

Operationsrelaterad död gick ned med frivillig granskning

BJS I Skottland sker sedan 1994 en interkollegial granskning av dödsfall i samband med olika former av kirurgisk verksamhet, Scottish Audit of Surgical Mortality (SASM). Granskningen är frivillig och omfattar över 90 procent av alla patienter som dör i samband med operationer.

Nyligen publicerades en artikel där resultatet av nio års granskning redovisades. Granskningen av de ca 4 500 patienter som årligen dör i samband med operationer sker på följande sätt: Den ansvarige kirurgen och, om patienten varit sövd, den ansvarige anestesologen fyller i ett formulär med ett 25-tal frågor, som sedan anonymt granskas av en kollega inom samma kirurgiska specialitet. Om den granskade eller granskaren bedömer

att brister i vården har förekommit sker en utökad journalgenomgång i ett andra steg. Ungefär 8 procent av alla fall genomgår denna utökade granskning.

Granskaren har att ta ställning till om någon avvikelse skett. Vad man särskilt bedömer är operatörens erfarenhet, om rätt diagnos ställts och om rätt kirurgiskt ingrepp valts. Har komplikationer identifierats tidigt och har patienten förts över till intensivvård i rätt tid? Har trombosprofylax givits?

Under den nioårsperiod som studerats har andelen patienter där avvikelser bidragit till dödsfallet sjunkit från 19,1 procent år 1994 till 8,1 procent år 2002.

Författarna poängterar särskilt att äldre och mer erfarna läkare deltar i be-

slut i ökande omfattning. De förbättrade resultaten bedöms mest vara ett resultat av att sjukvårdssystemet förbättrats och inte av att individuella brister korrigerats. Exempelvis har den brist på intensivvårdsplatser som tydliggjorts åtgärdats så att patienter i behov av denna vårdform kan remitteras när så behövs.

Artikeln är av intresse för såväl enskilda yrkesutövare som olika specialistföreningar inom kirurgi och anestesi i Sverige.

Hans Rutberg

docent, anestesi/intensivvård,
Universitetssjukhuset i Linköping

Thompson AM, et al. Mapping changes in surgical mortality over 9 years by peer review audit. *Br J Surg*. 2005;92:1449-52.

BCG skyddar också mot tbc-infektion

THE LANCET BCG är för närvarande det enda vaccinet mot tuberkulos (tbc) och har använts sedan decennier, framför allt för att skydda små barn mot allvarliga tbc-former. Vaccinets verkningsmekanism är dock ofullständigt känd. Endast en mindre del av dem som utsätts för tbc-smitta utvecklar sjukdom. I de fall man har varit utsatt för tbc-smitta kan man med hjälp av hudtestning med tuberkulin få diagnosen latent tuberkulös infektion, dvs vilande tbc. Denna kan senare utvecklas till tbc, varför särskilt barn får förebyggande behandling med isoniazid (INH).

Tuberkulintestet är ett okänsligt test, som påverkas av bl a tidigare BCG-vaccination. Genom att man nu känner till tuberkelbakteriens arvsmassa har man fått fram unika antigener, som kan användas i nya diagnostiska test. Test har utvecklats som inte påverkas av t ex BCG eller bakterier som liknar tuberkelbakterien och som finns i vår omgivning, s k icke-tuberkulösa mykobakterier (miljömykobakterier). Testet bygger på ett interferon- γ (IFN- γ)-svar vid infektion, och i en nyligen redovisad studie i *Lancet* av Soysal och medarbetare har man använt ELISpot-teknik.

IFN- γ - och tuberkulintest samt demografisk genomgång genomfördes i en omfattande studie av barn i Istanbul.

Samtliga hade utsatts för tbc-smitta av en närstående person. Studien visar att ovaccinerade barn insjuknade i tbc i långt högre grad än de barn som var BCG-vaccinerade. Genom att man använt test baserade på tuberkelbakteriens unika antigener och IFN- γ -svar kunde man också visa att BCG-vaccination förhindrar infektion. Detta är en viktig insikt, då det tidigare antagits att vaccinet inte förhindrar infektion men sjukdom.

