

Glukosamin hjälper inte mot smärta vid knäartros

Knäledsartros är en vanlig ledsjukdom, som ger symtom i form av smärta, stelhet och minskad rörlighet. Röntgenologiska fynd, som dock uppträder sent i förloppet, är reducerad ledspringa, subkondral skleros och osteofyter. Patientens symtom kan således uppträda innan röntgenfynd är synliga, vilket försvarar tidig diagnos. Artros karakteriseras patofysiologiskt av dynamiska förändringar av både nedbrytning och nybildning av ledens vävnader. Vid detta tillstånd, vars utlösande faktorer är mångfasetterade, spelar processer som styrs av cellerna i vävnaden, inklusive sådana som inbegriper cytokin- och tillväxtfaktormediering, en central roll. Detta ger hopp om framtida bromsande behandling, men dagens farmakoterapi är i huvudsak symptomatisk och begränsat effektiv. Detta har gjort att alternativa behandlingar med bristfällig dokumentation fått en betydande plats i behandlingen av smärta vid knäartros. Ett exempel är peroral tillförsel av glukosamin.

Glukosamin fanns tidigare som kosttillsägg, men sedan 2002 har flera produkter innehållande glukosamin registrerats som läkemedel, trots avsaknad av vetenskapligt stöd, på indikation symptomlindring vid lätt-måttlig artros. Om hittills tillgängliga studier och metaanalyser kan sägas att studier med industristöd, främst från en firma vars preparation inte är tillgänglig i Sverige, visat modest förbättring av smärta, medan industriberoende studier i huvudsak inte kunnat verifiera detta. En rad studier har kritiserats på grund av felaktigheter i studieupplägg, och bristfällig blindning och publikationsbias är även sannolika.

Resultaten av en studie finansierad av National Institutes of Health i USA, som nu publicerats i *New England Journal of Medicine*, har därför emotsetts med stort intresse. I denna jämfördes den smärtlindrande effekten av glukosaminhydroklorid, kondroitinsulfat, kombinationen av dessa, celecoxib och placebo vid symptomgivande, röntgenverifierad knäartros hos 1 583 patienter, varav 64 procent var kvinnor. Studien var av multicenterkaraktär och dubbelblind. Resultaten analyserades enligt intention to treat-principen. Primär effektvariabel var 20-procentig förbättring av knäsmärta mätt med den s k WOMAC-

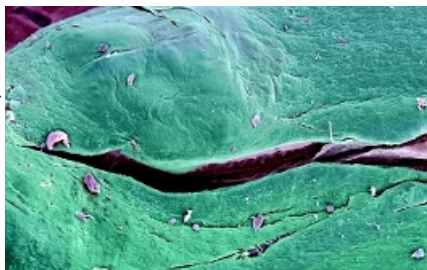


Foto: Science Photo Library

Nedbrytning av brosk vid artros.

smärtskalan efter 24 veckors behandling. För patienter som bortföll, ca 20 procent i varje behandlingsgrupp, användes sista tillgängliga observation för utvärdering. Sammanfattningsvis fann man att glukosaminhydroklorid och kondroitinsulfat ensamt eller i kombination inte var bättre än placebo vad avser den primära effektvariabeln. Celecoxib-behandlade patienter förbättrades signifikant, dock endast ca 10 procent mer än placebobehandlade patienter. En rad sekundära effektvariabler visade inte heller positiva effekter av glukosamin gentemot placebo.

Studien synes välgjord, men en svaghet är den stora placeboeffekten, 60 procent vid 24 veckor, vilket är väsentligt mer än vad man kalkylerat med. Det bör också observeras att man använde glukosaminhydroklorid som kontrollerats av FDA och inte någon preparation som är kommersiellt tillgänglig. Det bör dock påpekas att grunden för att välja endera av hydrokloriden eller sulfatet av glukosamin är bräcklig, eftersom substansen spjälkas i mag-tarmkanalen.

