

# Läkemedel mot alkoholberoende har effekt och kan användas i primärvården

Alkoholberoende är ett av vårt samhälles allra kostsammaste hälsoproblem men kan i hög grad påverkas genom prevention och behandling. Två läkemedel har effekt mot återfall vid alkoholberoende: akamprosot och naltrexon [1, 2]. Till detta kommer disulfiram, som dock har något lägre grad av evidens, och olika typer av psykosocial behandling, t ex kognitiv beteendeterapi (KBT).

Eftersom allmänläkare kommer i kontakt med ett stort antal individer med alkoholproblem är det viktigt att utvärdera effekten av läkemedelsbehandling i primärvården. Naltrexon är en opiatantagonist som motverkar obalans i hjärnans endorfinsystem. Akamprosot är en NMDA-antagonist, som påverkar det glutamaterga systemet, vilket uppregleras vid kroniskt alkoholintag.

**En amerikansk studie**, COMBINE, har utvärderat effekten av akamprosot, naltrexon och KBT ensamt eller i kombinationer hos 1 383 patienter [3]. Effekten av flera läkemedel i kombination, och tillägg av KBT, undersöktes.

En intressant förutsättning var att samtliga patienter fick medicinsk rådgivning (»medical management») hos sjuksköterska eller läkare vid nio tillfällen under de 16 veckor som studien pågick, därtill akamprosot (3 g) eller naltrexon (100 mg), eller båda, alternativt placebo. En grupp fick KBT plus medicinsk rådgivning, och en fick enbart KBT.

Medicinsk rådgivning innebar en kartläggning av alkoholproblemets omfattning vid första besöket, råd om avhållsamhet, information om läkemedlet och uppmuntran att delta i självhjälpgrupp-

per (typ AA). Utfallsmått var andel dagar utan alkoholkonsumtion och antal dagar till första drink.

**Resultaten visade** att naltrexon var bättre än placebo, att KBT eller akamprosot inte förstärkte denna effekt ytterligare och att KBT enbart (utan »medical management») hade sämst effekt (även sämre än enbart medicinsk rådgivning och placebo). I denna studie hade akamprosot inte någon signifikant effekt jämfört med placebo. Number needed to treat (NNT) var 6 för såväl naltrexon som KBT, förutsatt kombination med medicinsk rådgivning. Författarnas slutsats är att naltrexon kan ges inom primärvården och därmed göras tillgängligt för en större grupp med alkoholproblem.

**Detta är den hittills största läkemedelsstudien** vid alkoholberoende. Avsaknaden av effekt av akamprosot är intressant och kan bero på urvalet av patienter: I tidigare prövningar av akamprosot rekryterades deltagare vanligen efter flera veckors eftervård på alkoholvårdsavdelning, vilket tyder på en svårare sjukdomsbild. Här rekryterades deltagarna via annons, vilket kan ha medfört ett urval av individer med hög grad av motivation. Andelen med utbildning utöver high school var hög.

En annan faktor som kan ha betydelse

.....  
**»... att sådana läkemedel kan ges i primärvården, även då specialiserad psykoterapi inte finns att tillgå.«**

är att samtliga deltagare erhöll en ganska omfattande psykosocial behandling som kan ha resulterat i en takeffekt, där tillägg av läkemedel ger begränsad ytterligare effekt. Flera tidigare studier har visat att effekten av naltrexon ökar om läkemedlet kombineras med KBT. I denna studie gavs en högre naltrexondos än den som tidigare undersökts, vilket kan ha minskat nyttan av ytterligare samtalsbehandling.

Deltagarna fick mer psykosocial behandling än alkoholberoende patienter vanligen får i svensk primärvård, men omhändertagandet liknar det som erbjuds vid nyinställning av insulin vid diabetes, inledning av antiviral behandling vid HIV eller behandling av hjärtsvikt.

Sammanfattningsvis är effekten av akamprosot och naltrexon väldokumenterad sedan tidigare. Denna prövning är en bekräftelse på att läkemedel mot alkoholberoende har effekt och att sådana läkemedel kan ges i primärvården, även då specialiserad psykoterapi inte finns att tillgå.

**Johan Franck**

docent, universitetslektor i klinisk alkohol- och narkotikaforskning, institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet, Stockholm

1. Berglund M, et al. Behandling av alkohol- och narkotikaproblem. Stockholm: SBU; 2001. SBU-rapport 156.
2. Berglund M, et al. Treatment of alcohol abuse: an evidence-based review. Alcohol Clin Exp Res. 2003; 27:1645-56
3. Anton RF, et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence. The COMBINE study: a randomized controlled trial. JAMA. 2006;295:2003-17.