Fram till april 1974 BCG-vaccinerades de flesta svenska spädbarn. Därefter har vi, liksom andra länder i Västeuropa, upphört med allmän vaccination. Barn från riskgrupper har dock rekommenderats BCG-vaccination. Studien understryker vikten av att detta verkligen sker, särskilt som resistent och därmed svårbehandlade tuberkelstammar blivit vanligare. Vidare bör testet utvärderas i Sverige, bl a för kontaktsparning vid tbc och bland t ex patienter med reumatisk sjukdom som skall behandlas med TNF- α -blockerande läkemedel.

Lars Olof Larsson

överläkare, lungkliniken, Karolinska
Universitetssjukhuset Solna

Soysal A, et al. Effect of BCG vaccination on risk of Mycobacterium tuberculosis infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study. *Lancet*. 2005;366:1443-51.

FÖRFATTARANVISNINGAR

Läkartidningen publicerar (efter sedvanlig granskning) referat av artiklar publicerade i internationella tidskrifter och av aktuella avhandlingar.

Artikelreferat får vara högst 250 ord. Om referatet innehåller en längre kommentar är gränsen 600 ord.

Avhandlingsreferat får vara högst 450 ord.

Längre referat av såväl artiklar som avhandlingar kan tas emot endast efter handskontakt med redaktionen.

Använd gärna följande disposition som en checklista på att huvudpunkterna finns med:

Kort titel som speglar huvudbudskapet
Bakgrund till studien/avhandlingen
Huvudresultat och konklusion
Din egen konklusion och värdering (artikelreferat).

Dessutom vill vi ha:

Fullständig referens för artikeln/Fullständiga referenser för avhandlingen och för samtliga delarbeten. Ange datum för disputation.

Ditt namn, din titel/befattning, adress (klinik, sjukhus/motsvarande), e-postadress, telefonnummer och faxnummer.

Tillstånd att publicera och lagra referatet elektroniskt – nödvändigt för accept.

Skicka referatet som Word-dokument med e-post till

nya.ron@lakartidningen.se

eller via Läkartidningens elektroniska manuskriptsystem

<<http://manus.lakartidningen.se>>.

Nitrit viktig för blodflöde och immunförsvar

Nitrit och nitrat finns överallt i kroppens vävnader, och halterna är särskilt höga i saliv. Fram till nyligen har man sett på dessa joner som stabila nedbrytningsprodukter från oxiderad kroppsegen kväveoxid (NO). Den här refererade avhandlingen är en del av ett snabbt växande forskningsfält som visar att nitritjonen i själva verket kan reduceras tillbaka till NO på kemisk väg i både vävnader och blod. NO bildat på detta vis kan spela en viktig roll i t ex blodflödesregleringen och immunförsvaret, liknande de effekter som NO bildat från L-arginin av NOSyntaser har.

Det främsta målet har varit att karakterisera reduktionen av nitrit till NO och andra kväveoxider i magsäcken, där halten av nitrit är exceptionellt hög till följd av den normala, nitratreducerande bakteriefloran i munhålan, samt att studera effekterna av denna nitrit.

Först undersökte vi dock möjligheten att låga halter av nitrit, motsvarande de i blod och vävnader, skulle kunna omvandlas till blodkärvidgande nivåer av NO. I experiment med kärllringar från råttor visade vi att när buffertlösningens pH sänks från 7,4 till 6,7, för att efterlikna förhållandena vid metabol acidosis

»Vi tror att ett kontinuerligt intag av nitratrik föda, t ex grönsaker, kan bidra till att bibehålla adekvata vävnadsnivåer av nitrit och NO, även om den endogena enzymatiska produktionen är störd.«

eller ischemi, reduceras nitrit till NO under samtidig kärvidgning. I in vivo-experiment gav vi sedan nitritrik saliv från människa ner i magsäcken på råttor och fann att saliven ökar blodflödet i magslemhinnan med 25 procent och även tjockleken på slemlaget. Dessa effekter är beroende av cGMP och troligen NO-medierade. Vi kunde också visa att de höga nivåer av NO och andra kväveoxider som bildades genom att blanda saliv och magsaft från människa är bakteriedödande gentemot en referensstam av *Escherichia coli*. Vi fick liknande resultat när NO gavs via diffusion genom en silikonkuff fastsatt på en ventrikelsond.