Slutligen bör nämnas att i studien har även utvärdering av röntgenförändringar gjorts, men resultaten är ännu inte tillgängliga. Två tidigare studier som angetts visa minskad progress av ledskada under glukosaminbehandling har ifrågasatts med avseende på använd röntgenmetod. Den refererade studien understryker att det i dagsläget finns otillräcklig dokumentation för att ordinera glukosamin som symptomatiskt eller strukturmodifierande medel vid artros.

Tore Saxne
professor, reumatologikliniken,
Universitetssjukhuset i Lund

Clegg DO, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006;354(8):795-808.

Sidorök giftigare än huvudrök

Vi vet nu att rökare inte bara äventyrar sin egen hälsa utan också utsätter sin omgivning för risker. Passiv rökning är associerad med sjukdomar som astma, lungcancer, plötslig spädbarnsdöd och hjärt-kärlsjukdomar. Schick och Glantz har nyligen presenterat en undersökning som klargör varför passiv rökning är så hälsovadlig. Källan till deras data är nästan lika spännande som resultaten. De kommer nämligen från tidigare hemlighållna studier från tobaksindustrin.

Författarna har gått igenom 28 publicerade undersökningar genomförda av Philip Morris. Dessa är nu offentliga efter beslut i amerikansk domstol. I undersökningarna jämförs effekten av sidorök (cigarrettrök som når omgivningen) och huvudrök (den som rökaren andas in) i olika experimentella studier. Exempel på studier som redovisas är en undersökning där råttor utsattes för exponering för sidorök, huvudrök och placebo. Efter 21 dagar var 57 procent av de sidoröksexponerade råttorna döda jämfört med 5 procent bland de huvudröksexponerade. Andra undersökningar visar ökad tendens till tumörutveckling hos sidoröksexponerade möss jämfört med de möss som exponerats för huvudrök. Författarna drar slutsatsen att sidorök är fyra gånger så toxiskt som huvudrök.

Det är känt sedan tidigare att sidorök innehåller fler partiklar och toxiska ämnen per volymenhet än huvudrök. Det beror på att cigaretten brinner sämre mellan puffarna, vilket gör att temperaturen och förbränningen minskar. Författarna kan nu visa konsekvenser av detta i djurmodeller.

Intressantast är kanske att detta är kunskap som redan fanns hos tobaksindustrin men som aldrig offentliggjordes. Fortsatt grävande bland de 40 miljoner sidor av dokument från tobaksindustrin som nu finns tillgängliga via en webbsida hos University of California kan avslöja många nya tobakshemligheter.

Christer Janson

överläkare, lung- och allergikliniken,
Akademiska sjukhuset, Uppsala

Schick S, et al. Philip Morris toxicological experiments with fresh sidestream smoke: more toxic than mainstream smoke. *Tobacco Control*. 2005;14:396-404.



Fler tobakshemligheter finns på www.legacy.library.ucsf.edu

Foto: Science Photo Library

Infliximab indicerat även vid ulcerös kolit



Behandling med biologiska preparat vid inflammatoriska sjukdomar har under senare år väckt stort intresse.

Inom gastroenterologin har fokus i första hand riktats mot Crohns sjukdom, där infliximab, en chimerisk antikropp mot TNF- α , sedan ett antal år ingår i behandlingsarsenalen. Farmakologisk behandling vid ulcerös kolit har hittills baserats på sulfasalazin/5-aminosalicylater (5-ASA), kortikosteroider och tiopuriner. Internationellt används även ciklosporin. Betydelsen av TNF- α vid ulcerös kolit har däremot ifrågasatts, och de initiala terapistudierna gav motstridiga resultat. I New England Journal of Medicine publicerade Rutgeerts och medarbetare resultatet av två dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier, »Active Ulcerative Colitis Trials 1 and 2« (ACT 1 och 2).

