

Aromatshämmare effektivare än tamoxifen vid bröstcancer



Framsteg i behandlingen av bröstcancer sker på flera områden inom diagnostik, kirurgi och inte minst endokrin behandling. Förbättringen beror i synnerhet på att behandlingen i ökande grad kan målinriktas.

Det viktigaste målet är endokrin känslighet, som kännetecknas av att bröstcancer cellerna uttrycker östrogenreceptor (ER) och/eller progesteronreceptor (PR). I New England Journal of Medicine rapporteras en randomiserad studie av Breast International Group (BIG) 1-98 med ca 8 000 patienter, där man efter något mer än två års uppföljning finner signifikant färre återfall bland kvinnor som fått adjuvant letrozol i stället för standardbehandling med tamoxifen: 351 återfall mot 428.

Effekten var signifikant, motsvarande en reduktion på 27 procent av risken att få disseminerad sjukdom (hazard-kvot, HR, 0,73; 95 procents konfidensintervall 0,60–0,88). Bieffekterna var i samma storleksordning för båda behandlingarna, men mer av tromboembolier, uterus-cancer och underlivsblödningar sågs vid tamoxifenbehandling, medan letrozol gav mer skelett- och hjärtbesvär samt lindrig hyperkolesterolemi.

Resultaten föranleder en ledare av Sandra Swain, betitlad »A triumph of translational oncology«. Swain beskriver

hur flera studier nu samstämmigt visar signifikant färre återfall med aromatas-hämmare, om än med enbart 3–6 procentenheter. Swain finner det speciellt intressant att dessa resultat kunde förutsägas i en djurmodell. Den modellen förutspår även att aromatshämmare enbart är överlägset en sekvens av tamoxifen och letrozol. Närmare 30 000 kvinnor har nu deltagit i randomiserade studier som jämför aromatshämmare och tamoxifen.

Resultaten visar samstämmigt en fördel för aromatshämmare men ännu ingen signifikant överlevnadsvinst. Ingen enskild subgrupp har kunnat identifieras som mer eller mindre lämplig. Subgruppsanalyser, även i dessa stora studier, har varit motsägande för t ex progesteronreceptor-negativa patienter, varför ingen patientgrupp kan uteslutas från potentiella fördelar.

Man önskar dock längre uppföljning i dessa studier av både effekter och bieffekter för att få bättre grund för rekommendationer till postmenopausal kvinnor med endokrint responsiv bröstcancer.

Stig B Holmberg

docent, kirurgiska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Mölndal

The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:2747-57.

Omega-3 minskar inte cancerrisken

Att ta omega-3-fettsyror som kosttillskott leder inte till minskad risk att drabbas av cancer. Det visar en sammanslagning av 20 kohortstudier som presenteras i tidskriften JAMA.

Författarna har slagit samman data från 20 studier som genomförts i sju länder under perioden 1966–2005. Studien inkluderar elva olika former av cancer. Sammantaget ger de alltså inte stöd för att omega-3-tillskott skulle minska risken att drabbas av cancer.

Fyra av studierna gav stöd för att omega-3-tillskott skyddade mot bröstcancer, och två studier gav stöd för skydd mot kolorektal cancer och prostatacancer. Det fanns dock fler studier som gav stöd för att omega-3 inte skyddade mot nämnda cancerformer. När data för respektive cancerform slogs samman fanns inget stöd för att omega-3 skyddar mot vare sig någon specifik cancerform eller cancer generellt. Forskarna konstaterar att det inte förefaller finnas någon generell mekanism för utvecklingen av cancer som påverkas av omega-3.

Det bör dock poängteras att det bara är omega-3-fettsyrornas påverkan på cancerrisken som har utvärderats i den aktuella studien och inte risken för att drabbas av andra sjukdomar.

Anders Hansen

AT-läkare, Stockholm
anders.hansen@sciencecap.se

JAMA. 2006;295:403-15.

Motion minskar risken för demens

Regelbunden motion minskar risken att drabbas av demenssjukdomar, däribland demens av alzheimerstyp. Det visar en kohortstudie som presenteras i *Annals of Internal Medicine*.

