar $d < 0,20$ liten effekt, d omkring 0,50 måttlig

effekt och d omkring 0,80 stor effekt.) Resultatet visade att de adopterade hade mer av dels totala beteendeproblem dels externaliserings- och internaliseringssymtom än de icke-adopterade kontrollerna. Samtliga skillnader var dock små, Cohens $d = 0,18$ respektive 0,24 och 0,16.

Man analyserade också de 47 studier som omfattade enbart internationellt adopterade jämfört med icke-adopterade kontroller. För 15 790 individer redovisades totalpoäng för beteendeproblem och för ca 14 500 individer externaliserings- och internaliseringssymtom.

Aven vid dessa beräkningar fann man att adopterade hade mer av såväl totala beteendeproblem som externaliserings- och internaliseringssymtom. Effektstorleken var i dessa studier ännu mindre (Cohens $d = 0,06$, $0,09$ och $0,07$). Man fann ingen könsskillnad. Enbart ålder vid adoptionen påverkade inte frekvensen beteendeproblem, vilket däremot kända svåra livsförhållanden före adoptionen gjorde. Sådana fanns registrerade för framför allt barn från Rumänien och Ryssland (6/9 studier). Detta ökade frekvensen totala beteendeproblem och externaliseringssymtom. Frekvensen totalpoäng i tonårsstudierna var lägre än i studierna av barn i åldern 0–12 år. Man hade använt olika typer av kontrollgrupper i olika studier, men analysen visade att detta inte påverkade resultaten.

36 kliniska studier redovisades också, där frekvenserna kunde jämföras med den hos icke-adopterade patienter eller hos adopterade i klinikens upptagningsområde. Materialet omfattade 5 092 fall och 75 858 kontroller. 53 procent var i åldern 4–12 år och 25 procent i åldern 13–18 år. Adopterade var överrepresenterade i de kliniska studierna, och här var

effektstorleken stor, $d = 0,72$. De internationellt adopterade ($N = 3 073$) var också överrepresenterade, effektstorleken var i dessa studier måttlig, $d = 0,37$. De internationellt adopterade hade lägre frekvens av dels totalpoäng, dels externaliserings- och internaliseringssymtom än de inhemskt adopterade. De förekom också mindre ofta i de kliniska studierna.

Författarna drar slutsatsen av sin analys att majoriteten av de internationellt adopterade mår bra, men att det finns en ökad risk för svår psykisk sjuklighet hos en mindre grupp, framför allt beroende på tidiga svåra upplevelser före adoptionen.

Med tanke på den ofta mångsidigt socialt och psykologiskt handikappande situation som dessa barn haft vid starten av sina liv måste resultatet av denna metaanalys betraktas som mycket tillfredsställande.

Men adoption kan inte helt kompensera tidiga skador hos de barn som antingen är särskilt sårbara eller har haft ovanligt traumatiska erfarenheter. En känsla av främlingskap kan uppstå när föräldrar och barn råkat bli mycket olika i temperament och begåvning. Upplevelser av diskriminering i skola och arbetsliv kan komplicera anpassningen efter adoptionen. Adoptivföräldrar och sjukvårdspersonal bör vara medvetna om den ökade risken för psykisk sjuklighet i gruppen, så att de sårbaraste barnen tidigt får stöd och terapi.

Marianne Cederblad

marianne.cederblad@spray.se

Juffer F, et al. Behavior problems and mental health referrals of international adoptees. JAMA. 2005;293:2501-15.

Olika riskfaktorer vid olika typer av katarakt

Katarakt är den vanligaste orsaken till blindhet i världen. Den enda kända behandlingen är operation, då den grumlade linsen tas bort och ofta ersätts med en konstgjord lins. Kostnaden för denna typ av sjukvård är stor och ökar snabbt med en ökande och åldrande befolkning, vilket är ett stort problem i länderna där ekonomin är svag. I en befolkningsstudie i ett storstadsområde i Taiwan jämförde man förekomsten av nukleär, kortikal och bakre, subkapsulär katarakt med vikt och längd omräknat i BMI. 1 361 personer, alla äldre än 65 år, kom till undersökningen. Man fann att lågt BMI är en

riskfaktor för nukleär linsgrumling och att högt BMI är en riskfaktor för kortikal linsgrumling. Inget samband kunde påvisas mellan BMI och bakre, subkapsulär linsgrumling. Allt talar för att olika riskfaktorer har betydelse för utveckling av olika typer av linsgrumling. Den starkaste riskfaktorn för alla är dock hög ålder.

I länder som Indien är dominerar nukleär katarakt, framför allt på landsbygden. De flesta här har mycket lågt BMI, men de utsätts också för en intensiv solexponering då de arbetar på fälten hela dagen utan skydd för solen. Studien från Taiwan är intressant då man har tittat på

en storstadsbefolkning, där solexponeringen troligen är lägre. Allt talar för att inte bara hög solexponering utan också undernäring är en riskfaktor vid nukleär katarakt. Kortikal katarakt, som är betydligt vanligare i en välmående befolkning, är också vanligare vid högt BMI. Här finns troligen även andra riskfaktorer som ses vid övervikt, exempelvis diabetes.

Charlotta Zetterström

c.zetterstrom@sankterik.se

Kuang T, et al. Body mass index and age-related cataract. Arch Ophthalmol. 2005;123:1109-14.