I vardera studien inkluderades 364 patienter med måttlig till svår ulcerös kolit trots kortikosteroidbehandling med/utan samtidig tiopurinbehandling i ACT 1 och med/utan samtidig tiopurin- eller 5-ASA-behandling i ACT 2. Även patienter som tidigare inte svarat på eller uppvisat intolerans mot något av ovan nämnda preparat kunde inkluderas utan att de hade någon pågående behandling.

Patienterna randomiserades (1:1:1) till intravenös infusion med infliximab 5 mg/kg kroppsvikt, infliximab 10 mg/kg kroppsvikt eller placebo vid vecka 0, 2 och 6 samt därefter var åttonde vecka till och med vecka 22 i ACT 2 och vecka 46 i ACT 1. Patienterna följdes till och med vecka 30 i ACT 2 respektive vecka 54 i ACT 1. Dosen av eventuell annan samti-

dig medicin hölls konstant, undantaget dosen av eventuella kortikosteroider, som minskades från vecka 8 utifrån ett standardiserat schema.

»**Mayo score**« – ett summationsindex av avföringsfrekvens, blod vid defekation, endoskopisk bild och läkarens uppfattning av patientens hälsotillstånd – användes som värderingsparameter. Klinisk respons definierades som en minskning av Mayo score ≥ 3 och ≥ 30 procent jämfört med utgångsvärdet och samtidig minskning av Mayo rectal bleeding subscore ≥ 1 , alternativt ett absolut värde på ≤ 1 i sistnämnda. Klinisk remission definierades som Mayo score ≤ 2 och där ingen av delpoängen översteg 1. Läkning av tarmslemhinnan definierades som Mayo endoscopy subscore ≤ 1 . Primärt effektmått var klinisk respons vid vecka 8. Sekundära effektmått utgjordes av klinisk respons/remission utan samtidig kortikosteroidbehandling, klinisk remission med samtidig läkning av tarmslemhinnan liksom klinisk respons hos patienter som tidigare varit steroidrefraktära.

Primärt effektmått, klinisk respons vid vecka 8, uppnåddes i ACT 1 hos 69 procent av patienterna som erhöll infliximab 5 mg/kg, hos 61 procent som erhöll infliximab 10 mg/kg och hos 37 procent i placebogruppen ($P < 0,001$). I ACT 2 var motsvarande resultat 64, 69 och 29 procent. Klinisk remission med avslutad kortikosteroidbehandling vid vecka 30 och i ACT 1 vid vecka 54 uppnåddes hos i genomsnitt drygt 20 procent av dem som erhöll aktiv behandling, jämfört med mindre än 8 procent i placebogruppen.

Läkning av tarmslemhinnan uppnåddes generellt sett dubbelt så ofta hos dem

som erhöll aktiv behandling som hos placebogruppen. Författarna konkluderar att infliximab är en effektiv strategi för att uppnå klinisk respons och remission hos patienter med måttlig till svår ulcerös kolit trots konventionell behandling.

Studierna utgör tillsammans med den i fjol publicerade svenska studien på »rescue«-behandling med infliximab [Gastroenterology. 2005;128:1805-11] grunden för behandling med preparatet vid ulcerös kolit; detta trots att resultaten av alla sekundära effektmått i ACT-studierna inte inkluderats i publikationerna. Vid evaluering av resultaten bör det även noteras att »läkt tarmslemhinna« definierats som Mayo endoscopy subscore ≤ 1 , vilket innebär att patienten fortfarande kan ha lindrig sjukdomsaktivitet vid endoskopi.

Patientmaterialet i ACT 1 och 2 är heterogent, och utmaningen i dagsläget är att klarlägga vilka patienter som bör behandlas med preparatet. En möjlig grupp är patienter med aktiv sjukdom, behandlingsrefraktära alternativt intoleranta mot tiopuriner och metotrexat, med reservation för det magra vetenskapliga stödet i sistnämnda fall. Därtill måste frågan hur länge en behandling skall fortgå ställas mot dess kostnader och eventuella risker. Givetvis bör alltid kirurgi också beaktas som alternativ vid behandling av den enskilde patienten.