I den avslutande studien på människa visade vi att det krävs kontinuerlig tillförsel av nitritinnehållande saliv för att upprätthålla höga NO-nivåer i magsäcken, och att intuberade intensivvårdspatienter i praktiken saknar NO i magsäcken på grund av att de inte sväljer sin saliv. Om vi däremot tillför nitrit till magsäcken på dessa patienter normaliseras NO-nivåerna.

Sammantaget visar dessa fynd tydligt på den fysiologiska betydelsen av den nyligen upptäckta kemiska syntesvägen för NO från nitrit. NO kan ha viktiga skyddande effekter i magsäcken genom att stimulera blodflödet i slemhinnan, öka slemproduktionen och döda nedsvälta bakterier. Svårt sjuka patienter har extremt låga NO-halter i magsäcken, därför att de inte kan svälja sin saliv. Dessa patienter har hög risk för stressutlösta magsår, och deras magsäckar koloniserar snabbt av bakterier, som kan leda till allvarliga infektioner inklusive lungin-



Illustration: Helena Lundberg

Svårt sjuka patienter kan inte svälja saliv och har därför extremt låga halter av NO i magsäcken. Detta kan leda till allvarliga infektioner.

flammation. Kommande studier får utvisa om normaliserade NO-nivåer, genom den enkla metod som beskrivits här, kommer att kunna minska dessa komplikationer. Vid ischemi och metabols stress kan nitrit i vävnaderna reduceras till NO i kärvidgande koncentrationer. Vi tror att ett kontinuerligt intag av nitratrik föda, t ex grönsaker, kan bidra till att bibehålla adekvata vävnadsnivåer av nitrit och NO, även om den endogena enzymatiska produktionen är störd. Om detta är sant skulle det påverka vår syn på samspillet mellan födan och vår normala bakterieflora för regleringen av normala fysiologiska processer och förebyggande av hjärt-kärlsjukdom.

Håkan Björne

leg läkare, anestesi och intensivvårdskliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Avhandling. Björne H. The nitrite ion: its role in vasoregulation and host defenses. Stockholm: Karolinska institutet; 2005.

Icke-invasiv ventilation bra vid kardiovaskulärt lungödem

I en metaanalys publicerad i JAMA har icke-invasiv ventilation vid kardiogent lungödem utvärderats. 15 randomiserade studier ingick i analysen, och man jämförde såväl CPAP (continuous positive airway pressure som NIPSV (noninvasive pressure support ventilation) med syrgasbehandling. Separat analyserades även de sex studier där man jämfört CPAP med NIPSV.

Även om en rad invändningar finns mot metaanalysen är budskapet klart: Icke-invasiv ventilation minskar mortaliteten med ca 45 procent (signifikant enbart för CPAP) och minskar signifi-

kant behovet av intubation med drygt 55 procent. Det bör betonas att de två metoderna inte är likvärdiga. CPAP är indicerad vid främst hypoxi utan större förväntad effekt på koldioxidutvädringen, medan NIPSV även har aktiv inandningshjälp förutom positivt slutexpiratoriskt tryck, som vid CPAP. Med NIPSV kan man då även förvänta sig en minskning av koldioxidhalten i blodet.

I jämförelsen mellan CPAP och NIPSV sågs dock inga signifikanta skillnader avseende mortalitet eller intubationsbehov, om än en tendens som talade för NIPSV avseende intubationsbehov. I

Sverige används CPAP på många hjärt- och medicinska intagningsavdelningar, medan NIPSV kräver en ventilator, vilket i praktiken begränsar metoden till intensivvårdsavdelningar. Sammanfattningsvis konkluderar författarna att icke-invasiv ventilation bör användas rutinmässigt vid kardiogent lungödem.

Hans Blomqvist

docent, anestesi och intensivvård, S:t Görans sjukhus, Stockholm

Masip J, et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. JAMA. 2005;294:3124-30.

Missbruk och beroende bland läkare – finns det?