Det är forskare från Washington som studerat 1 740 personer över 65 år som vid studiens början inte visade några tecken på kognitiv påverkan. Deltagarna följdes sedan kontinuerligt med kognitiva test och blodprov. De fick också uppge hur mycket de motionerade. Efter 6,2 år visade det sig att 158 av deltagarna utvecklade demens. 107 av dessa hade utvecklade demens av alzheimerstyp. I den grupp som motionerade minst tre gånger per vecka var incidensen av demens 13 per 1 000 personår. I gruppen som mo-

tionerade mindre än tre gånger per vecka var motsvarande incidens 19,7. Resultaten med minskad risk vid regelbunden motion gällde såväl demens av alzheimerstyp som annan form av demens.



Foto: Pressens Bild

Regelbunden motion bromsar utvecklingen av demens. Det visar en studie bland vita, välutbildade personer över 65 år.

Bland studiedeltagarna, som i stor utsträckning var vita och välutbildade, fanns ett stort antal personer som motionerade mycket ofta.

Forskarna konstaterar att studien är ännu ett bidrag som stärker den sedan tidigare kända associationen mellan regelbunden kondition och minskad risk för demens. De konstaterar dock att regelbunden motion inte verkar hindra sjukdomen från att bryta ut men att det kan fördröja utbrottet och bromsa sjukdomsutvecklingen.

Anders Hansen

AT-läkare, Stockholm
anders.hansen@sciencecap.se

Ann Intern Med. 2006;144:73-81.

Syrgasbehandling minskar risken för postoperativ sårinfektion

Postoperativa sårinfektioner är en klinisk realitet, inte minst i samband med kolorektal kirurgi. Förutom det lidande som åsamkas patienterna innebär denna komplikation förlängd sjukhusvistelse med ökade behandlingskostnader som följd.

Allen och medarbetare har fört fram en hypotes om att hög syrgastension i blodet och därmed i den subkutana vävnaden både per- och postoperativt skulle innebära en ökad aktivering av det neutrofila svaret med minskad förekomst av postoperativa patogener och därigenom lägre frekvens av sårinfektion [Arch Surg. 1997;132:991-6].

Motsägelsefulla slutsatser i två på senare tid presenterade större studier, dels ifrån Greif och medarbetare [N Engl J Med. 2000;342:161-7], som visade på positiva resultat av syrgasbehandling, dels en senare publicerad mindre studie ifrån Pryor och medarbetare [JAMA. 2004; 291:79-87], där syrgasbehandlingens effekter också hade studerats och där man kommit fram till en diametralt motsatt konklusion, gav upphov till denna aktuella undersökning.

Upplägget i den i JAMA publicerade och här nedan refererade spanska studien av Belda och medarbetare har varit att med blindat förfarande, större patientunderlag och bättre kontroll på kända störfaktorer (confounders) kunna besvara frågan om behandling med 80 procent syrgas minskar risken för postoperativ sårinfektion.

300 patienter, som genomgick elektiva, icke-laparoskopiska kolorektala resektioner, inkluderades i en multicenterstudie, där 14 spanska kirurgkliniker bidrog. Exklusionskriterierna var knivtid <1 timme, feber eller kända infektionsfokus, diabetes, leukopeni och 20 procent viktnedgång de senaste tre månaderna före ingreppet.

291 patienter kunde så småningom utvärderas efter randomisering till två armar, där den studerade exponeringen var antingen 30 eller 80 procent syrgas som givits peroperativt och under sex timmar därefter.

Såväl inklusionsförfarande som behandling och utvärdering var blindade. Det primärt studerade utfallet var postoperativ sårinfektion, som utvärderades dagligen under de första två postoperativa veckorna. Standardiserat förfarande



Foto: Simon Fraser/Science Photo Library

Syrgasbehandling är billig och relativt säker, administrationen enkel och smärtfri, och den korta behandlingstiden innebär att komplikationer, som försämrad lungfunktion, minimeras.

för utvärdering användes för att ställa diagnosen postoperativ sårinfektion. Patientkaraktäristika, diagnos, typ av operation, ASA-score och associerad morbiditet fördelade sig jämnt över båda grupperna. Normotermi upprätthölls, och peroperativ vätske- och blodtillförsel standardiserades liksom postoperativ smärtlindring.

Totalt 57 patienter (39,3 procent) blev diagnostiserade med postoperativ sårinfektion, varav 35 (24,4 procent) i gruppen med 30 procent syrgas mot 22 (14,9 procent) i gruppen med 80 procent syrgas. I en multivariat analys utföll respiratorisk sjukdom och behandling med 80 procent syrgas som enda signifikanta faktorer för risken att drabbas av en postoperativ sårinfektion. Risken halverades med 80 procent syrgas (relativ risk, RR, 0,46; 95 procentns konfidensintervall, CI, 0,22-0,95), medan respiratorisk sjukdom drygt tredubblade denna risk (RR 3,23; 95 procentns CI 1,18-8,86).