## Neurologi negligerat i Afrika

Neurologiska sjukdomar i afrikanska länder, särskilt de som ligger söder om Sahara, är ignorerade. Det skriver tidskriften Lancet Neurology.

Trots att 26 miljoner människor i regionen lever med HIV/aids, som kan leda till opportunistiska infektioner med neurologiska komplikationer, finns i princip inga neurologer att tillgå för de drabbade i dessa länder.

Lancet Neurology pekar på att antalet neurologer i de afrikanska länderna söder om Sahara sammantaget bara är 0,3 per miljon invånare. I elva särskilt utsatta länder finns det inte en enda specialist

i neurologi, enligt tidskriften, medan det i elva andra länder bara finns runt tio neurologer per land.

Det finns dock ljuspunkter, skriver Lancet Neurology och lyfter fram ett initiativ i Zambia, som är ett samarbete mellan organisationen World Federation of Neurology (WFN) och University of Zambia.

Initiativet bygger på att ge läkare och personal i primärvården i landet utbildning i neurologi. Bland annat föreläser amerikanska neurologer för den inhemska sjukvårdspersonalen för att förbättra deras kompetens inom fältet. Där-

till har en manual med grundläggande neurologi utvecklats för att informera sjukvårdspersonal som inte är läkare.

Tidskriften hoppas vidare på att Världshälsoorganisationen, WHO, ska lyfta fram fler sätt att förbättra situationen i en kommande rapport som WHO författat i samarbete med just WFN.

**Anders Hansen**

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

Lancet Neurol. 2006;5:637.

## Ny princip för behandling av jästsvampsinfektioner

En ny princip för behandling av invasiva jästsvampsinfektioner (orsakade av olika Candida-arter) består i tillförsel av en monoklonal antikropp (Mycograb), rikad mot cellväggsbeståndsdelen »heat shock protein 90« (hsp90), tillsammans med konventionell antifungal behandling med amfotericin B (amB) i liposomal beredning.

En dubbelblind studie utfördes för att avgöra om amfotericin B plus fem dagars behandling med Mycograb var överlägsen amfotericin B enbart vid kulturverifierad invasiv kandidos. Primär effektvariabel var kliniskt och mykologiskt svar dag 10. Fullständigt svar erhöles hos 48 procent (av 61 patienter) som fått amB enbart jämfört med 84 procent (av 56) i Mycograb-gruppen (P<0,001), kliniskt svar hos 52 procent mot 86 procent (P<0,001) och mykologiskt svar hos 54 procent mot 89 procent (P<0,001). Candida-orsakad mortalitet var 18 respekti-

ve 4 procent (P<0,025), riskkvot för kulturverifierad utläkning av infektionen var 2,3 (P<0,001). Biverkningarna var få.

Tillägg av Mycograb till lipidburet amfotericin B gav alltså signifikant förbättrat kliniskt och odlingsresultat vid behandling av invasiv kandidos och efterliknar värdförsvarets naturliga skyddande antikroppar som kan utvecklas vid fungemi. Mycograb kan förhindra eventuell resistensutveckling mot andra antifungala substanser och utgöra ett unikt och mycket effektivt tillskott i arsenalen av medel mot djup jästsvampsinfektion.

**Björn Petrini**

professor, klinisk mikrobiologi Karolinska Universitetslaboratoriet, Stockholm

Pahl J, et al. A randomized, blinded, multicenter trial of lipid-associated amphotericin B alone versus in combination with an antibody-based inhibitor of heat shock protein 90 in patients with invasive candidiasis. Clin Infect Dis. 2006;42: 1404-13.

## Lancet applåderar HIV-initiativ

Tidskriften Lancet ägnar ett helt nummer åt HIV/aids i samband med det globala HIV-möte som hölls i Toronto den 13-18 augusti.