Visst finns det, missbruk och beroende bland läkare, precis som det finns hos jurister, präster, journalister, skådespelare, kvinnor och män, vad vet jag. Men är det särskilt vanligt, hur visar det sig och vilka konsekvenser kan det få? Temat har nyligen berörts i en artikel från Seattle i JAMA av Domino och medarbetare. Studien grundar sig på 292 personer med beroendeproblem, verksamma inom hälso- och sjukvård, varav 239 var läkare. De deltog i »Washington Physicians Health Program« under en ettårsperiod. Uppföljningsperioden var två år. Materialet är omsorgsfullt statistiskt bearbetat.

Många specialiteter var representerade bland läkarpatienterna – anesthesiologi, akutmedicin, allmänmedicin, internmedicin, kirurgi, obstetrik/gynekologi, pediatrik, psykiatri, radiologi m fl. Allmänmedicin och internmedicin hade i detta material överrepresentation – men det säger föga, om man inte vet deras andel i hela gruppen. De missbruksmedel som förekom var främst alkohol, opioider, fentanyl, bensodiazepiner och kokain.

Eftersom missbruk och beroende hänger samman med såväl människan, medlet som miljön gjorde man en seriös psykiatrisk undersökning med användande av DSM-IV-kategorier. Komorbiditet undersöktes, så att förutom beroendediagnos påvisades annan störning i 37 procent, varav axel I-störningar i 100 fall, axel II i fem fall och båda i två fall.

25 procent hade minst ett återfall. Man anser att prognosen är dålig om ett enda återfall förekommit. 61 procent återvände dock med framgång till att praktisera i sitt yrke. Man betonade särskilt den allvarliga situationen hos anesthesiologer med deras tillgång till potentia beroendeframkallande medel, där endast fem av 22 som missbrukat fentanyl (Leptanal) kunde återvända utan återfall!

Som bakgrundsdata nämns att prevalensen av beroende i DSMs mening hos läkare i olika material har uppskattats till 10–15 procent, ungefär som i normalbefolkningen. När man studerar detta kunskapsområde slås man av hur litet vi egentligen vet i olika länder och hur mycket man mörkar – men utveckling sker. När jag (UR) 1996 fick föreläsa om temat vid Semmelweis-universitetet i Budapest påpekade vårdprofessorn att hon »inte trodde att någon förut samlat hade vågat ta upp ämnet i Ungern«, och vid ett möte med World Medical Associa-

tion i Hamburg 1997 startades givande kontakter inom ämnet med Royal College of Physicians. I Barcelona, liksom i flera stater i USA, har man initierat ett ambitiöst särskilt behandlingsprogram.

Eftersom man vet att uttalat drickande eller annat drogmissbruk ofta börjar tidigt har en studie av Karolinska institutets medicinstudenter utförts [Borschos B, et al. Läkartidningen. 1999;96:3253-8]. 12 procent av männen ansågs vara i riskzonen. Fem artiklar i Läkartidningen 1995 har belyst vanor hos färdiga läkare, kamraters och fackets inverkan, behandlingsmöjligheter, arbetsgivarens ansvar respektive lagstiftning och aktuella författningar. Ingen har visat att alkohol är »nyttigt« för någon under 40 års ålder [Svenska Läkaresällskapet, et al. Alkohol och hälsa 2005]. Vi som varit kliniskt verksamma har erfarit att det som börjat med »vinprovning« ibland kan få ödesdigra konsekvenser. Zaitzewsky [Accent. 2002;10:5-13] har initierat sammanfattat den svenska situationen.

De ca 40 läkare med missbruk eller beroende som jag haft kontakt med har haft vitt skiftande bilder, alltifrån behov av enkel rådgivning till fleråriga behandlingskontakter och fara för legitimationen. Det är en stor glädje för båda parter när en läkare som delegitimerats efter minst tre års intensiv övervakning med samtal, kontroll av frihet från alkohol och andra droger och med kontroll av kemiska markörer kunnat få tillbaka sin legitimation. Inom Sveriges läkarförbund har man numera tagit problemen på allvar. Särskilt Inger Löfvander arbetar där med frågorna, också inom ramen för kollegialt nätverk. Socialstyrelsens tillsynsenheter tar upp frågor då patienters hälsa och säkerhet kan vara i fara [Forsberg B, et al. Socialstyrelsen. 2004-107-15].