I ett kliniskt perspektiv är syrgasbehandling en både billig och relativt säker behandlingsform. Den bakomliggande fysiologiska hypotesen är tilltalande och själva administrationen enkel och smärtfri. Den korta behandlingstiden torde också innebära att de negativa ef-

fekterna som t ex försämrad lungfunktion [Lancet. 1995;345:1387-91] kan minimeras.

Studien som Pryor och medarbetare presenterade för drygt ett år sedan har motsagt syrgasens goda effekter på frekvensen postoperativa sårinfektioner men har kritiserats från flera håll på grund av sin relativa litenhet, där enbart 160 patienter inkluderats. Man har också pekat på de potentiella felkällor som studien varit behäftad med. Studiens brister har också medgivits ifrån författarens sida, men själva upplägget har försvarats med att undersökning gjorts i en »real world design«.

Hur som helst har den nu refererade spanska studien bekräftat de tidigare noterade positiva resultaten av syrgasbehandling, som tidigare presenterats. Studien är välgjord och ännu en del i den bevisbörda som talar för syrgasens positiva egenskaper i att förhindra en postoperativ sårinfektion. Således finns det mycket som talar för att hög syrgashalt peroperativt gagnar patienterna. Dessutom finns andra positiva effekter av syrgasbehandling, exempelvis minskad risk för postoperativ takykardi, som i sig är en potentiell riskfaktor för hjärtischemi.

Dock kvarstår en del frågetecken. Hur länge bör behandlingen ges? Kan man minska tiden för syrgasadministration än mer och därmed dess önskade effekter med bibehållna kliniska vinster? Det finns fog att tro att så är fallet, och detta bör ytterligare stärka syrgasens roll som en rutinmässig del av den peroperativa behandlingen.

Lägre koncentration i den postoperativa behandlingen över längre tid kan ha kliniska vinster, framför allt för patienter som av olika skäl är postoperativt immobiliserade.

Sammanfattningsvis kan sägas att den peroperativa syrgasbehandlingens effekter troligen är av godo för patienter som genomgår större kirurgiska ingrepp men att den bör ses i ett större sammanhang, där framför allt optimal kirurgisk och anestesilogisk behandling är av avgörande betydelse.

Dan Kornfeld

överläkare, kirurgkliniken, Capio S:t Göran

Belda FJ, et al. Supplemental perioperative oxygen and the risk of surgical wound infection: a randomized controlled trial. JAMA. 2005;294:2035-42.

Behandling med protonpumpshämmare i tre månader ger diagnosen reflux till svalget

Laryngofaryngeal reflux (LPR) anses numera vara en av de viktigaste orsakerna till inflammation i övre luftvägarna. Problemet med diagnostiken är att LPR orsakar symtom som skiljer sig från de klassiska refluxsymtomen – sura uppstötningar och halsbränna. Det råder också skilda uppfattningar om hur reflux till svalget skall behandlas. En amerikansk studie, som presenteras i JAMA, har sammanställt material från två olika databaser med syfte att ange rekommendationer vad gäller diagnostik och behandling av reflux till svalget.

Artikeln bekräftar att det inte finns patognomona symtom eller larynxfynd hos LPR-patienter. De flesta rapporterade symtom – sekretstagnation, harklingsbehov, hosta, heshet och klumpkänsla – är ospecifika och kan inte ensamma utgöra grund för diagnostik av refluxrelaterade besvär. Som differentialdiagnostiska alternativ nämns akuta laryngiter, sinuiter, allergier och benigna och maligna stämbandförändringar men inte t ex fonasteni och kronisk laryngit, som också är vanliga orsaker till heshet.

Trots att det inte finns patognomona förändringar för LPR anger man att förtjockning, rodnad och ödem i glottis bakvägg, dvs bakre laryngit, är det vanligaste fyndet. Andra laryngeala fynd som relateras till LPR är ödem på stämbandens membranösa del, kontaktgranulom och pseudosulkus, dvs infraglottalt ödem, som förekommer hos upp till 90 procent av LPR-patienterna. För att stärka diagnosen ytterligare föreslår författaren användning av Reflux Finding Score (RFS), en fyrgradig skala för bedömning av åtta olika larynxfynd. Summan av poängen varierar från 0 (normal) till 26 (högsta möjliga). Resultat i tidigare stu-

dier visar med 95 procents säkerhet att patienten har LPR om RFS är 7 eller högre. Problemet med denna skala är att larynxfynden inte är entydigt definierade. Vidare har andra tidigare studier visat att patienter med LPR kan ha ett normalt larynxstatus, vilket enligt RFS ger 0 poäng.