Jonas Halfvarson

specialistläkare, sektionen för gastroenterologi, Universitetssjukhuset i Örebro

Rutgeerts P, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2005;353(23):2462-76.

Ökat ecstasy-missbruk bland ångestfyllda

Individer som använder drogen ecstasy (MDMA, 3,4-metylendioximetamfetamin) har i ökad utsträckning lidit av depression och ångest som barn eller i tonåren. Det visar en studie från Nederländerna som presenteras i BMJ. Forskarna intervjuade närmare 2 500 slumpvis utvalda holländska barn och ungdomar i åldrarna 4–17 år samt deras föräldrar.

Intervjuerna genomfördes 1983, innan ecstasy började användas i Nederländerna. Såväl barn som föräldrar frågades ut om barnen led av psykiska problem som depression eller ångest. En uppföljning genomfördes 1997, alltså 14 år senare, i form av en intervju, där de då vuxna indi-

Ångest och psykos – både skäl till och följd av ecstasy-missbruk.



Foto: Science Photo Library

viderna bl a fick svara på frågor kring droganvändning. Det visade sig att individer som i unga år led av ångest och depression hade ökad benägenhet att missbruka ecstasy som vuxna. Forskarna konstaterar att barn med ångest och depressiva besvär är en utsatt grupp som löper ökad

risk att börja missbruka ecstasy. De spekulerar över om det är drogens effekt av upplevd eufori, avslappning och närhet till andra människor som gör den särskilt attraktiv för just individer som lider av ångest och depressiva besvär.

Det är sedan tidigare väl känt att användning av ecstasy i sig leder till ökad risk att drabbas av såväl ångest och depression som psykos.

Anders Hansen

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

BMJ. Epub 2006 Feb 24.

Kvinnor som opereras för bråck utsätts för onödiga risker

Ljumsnbräckoperationen är den vanligaste operationen inom allmänkirurgin, med ca 20 000 operationer per år i Sverige. De tre typerna av bråck man skiljer på är direkta och indirekta ljumsnbräck samt femorala bråck. Skillnader i kvinnlig och manlig anatomi predisponerar för utveckling av olika bräcktyper. Direkta bråck är hos kvinnor extremt ovanliga, medan femorala bråck är klart överrepresenterade. Trots att nästan var tionde bräckoperation utförs på en kvinna finns i litteraturen knappt någon information om operationstekniker, risker eller komplikationer gällande kvinnor.

I det svenska bräckregistret (Swedish Hernia Register, SHR) registreras majoriteten av alla bräckoperationer som utförs i Sverige [1]. Vi analyserade data från mer än 90 000 registrerade operationer under perioden 1992–2003, inkluderande 6 895 kvinnor och 83 753 män [2].

Våra resultat visar att kvinnor har dels högre risk än män att utveckla recidiverande femoralbräck, dels ökad incidens av akuta operationer med påföljande högre frekvens av tarmresektioner och postoperativa komplikationer samt ökad mortalitet (se Fakta).

I SHR rapporteras andelen direkta bråck hos kvinnor vid akuta och elektiva operationer till 22,4 respektive 16,5 procent, vilket är en klar ökning jämfört med tidigare studier [3]. Direkta bråck hos kvinnor medförde den största risken för

.....
»Det är högst anmärkningsvärt att man idag, trots att sjukvården skall vara evidensbaserad, på kvinnor tillämpar operationstekniker utprovade och standardiserade för män.«

reoperation. Vid recidivoperationerna upptäcktes femoralbräck hos 41,6 procent av kvinnorna som vid primäroperationen bedömdes ha ett direkt eller indirekt ljumsnbräck, medan motsvarande siffra hos män var 4,6 procent. En studie från det danska bräckregistret visar liknande resultat [4]. Detta gör att man bör ifrågasätta om den primära diagnosen verkligen var korrekt. Siffrorna kan förklaras med att de femorala »recidiven« egentligen är bräck som redan förelåg men – genom feldiagnos – missades vid primäroperationen.