Sammantaget stämmer resultaten från Seattle mycket väl med de svenska, men eftersom materialen i alla internationella studier på området är rätt små och man svårigen kan utföra kontrollerade behandlingsstudier kvarstår många frågetecken om vad som är evidensbaserat i fråga om såväl kartläggning som behandlingsresultat.

Ulf Rydberg

professor, sektionen för psykiatri, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Domino KB, et al. Risk factors for relapse in health care professionals with substance use disorders. JAMA. 2005;293:1453-60; 1513-5.

P11 intressant länk mellan serotonin och depression

Depressiva tillstånd behandlas ofta med läkemedel som höjer nivåerna av serotonin. Det är dock fortfarande oklart vilka av de 15 serotoninreceptorerna som förmedlar de terapeutiska effekterna av antidepressiva läkemedel och vilka som orsakar biverkningar.

Det finns evidens för att 5-HT_{1A}- och 5-HT_{1B}-receptorer medierar vissa terapeutiska effekter. I en förutsättningslös, jästbaserad screen fann jag att en intracellulär domän av 5-HT_{1B}-receptorn interagerar med det relativt okarakteriserade proteinet p11. p11 visade sig öka antalet 5-HT_{1B}-receptorer i cellmembranet. I hjärnvävnad från en djurmodell av depression och i post mortem-hjärnvävnad från unipolärt deprimerade patienter var nivåerna av p11 sänkta. Omvänt var nivåerna av p11 uppreglerade i gnagare som fått antidepressiv behandling. Möss vars p11-gen är utslagen svarade sämre på stimulering av 5-HT_{1B}-receptorer och antidepressiv behandling.

Sammantaget visar dessa resultat att nivåerna av p11 reglerar vissa funktioner av serotoninssystemet och att p11 kan vara involverat i patofysiologin till underliggande depressiva tillstånd. Eftersom läkemedel som höjer nivåerna av serotonin används vid flera sjukdomstillstånd utöver depression, såsom ångest och tvångssyndrom, så bör rollen för p11 undersökas även vid dessa tillstånd.

Framtida studier kommer också att klarlägga om det finns detekterbara nivåer av p11 i likvor eller polymorfismer i p11-genen som korrelerar med neuropsykiatriska sjukdomar. Dessa studier kommer att ytterligare belysa huruvida förändringar i p11 kan påverka vår benägenhet att utveckla neuropsykiatriska sjukdomar.

Per Svenningsson

med dr, institutionen för fysiologi och farmakologi, Karolinska institutet, Solna

Svenningsson P, et al. Alterations in 5-HT_{1B} receptor function by p11 in depression-like states. Science. 2006;311:77-80.

»... att nivåerna av p11 reglerar vissa funktioner av serotonin-systemet och att p11 kan vara involverat i patofysiologin till underliggande depressiva tillstånd.«

PUVA-behandling av mycosis fungoides i tidigt stadium ger komplett remission

Mycosis fungoides är ett T-cellslymfom med debutsymtom i huden. Neoplastiska lymfocyter söker sig i grupper till epidermis (epidermotropism) och bildar där mikroabscesser. I tidiga stadier yttrar sig sjukdomen som eksematösa plack på nedre delen av buken och glutealt. Sjukdomen progredierar under många år och sprider sig till andra delar av huden.

Infiltrat och tumörer uppkommer. Så småningom förstoras lymfkörtlarna. Även lever, lungor och mjälte infiltreras av atypiska lymfocyter. Diagnosen ställs genom klinik, histologi, immunhistokemi och undersökning av monoklonalitet i lymfocytbeståndet (T-cellsreceptorrearrangemang, PCR). I slutet av livet genomgår sjukdomen en förändring. Cirkulerande lymfocyter söker sig i allt mindre grad till epidermis och återfinns i stället i dermis och i cirkulationen. Cellerna varierar i storlek och form (anaplastiskt lymfom) och T-cellsmarkörerna försvinner. Sjukdomen blir allt svårare att behandla med dermatologiska metoder. Effektiva cytostatika finns inte. Patienten dör inom ett par månader.