Förutom med laryngoskopi finns det enligt artikeln ytterligare två sätt att bekräfta LPR: symtomrespons till 3-månaders behandling med protonpumpshämmare (PPI) samt kombinerad 24-timmars pH-registrering och impedansmätning, i denna ordning. Av dessa betraktas empirisk tre månaders PPI-behandling som en stöttepelare och rekommenderas för alla med misstänkt LPR. Endast om symtomen inte förbättras föreslås utredning med pH-registrering och impedansmätning.

Esofagoskopi anses vara indicerad enbart när esofagit eller Barretts sjukdom misstänks, eftersom endast 20 procent av patienterna med LPR har esofagit. Om patienten inte blir symptomfri med PPI, trots att man bevisat avvikande reflux med pH-registrering samt inkompetent nedre esofagussfinkter, kan man överväga antirefluxkirurgi. Resultaten av kirurgi hos LPR-patienter är dock underlägsna resultaten hos patienter med gastroesofageal refluxsjukdom.

Artikeln ger en relativt bra översikt över forskningsområdet och upplyser också om de kontroverser och problem som fortfarande är olösta, nämligen att det är svårt att bekräfta diagnosen och

erbjuda adekvat behandling. Laryngoskopiska fynd kan vara missvisande, eftersom bakre laryngit har upptäckts hos symptomfria personer. Lindriga symtom och fynd blandas ihop med laryngiter av annan etiologi. Patienter med utvecklad faryngeal refluxsjukdom och bakre laryngit skiljer sig sannolikt från patienter med lindrig LPR. Ytterligare ett problemområde är avsaknaden av gemensamma gränsvärden för normal och patologisk reflux. Gränsvärdet pH 4 tillämpas precis som inom gastroenterologin, men även »low acidic reflux« (pH 5–7) kan orsaka skada i hypofarynx.

Om larynxsymtomen inte blir bättre på tre månaders PPI-behandling är det rimligt att misstänka annan etiologisk orsak än reflux till patientens symtom. Å andra sidan har användning av PPI inom laryngologin ökat markant under senare år och lett till ökade läkemedelskostnader. Detta trots att varierande behandlingseffekter, -tider och -doser gör det nästan omöjligt att dra pålitliga slutsatser. Samtidigt leder försenad diagnostik till ökad inflammation i hypofarynx och larynx och möjligen ökad skaderisk, t ex vid intubering, eller utveckling av subglottisk stenosis. Därmed borde man i framtida behandlingsstudier använda strikta inklusions- och exklusionskriterier, stratifiera patienter i olika behandlingsgrupper beroende på graden av refluxsjukdom, välja kontroller noggrant och samla in tillräckligt stora patientkohorter.

Riitta Ylitalo

öron-, näs- och halskliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Ford CN. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. JAMA. 2005;294:1534-40.

.....
»Problemet med denna skala är att larynxfynden inte är entydigt definierade.«

Litet intresse för att få resultat från kliniska studier

Intresset från studiedeltagarna i kliniska studier för att få ta del av resultat från studien de ingått i är litet. Det konstaterar forskare från Storbritannien i en studie som presenteras i BMJ. Forskarna har erbjudit deltagarna i en studie kring antibiotikabehandling av gravida kvinnor att få ta del av resultatet av studien. Färre än var femte kvinna var intresserad av detta. Deltagare i kliniska studier inom onkologi, framför allt föräldrar till

barn som ingick i studier inom barnonkologi, visade däremot större intresse för att ta del av studieresultatet. Många kvinnor i antibiotikastudien var intresserade av att få ta del av personliga data från studien till skillnad från en övergripande sammanställning av studieresultatet. Det är viktigt att sådan information förmedlas personligen och inte bara i form av ett skrivet blad skriver forskarna. BMJ skriver på ledarplats att informa-

tion om kliniska studier kan vara emotionellt påfrestande att ta del av för deltagarna. Det kan t ex vara jobbigt att påminnas om en traumatisk händelse eller att få veta att man tillhör en grupp som fått placebo.

Anders Hansen

AT-läkare, Stockholm anders.hansen@sciencecap.se

BMJ. 2006;332:188-9.