Fetma etablerad riskfaktor för reflux och körtelcancer i matstrupen, visar metaanalys

Nyligen har en metaanalys publicerats som bekräftar fynden från inte minst stora populationsbaserade studier i Sverige och övriga Skandinavien om ett måttligt starkt dos-responssamband mellan ökande kroppsmassa och såväl refluxsymtom som refluxesofagit. Även om metaanalysen omfattar ett begränsat antal studier är resultaten väsentligen entydiga.

Bland personer som har ett kroppsmasseindex (BMI) över 30 kg/m² var den sammanvägda relativa risken 1,94 (95 procents konfidensintervall, KI, 1,47–2,57) för refluxsymtom. Avseende refluxesofagit var antalet tillgängliga studier litet, och de ingående studierna inkluderade färre patienter, varför det sammanvägda analysresultatet var mer osäkert.

Analys kunde inte göras för BMI över 30, men den sammanvägda relativa

risken för refluxesofagit var 1,76 (95 procents KI 1,16–2,68) bland personer med BMI över 25.

Tyvärr hade endast de svenska studierna könsspecifika analyser, varför sammanvägda analyser inte kunde göras separat för kvinnor och män. De svenska studierna visar på ett betydligt starkare samband mellan övervikt och reflux hos kvinnor. Dessutom visar analysen att obesitas är en av reflux oberoende riskfaktor för att utveckla körtelcancer (adenokarcinom) i matstrupen och möjligen också i övre magmunnen.

Sammanvägd relativ risk för adenokarcinom i matstrupen var 2,78 (95 procents KI 1,85–4,16) hos personer med BMI över 30. BMI över 30 medförde en sammanvägd relativ risk för cancer i övre magmunnen som var något svagare, men statistiskt signifikant (1,68; 95 procents KI 1,20–2,35). Felklassificering av tu-

mörslaget kan dock påverka detta senare resultat, varför sambandet med cancer i övre magmunnen är osäkert.

Studien försökte även belysa sambandet mellan kroppsmassa och risk för cylinderepitelmetaplasi i matstrupen (Barretts esofagus), ett tillstånd där matstrupens slemhinna i dess nedre del ändras från skivepitel till cylinderepitel till följd av kronisk reflux, men inga studier mötte de kvalitetskrav som metaanalysen krävde.

Sammantaget kan övervikt nu anses vara en etablerad riskfaktor för både reflux och körtelcancer i matstrupen.

Jesper Lagergren

Jesper.Lagergren@ki.se

Hampel H, et al. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med.* 2005;143:199-211.

Vykort som profylax mot upprepad självförgiftning

Det har gjorts oräkneliga försök att förhindra upprepning av avsiktlig självförgiftning med hjälp av olika »psykosociala« interventioner i oselektade patientgrupper. Ingen har visats vara effektiv. Författarna rapporterar en randomiserad, kontrollerad studie av en intervention avsedd att förebygga att patienter som kommer till sjukhus efter avsiktlig självförgiftning upprepar detta beteende.

Interventionen var att man i tillägg till rutinbehandling också skickade ett uppmuntrande vykort till interventionsgruppen vid åtta tillfällen under tolv månader. Resultatet blev att 15,1 procent av studiegruppen och 18,7 procent av kontrollgruppen (enbart rutinbehandling) gjorde upprepad förgiftningar. Skillnaden var inte statistiskt signifikant. Man fann emellertid att antalet förgiftningar var signifikant mindre i studiegruppen (riskkvot 0,55; 95 procents konfidensintervall 0,35–0,87).

Författarna anbefaller försiktighet vad gäller slutsatser, men inte desto mindre konkluderade de att resultatet var kliniskt signifikant. Slutsatsen bör

nog vara ännu försiktigare. Som författarna själva anger, hänförde sig skillnaden mellan fall och kontroller så gott som enbart till kvinnor som utsatt sig för mer än tre upprepade förgiftningar. I kontrollgruppen gjorde 18 kvinnor 125 upprepningar, medan sex kvinnor i interventionsgruppen gjorde 31 upprepningar.

Det kan ha varit så att 2–3 sådana högriskkvinnor för mycket kan ha randomiserats till kontrollgruppen i stället för till studiegruppen. Randomiseringen hade resulterat i att 74 procent av kontrollgruppen bestod av kvinnor men bara 62 procent av studiegruppen.

Man bör vidare beakta att statistisk signifikans gäller a priori-hypoteser. Om man letar skillnader i efterhand – som i detta fall – kan man mycket lätt hitta resultat som är statistiskt signifikanta. En korrekt slutsats av denna studie är att fortfarande har ingen »psykosocial« intervention visat sig effektiv mot upprepat självdestruktivt beteende.

Anmärkning. Termen »självmoordsförsök« för avsiktlig självförgiftning är i det stora flertalet fall missvisande. Avsikten



Foto: IBL Bildbyrå

Att i tillägg till rutinbehandling skicka ett uppmuntrande vykort till patienter som förgiftat sig själva får betraktas som ännu ett misslyckat prov på »psykosocial intervention«.

är oftast just att förgifta sig, inte att ta livet av sig.

Göran Isacson

goran.isacson@sll.se

Carter GL, et al. Postcards from the EDge project: randomised controlled trial of an intervention using postcards to reduce repetition of hospital treated deliberate self poisoning. *BMJ.* 2005;331:805.