En nyligen publicerad långtidsuppföljning från Northwestern University i Chicago visar att PUVA-behandling (psoralen plus UVA) vid tidig mycosis fungoides ger mångåriga sjukdomsfria intervall.

PUVA-behandling av patienter med mycosis fungoides startades 1977 vid hudkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg. Jag har följt dessa pati-



Tidigt eksematöst stadium.



Infiltrat.



Infiltrat och tumör. Skuldra.

enter sedan starten och kan bekräfta att PUVA-behandling i tidigt stadium leder till komplett remission under många år. Behandling utförs två gånger per vecka under fyra månader. Kortare behandlingstider resulterar i recidiv. Hela kroppen ljusbehandlas, då neoplastiska lymfocyter finns även i symtomfri hud. Sjukdomsbilden har helt förändrats sedan denna terapi infördes. Sena lymfomstadier är idag en raritet hos oss.

En av mina patienter med mycosis fungoides PUVA-behandlades framgångsrikt, men efter 13 år uppkom ett recidiv i form av en eksematös fläck på ena underbenet. Behandlingen upprepades, med komplett remission som följd. Sju år efter denna sista behandling försämrades patienten hastigt – med infiltrat och tumörer i hud och lymfkörtelförstoring. Han avled tre månader senare 87 år gammal.

Jag kan teoretiskt tänka mig att en liten, terapiresistent lymfocytklon kan ligga vilande under många år för att i hög ålder och med försämrat immunläge åter kraftfullt expandera. En remissionsperiod på över tio år behöver således inte innebära läkning.

Gösta Roupe

professor, hudkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Querfeld C, et al. Long-term follow-up of patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UV-A monotherapy. Arch Dermatol. 2005;141:305-11.

Mäns typ 2-diabetes bättre kontrollerad än kvinnors

I en studie som publicerats i Scandinavian Journal of Primary Health Care undersöktes om det finns könsskillnader vid behandlingen av typ 2-diabetes i svensk primärvård. Därvid registrerades bl a HbA_{1c}, blodtryck, lipidvärden, kardiovaskulära riskfaktorer samt behandling för 5 082 män och 4 293 kvinnor med typ 2-diabetes vid de 229 vårdcentraler som deltog i studien under 1998–2001. Varje distriktsläkare ombads att inhämta denna information för 20–30 konsekutiva patienter.

Inga skillnader i behandlingen med perorala antidiabetika, insulin eller lipidsänkare kunde påvisas mellan könen, men vissa skillnader noterades för upp-

nådda behandlingsmål. Kvinnor i allmänhet hade högre total- och HDL-kolesterol, varav kvinnor i åldern 60–75 år även hade högre LDL-kolesterol än män. Män hade oftare anamnes på ischemisk hjärtsjukdom och mikroalbuminuri och behandlades oftare med ACE-hämmare.

Män över 60 år uppnådde oftare behandlingsmålen för HbA_{1c} och blodtryck än jämnåriga kvinnor. Sammanlagt 44 respektive 40 procent av män och kvinnor i åldern 60–75 år uppnådde blodtryck <140/85 mm Hg, och 59 procent av männen och 54 procent av kvinnorna nådde HbA_{1c} <6,5 procent (P<0,01).

En av studiens svagheter kan vara att urvalet av deltagande läkare och patien-

ter inte varit slumpmässigt och att uppgift om rökvanor saknas. Datainsamlingen har skett i efterhand, varför vissa uppgifter saknas för flera patienter.

Sammanfattat visar studien att äldre män med diabetes har en mer fördelaktig riskfaktorkontroll än motsvarande kvinnor. Bättre kliniska metoder behövs för att förbättra riskfaktorkontrollen, särskilt för vissa kvinnor med diabetes.

Holger Theobald

distriktsläkare, Centrum för allmänmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Nilsson PM, et al. Gender differences in risk factor control and treatment profile in diabetes. Scand J Prim Health Care. 2004;22:27-31.