På grund av anatomiska skillnader mellan könen är det diskutabelt om en Lichtenstein-plastik är möjlig att utföra i en kvinnlig ljumske. Ett preperitonealt tillvägagångssätt bör övervägas om bräcktypen är osäker vid preoperativ bedömning, eftersom man då under operationen kan inspektera de tre bräckportarna. Femoralbräckens höga inklämningrisk tillsammans med risken för tarmresektion och den signifikant ökade mortaliteten understryker vikten av en korrekt primärdiagnos. I en studie på över 36 000 bräckoperationer ses en nämnvärd mortalitet vid femoralbräck enbart hos kvinnor [5].

Det saknas idag tillräcklig kunskap bland allmänkirurger om ljumsnbräckproblematiken hos kvinnor, och det verkar som om användandet av tekniker utvecklade för ljumsnbräck hos män utsätter kvinnor för onödiga risker. Resultatet kan förbättras genom att man definierar den sanna incidensen av femoralbräck hos kvinnor, förbättrar den intraoperativa detektionen av femoralbräck, ökar kunskapen om kvinnlig anatomi och där efter väljer den mest lämpliga operationstekniken.

Det är högst anmärkningsvärt att man idag, trots att sjukvården skall vara evi-

■ FAKTA – kvinnor och bräckoperation

Av kvinnor opererades 16,9 procent akut, av män 5,0 procent. Mortaliteten i båda grupperna ökade då ca 30 gånger.

Av akuta operationer utgör femoralbräck 52,6 procent hos kvinnor och 6,5 procent hos män.

Tarmresektion vid akuta operationer utfördes hos 16,6 respektive 5,6 procent, vilket medförde en ca 100 gånger ökad mortalitet.

Vid reoperation av recidiv upptäcktes ett femoralbräck hos 41,6 procent av de kvinnor som vid primäroperationen bedömdes ha ett direkt eller indirekt bräck. Motsvarande siffra hos män är 4,6 procent.

Andelen direkta bräck hos kvinnor var vid elektiva och akuta operationer 22,4 respektive 16,5 procent. Direkta bräck hos kvinnor medförde den högsta frekvensen av reoperationer.

Cirka 20 procent av kvinnorna opererades enligt Lichtenstein.

Kvinnor har en signifikant högre reoperationsfrekvens för recidiv än män.

Laparoskopiska bräckoperationer innebär hos kvinnor den lägsta risken för reoperation.

densbaserad, på kvinnor tillämpar operationstekniker utprovade och standardiserade för män.

Angelica Koch

med stud termin 9

Anders Kald

docent; båda vid kirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping

1. Nilsson E, et al. Assessing the quality of hernia repair. In: Fitzgibbons R, Greenburg A, editors. Hernia. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 567-73.

2. Koch A, et al. Prospective evaluation of 6895 groin hernia repairs in women. Br J Surg. 2005;92 (12): 1553-8.

3. Kingsnorth AN, et al. Anterior open repair of inguinal hernia in adults. In: Kingsnorth AN, Leblanc KA, editors. Management of abdominal hernias. 3rd ed. London: Arnold; 2003. p. 189.

4. Bay-Nielsen M, et al. Inguinal herniorrhaphy in women. Hernia. 2005;25:1-4.

5. Heydorn WH, et al. A five-year U.S. Army experience with 36,250 abdominal hernia repairs. Am Surg. 1990;56(10):596-600.

Det finns fler än 29 000 artiklar i Läkartidningens artikelarkiv.

Som medlem i Sveriges läkarförbund når du arkivet via www.lakartidningen.se

Utmanande saklig

Läkartidningen