Den prestigefyllda tidskriften lyfter fram att priset för antiviral behandling nu fallit till runt 1 000 kronor per patient och år, vilket möjliggör användning av de fram till nyligen så dyra preparaten i tredje världen. Tidskriften lyfter också fram den ökande roll inom finansiering av HIV-bekämpning som privata givare och donatorer nu spelar. Lancet applåderar särskilt ett initiativ av bl a den irländska rocksångaren Bono. Initiativet, vid namn Red, bygger på att få en mängd företag att skapa produkter med röd färg och skänka överskottet från dessa till HIV-, malaria- och tbc-bekämpning i



**Trendbrott i Lancets historia. För första gången är tidskriftens omslag i färg. Detta för att hylla initiativet »Red«.**

tredje världen. Hittills har företag som American Express, Armani och mobiltelefonföretaget Motorola skapat »Red-produkter« i form av röda kreditkort, röda klädkollektioner och röda mobiltelefoner. Projektet har hittills dragit in

## Amyloid $\beta$ -peptid markerar demens

Amyloid beta-peptider är centrala komponenter i de amyloida plack som orsakar Alzheimers sjukdom. Nu har forskare från Holland studerat olika typer av amyloid beta-peptider för att utröna deras respektive roll i sjukdomsutvecklingen. Man har studerat drygt 1 700 individer som betraktades som högriskindivider vad gäller att utveckla alzheimersdemens men som inte led av sjukdomen vid studiens början. Dessa fick lämna blodprov, varefter halterna av flera amyloid beta-peptider analyserades.

En uppföljning genomfördes efter närmare tio år, varvid en dryg fjärdedel, 392 personer, hade drabbats av demens. Det visade sig då att höga plasmakoncentrationer av amyloid beta-peptiden Abeta 1-40 resulterade i ökad risk att drabbas av demens, särskilt om de höga halterna kombinerades med låga halter av peptiden Abeta 1-42.

Forskarna konstaterar att mätning av halterna av amyloid beta-peptider i plasma kan vara en bra markör för att identifiera individer som löper ökad risk för alzheimers och som därmed skulle kunna vara betjänta av behandling i tidigt skede. Fler studier behövs dock för att utröna sambandet mer i detalj, konstaterar författarna vidare.

**Anders Hansen**

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

Lancet Neurol. 2006;5:655-60.

drygt 70 miljoner kronor, som alltså ska plöjas ned i sjukdomsbekämpning i fattiga länder. Lancet hyllar projektet genom att ha ett rött omslag på HIV-numret, vilket sker för första gången i den anrika tidskriftens 183-åriga historia.

**Anders Hansen**

AT-läkare, Stockholm

Lancet. 2006;368:423-552.

## Rökning bidrar kraftigt till för tidig död i utvecklingsländer

WHO bedömer i en färsk rapport att rökning är en kraftigt bidragande orsak till för tidig död i utvecklingsländer. 15 procent av de män som dör i utvecklingsländerna gör det i komplikationer relaterade till tobaksrökning. Motsvarande siffra för kvinnor är 9 procent. Rökning bidrar också kraftigt till skillnader i mortalitet bland olika socioekonomiska grupper. I en studie som presenteras i Lancet visar

forskare att hälften av mortalitetsskillnader inom olika socioekonomiska grupper kan tillskrivas effekterna av rökning. Resultatet står sig efter det att man rensat för andra riskfaktorer. Den i Lancet publicerade studien har tittat på mortalitetssiffror från England, Wales, Polen och Nordamerika. Det är välkänt att tobaksrökning i de flesta länder är vanligare bland svagare socioekonomiska grup-

per. Författarna konstaterar att politiker som vill utjämna skillnader i mortalitet mellan olika socioekonomiska grupper gör klokt i att fokusera kraftigt på att få ned rökningen i utsatta grupper.

**Anders Hansen**

AT-läkare, Stockholm

Lancet. 2006;368:341-2.

## Vaskulärt aktiva läkemedel till diabetiker ger antidiabetiska effekter

För att öka överlevnaden hos patienter med typ 2-diabetes har övertygande visats att det inte räcker att enbart sänka blodsockret.

Flera andra riskfaktorer måste angripas samtidigt, t ex hypertoni, albuminuri, dyslipidemi m m. Detta har medfört att polyfarmaci är vanligt hos välbehandlade diabetespatienter, dvs samtidig behandling med antidiabetika, statiner och ACE-hämmare eller A2-receptorantagonister. Läkemedlen är inte bara vaskulärt aktiva utan påverkar också glukosteransen positivt, men vi vet idag inte exakt hur detta går till.

Vi har injicerat dessa substanser intravenöst till levande råttor (icke-diabetiska) och därefter mätt förändringar i metabolism (glukos/insulin), hemodynamik (artärblodtryck och hjärtfrekvens) och organperfusion med en mikrosfärs-

metod. Härigenom har vi kunnat kartlägga blodflödet på organnivå, t ex helpankreas, endokrina pankreas (langerhanska öarna), njurar, binjurar osv.

**Resultaten visar att ACE-hämmaren kaptopril, A2-antagonisten irbesartan och lipidsänkaren pravastatin stimulerar det regionala blodflödet i pankreas och reglerar körtelns mikrocirkulation såtillvida att flödet omdirigeras selektivt till de langerhanska öarna, dvs en stimulering sker av de insulinproducerande  $\beta$ -cellerna in vivo.**

Omvänt åstadkommer fettsyran palmitat, vars serumkoncentration är förhöjd vid typ 2-diabetes, motsatta effekter, dvs en preferentiell minskning av blodflödet till de langerhanska öarna. Systemblodtryck och hjärtfrekvens påverkades inte av någondera substansen.

Våra data tyder på att vaskulärt aktiva läkemedel, som ofta ges till diabetiker, indirekt kan bidra till dessa substansers antidiabetiska effekt genom att selektivt öka blodflödet till de insulinproducerande  $\beta$ -cellerna.

Omvänt kan fria fettsyror bidra till ett minskat nutritivt blodflöde till de langerhanska öarna och därmed ytterligare aggravera diabetesläget genom att begränsa tillgången på det insulin som krävs för att motverka hyperglykemin.

**Åke Sjöholm**

professor, överläkare,  
medicinkliniken, Södersjukhuset,  
Stockholm

Huang Z, et al. Pancreatic islet blood flow is selectively enhanced by captopril, irbesartan and pravastatin, and suppressed by palmitate. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;346(1):26-32.

## Fetmaepidemi bland nyfödda i USA

Överviktiga mödrar föder i ökad utsträckning överviktiga barn. Det visar en studie som presenteras i tidskriften *Obesity*. Studien, som genomförts vid det prestigefyllda Harvard-universitetet i USA, bygger på data från drygt 120 000 barn som följts med löpande kontroller av längd och vikt från födelsen och fram till 6 års ålder.

Därtill har forskarna samlat in data om mödrarnas vikt vid förlossningen och hur mycket de gick upp i vikt under graviditeten. Resultaten visar bl a att mödrar som går upp kraftigt i vikt under graviditeten får barn som i ökad utsträckning föds överviktiga och förblir överviktiga i unga år.

I extrema fall, där modern gått upp mycket kraftigt i vikt under graviditeten,



Foto: Science Photo Library

**Amning tycks motverka övervikt. Utan amning skulle antalet feta barn i USA vara än större än nuvarande siffra, 10 procent av samtliga nyfödda barn.**

har forskarna noterat att barnen fötts med diabetes (»gestational diabetes«). Författarna konstaterar vidare att vad som brukar kallas fetmaepidemin i USA

även omfattar nyfödda. Antalet överviktiga nyfödda barn har under de senaste 20 åren gått upp med närmare 70 procent i USA, och hela 10 procent av alla nyfödda barn i landet faller nu inom kategorin överviktiga.

Författarna höjer ett varnande finger för att mödrar som går upp kraftigt i vikt under graviditeten kan predisponera sina barn till övervikt. Andelen barn som ammas har ökat under de senaste 20 åren, och forskarna tror att amningen kan ha en positiv inverkan på barnen och att antalet överviktiga barn skulle vara än högre om inte så många amrades.

**Anders Hansen**

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

*Obesity.* 2006;14:172-9 och *Nature.* doi:10.1038/

## Magnetkameraundersökning ger prognos vid för tidig födsel

Undersökning med magnetkamera (MR) är en bra prediktiv faktor för att avgöra om för tidigt födda barn har drabbats av bestående hjärnskador.

Detta visar en studie från Nya Zeeland som presenteras i tidskriften *New England Journal of Medicine*. Studien omfattar 167 för tidigt födda barn (före vecka 30). Vid MR-undersökningen i samband med födseln noterades om barnen hade förändringar i grå eller vit sub-

stans i hjärnan. Vid 2 års ålder visade det sig att en stor andel av de för tidigt födda barnen hade neurologiska men.

17 procent av barnen hade en försenad kognitiv utveckling, 10 procent var försenade i sin psykomotoriska utveckling, 11 procent hade försenad neurosensorisk utveckling och ytterligare 10 procent hade en CP-skada. Det visade sig att MR-verifierade förändringar i såväl vit som grå substans vid födseln korrelerade väl

med nämnda neurologiska skador, som alltså var bestående vid 2 års ålder. Forskarna konstaterar att magnetkameraundersökning bör ha en roll vid riskstratifiering hos för tidigt födda barn.

**Anders Hansen**

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

*N Engl J Med.* 2006;355:685-94.